

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE**

**BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3/2005

*Numărul este consacrat jubileului de 45 de ani al
Institutului Oncologic din Moldova*

CHIȘINĂU

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Ghidirim, academician

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, academician

SECRETAR RESPONSABIL

Gheorghe Țibîrnă, membru corespondent

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiade, academician

Gheorghe Paladi, academician

Vitalie Bețișor, membru corespondent

Ion Corcimar, membru corespondent

Eva Gudumac, membru corespondent

Nicolae Opopol, membru corespondent

Mihai Popovici, membru corespondent

Victor Botnaru, doctor habilitat

Anatol Cernâi, doctor habilitat

Aurel Grosu, doctor habilitat

Stanislav Groppa, doctor habilitat

Boris Parii, doctor habilitat

Silviu Sofronie, doctor habilitat

Constantin Spânu, doctor habilitat

Mihai Ciocanu, doctor

Fergana Precup

Redactor: *Dumitru Boicu*

Copertă: *Ion Timotin*

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatariilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Institutului Oncologic din Moldova

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1(bir. 330);

MD 2004, Chișinău, Republica Moldova;

Tel./fax (37322) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: consiliu@asm.md

© Secția de Științe Medicale a A.Ș. a Moldovei, 2005

SUMAR

V. Revenco, 45 de ani de la fondarea Institutului Oncologic din Moldova

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

B. Golovin, Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, M. Sofroni, M. Gabunia, Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova

D. Sofroni, Institutul Oncologic din Moldova la 45 de ani

STUDII ȘI SINTEZE

A. Cernâi, L. Șaptefrați, Cercetări imunohistochemice și electronmicroscopice ale capilarelor subepiteliale în neoplaziile colului uterin

N. Belev, E. Samotâia, Aspectele genetice și imunologice ale cancerului colorectal (rezultate și perspective)

I. Corcimar, M. Robu, L. Musteață, I. Iacovleva, Rezultatele tratamentului limfoamelor non-hodgkin cu grad înalt de malignitate

V. Шуткин, Е. Имянитов, М. Софрони, Г. Цыбырнэ, А. Жакогэ, Молекулярно-генетические характеристики изменений некоторых онкогенов и супрессорных генов при различных патогенетических вариантах рака легкого

D. Sofroni, Criteriile clinico-morfologice pentru individualizarea tratamentului bolnavilor de cancer endometrial incipient, local-difuz și metastatic

V. Darii, Gh. Țîbîrnă, A. Cernâi, I. Iacovleva, Al. Postolache, A. Stanislav, D. Bolun, Probleme de diagnostic și tratament contemporan în cancerul laringian

Iu. Bulat, A. Cazacu, E. Feghiu, Actualități în tratamentul medical al cancerelor colorectale metastatice

P. Rusu, Iu. Chelea, Șt. Ștepa, M. Ciobanu, N. Pânzaru, Gr. Clecicov, N. Belev, Dereglările hemostazei la pacienții cu cancer colonic complicat. profilaxia și tratamentul

SUMMARY

V. Revenco, 45 Years from the Foundation of the Institute of Oncology of Moldova

PUBLIC HEALTH AND SANITARY MANAGEMENT

B. Golovin, Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, M. Sofroni, M. Gabunia, Management of Oncological Service in the Republic of Moldova

D. Sofroni, The Institute of Oncology of Moldova at its 45 Years

STUDIES AND SYNTHESIS

A. Cernâi, L. Șaptefrați, An Immunohistochemical and an Electronmicroscopical Study of Subepithelial Capillaries in the Neoplasias of the Uterine Cervix

N. Belev, E. Samotâia, Genetical and Immunological Aspects of the Colorectal Cancer (Results and Prospects)

I. Corcimar, M. Robu, L. Musteață, I. Iacovleva, Results of Treatment of High-Grade Non-Hodgkin's Lymphomas

V. Shutkin, E. Imeanitov, M. Sofroni, Gh. Tsibirna, A. Jacota, Molecular-Genetical Characteristics of Changes of Some Oncogenes and Suppressive Genes Under Different Pathogenetical Variants of Lung Cancer

D. Sofroni, Clinical and Morphological Criteria for Patients Treatment Individualization with Initial Endometrial Cancer, Metastasis and Local Diffuse

V. Darii, Gh. Țîbîrnă, A. Ciornîi, I. Iacovleva, A. Postolache, A. Stanislav, D. Bolun, Problems of Contemporary Diagnosis and Treatment of Larynx Cancer

Iu. Bulat, A. Cazacu, E. Feghiu, Actualities in the Medical Treatment of Colorectal Metastasis Cancer

P. Rusu, Iu. Chelea, S. Ștepa, M. Ciobanu, N. Pânzaru, Gr. Clecicov, N. Belev, Haemostatic Disorders at the Patients with Complicated Colon Cancer. Prophylaxis and Treatment

L. Dudareva-Istru, Evoluția, modernul stare și perspectivile medicamentozului terapiei de calitate noi

V. Jovmir, N. Bogdanscaia, S. Chiaburu, Perspective în diagnosticul și tratamentul cancerului in situ al glandei mamare

G. Coșciug, Cancerul organelor aparatului digestiv

A. Донская, Г. Кошуг, И. Яковлева, Л. Антоц, В. Катринич, Posibilul rol al infecției cu *helicobacter pylori* în dezvoltarea cancerului gastric

I. Dascaluic, Metode noi de tratament chirurgical al bolnavilor cu tumori și afecțiuni pseudotumorale ale oaselor

V. Eftodii, Gh. Țibîrnă, D. Sofroni, S. Sviridova, D. Eftodii, Posibilități actuale de ameliorare a rezultatelor tratamentului chirurgical la bolnavii oncologici

N. Godoroja, A. Cernâi, N. Doicov, L. Sofroni, Al. Cotruță, E. Gorincioi, Caracteristicile receptorilor hormonilor steroizi în cancerul glandei mamare

V. Cernat, I. Vladanov, Referințe la metodele de limfadenectomie elective în tratamentul melanomului malign

M. Rogojinaru, A. Cazacu, E. Feghiu, I. Popescu, Iu. Bulat, Chimioimunoterapia melanomului malign diseminat

L. Rusu, I. Vozian, S. Musteață, M. Rogojinaru, Gr. Bogdanschi, Particularitățile tumorilor maligne la copii și fondarea serviciului oncopediatic

D. Sofroni, Corelarea dintre expresia receptorilor hormonilor – estrogen(es) și progesteron(pg) – și extinderea locală și local-regională a cancerului endometrial

V. Cernat, D. Sofroni, I. Lazarev, M. Gabunia, Problema screeningului citologic al cancerului colului uterin în Republica Moldova

D. Sofroni, R. Balan, A. Cernâi, Posibilitățile terapiei conservative în hiperplaziile endometriale

L. Dudareva-Istru, Evolution, Current Situation and the Prospects of Drug Therapy of Malignant Tumors

V. Jovmir, N. Bogdanscaia, S. Chiaburu, The Perspectives of Diagnosis and Treatment of the Breast Carcinoma In Situ

G. Coșciug, The Stomach Cancer

A. Donscaia, G. Cosciug, I. Iacovleva, L. Antoci, V. Catrinici, The Possible Helicobacter Pylori Contamination Role in the Development of Stomach Cancer

I. Dascaluic, New Methods of Patients Surgical Treatment with Bones Tumors and Tumoral Diseases

V. Eftodii, Gh. Țibîrnă, D. Sofroni, S. Sviridova, D. Eftodii, Current Possibilities for the Improvement of Surgical Treatment Results of the Oncological Patients

N. Godoroja, A. Cernîi, N. Doicov, L. Sofroni, A. Cotruță, E. Gorincioi, The Characteristics of Steroid Hormones Receptors in Breast Cancer

V. Cernat, I. Vladanov, References to the Effective Methods of Lymph Dissection in the Treatment of Malign Melanoma

M. Rogojinaru, A. Cazacu, E. Feghiu, I. Popescu, Iu. Bulat, Chemioimmunotherapy of the Disseminated Malignant Melanoma

L. Rusu, I. Vozian, S. Musteață, M. Rogojinaru, Gr. Bogdanschi, The Peculiarities of Children Malignant Tumors and the Foundation of Oncopaediatric Service

D. Sofroni, The Correlation Between Hormones Receptors – Estrogens (Es) and Progesterone (Pg) – and the Local and Local Regional Expansion of the Endometrial Cancer

V. Cernat, D. Sofroni, I. Lazarev, M. Gabunia, The Uterine Cervix Cytological Screening Problem in the Republic of Moldova

D. Sofroni, R. Balan, A. Cernâi, Conservative Therapeutic Possibilities in Endometrial Hyperplasias

V. Bâlba, Aspecte contemporane în diagnosticul tumorilor pulmonare și mediastinale

ISTORIA MEDICINEI

Gh. Țîbîrnă, Aspecte istorice ale serviciului oncologic în Republica Moldova

L. Gârleanu, P. Rusu, Trecutul, prezentul și viitorul serviciului specializat în proctologie

I. Lazarev, Serviciul citologic din Republica Moldova (Aspecte istorice)

Gr. Bulbuc, Laboratorul oncologie ecologică și imunologie (Aspecte istorice)

INTEGRARE ÎN PROGRAMELE UNIUNII EUROPENE

Iu. Bucinschi, Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, D. Sofroni, L. Vovc, N. Frunze, Programul Național de combatere a maladiilor oncologice în Republica Moldova (2005-2010)

M. Todiraș, Reactivitatea arterei uterine în cancerul endometrial și miomul uterin

MATERIAL DIDACTIC

Gh. Țîbîrnă, Deontologia în oncologie
И. Яковлева, Рецензия на книгу Г. А. Цыбырнэ *Клиническая онкология*, Кишинэу, 2005

PREGĂTIREA CADRELOR ȘTIINȚIFICE

Susținerea tezelor de doctor habilitat și de doctor în medicină (2000-2004)

IN MEMORIAM

Givi Honelidze
Ion Bideac
Tudor Monul
Eugen Malai

V. Bâlba, Contemporary Aspects in the Diagnosis of Lung and Mediastinum Tumors

MEDICINE HISTORY

Gh. Țîbîrnă, Historical Aspects of the Oncological Service in the Republic of Moldova

L. Gârleanu, P. Rusu, Past, Present and Future of the Specialized Service in Proctology

I. Lazarev, Cytological Service in the Republic of Moldova (Historical Aspects)

Gr. Bulbuc, The Laboratory "Ecological Oncology and Immunology" (Historical Aspects)

INTEGRATION IN THE EUROPEAN UNION PROGRAMMES

Iu. Bucinschi, L. Vovc, Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, N. Frunză, The National Program Against Cancer

M. Todiraș, The Uterine Artery Reactivity in Endometrial Cancer and Uterine Myoma

DIDACTIC MATERIAL

Gh. Țîbîrnă, Deontology in Oncology
I. Iacovleva, Review to the book of G. A. Tsibirna "Clinical Oncology", Chisinau, 2005

TRAINING OF SCIENTIFIC PERSONAL

Defending the Theses of Doctor Habilitat and Doctor of Medical Sciences (2000-2004)

IN MEMORIAM

Givi Honelidze
Ion Bideac
Tudor Monul
Eugen Malai

Lista fondatorilor
Publicației periodice “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”

1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe Medicale.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1.

Ghidirim Gheorghe, academician,
coordonator al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”. Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Ababii Ion, academician, rector

3. Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Sănătății Mamei și Copilului. Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93

Ețco Ludmila, profesor universitar, director

4. IMPS Institutul de Cardiologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 20

Popovici Mihai, membru corespondent, director

5. IMPS Institutul Oncologic. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 30

Sofroni Mircea, profesor universitar, director

6. IMPS Institutul de Ftiziopneumologie. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vârnab, 13

Sofronie Silviu, profesor universitar, director

7. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A

Bahnarel Ion, doctor în medicină, director.

8. Centrul Științifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară. Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu, 29

Ciubotaru Anatol, doctor în medicină, director.

9. Centrul Științifico-Practic Sănătate Publică și Management Sanitar. Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3

Ciocanu Mihai, doctor în medicină, director.

10. Centrul Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie. Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2

Rusu Ozea, director

11. Institutul Național de Farmacie. Adresa juridică: 2028, Chișinău, str. Corolenco, 2.

Parii Boris, profesor universitar, director

45 DE ANI DE LA FONDAREA INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN MOLDOVA



Combaterea cancerului în Republica Moldova a devenit o problemă stringentă atât sub aspect medical, cât și social, din cauza sporirii numărului de pacienți cu patologii oncologice tendinței de afectare a persoanelor de vârstă tânără.

Acțiunile organizate de combatere a cancerului au început în R. Moldova o dată cu înființarea în 1960 a Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Oncologiei, în prezent Institutul Oncologic. Pe parcursul a 30 de ani de existență a institutului director a fost medicul emerit al R. Moldova G.B.Honelidze, organizator de excepție, un om cu suflet mare, datorită căruia institutul a obținut realizări importante, fiind în prezent un centru complex clinic, științific și didactic de talie internațională.

Actualmente clinica institutului dispune de 1005 paturi și de o Policlinică oncologică specializată de cca 760 de vizite într-un schimb. În institut activează 280 de medici oncologi, dintre care 2 membri corespondenți, 28 de doctori habilitați, 65 de doctori în medicină și 150 de medici de categorie superioară. Anual în clinica institutului se tratează cca 20000 de pacienți.

Medicii, savanții, întregul colectiv al Institutului Oncologic muncesc cu perseverență zi de zi pentru a le ajuta celor suferinzi să depășească momentele dificile din viață. Activitatea medicilor, a savanților este stipulată în Programul Național de Combatere a Cancerului, aprobat de către Guvernul Republicii Moldova în anul 1998. În acest program sunt concretizate trei direcții de activitate:

- organizarea serviciului oncologic;
- profilaxia primară și secundară a cancerului;
- diagnosticarea precoce, tratamentul și reabilitarea pacienților oncologici.

În 45 de ani de activitate au fost obținute succese considerabile în tratamentul cancerului, obținându-se pentru unele forme 95-100% de vindecare cu condiția unui diagnostic precoce.

Din partea Ministerului Sănătății și Protecției Sociale al Republicii Moldova adresez felicitări cu prilejul frumosului jubileu de 45 de ani de la fondarea Institutului Oncologic din Moldova întregului colectiv al institutului, urându-le tuturor mulți ani de viață, multă sănătate, prosperitate și realizări impresionante în activități și în cea științifică.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Revenco'.

Valerian REVENCO
Ministrul Sănătății și Protecției
Sociale al Republicii Moldova

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

MANAGEMENTUL SERVICIULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

Boris Golovin, viceministru, **Gheorghe Țîbîrnă**, prof. univ., membru corespondent,
Victor Cernat, dr. h. în medicină, **Mircea Sofroni**, prof. univ., dr. h. în medicină,
Marina Gabunia, Ministerul Sănătății și Protecției Sociale al R.M.
Institutul Oncologic din Moldova

În Republica Moldova, ca în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Pentru a efectua o analiză mai amplă, am studiat indicii morbidității și ai mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2004 (*tab. 1 și diagrama 1*).

În perioada anilor 1998 – 2003 a fost realizat Programul național de combatere a cancerului în Republica Moldova. Acest program constă din trei direcții principale:

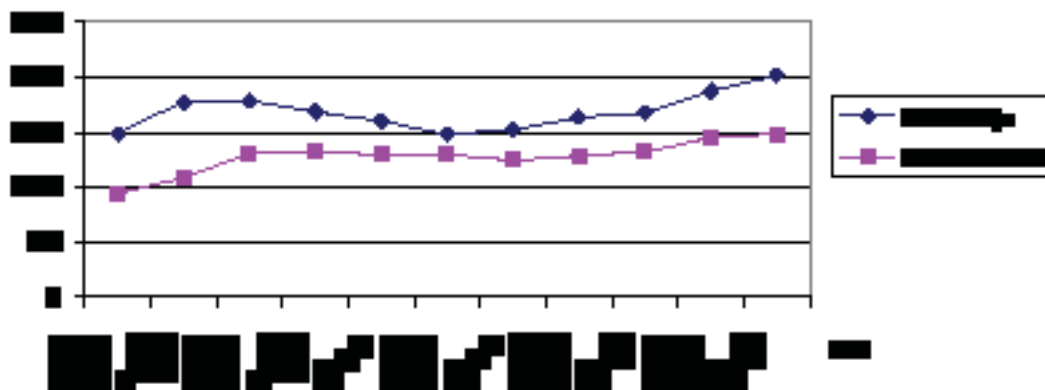
1. Organizarea și perfecționarea serviciului oncologic.
2. Profilaxia primară a cancerului.
3. Profilaxia secundară a cancerului.

Tabelul 1

Morbiditatea și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada 1980-2004, inclusiv perioada realizării Programului național de combatere a cancerului

<i>Anii</i>	<i>Morbiditatea</i>		<i>Mortalitatea</i>	
	<i>c.a.</i>	<i>La 100 000 loc.</i>	<i>c.a.</i>	<i>La 100 000 loc.</i>
1980	5860	149,0	3515	95,0
1985	7229	177,4	4467	108,6
1990	7819	179,2	5625	130,8
1995	7314	168,5	5785	133,3
1998	6931	160,7	5563	129,6
1999	6350	148,3	5567	129,9
2000	5553	152,6	4546	124,9
2001	5952	163,9	4679	128,9
2002	6080	167,8	4801	132,5
2003	6379	187,7	4938	145,3
2004	6851	202,1	5037	148,6

**Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în R. Moldova
în perioada anilor 1980-2004 (la 100 mii locuitori)**



Astfel, în anul 1980 morbiditatea a constituit 149,0‰, mortalitatea 95‰. În anul 1990 acești indici au fost de 179,2‰ și, respectiv, 130,8‰. Din anul 1998, o dată cu implementarea în practică a Programului național de combatere a cancerului, s-a observat o ameliorare ușoară a situației, indicii morbidității și ai mortalității stabilindu-se la cifre medii de 160,7% (morbiditate) și 129,6% (mortalitate).

Morbiditatea prin tumori maligne în Republica Moldova în funcție de sex a constituit în 1980-159,3‰ bărbați și 148,9‰ femei, ajungând în 1995 la 178,2‰ bărbați și 158,4‰ femei.

În ultimii ani, după introducerea Programului național de combatere a cancerului, s-a observat o scădere ușoară a indicelui morbidității prin tumori maligne la bărbați (în 2002 – 172,7‰), cu o creștere ulterioară (în 2004 – 194,1‰), și o creștere a morbidității la femei (până la 186,5‰ în 2004). Această creștere a morbidității la femei se explică prin:

1) activitatea profilactică în teren, efectuată de echipe de specialiști-oncologi de la Institutul Oncologic (V.Cernat);

2) creșterea incidenței formelor vizuale de cancer (mamar, tiroidian) și, respectiv, a diagnosticului precoce (tab. 2).

Tabelul 2

**Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova anii 1980-2004
(bărbați, femei)**

Anii	Bărbați		Femei	
	c.a.	% ₀₀₀	c.a.	% ₀₀₀
1980	2863	159,3	2997	148,9
1990	3977	188,2	3842	155,3
1995	3705	178,2	3609	158,4
1998	3433	166,4	3498	155,2
1999	3074	149,0	3276	145,3
2000	3328	162,2	3458	155,0
2001	3472	168,4	3525	162,1
2002	3561	172,7	3540	162,8
2003	3096	179,0	3283	175,2
2004	3357	194,1	3494	186,5

Referitor la morbiditatea prin tumori maligne în rândurile populației rurale și celei urbane, menționăm următoarele: dacă în 1995 indicele morbidității la populația urbană au fost de 188,2‰, în 2004 acest indice a scăzut până la 137,5‰, pe când morbiditatea în rândurile populației rurale a

crescut de la 168,5‰ în 1995 până la 197,6‰ în 2004. Această situație se explică, probabil, prin faptul că în acești ani medicina rurală se află în proces de reformă.

Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova (urban / rural)

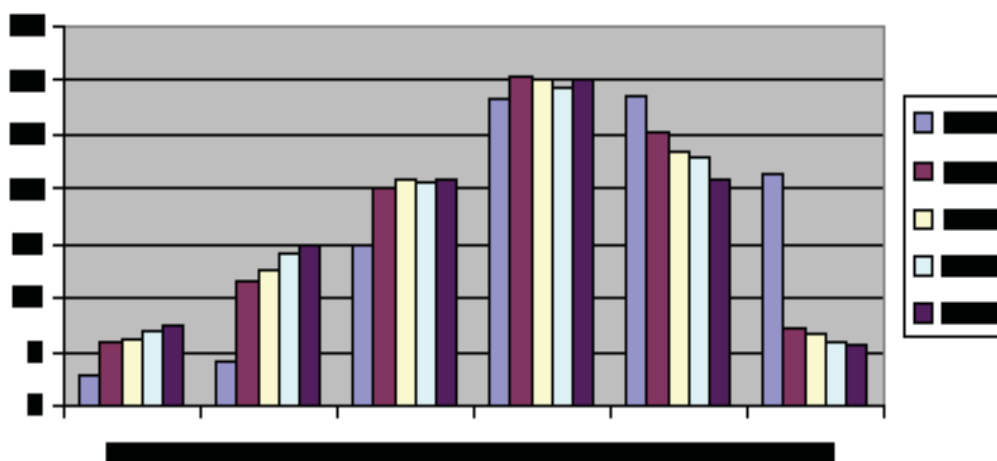
<i>Anii</i>	<i>Urban</i>	<i>Rural</i>
1980	180,8	124,1
1990	200,0	170,7
1995	188,2	168,5
1998	122,8	194,2
1999	110,0	180,9
2000	121,0	190,3
2001	123,5	199,2
2002	129,8	209,2
2003	128,6	190,6
2004	137,5	197,6

Morbiditatea prin tumori maligne în raioane a fost în anul 2004 în medie pe republică de 202,1‰. Cea mai înaltă incidență a fost înregistrată în r-nul Râșcani – 263,1‰, r-nul Edineț – 257,8‰, r-nul Dondușeni – 251,8‰.

Analiza structurii morbidității prin tumori maligne în funcție de vârstă a arătat că schimbări esențiale de la momentul inițierii Programului național de combatere a cancerului nu au avut loc. Vârsta cea mai afectată s-a dovedit a fi de 50-59 de ani și 60-69 de ani. Pe lângă aceasta, s-a mai observat o creștere considerabilă a indicilor morbidității la persoanele de vârstă mai tânără – 30-39 de ani – de la 4,2% în anul 1980 la 15% în 2004. (Diagrama 2).

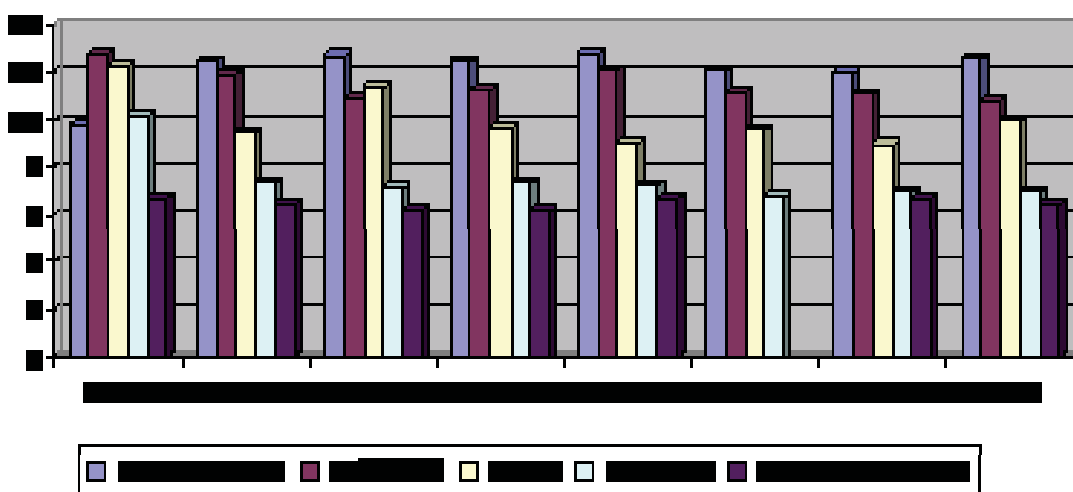
Diagrama 2

Structura morbidității prin tumori maligne pe grupe de vârstă în Republica Moldova



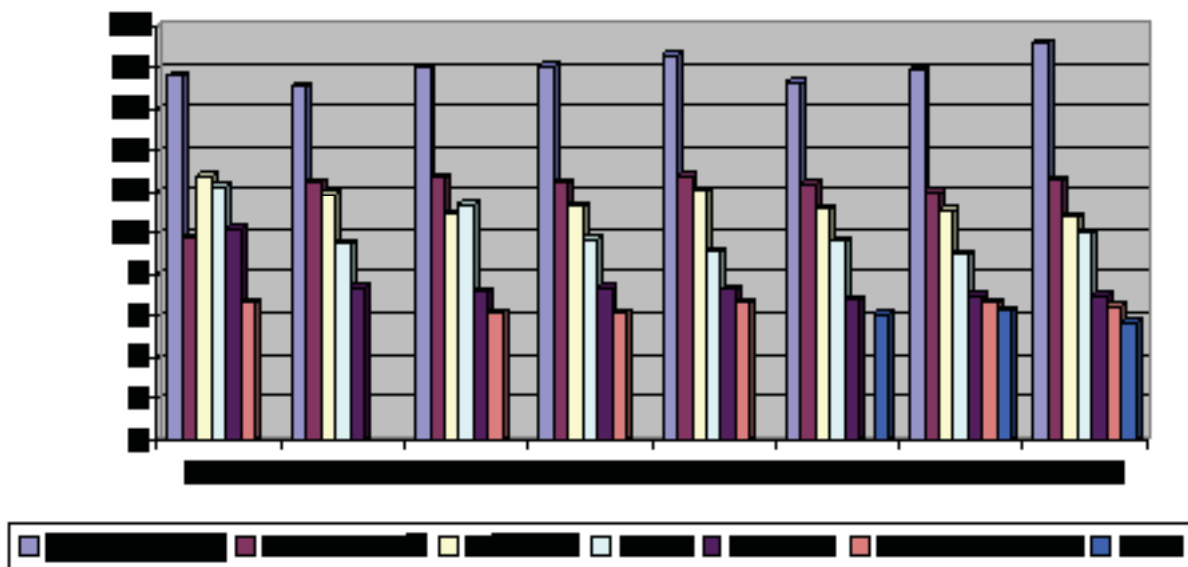
Analiza dinamicii morbidității din punct de vedere structural a demonstrat următoarele: aplicarea Programului național de combatere a cancerului nu a influențat structura morbidității. Ca și în anii precedenți cea mai înaltă morbiditate o are cancerul mamar – 38,6‰ în 1998 și 48,9‰ în 2004, pe locul doi se plasează cancerul pulmonar – 19,1% în 1998 și 21,9‰ în 2004. (Diagrama 3)

Structura morbidității prin tumori maligne în R. Moldova (1990-2004)



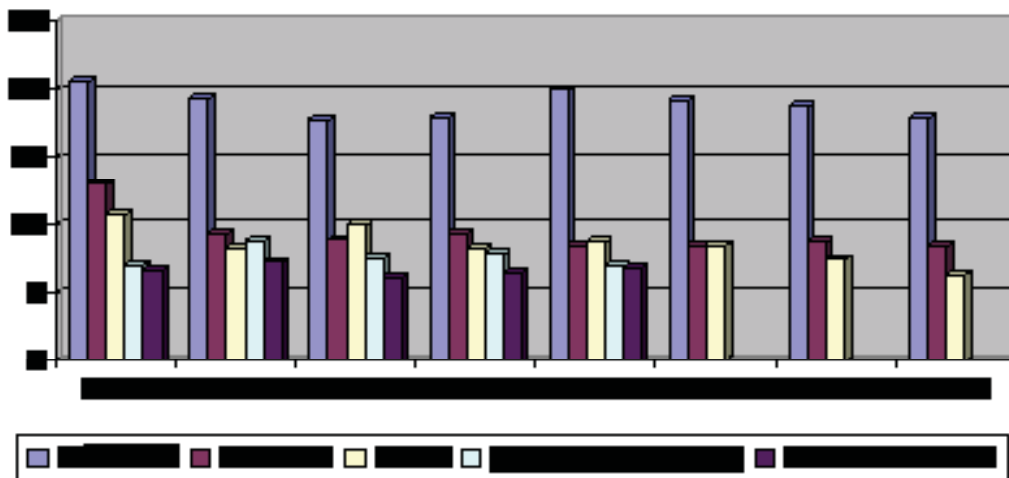
Incidența tumorilor regiunii capului și a gâtului în anul 2004 nu diferă mult de incidența în anii de până la implementarea Programului național de combatere a cancerului (în sumă ocupă primul loc în structura morbidității). Astfel, morbiditatea prin cancer a buzei inferioare a rămas la același nivel ($2,6\text{‰}$ – 1998 și $2,7\text{‰}$ – 2004), indicii cancerului cavității bucale și ai faringelui au scăzut ușor – de la 8‰ în 1998 la $7,6\text{‰}$ în 2004, ai cancerului laringian au rămas aceeași – la $3,3\text{‰}$. Indicii cancerului tiroidian însă au crescut foarte mult, de la 2‰ la $4,9\text{‰}$. (Diagrama 4)

Structura morbidității prin tumori maligne în R. Moldova, anii 1990-2004



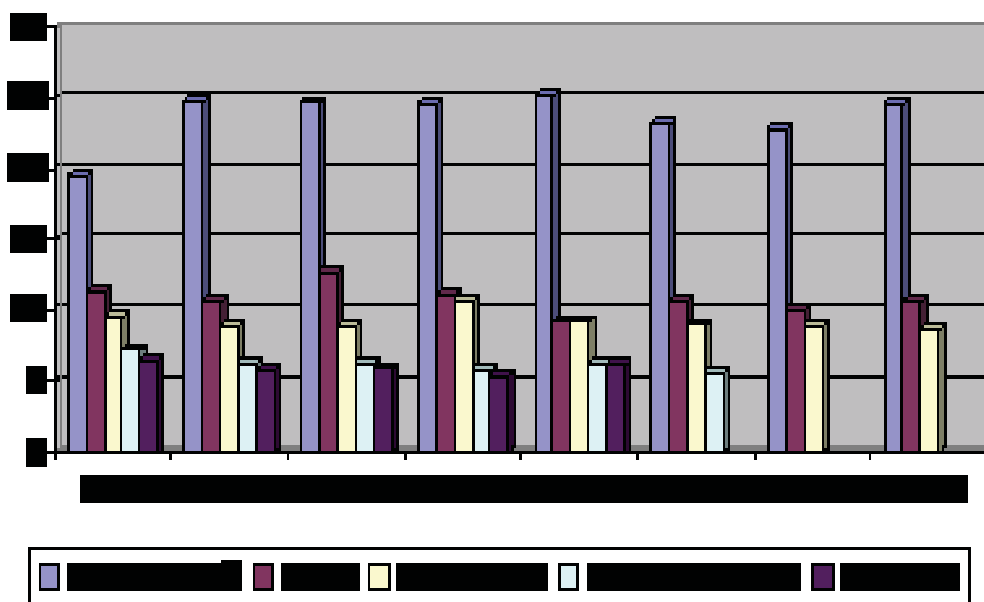
Structura morbidității la bărbați pe parcursul anilor de la aplicarea Programului de combatere a cancerului și-a păstrat tabloul. Astfel, cancerul a rămas pe primul loc, constituind $19,3\%$ în 1998 și $17,9\%$ în 2004, pe locul II se plasează cancerul gastric ($9,4\%$ și, respectiv, $8,5$), pe locul III cancerul pielii ($8,3\%$ și $6,4\%$), pe locul IV cancerul organelor cavității bucale și pe locul V hemoblastozele. (Diagrama 5)

Structura morbidității prin tumori maligne la bărbați în R. Moldova, anii 1990-2004



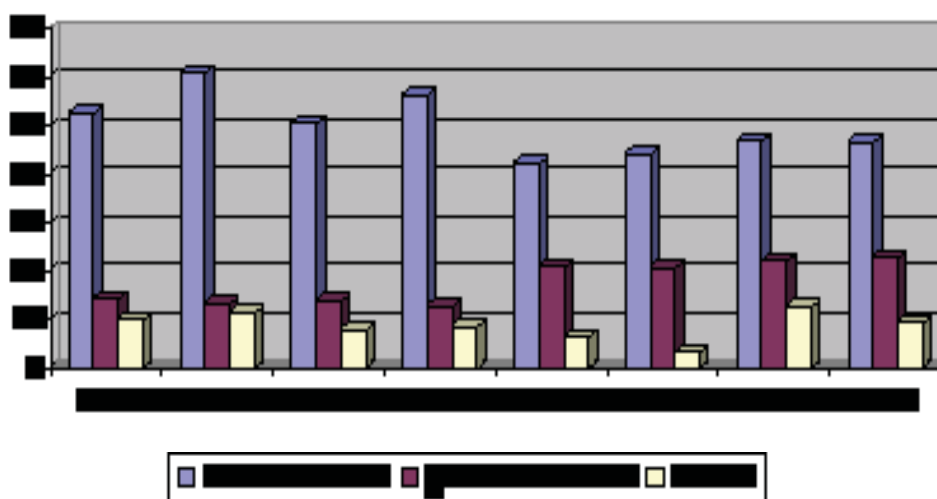
La femei incidența morbidității pe localizări s-a repartizat astfel (Diagrama 6):
 Cancerul glandei mamare 24,8% în 1998 și 24,6% în 2004 – I.
 Cancerul pielii 10,6% și, respectiv, 10,6% – II.
 Cancerul de col uterin 8,9% și 8,6% – III.
 Hemoblastozele 6,3% și 5,6% – IV.
 Cancerul gastric 5,8% – V.

Structura morbidității prin tumori maligne la femei în R. Moldova, anii 1990-2004



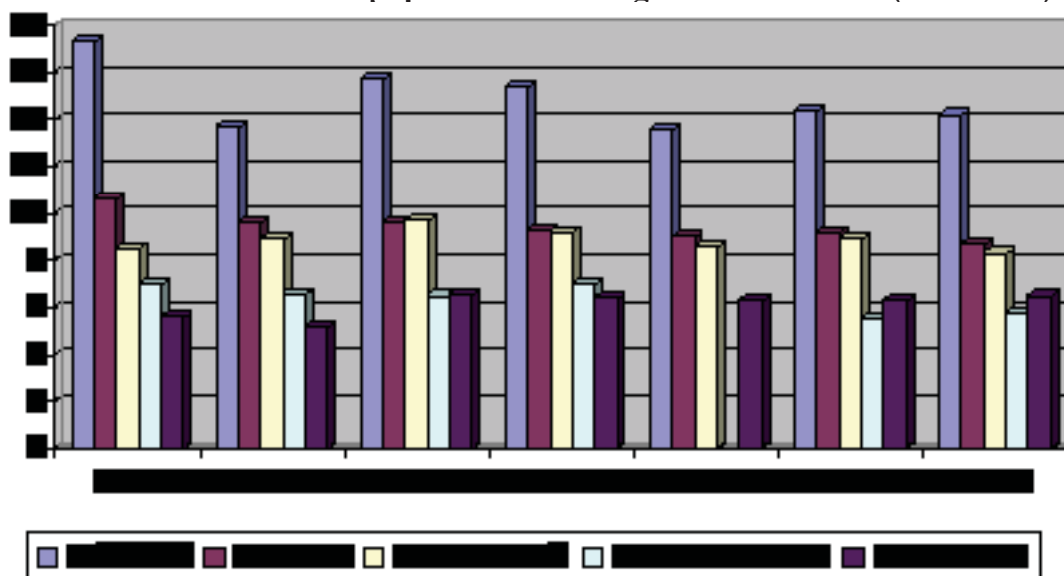
La copii structura morbidității a rămas aceeași, pe primul loc plasându-se hemoblastozele cu incidența de 61% în 1998 și 46,7% în 2004, pe locul II tumorile țesutului osos (13,3% și, respectiv, 22,7%), pe locul III tumorile creierului (11,4% în 1998 și 9,3% - 2004). S-a observat o creștere considerabilă a incidenței tumorilor osoase (de la 13,3% la 22,7%) și o scădere moderată a incidenței tumorilor creierului (11,4% - 9,3%) (Diagrama 7).

Structura morbidității prin tumori maligne la copii în R. Moldova, anii 1990-2004



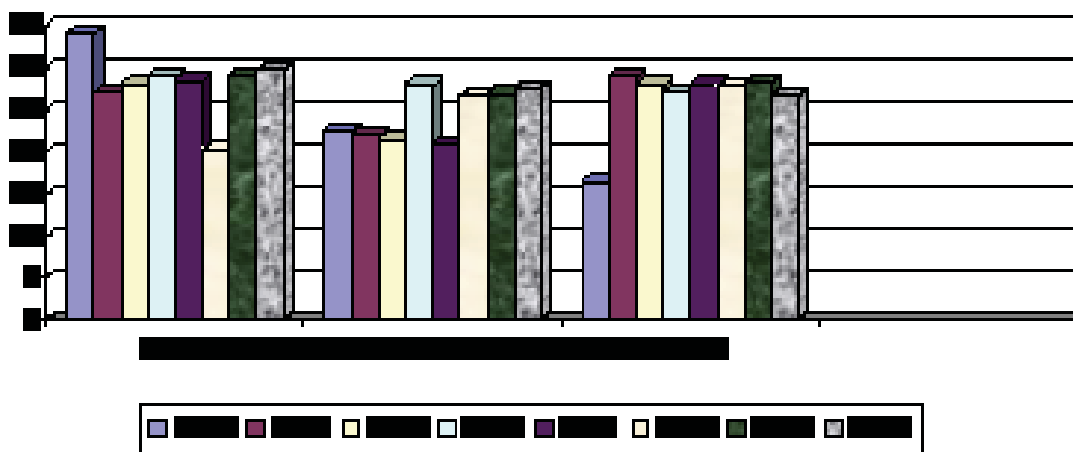
Analizând structura mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada aplicării Programului național de combatere a cancerului, se observă aceeași structură calitativă, variind doar valorile numerice ale indicilor mortalității. Astfel, pe primul loc se plasează mortalitatea prin cancer pulmonar, fiind de 17,3% în 1998 și de 14,2% în 2004, pe locul II- cancerul gastric (10,6% în 1998 și 8,7% în 2004), cancerul glandei mamare a rămas pe locul III, indicii mortalității fiind aproape constanți de la 8,5% la 8,3%, pe locul IV după mortalitate se plasează cancerurile recto-anele (5,6% - 6,5%), pe locul V hemoblastozele (7% - 1998 și 5,8% - în 2004) (Diagrama 8).

Structura mortalității prin tumori maligne în R. Moldova (1998-2004)



În ceea ce privește distribuția pe stadii a tumorilor maligne depistate nu s-au observat schimbări spectaculoase în anii de activitate în cadrul Programului, totuși s-a înregistrat o creștere ușoară a diagnosticului în stadiile I-II și III. Diagnosticul la stadiul IV a rămas neschimbat (26,8%) (Diagrama 9).

Distribuția pe stadii a tumorilor maligne în R. Moldova (1990-2004)



Analiza prevalenței și a supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor de cancer a demonstrat că indicii sunt într-o ușoară creștere ca rezultat al aplicării Programului național de combatere a cancerului în unele localizări, de exemplu, prevalența în cancerul glandei mamare a crescut de la 313,8‰ în 1999 la 392,7‰ în 2004, în hemoblastoze de la 61,4‰ la 76,1‰, cancerul de colon de la 38‰ la 47,2‰, cancerul glandei tiroide de la 21‰ la 33,9‰.

În descreștere moderată sunt localizați:

Cancerul pulmonar - de la 47,4‰ la 44,2‰.

Cancerul gastric - de la 40,5‰ la 40,3‰.

În încheiere menționăm că în anii aplicării în practică a Programului național de combatere a cancerului indicii morbidității și ai mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova s-au stabilizat, iar unii indici sunt chiar într-o ușoară descreștere. Rezultatele ar putea fi mult mai bune, dacă programul ar fi fost finanțat conform necesităților.

Bibliografie selectivă

1. Gh.A.Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, p.828.
2. А.И.Пачес, *Опухоли головы и шеи*, М., 1995.
3. Е.С.Огольцова, *Опухоли верхних дыхательных путей*, М., 1997.
4. М.А.Мурешану, *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj-Napoca, 2001.
5. Miron Lucian, *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău-Iași, 2001.
6. А.Н.Коновалов, *Хирургия опухолей основания черепа*, М., 2004, p.211-221.
7. Kingston J., *Thyroid cancer after neck irradiation during childhood*, *Lancet*, 2005, Jun 28;365(9476):1986-7.
8. Г.А.Цыбырнэ, А.С.Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи*, в книге „Лечение местно-распространенного рака головы и шеи”, „Штиинца”, Кишинэу, 1987, p. 216-242.
9. Т.Д.Таболиновская, *Методика и техника криогенного лечения рака нижней губы*, в книге „Опухоли головы и шеи”, Выпуск IV, М., 1980, p.85-87.
10. Г.А.Цыбырнэ, *Клиническая онкология*, изд-во „Универсул”, Кишинэу, 2005, 832 p.

Rezumat

În Republica Moldova, precum în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Astfel, în anul 1980, morbiditatea prin tumori maligne constituia 149,0 de cazuri noi înregistrate la 100000 populație, pe când în anul 2004 acest indice a atins cifra de 202,1 cazuri la 100000 populație. Indicele mortalității în anul 1980 constituia 95,0 de cazuri la 100000 populație, iar în anul 2004 – 148,6 cazuri la 100000 populație.

Din anul 1998 funcționează Programul național de combatere a cancerului, direcțiile principale de activitate ale căruia sunt profilaxia primară și cea secundară a cancerului.

Analizând structura morbidității prin tumori maligne la bărbați, determinăm o prevalență absolută a cancerului pulmonar (19,5%), urmat de cancerul stomacal, al pielii, mucoasei cavității bucale, hemoblastoze. La femei primul loc îl ocupă cancerul glandei mamare (23,8%), apoi cancerul pielii, colului uterin, hemoblastozele, cancerul gastric. În structura morbidității la copii primul loc îl dețin hemoblastozele (44,5%), urmate de tumori ale țesuturilor moi și ale oaselor, tumori ale creierului.

Analiza mortalității prin tumori maligne determină o întâietate a cancerului pulmonar (13,6%), urmat de cancerul gastric, glandei mamare, cancerul rectal și hemoblastoze. Analiza pe stadii a diagnosticului tumorilor maligne denotă un nivel înalt de depistare în stadiile III și IV (26,6% și, respectiv, 27,8%), comparativ cu nivelul mic de depistare în st.I-II (20,3%).

Analiza prevalenței și a supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor de cancer a demonstrat că indicii sunt într-o ușoară creștere drept rezultat al îndeplinirii Programului național de combatere a cancerului în unele localizări, de exemplu, prevalența în cancerul glandei mamare a crescut de la 313,8% în 1999 la 392,7% în 2004, în hemoblastoze de la 61,4% la 76,1%, în cancerul de colon de la 38% la 47,2%, în cancerul glandei tiroide de la 21% la 33,9%.

Pornind de la indicii morbidității și ai mortalității în urma maladiilor oncologice în Republica Moldova, este necesar de luat unele măsuri în vederea profilaxiei primare și secundare a cancerului și finanțării adecvate a Programului național de combatere a cancerului, conform necesităților.

Summary

In the Republic of Moldova as in the majority European states the incidence of cancer is in a moderate increase. Thus, in 1980 the morbidity by malign tumours was 149,0 new cases registered per 100 000 of people, while in 2004 that index reached the number of 202,1 new cases per 100 000 of people. The mortality index in 1980 was 95,0 cases per 100 000 of people, but in 2004- 148,6 cases per 100 000 of people.

At the same time, from 1999, the National Program Against Cancer is functioning, the principal activity directions of which are: primary and secondary prophylaxis of cancer.

Analyzing the morbidity structure of males malign tumours, we determine an absolutely prevalence of lung cancer (19,5%), followed by stomach cancer, skin, oral cavity mucous, hemoblastosis. In females malign tumours the first position is occupied by breast cancer (23,8%), then skin cancer, uterine cervix, hemoblastosis, gastric cancer. In the morbidity of children first position has hemoblastosis (44,5%), followed by the tumours of soft and bone tissue, brain tumours.

The analysis of mortality because of malign tumours determines a priority of lung cancer (13,6%), followed by gastric cancer, breast cancer, rectum cancer and hemoblastosis. The stage analysis of diagnosis of malign tumours shows a high level of tracing out in stages III and IV (26,6% and 27,8% respectively) in comparison with the low level of tracing out in stages I and II (20,3%).

The analysis of prevalence and survival during 5 years of the patients with cancer showed, that the index is in a little increase as the result of the National Program Against Cancer application in some regions like: the prevalence in breast cancer increased from 313,8% in 1999 to 392,7% in 2004, in hemoblastosis from 61,4% to 76,1%, cancer of colon from 38% to 47,2%, cancer of thyroid gland from 21% to 33,9%.

Resulting from morbidity and mortality index and of oncological diseases in the Republic of Moldova, it is necessary to improve some measures in the direction of primary and secondary prophylaxis of cancer and to proper finance the National Program according to its necessities.

INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN MOLDOVA LA 45 DE ANI

Dumitru Sofroni, dr. h. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Institutul Oncologic, înființat în baza Dispensarului Oncologic, pe parcursul a 45 de ani de activitate a devenit unica instituție curativă specializată în republică, ce desfășoară o vastă activitate științifică, de pregătire a cadrelor în domeniul oncologiei, de depistare, tratare și reabilitare a bolnavilor oncologici, totodată, ocupându-se cu lucrul organizatoric și metodic de profilaxie și depistare precoce a tumorilor maligne.

Un eveniment important a fost deschiderea în octombrie 1960 a Institutului de Cercetări Științifice în Oncologie, conform Hotărârii Cabinetului Miniștrilor al R.S.S. Moldovenești nr.80 “Cu privire la măsurile de intensificare a lucrului de cercetare științifică în domeniul cancerului și îmbunătățirii serviciului oncologic în Republica Moldova”, ordinului Ministerului Sănătății al U.R.S.S. nr.21 și Dispoziției Sovietului Miniștrilor al U.R.S.S. nr.138 din anul 1960.

Primul director al Institutului de Cercetări Științifice în Oncologie a fost medicul emerit al R.S.S.M. Ghivi Bagratovici Honelidze, care din primele zile ale activității sale a fost preocupat de ameliorarea bazei tehnico-materiale a institutului, de pregătirea personalului științific oncologic și de elaborarea direcțiilor prioritare de cercetări științifice.

Un interes deosebit pentru dezvoltarea științei oncologice în republică au manifestat ministrul Ocrotirii Sănătății al Republicii Moldova N.A. Testemițanu și rectorul Institutului de Stat de Medicină, academicianul V.H. Anestiade. S-a dezvoltat baza tehnico-materială a institutului, ceea ce a permis construcția în 1967 a 2 blocuri clinice noi cu 120 de paturi, a blocului experimental, iar în 1980 a fost deschisă o policlinică oncologică pentru 750 de vizite pe schimb și pansionatul cu 240 de locuri pentru bolnavii din raioanele republicii.

În anul 1990 s-a finisat construcția noului staționar cu 500 de paturi, unde au fost transferate secțiile chirurgicale de bază, blocul de operații, secția de reanimare ș.a. Toate acestea au făcut posibilă majorarea numărului de paturi până la 1005 și a personalului până la 1800 de persoane. Policlinica și secțiile staționare au fost echipate cu cea mai modernă tehnică – endoscopică, criogenă, laser, cu aparate radioterapeutice AGAT-D, AGAT-VU, AGAT-2, selectron, aparate roengenoterapeutice RUM-7, RUM-17, cu sistemă de monitorizare intraterapeutică, inclusiv cardiomonitoră pentru secția de reanimare, cu aparate de angiografie, mamografie, cu microscop electronic etc.

În anul 1967 s-a început crearea secțiilor chirurgicale specializate, care s-a efectuat pe parcursul a trei decenii. În prezent IO dispune de următoarele secții specializate: gastrologie, proctologie, pulmonologie, mamologie, ginecologie, urologie, hematologie, oncopediatrie, tumorilor capului și gâtului, chimioterapie, tumorilor ovariene, aparatului locomotor. Tratamentul radioterapic și chimioterapic se efectuează de 3 secții specializate, în blocul de operații (20 de săli) și în secția de reanimare. Pe lângă secțiile specializate funcționează laboratoarele patomorfologic, citologic, microscopiei electronice, biochimic, imunologic, de diagnostic radionuclid și de diagnostic funcțional etc.

Deschiderea în 1980 a noii Policlinici Oncologice a permis lărgirea serviciului consultativ în republică. Policlinica îndeplinește funcțiile de diagnostic și consultativă, efectuează operații de ambulator, dispune de cancer-registru al tuturor bolnavilor oncologici din republică, ține evidența de dispensar a bolnavilor oncologici, acordă ajutor terapeutic de susținere necesar, dispune de un staționar de zi, unde se aplică tratament chimioterapic pentru bolnavii din mun. Chișinău.

Institutul Oncologic acordă o deosebită atenție pregătirii cadrelor științifice, medicilor oncologi. Pregătirea cadrelor științifice s-a efectuat atât în institut, cât și prin intermediul rezidenturii, ordinaturii, masteratului, doctoratului la Institutul de Medicină din Chișinău, de asemenea și la instituțiile oncologice din orașele Moscova și Sanct- Petersburg. Anume acestea au pus baza institutului nostru, dirijând activitatea secțiilor științifice și a laboratoarelor. O contribuție importantă la pregătirea cadrelor de medici și științifice au adus doctorii habilitați în științe medicale, profesorii I.A. Iacovleva, G.A. Țîbîrnă, I.F. Zisman, G.D. Coșciug, S.D. Coșciug, N.M. Godoroja, G. Bulbuc, A.P. Cernâi, A.M. Țurcan, I.F. Corcimar, I.M. Lazarev, L.A. Dudareva, Ia.M. Camâșov, candidați în științe medicale V.I. Ciuvașeva, P. Russu, L. Russu, I.I. Moîș, E. Malai, I.V. Bideac, V.V. Chicerman, I.V. Martâniuc, V.V. Corlațan,

T.A.Monul, B.G.Cucută, A.A.Grinberg, I.N.Mâslina, V.M.Șvarț, A.I.Țăulescu, A.P.Botnari, D.A.Ceban, M.N.Pinscaia, A.I.Ilieș, L.V.Potapova, A.A.Șvedova, A.G.Cocieru.

S-a format o nouă generație de specialiști, care continuă munca foștilor profesori: N.I.Bogdanscaia, N.F. Belev, P.M.Russu, V.V.Șutchin, V.F.Cernat, A.E.Donscaia, V.C.Jovmir, I.E.Mereuța, A.I.Gudima, doctori în medicină, M.Ceban, V.Darii, A.Doruc, C.Clim, S.I.Ștepa, M.D.Stepu, N.V.Doicova, L.I.Sofroni, N.Pânzaru, V.F.Zabunov.

Trebuie menționată contribuția medicilor oncologi la realizarea procesului de diagnosticare și de tratament al bolnavilor, introducerea noilor metode științifice în activitatea policlinicii și a staționarului, în primul rând, a specialiștilor I.S.Suharschi, G.N.Clecicov, V.D.Berlinschi, G.Ciricenco, N.I.Piterschi, N.I.Novicova, T.C.Iahontova, D.N.Bolun, L.V.Manastârli.

O dată cu înființarea Institutului Oncologic au început cercetările științifice sistematice privind problemele profilaxiei, diagnosticului precoce, introducerea noilor metode de tratament complex combinat, chirurgical și reabilitarea bolnavilor oncologici.

Contribuția științifică a Institutului Oncologic și existența diferitelor direcții în cercetările științifice în domeniul diagnosticării și al tratării maladiilor oncologice au determinat crearea în cadrul institutului în 1993 a Consiliului științific de susținere a tezelor științifice, astfel conducătorii științifici obținând posibilitatea de a înființa propriile școli de pregătire a tinerilor specialiști și cercetători științifici.

O etapă importantă în dezvoltarea și perfecționarea asistenței oncologice a început o dată cu restructurarea întregii societăți.

Conform Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr.492 din 1991, Institutul Oncologic a devenit un centru științific și clinic de sine stătător, care își desfășoară activitatea potrivit propriului Statut și Legislației Republicii Moldova. Toate tipurile de servicii oncologice au fost concentrate în acest centru, care acordă asistență metodică, de diagnostic și tratament populației republicii.

Administrația institutului și întregul colectiv depun permanent eforturi susținute în vederea dezvoltării serviciului oncologic de perspectivă, sporirii potențialului clinic și științific. Principiile de acordare a asistenței oncologice și metodele serviciului oncologic vor fi continuate și în viitor, în pofida dificultăților și particularităților perioadei de tranziție pe care o parcurge țara.

Printre sarcinile de bază ale serviciului oncologic din republică sunt, de asemenea, efectuarea controlului profilactic, depistarea caracteristicilor incidenței regionale a cancerului pe teritoriul Republicii Moldova, elaborarea noilor metode de diagnostic și tratament al bolnavilor oncologici. În scopul efectuării controlului profilactic eficace al femeilor, au fost reorganizate 102 cabinete consultative de pe lângă policlinicile raionale.

În baza Institutului Oncologic se efectuează pregătirea studenților la catedra Oncologie și Hematologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și a medicilor practici din republică. S-a majorat considerabil numărul medicilor oncologi și al colaboratorilor științifici. Dacă în anul 1960 în instituțiile oncologice din republică activau 50 de medici oncologi și doar un candidat în științe medicale, către anul 2004 numărul acestora a constituit circa 360, dintre care 28 de doctori habilitați și 64 de doctori în științe medicale.

În atenția serviciului oncologic din republică permanent s-a aflat specializarea înaltă a structurilor și activităților. În acest context s-a înfăptuit reutilizarea tehnică și tehnologică cu aparataj modern de diagnostic și tratament a cabinetelor consultative, de ambulator, a sălilor de operații.

În urma măsurilor întreprinse s-au perfecționat activitățile metodice și de organizare științifică în serviciul oncologic. Procesele de depistare precoce, de diagnostic și tratament calitativ și reabilitare a bolnavilor oncologici se află în permanentă perfecționare, implementându-se cele mai moderne metode și practici de lucru. Au fost organizate două „Cancer-Registre ale Republicii Moldova”, baza de date a cărora conțin informația despre 41000 de bolnavi oncologici, și Registrul familiilor cu cancer.

Anual în republică au loc Săptămâni anticancer, telemaratoane, în raioane se deleghează grupe consultative, se practică și alte forme de activitate în scopul sporirii eficienței lucrului consultativ în rândurile populației.

O importanță mare în oncologia contemporană are utilizarea secțiilor și a laboratoarelor cu aparatură modernă. În această ordine de idei administrația Institutului Oncologic din Moldova, pornind de la importanța tratării radioterapeutice în oncologie, acordă acestei probleme o atenție deosebită. Datorită colaborării cu AIEA, serviciul radiologic a fost echipat cu aparatură și utilaj radioterapeutic în sumă de peste 1,5 mln. dolari SUA, iar în anul 2004 Institutul Oncologic a procurat unul din cele mai moderne aparate – tomograful computerizat spiralat “SIEMENS” în valoare de 250 000 dolari SUA. Serviciul este înzestrat și cu o instalație radiologică modernă “TERRAGAM”, în viitor planificându-se procurarea încă a două aparate identice cehoslovace. Actualmente se efectuează lucrări de proiectare și construcție a noului bloc radioterapeutic.

Din anul 1990 până în 1995 la conducerea Institutului Oncologic s-a aflat doctorul habilitat în medicină, prof. Gh. A. Țîbîrnă, care a continuat tradițiile științifice și clinice ale institutului, a contribuit la ameliorarea bazei tehnico-materială a lui. Totodată, a acordat o deosebită atenție profilaxiei oncologice și pregătirii cadrelor naționale în domeniul oncologiei.

În perioada 1995-1996 institutul a fost condus de către A.M. Țurcan, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, care a continuat reformele în domeniile patomorfologiei, biologiei și activitatea de reabilitare a bolnavilor oncologici.

Principiile de acordare și reformare a asistenței oncologice și tradițiile acestui serviciu vor fi continuate și în viitor.

Așadar, datorită muncii asidue a personalului Institutului Oncologic, activităților de ocrotire a sănătății, talentului și măiestriei specialiștilor oncologi, pe parcursul a 45 de ani de activitate, serviciul oncologic a obținut rezultate importante.

CERCETĂRI IMUNOHISTOCHIMICE ȘI ELECTRONOMICROSCOPICE ALE CAPILARELOR SUBEPITELIALE ÎN NEOPLAZIILE COLULUI UTERIN

Anatol Cernâi, dr. h. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova,
Lilian Șaptefrăți, dr. în medicină, lector superior, USMF „Nicolae Testemițanu”

Angiogeneza este un component esențial al creșterii tumorale și diseminării metastatice în cancer. Formarea de noi vase sanguine este necesară pentru alimentarea masei tumorale, aflate în permanentă creștere. Vascularizarea abundentă sporește, totodată, riscul de extindere metastatică în urma unui contact mai extins al tumorii cu patul vascular (Guinebretiere J. M., 2005). A fost demonstrată (Hockel S și col., 2001) dependența potențialului malign de vascularizare în numeroase tumori, inclusiv carcinomul de col uterin. Actualmente, morfologii sunt ajuorați de metodele imunohistochimice pentru evaluarea angiogenezei. Vizualizarea endoteliului vaselor sanguine este posibilă prin aplicarea anticorpilor monoclonali specifici, cel mai utilizat marker endotelial fiind anti-CD34 (Sun H.C. și col., 1999). În cadrul progresiei neoplaziei colului uterin a fost demonstrată sporirea densității vasculare în stromă (Obermair A. și col., 1997), neștiindu-se până în prezent importanța schimbărilor structurale și de volum ale capilarelor stromale.

Scopul lucrării a fost punerea în evidență prin metode morfologice moderne a schimbărilor structurale ale capilarelor sanguine stromale în displazie, carcinom in situ și carcinom pavimentos invaziv de col uterin.

Material și metode. Au fost cercetate prin colorația tricromica Masson metoda imunohistochimică și cea electronoptică, particularitățile stromei conjunctive și structura capilarelor sanguine subepiteliale în materialul biopsic și postoperator colectat din colul uterin la 17 paciente cu displazii cu diferit grad de severitate, 8 paciente cu carcinom in situ și 19 paciente cu carcinom pavimentos invaziv. Pentru decelarea imunohistochimică a endoteliului vascular s-au utilizat anticorpii monoclonali anti-CD34 (firma DAKO, clona QBEnd 10). Anticorpii au fost aplicați pe secțiunile histologice deparafinizate și incubate în tampon citrat pH 6,1 M 0,01 în cuptorul de microunde la temperatura 95°C (cu scopul demascării antigenelor). Anticorpii secundari marcați cu peroxidază au fost vizualizați cu diaminobenzidină. Pentru investigarea electronoptică materialul tisular a fost fixat în soluție de aldehydă glutarică 5% în tampon fosfat 0,1M pH 7,4. Postfixarea s-a realizat cu soluție de tetraoxid de osmiu 1% în tampon fosfat 0,1M pH 7,2. După deshidratare cu etanol de concentrație crescândă și în oxid de propilen, piesele au fost incluse în epon-araldit. Secțiunile semifine, confecționate la ultramicrotom, s-au colorat cu soluție de albastru de metilen (1%). Secțiunile ultrafine au fost confecționate la ultramicrotomul TESLA BS-490A. Contrastarea ultrasecțiunilor s-a realizat cu acetat de uraniu și citrat de plumb. Pentru examinare s-a utilizat microscopul electronic JEM-100SX cu tensiunea acceleratorie de 60-80kV.

Rezultatele obținute. Imunohistochimic, sub epiteliul normal, adiacent displaziei, capilarele CD34- pozitive aveau diametrul de 9-15 mcm și erau mai abundente în papilele conjunctive care pătrundeau în profunzimea epiteliului. De menționat că densitatea capilară se diminuează o dată cu mărirea distanței de la membrana bazală subepitelială, care era în funcție inversă cu gradul de colagenizare, apreciat prin colorația Masson: densitatea colagenului era mică în vecinătatea membranei bazale subepiteliale și creștea în profunzimea stromei. În cazul koilocitozei, semn morfologic de infecție papilomavirică, se întâlneau unele capilare cu diametrul mai sporit, de circa 20 mcm, în stroma puțin colagenizată. În cazurile de displazie moderată și severă capilarele dilatate se întâlneau mult mai frecvent, fiind mai numeroase în vecinătatea epiteliului stratificat. În cazul displaziei moderate se prezerva gradientul de vascularizare și colagenizare, observat sub epiteliul normal, densitatea capilarelor fiind foarte mare în apropierea epiteliului (*fig. 1*). În displazia severă, raportul capilarelor dilatate față

de cele cu lumenul normal era, în medie, de 1:3. În carcinomul in situ cu stroma infiltrată de limfocite predominau capilarele de calibr mic, iar în cazurile de stromă laxă, slab collagenizată, raportul dintre capilarele de diferit calibr era ca în displazia severă, decelându-se în două cazuri capilare foarte dilatate, de tip sinusoidal, cu diametrul de 40-50 μm . În unele cazuri de displazie și carcinom in situ s-a observat inversia gradientului de collagenizare: concentrare mai mare de collagen sub epiteliu comparativ cu densitatea mai mică a collagenului din profunzime.

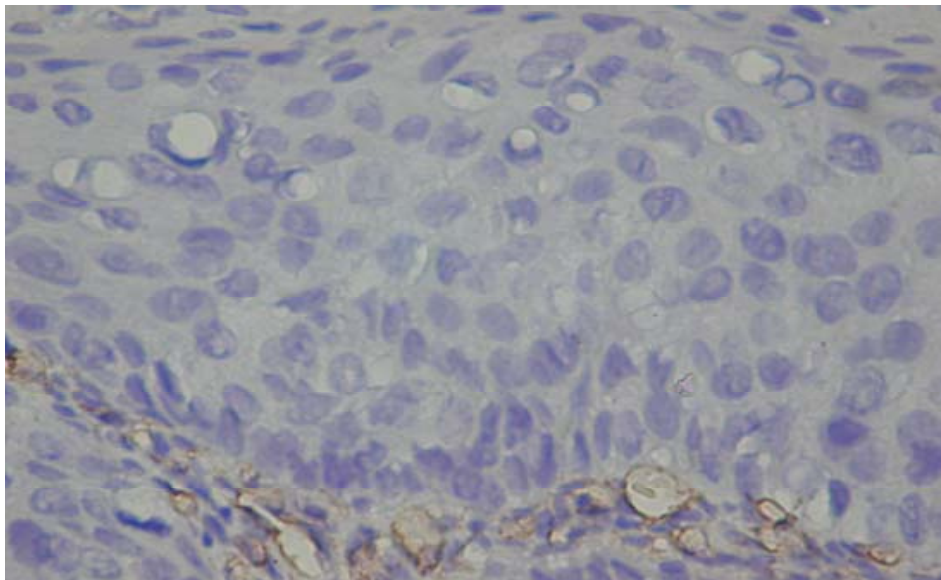


Fig. 1. Vizualizarea capilarelor subepiteliale cu anticorpi monoclonali anti-CD34 în displazia moderată a colului uterin. $\times 400$

Carcinomul pavimentos invaziv a fost constituit în 5 cazuri din stromă, abundent infiltrată cu limfocite, în 4 cazuri din stromă cu collagenizare foarte sporită și în 10 cazuri din stromă laxă, asemănătoare țesutului de granulație. Stroma infiltrată cu limfocite conținea preponderent capilare cu lumenul îngust, dens dispuse. Se întâlneau uneori capilare dilatate de tipul celor întâlnite în displazia severă. Stroma fibrozată conținea, de asemenea, numeroase capilare de calibr mic, mai puțin dispuse dens ca în stroma limfocitară. Caracteristic pentru stroma laxă a carcinomului pavimentos era prezența unui mare număr de capilare sinusoidale (cu diametrul de peste 40 μm). Uneori capilarele dilatate erau atât de dens dispuse, încât între ele lipseau septurile conjunctive (*fig. 2*). De menționat că în toate tipurile de stromă era totalmente absent gradientul de collagenizare: densitatea collagenului era aproximativ aceeași în vecinătatea parenchimului și la distanță de el.

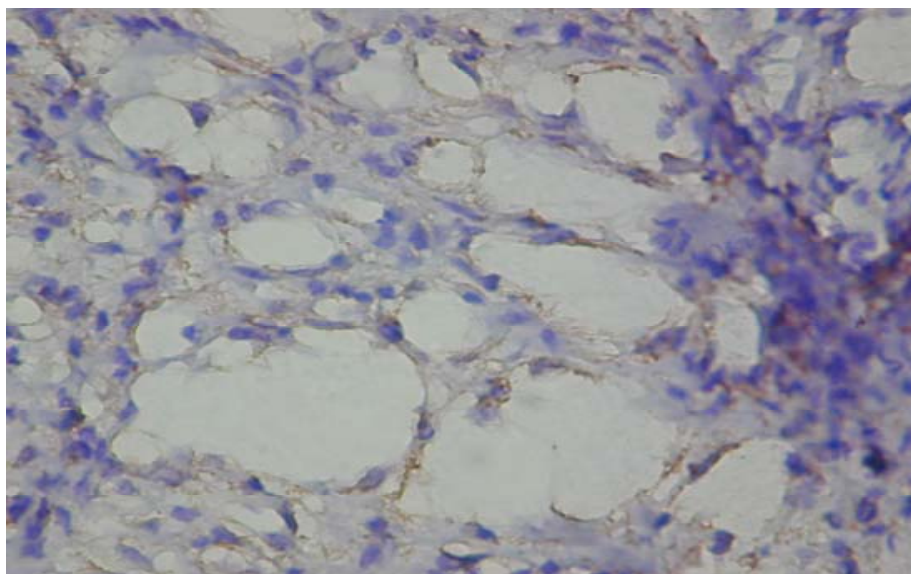


Fig. 2. Capilare sinusoidal dilatate în stroma carcinomului pavimentos necheratinizat. Colorație imunohistochimică cu anticorpi monoclonali anti-CD34. $\times 400$

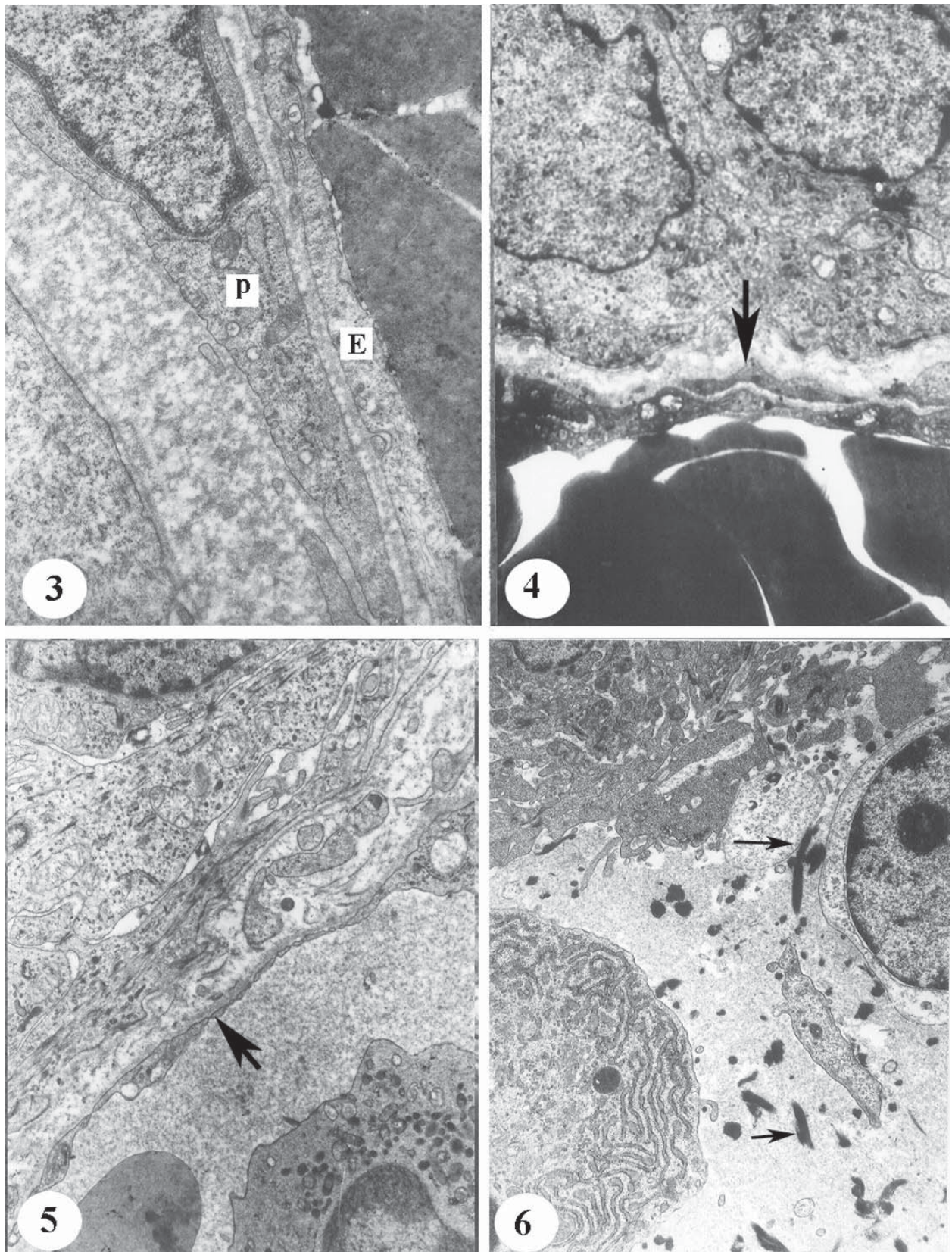


Fig. 3. Pericit (P) și endoteliocit (E) cu membrane bazale fine cu rupturi în carcinom in situ. Electronogramă $\times 11500$. *Fig. 4.* Citoplasma pericitului (\rightarrow), care acoperă numai o porțiune mică a endoteliocitului din stroma carcinomului in situ. Electronogramă $\times 11000$. *Fig. 5.* Capilar lipsit de pericit cu endoteliocit (\rightarrow) fenestrat din stroma carcinomului pavimentos necheratinizat. Electronogramă $\times 10500$. *Fig. 6.* Depuneri de fibrină (\rightarrow) în matricele stromal al carcinomului microinvaziv al colului uterin. Electronogramă $\times 11000$

După cum au demonstrat cercetările electronoptice, capilarele localizate sub epiteliul normal și cel cu displazie moderată aveau un perete constituit din endoteliocite și pericite. Caracteristic pentru aceste celule este prezența membranei bazale, pericitul fiind înconjurat complet de această membrană. În carcinomul in situ, unele capilare cu lumenul mic mențineau structura normală, altele manifestau o membrană bazală peri-pericitară foarte fină cu rupturi în unele arii (fig. 3). De menționat, de asemenea, că pericitele lipseau complet, iar endoteliocitele fenestrate erau prezente în unele capilare, îndeosebi în cele dilatate (fig. 4). În carcinomul invaziv s-au observat aceleași schimbări în structura capilarelor stromale: pericite care acoperă numai parțial capilarul (fig. 5), capilare fără pericite, capilare cu endoteliu foarte aplatisat și fenestrat, precum și capilare cu rupturi în membrana bazală subendotelială și absența acestora în unele arii. Foarte frecvent au fost decelate depunerile de fibrină în jurul vaselor sanguine și în imediata vecinătate de parenchimul tumoral. Densitatea depunerilor fibrinoase era cea mai mare în stroma abundent vascularizată și în cea puțin colagenizată. Depunerile de fibrină lipseau sub epiteliul normal, erau excepțional de rare în displaziile moderate, precum și în carcinomul in situ. Densitatea depunerilor fibrinoase creștea brusc în carcinoamele pavimentoase, creșterea începând o dată cu apariția carcinomului microinvaziv (fig. 6).

Discuții și concluzii. Cercetarea imunohistochimică cu aplicarea anticorpilor monoclonali anti-CD34 și cercetarea electronomicroscopică a neoplaziilor de col uterin cu divers grad de severitate au pus în evidență schimbări progresive ale capilarelor stromale: schimbările calibrului și structurii vasculare deveneau tot mai pronunțate o dată cu avansarea procesului neoplazic. Comparativ cu stroma epiteliului normal și a epiteliului cu displazie moderată, în carcinomul in situ și, îndeosebi, în carcinomul pavimentos invaziv crește numărul capilarelor dilatate și al capilarelor de tip sinusoidal. Prezența capilarelor dilatate și a celor de tip sinusoidal este caracteristică pentru organele cu o mare rată de filtrare (Ursu S.C. și col., 2005). Sporirea permeabilității capilarelor în cadrul progresiei neoplaziilor colului uterin se confirmă și prin datele noastre electronoptice: absența totală sau parțială a învelișului pericitar, subțierea și absența în unele arii a membranei bazale subendoteliale, fenestrarea citoplasmei endoteliocitelor. Probabil, prin creșterea permeabilității pentru fibrinogen se explică prezența depunerilor de fibrină în matricele extravasculare.

După cum am constatat în acest studiu, depunerile de fibrină devin abundente o dată cu apariția procesului invaziv, când și neovascularizarea devine foarte abundentă. După datele lui Chiarugi V. și col. (2000), celulele endoteliale conțin receptori pentru factorul de creștere vasculară (VEGF) și factorul de permeabilitate vasculară (VPF), care sunt reglatorii de bază ai angiogenezei tumorale. Acești factori secretați de parenchimul tumoral stimulează extravazarea fibrinogenului, formarea fibrinei extravasculare și proliferarea celulelor endoteliale în acest matrice fibrinos nou-format. Astfel, schimbările structurale descrise, deci și cele funcționale, ale capilarelor stromale au o influență mare asupra parenchimului tumoral, facilitând, în primul rând, creșterea acestuia.

În concluzie, se impun în viitor cercetări ale particularităților stromei conjunctive, care este importantă în tumorigeneză, fiind responsabilă de angiogeneză, proliferare și migrare celulară. Mai mult, după unele date (Moinfar F. și col., 2000; Kim J.B. și col., 2005), schimbările stromei conjunctive preced apariția celulelor maligne. Cât privește angiogeneza, schimbările de volum și de structură ale vaselor, detectate prin metode imunohistochimice și electronoptic, pot fi importante atât în aprecierea prognosticului, cât și în selectarea modalității de tratament antiangiogenic.

Bibliografie selectivă

1. Chiarugi V., Ruggiero M., Magnelli L., *Molecular polarity in endothelial cells and tumor-induced angiogenesis*. *Oncol. Res.*, 2000; 12 (1): 1-4.
2. Guinebretiere J.M., *Angiogenese et tumeurs du sein. L'apport du pathologiste*. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2005; 33 (3): 140-6.
3. Hockel S., Schlenger K., Vaupel P., Hockel M., *Association between host tissue vascularity and the prognostically relevant tumor vascularity in human cervical cancer*. *Int J Oncol.* 2001; 19 (4): 827-32.
4. Kim J.B., Stein R., O'Hare M.J., *Tumour-stromal interactions in breast cancer: the role of stroma in tumorigenesis*. *Tumour Biol.* 2005; 26 (4): 173-85.
5. Moinfar F., Man Y.G., Arnould L., Bratthauer G.L., Ratschek M., Tavassoli F.A., *Concurrent*

and independent genetical alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: implications for tumorigenesis. *Cancer Res.* 2000; 60 (9): 2562-6.

6. Obermair A., Bancher-Todesca D., Bilgi S., Kaider A., Kohlberger P., Mullauer-Ertl S., Leodolter S., Gitsch G., *Correlation of vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in cervical intraepithelial neoplasia.* *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89 (16): 1212-7.

7. Sun H.C., Tang Z.Y., Li X.M., Zhou Y.N., Sun B.R. Ma Z.C., *Microvessels density of hepatocellular carcinoma: its relationship with prognosis.* *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1999; 125 (7): 419-26.

8. Ursu S.C., Muglia U., Familiari G., Motta C., Correr S., *Pore domes in adrenocortical capillaries. An ultrastructural study in mammals.* *Ital. J. Anat. Embryol.*, 2005; 110 (2 suppl. 1): 103-7.

Rezumat

Materialul biopsic și cel postoperator, recoltat de la 44 paciente cu displazie, carcinom in situ și carcinom pavimentos invaziv, a fost investigat prin metoda imunohistochimică cu anticorpii monoclonali anti-CD34 și prin metoda electronomicroscopică. Capilarele sanguine din stroma neoplaziilor cervicale au avut o mare afinitate pentru anticorpii anti-CD34. Creșterea diametrului capilarelor și apariția vaselor de tip sinusoid au fost detectate în leziunile cu severitate sporită. Electronomicroscopic, peretele acestora a fost de structură anormală, acoperit incomplet de pericite, cu o membrană bazală fină, fragmentată sau absentă în unele arii. Aceste alterări sunt, probabil, responsabile de creșterea permeabilității vasculare, extravazării fibrinogenului și de formarea unui nou matrice stromal, constituit din fibrină.

Summary

An immunohistochemical study using anti-CD34 monoclonal antibody and an electronomicroscopical investigation were carried out on biopsy and surgical specimens from 44 patients with dysplasia, carcinoma in situ and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Blood capillary in the stroma of cervical neoplasias were strongly stained by anti-CD34 antibody. The increase of capillary diameter and apparition of sinusoid-like vessels in more severe lesions were detected. Electromicroscopically, their wall was abnormal, incompletely covered by pericytes and their basal membrane was thin and fragmented, sometimes absent. These features are probably responsible for increased permeability of vessels, fibrinogen extravasation and formation of the novel stromal fibrin matrix.

ASPECTELE GENETICE ȘI IMUNOLOGICE ALE CANCERULUI COLORECTAL (REZULTATE ȘI PERSPECTIVE)

Nicodim Belev, dr. h. în medicină, **Eugenia Samotâia**, dr. în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

În ultimii 20 de ani nivelul înțelegerii geneticii și epidemiologiei cancerului colorectal (CCR) a crescut semnificativ. Rezultatele numeroaselor cercetări au demonstrat că în 15-20% de cazuri pacienții cu CCR au rude de gradul întâi de rudenie cu aceeași patologie [17,4, 6, 7, 9, 14]. Riscul de îmbolnăvire crește în funcție de numărul membrilor familiei afectați, gravitatea tabloului clinic (prezența polineoplaziilor) și de vârsta manifestării la ei a tumorii maligne. Este stabilită moștenirea comună a adenoamelor și CCR [1, 2]. Recunoașterea concepției dezvoltării stadiale a CCR și a ligăturii patogene „adenom-carcinom” colorectal, ca, cel puțin, una din variantele de tuvorogeneză, a permis a orienta propriile cercetări în următoarele direcții: aprecierea în dinamică a dereglărilor imunologice în procesul majorării schimbărilor proliferative și displastice din colon; decelarea HLA antigenelor, asociate cu riscul dezvoltării CCR și tumorilor maligne primar multiple; concretizarea factorilor imunologici și imunogenetici de risc oncologic sporit în „familiile neoplazice”; analiza măsurilor practice de detectare și monitorizare a persoanelor cu risc oncologic sporit.

Scopul principal al cercetărilor CCR, orientate în această direcție, este nu numai studierea mecanismelor genetice ale predispoziției ereditare pentru sindroamele ereditare cunoscute (polipoză adenomatoasă familială, cancer colorectal nepolipozic ereditar, sindromul Gardner ș. a.) [3,12], dar și cercetarea cauzelor de apariție și dezvoltare a așa-numitului cancer colorectal „sporadic” [5,8,11,15].

Material și metode. Drept material pentru cercetări au servit datele registrului familiilor neoplazice (RFN), care includ datele clinico-genealogice ale 2320 de familii, inclusiv 304 de bolnavi cu adenoame solitare și multiple ale colonului, 1458 cu diferite forme clinice ale CCR și 548 cu polineoplazii. În grupul de pacienți cu tumori maligne primare multiple (NMPM) datele genealogice au fost culese de la 470 de bolnavi. Printre pacienții cu NMPM erau 205(37,4%) bărbați și 343(62,6%) femei. La acești bolnavi au fost decelate 1178 de tumori, dintre care 630 succesive (a doua, a treia etc.), inclusiv 327 sincrone și 303 metacrone. NMPM au fost interpretate drept „sincrone”, dacă intervalul dintre depistarea primei tumori și a celei de-a doua era mai mic de un an, „metacrone” – dacă intervalul era mai mare de un an.

A fost realizată examinarea imunologică a 294 de bolnavi (CCR – 190, cancer colorectal primar multiplu . 54, NMPM - 50) și a 111 pacienți din grupul de control. Fenotipul HLA i-a determinat la 78 de pacienți cu cancer și la 138 de indivizi sănătoși.

Rezultatele cercetării. Studiarea parametrilor de bază ai anamnezei eredo-coloterale agravate în adenoame, CCR și NMPM atât în ansamblu, cât și diferențiat – în diversele variante clinice ale acestor afecțiuni – a arătat prezența acumulării suficient de înaltă nu numai a CCR și NMPM, dar și a altor tumori maligne, frecvența cărora o depășește pe cea din populație de câteva ori (CCR de 12-17 ori, cancerul corpului uterin și ovaria - de 2-5 ori) [17].

Este necesar de remarcat că pe măsura sporirii proceselor proliferative în colon de la adenom spre CCR și a gravității patologiei (dezvoltarea NMPM), crește și frecvența acumulării adenoamelor colonului, ea fiind mai pronunțată în familiile probanzilor, la care CCR s-a dezvoltat pe fondul adenomului, care l-a precedat. În familiile pacienților cu NMPM, acumularea CCR printre rudele de gradul întâi constituie aproape 6%, ceea ce este mai mult de 30 de ori decât în populație. Frecvența acumulării polineoplaziilor în familiile bolnavilor cu NMPM o depășește pe cea din populație mai mult de 200-300 de ori.

Cancerul colorectal nepolipozic ereditar (CCRNE). O formă mai frecventă întâlnită a CCR, condiționată de predispoziția ereditară, este CCRNE (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) sau sindromul Lynch I-II. După diferite date, el constituie 5-10% din toate formele CCR. La analiza bazei noastre de date, printre 279(12%) de familii cu agravare ereditară, în care au fost decelate trei și mai multe cazuri de tumori maligne, criteriilor amsterdam acceptate de CCRNE au corespuns 47(2,0%) de familii (30–sindromului Lynch-I și 17–Lynch-II) (fig. 1).

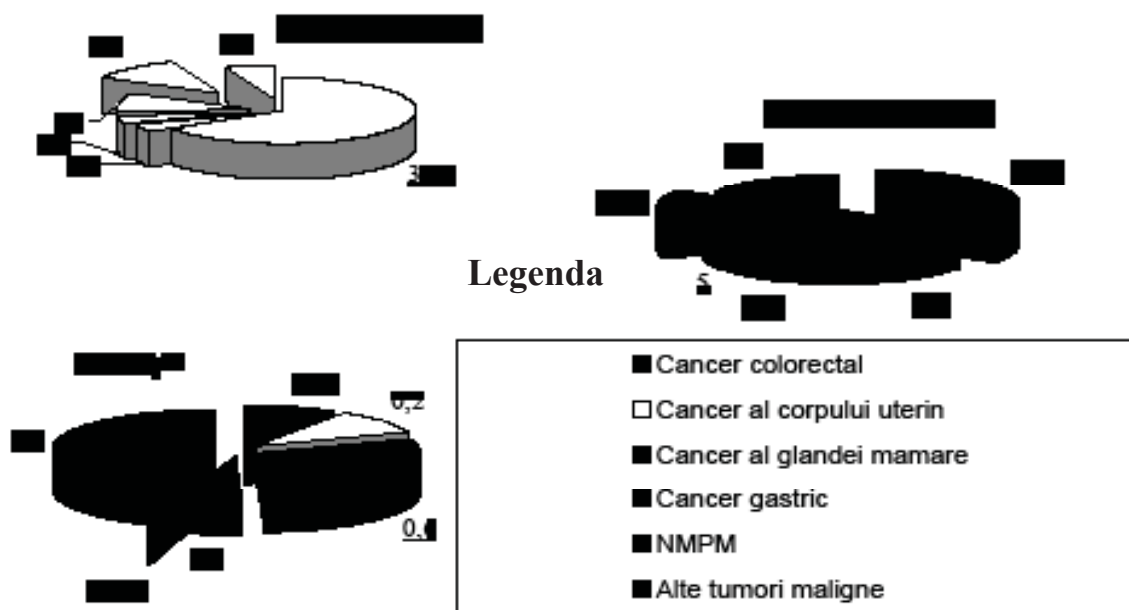


Figura 1. Frecvența celor mai răspândite forme de tumori maligne în familiile cu CCRNE

În aceste familii printre rudele de gradul întâi se remarcă un nivel înalt de acumulare nu numai a CCR (36,6-20,5%), NMPM (6,3-8,2%), dar și a cancerului corpului uterin (2,1-9,7%), cancerului glandei mamare (2,1-6,6%), ovarelor (1,7%), stomacului (5,3%) și a altor tumori maligne (3,2-8,9%), care depășesc frecvența populațională de 3,5-10 ori pentru cancer mamar și de 100-200 ori pentru CCR, iar pentru NMPM mai mult de 1500 de ori.

Neoplazmele maligne primar multiple. Dezvoltarea tumorilor succesive variază în funcție de trei factori principali: tipul tumorii primare, predispunerea ereditară și tratamentul efectuat pentru prima tumoră. Riscul dezvoltării NMPM este mai înalt pentru pacienții din familiile cu agravare ereditară. Riscul este deosebit de înalt dacă printre rudele de gradul întâi sunt pacienți cu NMPM.

În grupul studiat de pacienți cu polineoplazii au fost 369 de bolnavi NMPM și 179 (32,7%) de bolnavi cu cancer colorectal primar multiplu (CCRPM). Printre rudele de gradul întâi ale pacienților cu NMPM și CCRPM, acumularea NMPM este remarcată la 2,0% și 1,3% corespunzător, ceea ce depășește frecvența populațională (0,004%) de 325-500 de ori ($p > 0.05$).

Prin urmare, agregarea atât de înaltă a cazurilor identice de afectare în familiile pacienților cu CCRPM și NMPM este determinată de agravarea veridică ereditară, care reflectă moștenirea în aceste familii a factorilor genetici nefavorabili, iar riscul dezvoltării CCR corelează strâns cu anamneza eredocolaterală.

Analiza genético-despersională. Cel mai adecvat pentru descriere sistem de predispunere pentru adenoamele colorectale (ACR), CCR și NMPM s-a dovedit a fi modelul plurifactorial de moștenire. Rata componentei genetice aditive de dispersie pentru adenoamele solitare (AS) și multiple (AM) colorectale a constituit 64%, iar pentru CCR, care s-a dezvoltat nu pe fondul adenoamelor – 43%. Concomitent, pentru CCR pe fondul adenoamelor și NMPM, rata a fost foarte înaltă – 93% și 82% corespunzător (fig. 2).

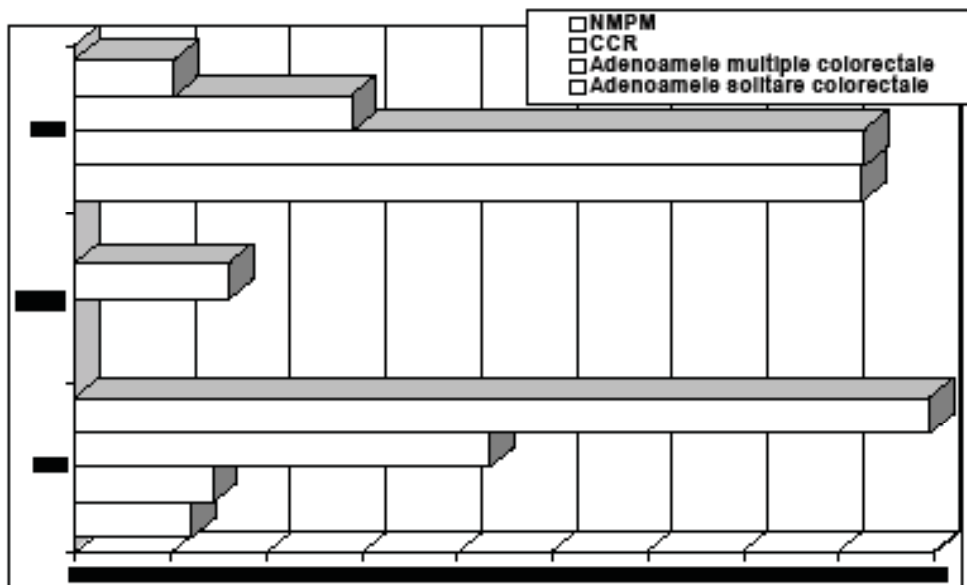


Figura 2. Componentele dispersiei fenotipice ale predisunerii către manifestarea adenoamelor, CCR și NMPM (modelul cvazicontinuu).

Ga – rata dispersiei genetice aditive (%)

Ew – componenta ocazională („sporadică”) de mediu (%)

Ec-p - componenta sistematică de mediu (%)

Astfel, se poate considera că formele clinic studiate de adenoame, CCR și NMPM se caracterizează printr-o structură suficient de specifică a predisunerii.

La efectuarea analizei genético-corelaționale a fost detectată corelarea destul de înaltă dintre adenoamele solitare și multiple colorectale (0,5), ACR și CCR (0,7), CCR și CCR(AS) – (0,87), CCR și NMPM – (0,99). În așa mod s-a constatat că: a) adenoamele colorectale (îndeosebi, în familiile cu agravare ereditară) trebuie considerate drept una din etapele procesului tumoral cu localizarea respec-

tivă, iar CCR pe fondul adenomului și CCR, care a apărut nu pe fondul adenomului, pot fi considerate drept forme clinice relativ independente sub raport genetic ale afecțiunii, predisunerii căreia este înalt corelată. Ultima circumstanță permite a explica posibilitatea reală de dezvoltare a CCR în urma mutației somatice, adică pe mucoasă indemnă. Prin urmare, apariția și dezvoltarea CCR poate avea loc atât stadial (de la adenom cu grad variant displazie al epiteliului la cancer „focal carcinoma”, chiar până la dezvoltarea cancerului invaziv), cât și „de novo”, fără proliferare benignă intermediară.

O confirmare clinică suplimentară a faptului că ACR în astfel de cazuri trebuie considerate drept stadiu al aceluiași proces tumoral, iar CCR(AS) drept o variantă patogenică posibilă a CCR au fost rezultatele supravegherii în dinamică a pacienților, la care s-au depistat adenoame și ulterior s-a dezvoltat CCR pe fon de adenom. Astfel de pacienți, care erau înregistrați în RFN, au fost 21, din care 11(52,4%) – familii cu agravare ereditară. La 56% pacienți ulterior s-a dezvoltat CCR sincron sau metacron pe fondul „adenoamele reziduale”. Intervalul dintre momentul depistării adenomului și dezvoltării cancerului pe fondul ei oscilează între 2-18 ani (în medie, 6,8±1,1 ani). Această afirmație concordează cu opinia câtorva autori, care propun a considera asociația adenoamelor și cancerului colorectal drept unul din tipurile de polineoplazii ale colonului [18].

Cercetările molecular-genetice. În scopul recunoașterii markerilor predisunerii ereditare pentru adenoame, CCR și NMPM a fost cercetată lungimea repetărilor de ADN telomere și paratelomere, obținută din tumori, metastazele lor, mucoasa normală și nodulii limfatici regionali ai colonului [16]. Analiza polimorfismului restricțional a demonstrat că degradarea regimilor telomerilor și ale paratelomerilor era mai pronunțată în tumori, comparativ cu țesutul sănătos și adenoame. Totodată, în adenoame aceste porțiuni erau mai scurte, iar în metastaze, invers – mai lungi decât în țesuturile indemne. A fost constatat, de asemenea, polimorfismul „familiilor interne”, repetărilor telomerice și mutațiilor în ele.

La cercetarea mutațiilor genelor hMSH2 și hMLH1, care participă la formarea complexelor reparatorii, funcția cărora este susținerea exactității ADN-ului în procesul replicării sale, au fost stabilite 6 mutații noq în tumorile colonului: 4 – în hMSH2 și 2 în hMLH1 [10].

Factorii imunologici și imunogenetici de risc oncologic sporit. La efectuarea cercetărilor imunologice se urmărește o serie de particularități ale fenotipului HLA, caracteristice pentru pacienții cu CCR, NMPM și rudele lor. Cele mai importante dintre aceste particularități – fenotipul HLA incomplet, sporirea comparativ cu grupul de control a frecvenței HLA-antigenelor, asociate cu adenoame și CCR în „familiile neoplazice”, dereglarea moștenirii normale a antigenelor și creșterea autentică a frecvenței HLA B5 în NMPM. S-a stabilit că în familiile agravate cu CCR este remarcată creșterea riscului relativ al CCR pentru purtătorii antigenelor HLA A9(RR=2,2), A10(RR=5,3), B18(RR=2,7), B5(RR=2,3) și ACR – pentru purtătorii A10(RR=7,9) și B18(RR=2,1). HLA B5 la pacienții cu CCR sporește riscul relativ (RR=14,7) de polineoplazii.

Starea imunității la rudele pacienților se caracterizează prin diminuarea nivelului reacțiilor tisulare și insuficiența influenței de diferențiere a timusului asupra limfocitelor, de asemenea prin creșterea subpragali a conținutului markerilor tumorali, inclusiv heteroorganici. Concomitent, este remarcată tensionarea proceselor imunologice compensatorii, care se manifestă prin modificarea caracterului legăturilor de corelație dintre indici aparte (tab. 1).

Tabelul 1

Legăturile de corelare dintre indicii imunologici (B-limfocite, T-active, T-limfocitele, teofilin-sensibile – TFS, teofilin-rezistente – TFR, indexul blocadei - IB)

Grupele de examinați	Autentic pozitive	Slab pozitive	Autentic negative	Slab negative
	(+)K>0.5	0.3<(+)K<0.5	(-)K>0.5	0.3<(-)K<0.5
Grupul de control N=45	B-IB (0.53)			B-TFR (-0.32)
	Ta-IB (0.77)	-	-	TFR-IB (-0.3)
	T-TFS (0.91)			TFS-IB (-0.32)

Rudele pacienții de CCR N=76	B-Ta (0.55) B-TFR (0.63) B-TFS (0.85) B-IB (0.6) T-TFS (0.94)	Ta-TFR (0.44) Ta-T (0.38) T-TFR (0.34)	Ta-TFS (-0.77) TFR-TFS (-0.71) TFS-IB (-0.73)	Ta-IB (-0.32) B-IB (-0.3) T-IB (-0.47)
Pacienții cu CCR N=104	-	B-Ta (0.42) Ta-T (0.41) Ta-TFR (0.38) T-TFR (0.33)	T-IB (-0.57)	TFR-TFS (-0.5) TFS-IB (-0.46)

În asociere cu afecțiunile de fond și proliferative, acest simptomocomplex poate fi apreciat drept o stare premorbidă a indivizilor cu predispunere ereditară pentru cancer, care necesită supraveghere dinamică.

Semnul imunologic precoce și informativ de malignizare al ACR este efectul blocadei serice al receptorilor celulari, care au în acest context valoare diagnostică și, de asemenea, este deplasat din spectrul markerilor tumorali (CA-19-9, MCA, CA-125) în direcția indicilor specifici pentru CCR.

Sumând rezultatele obținute de către noi, pot fi evidențiate următoarele semne imunologice ale riscului sporit de dezvoltare a tumorilor maligne la indivizii cu predispunere ereditară la cancer (tab. 2).

Principiile de baza ale screeningului familiilor canceroase. La prima etapă este necesar de folosit criteriile clinice: "anamneza eredo-colaterală agravată" cu CCR și/sau ACR, vârsta precoce de depistare a CCR (anterior de 45 de ani), prezența în familie a rudelor cu polineoplazii și cu alte tumori maligne (cancere de endometru, ovarian, al glandei mamare).

În legătură cu faptul că în CCRNE cancerul colorectal și alte tumori maligne apar la o vârstă mai precoce (până la 40-45 de ani) decât tumorile analoge sporadice, screeningul în aceste familii este necesar de inițiat de la vârsta de 20 de ani. Ținând cont de afectarea preponderentă în CCRNE a colonului drept, metoda de efectie în screening trebuie să fie colonoscopia totală. Pornind de la faptul că dezvoltarea frecventă a cancerului metacron colorectal la pacienții cu CCRNE are loc pe fond de adenom și în aceste cazuri procesul progresării modificărilor proliferative de la mucoasa indamnă la adenom și de la cea din urmă la cancer are loc mai repede, intervalul de examinare a rudelor din aceste familii trebuie să fie mai scurt – un an.

Utilizarea metodelor sus-numite de examinare imunologică și imunogenetică în „familiile neoplazice” permite a scoate în evidență persoanele cu fond premorbid și adenoame malignizate ale colonului, care reprezintă grupul de bază de risc, necesitând supraveghere activă în dinamică.

Tabelul 2

Factorii imunologici și imunogenetici de risc oncologic sporit

<i>Fondul premorbid în familiile cu anamneză agravată oncologică</i>	<i>Prognosticul clinic nefavorabil la pacienții cu CCR</i>	<i>Riscul dezvoltării NMPM la pacienții cu CCR</i>
Diminuarea nivelului reacțiilor tisulare și creșterea sensibilității la factorii timici exogeni	Persistența postoperatorie sau apariția în procesul monitoringului a efectului blocadei serice	Gradul înalt al sensibilității la factorii timici exogeni
Fenotipul HLA incomplet Antigenele HLA A9, A10, B13, B18, B5	Fenotipul incomplet HLA după locusul B (blanc locusului B)	HLA B5 (51 + 52)
Identitate HLA sau haploidentitate HLA a rudelor de gradul întâi cu bolnavii de CCR (probanzii)	Persistența nivelului inițial al markerilor tumorali după tratament, creșterea lui pe parcursul monitoringului	Rezultate fals-negative ale investigației markerilor tumorali

Nivelul înalt în serul sangvin al unuia sau ale câtorva markeri tumorali		
Prezenta proceselor de fond sau pretumorale în organe, asociate cu sindromul CCRNE (colonul, glanda mamară, corpul uterin ș.a.)		
Decelarea factorilor serici blocați (semnul precoce de malignizare)		

Astfel, pentru diminuarea numărului de cazuri noi de tumori maligne în familiile pacienților cu CCR, este necesar de efectuat screeningul cu scop de depistare a patologiei pre- și tumorale și de realizat monitoringul pentru decelarea oportună la ei a NMPM.

Printre rudele de gradul întâi, examinate de către noi, frecvența tumorilor maligne a constituit 6,2%. Cancer colorectal a fost decelat la 14 (3,8%) rude, inclusiv la 4 - adenoame malignizate. ACR au fost stabilite la 54 (14,5%) rude examinate, solitare la 47 (12,6%) și multiple la 7 (1,9%), ceea ce depășește frecvențele populaționale de 3,9 și 1,3 ori, corespunzător. Alte tumori maligne au fost determinate la 5 (1,3%) rude: cancer mamar la 2 (0,8%) paciente, cancerul endometrului la 2 paciente. NMPM s-au depistat la 3 (0,8%). Tumori benigne au fost detectate la 46 (12,4%) persoane, inclusiv: polipoza endometriului la 7 (2,7%), miom uterin la 25 (9,5%), chist ovarian la 9 (3,4%), endometrioză la 1 (0,4%), polip al colului uterin la o bolnavă ș.a. În familiile cu anamneză ereditară agravată acești indici sunt mai înalți și depășesc frecvențele populaționale pentru CCR de 60 de ori, NMPM de 700 de ori, cancerul corpului uterin de 4,5 și cancerul mamar de 1,6 ori.

Dezvoltarea rapidă a geneticii tumorilor maligne a stimulat studierea etiologiei și patogenezei bolilor ereditare la nivel molecular. Clonarea genelor, implicate în dezvoltarea bolilor oncologice, practic, completamente va schimba tactica consultației medico-genetice. Acum nu este necesar de apreciat riscurile de apariție a tumorii la rudele pacienților, deoarece determinarea mutației respective a genului concret în familie permite efectiv a decela persoanele cu predispunere la tumori maligne și a le diagnostica la stadii precoce. Profilul molecular poate servi și drept predictor în alegerea patogenezei în tratamentul bolnavului și stabilirea consecințelor patologiei. Examinarea tuturor membrilor familiei cu anamneză ereditară agravată pentru a stabili prezența la ei mutațiilor va deveni o regulă a consultației medico-genetice.

Bibliografie selectivă

1. Ahsan H., Neugut A.I., Garbowski G.C. et al., *Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer* // Annals of Internal Medicine, nr. 11, vol.128, 1998, p.900-905.
2. Bazzoli F., Fossi S., Sottili S. et al., *The risk of adenomatous polyps in asymptomatic first-degree relatives of persons with colon cancer* //Gastroenterology. vol.109, 1995, p.783-788.
3. Foulkes W.A., *A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome* //Q J M., vol.88, 1995, p.853-863.
4. Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A. et. al., *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer* //N.Engl. J. Med., vol.331, 1994, p.1669-1674.
5. Guillem J.G., Puig-La Calle J.Jr., Cellini C. et al., *Varying features of early age-of-onset «sporadic» and hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients* // Dis. Colon Rectum, vol.42, 1999, Issue 1, p.36-42.
6. Hardy R.G., Meltzer S.J., Jankowski J.A., *Molecular basis for risk factors (Clinical review)* // B.M.J., V.321, 2000, p.886-889.
7. Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al., *Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer* // Gastroenterology, nr. 5, vol.118, 2000, p.829-834.
8. Konishi M., Kikuchi-Yanoshita R., Tanaka K et al., *Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon cancer* // Gastroenterology, vol.111, 1996, p.307-317.

9. Lynch H.T., Lynch J.F., *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer* //Semin. Surg. Oncol., nr.4, vol.18, 2000, p.305-313.
10. Maliaka Y.K., Chudina A.P., Belev N.F. et al., *CpG dinucleotides in the hMSH2 and hMLH1 genes are hotspots for HNPCC mutations* //Hum. Gen., vol.97, 1996, p.251-255.
11. Masubichi S., Konishi F., Togashi K. et al., *The significance of microsatellite instability in predicting the development of metachronous multiple colorectal carcinomas in patients with nonfamilial colorectal carcinoma* //Cancer, nr.9, vol.85, 1999, p.1917-1924.
12. Syngal S., Fox E.A., Li Ch. et al., *Interpretation of genetic test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer* //JAMA, nr.3, vol.282, 1999, p.247-253.
13. Vassen H.F.A., van Balleogooijen, Burkens E. et al., *A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers* //Cancer, vol.82, 1998, p.1632-1637.
14. Winawer S.J., Zauber A.G., Gerdes H. et al., *Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup* //N.Engl. J. Med., vol.334, 1996, p.82-87.
15. Zauber P., Lardieri G., Rathouz P.J., Khan N., Bishop D.T., *Site specificity of colorectal neoplasms in families without an inherited syndrome* //Gastrointest. Endosc, nr.5, vol.50, 1999, p.603-607.
16. Ю.А.Алябов, Н.Ф.Белев, Е.Е.Самотыя, Р.Ф.Гарькавцева, Е.И.Рогаев, *Полиморфизм «внутренних семейств» теломерных участков ДНК и модификация теломерных и околотеломерных повторов в некоторых опухолях человека* //Первый (третий) российский съезд медицинских генетиков. Тез. докл. Ч.II., Москва, 1994, p.219.
17. Н.Ф.Белев, Е.Е.Самотыя, П.М.Пихут с соавт., *Генетико-эпидемиологическое исследование аденом и рака толстой кишки* //ГЕНЕТИКА, nr.4, 1999, т.35, p. 516-523.
18. И.Ф.Линченко, В.И.Линченко, *Клинико-морфологическая характеристика и лечение полипов, способствующих раку толстой кишки* // Клин. Хирургия, nr. 5, 1990, p. 5-7.

Rezumat

După cum au demonstrat rezultatele cercetărilor clinico-genetice efectuate, cancerul colorectal este o patologie multilaterală, la dezvoltarea căreia contribuie esențial factorii genetici. A fost evidențiat caracterul comun al cancerului intestinului gros și al adenocarcinoamelor. De asemenea, s-au formulat și argumentat caracteristicile imunogenetice și imunologice ale cadrului de premorbiditate la familiile cu risc sporit de cancer, indicat marcherii prognosticării nefavorabile la bolnavii cu cancer intestinal și riscul progresării neoplasmelor maligne primare multiple (NMPM). Este specificată corelația dintre rezultatele de tip imunologic și cursul clinic al procesului patologic.

Summary

The results of clinical and morphological researches showed that the colorectal cancer is a multi-factorial pathology, in whose development great contributions have the genetical factors. The pathogenetical common character between adenomas and large intestine cancer was exposed.

The immunogenetical and immunological characteristics of pre morbidity framework in families with high cancer risk were formulated and motivated; markers of unfavorable prognosis of patients with large intestine cancer and with risk of malign neoplasm primary multiple (MNPM) development were formulated as well. There is specified the correlation between immunological results and the clinical course of the pathological process.

The obtained data may be used as one of the pathogenetical requests for the person's clinical-genetical monitoring development, having a high risk of malign neoplasm advancement (including primary multiple) from genetical point of view

REZULTATELE TRATAMENTULUI LIMFOAMELOR NON-HODGKIN CU GRAD ÎNALT DE MALIGNITATE

Ion Corcimaru, prof.univ., membru corespondent, **Maria Robu**, dr. în medicină, conf. univ., **Larisa Musteață**, dr. în medicină, conf.univ., **Iraida Iacovleva**, dr. h. în medicină, prof.univ., catedra Hematologie și Oncologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”, Institutul Oncologic din Moldova

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) sunt tumori limfoproliferative cu o sensibilitate înaltă atât la radioterapie, cât și la chimioterapie. În urma aplicării tratamentului combinat chimioradioterapeutic în stadiile locale ale LNH s-a îmbunătățit considerabil rezultatele tratamentului (1, 4, 5, 7). În stadiile generalizate în ultimii ani se manifestă o tendință de intensificare a tratamentului cu utilizarea polichimioterapiei în doze mari cu transplant medular, care posedă o toxicitate înaltă și nu pot fi efectuate în toate instituțiile medicale, chiar specializate. Însă atât în stadiile locale, cât și generalizate nici aceste metode nu asigură o eficacitate înaltă fără dezvoltarea recidivelor (2, 3, 6, 8). De aceea studierea și perfecționarea metodelor de tratament al LNH sunt probleme actuale.

Material și metode. Au fost studiate eficacitatea nemijlocită și rezultatele tratamentului la distanță la 333 de bolnavi în vârstă de 17-73 de ani (bărbați – 194, femei – 139) de LNH cu grad înalt de malignitate (GÎM). Diagnosticul de LNH în toate cazurile a fost confirmat morfologic corespunzător Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a tumorilor țesutului hemopoietic și limfatic, elaborate de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) în anul 1976.

Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral s-au folosit examenele clinic, radiologic, ultrasonografic, radionucleid, puncția măduvei oaselor, trepanobiopsia cu cercetarea histologică a măduvei oaselor, fibroepifaringoscopia, examinarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal. Conform Clasificării Clinice Internaționale, acceptate în Ann-Arbor în 1971, stadiul I-IE al bolii a fost identificat la 57 (17,1%) de bolnavi, stadiul II-IIIE la 56 (16,8%), stadiul III-IIIIE la 41 (12,3%) și stadiul IV la 179 (53,8%).

Focarul primar al tumorii la 110 (33,1%) bolnavi a fost situat în diverse grupuri de ganglioni limfatici, mai frecvent în cei cervicali. La pacienții cu localizarea extranodală a LNH a predominat afectarea primară a inelului limfatic faringean (20,7%) și a tractului gastrointestinal (18,6%). În 62 (18,6%) de cazuri în stadiile generalizate focarul primar al tumorii n-a fost posibil de identificat.

Tratamentul în stadiile locale s-a efectuat după programul combinat, care a inclus 2-3 cicluri de polichimioterapie (PChT) după schemele COP, CHOP cu radioterapia (RT) ulterioară locoregională în doza sumară de 40-45 Gy, apoi încă 3-4 cicluri de PChT. În stadiile generalizate programul de tratament a inclus 6-8 cicluri de PChT după schemele COP, CHOP.

Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire, propusă de Kaplan E. și Meier P.

Rezultate și discuții. Remisiuni complete au fost obținute la 177 (53,2%) de bolnavi, procentul cărora a fost în descreștere în funcție de stadiul clinic (tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele nemijlocite ale tratamentului cu LNH în funcție de stadiul clinic

Stadiul clinic	Numărul de bolnavi	Remisiuni, abs. (%)			Fără efect, abs. (%)
		Complete	Parțiale	În total	
I – IE	57	56 (98,2)	-	56 (98,2)	1 (1,8)
II – IIIIE	56	47 (83,9)	5 (8,9)	52 (92,8)	4 (7,2)
III – IIIIE	41	17 (41,5)	14 (34,1)	31 (75,6)	10 (24,4)
IV	179	57 (31,8)	62 (34,7)	119 (66,5)	60 (33,5)
În total	333	177 (52,2)	81 (24,3)	258 (77,5)	75 (22,5)

De menționat faptul că procentul remisiunilor complete în stadiile locale a fost mai înalt în stadiul I-IE decât în stadiul II-III, ceea ce arată că ele necesită un studiu separat, deoarece în literatură în majoritatea lucrărilor stadiile I și II sunt analizate împreună.

În stadiile locale recidive s-au dezvoltat la 16 (15,5%) pacienți cu remisiuni complete. Peste un an în remisiune completă au fost 92,1% bolnavi, peste 5 ani – 77,1%. Se observă o diferență esențială între stadiul I și II (tab. 2).

Tabelul 2

Supraviețuirea fără recidive a pacienților cu LNH GÎM cu remisiuni complete în stadiile locale

<i>Stadiul clinic</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Supraviețuirea fără recidive %</i>		
		<i>peste 1 an</i>	<i>peste 3 ani</i>	<i>peste 5 ani</i>
I – IE	56	100	96,0	90,2
II – III	47	81,9	75,4	75,4
În total	103	92,1	80,4	77,1

Recidivele s-au manifestat preponderent prin avansarea procesului tumoral, apariția focarelor noi de afectare (10 bolnavi din 16 – 62,5%). Recidive locale au avut loc în 6 (37,5%) cazuri.

Dezvoltarea recidivelor a variat în funcție de stadiul clinic. Mai frecvent ele au apărut în stadiul II-III – 12 (75,0%) cazuri, mai rar în stadiul I-IE – 4 (25,0%). Un factor evident în dezvoltarea recidivelor este localizarea primară a focarului tumoral. Recidivele au avut loc în cazurile de afectare primară a splinei (2 din 3 bolnavi), nazofaringelui (6 din 15 bolnavi), ganglionilor limfatici: mediastinali (2 din 5 bolnavi), inghinali (3 din 8 bolnavi), cervicali (3 din 19 bolnavi). Este necesar de menționat că recidivele au apărut preponderent la pacienții la care remisiunea completă a fost obținută după aplicarea RT (75,0%). Deci cu cât mai greu se obține remisiunea completă, cu atât mai mare este probabilitatea apariției recidivelor.

În stadiile generalizate supraviețuirea fără recidive peste 5 ani a fost considerabil mai mică (52,8%) (tab. 3).

Tabelul 3

Supraviețuirea fără recidive a pacienților cu LNH cu remisiuni complete în stadiile generalizate

<i>Stadiul clinic</i>	<i>Numărul de bolnavi</i>	<i>Supraviețuirea fără recidive %</i>		
		<i>peste 1 an</i>	<i>peste 3 ani</i>	<i>peste 5 ani</i>
III – IIIE	17	79,8	61,9	56,7
IV	57	71,4	53,6	50,9
În total	74	74,5	57,4	52,8

Recidivele în stadiile generalizate s-au manifestat preponderent prin recidive locale și prin avansarea procesului tumoral.

Concluzii

S-a constatat o eficacitate înaltă nemijlocită și la distanță a tratamentului LNH. Rezultatele tratamentului pacienților de LNH cu grad înalt de malignitate sunt în funcție de stadiul clinic, localizarea focarului primar tumoral și etapa tratamentului după care a fost obținută remisiunea completă.

Bibliografie selectivă

1. Fisher R.I., *Treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Lessons from the past 10 years* // Cancer, 1994, 74 (9 suppl.): 2657-2661.
2. Rosen S.T., Winter J.N., Gordon L.I. et al., *Non-Hodgkin's lymphoma. Treatment*. In: Pazdur R. et al. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach 8th Edition*. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 690-723.

3. Sweetenham S.W., Santini G., Qian W. et al., *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional – dose consolidation / Maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: Results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group* // J.Clin. Oncol. 2001, 19: 2927 – 2936.

4. Villikka K., Muhonen T., Kistamaki R. et al., *Stage I non-Hodgkin's lymphoma treated with doxorubicin, containing chemotherapy with or without radiotherapy* // Acta Oncologica, 1997, 36 (6): 619 – 624.

5. Г.В.Круглова, И.А.Финогенова, *Комбинированное химиолучевое лечение лимфосарком* // European School of Oncology, 1995: 2-11.

6. Г.В.Круглова, И.А.Финогенова, *Частота и характер рецидивов после комбинированного лечения лимфосарком I-II стадии*: В кн. „Новое в Онкологии”, вып. 2, 1997: 6-10.

7. И.В.Поддубная, *Современные подходы к терапии неходжкинских лимфом* // РМЖ, 2001, том 9, № 22.

8. И.В.Поддубная, *Обоснование лечебной тактики при злокачественных лимфомах* // Современная онкология, 2002: 15-20.

Rezumat

Se prezintă rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului la 333 de bolnavi de limfom non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate. Eficacitatea tratamentului este în funcție de stadiul clinic, localizarea focarului primar și de etapa tratamentului după care a fost obținută remisiunea completă.

Summary

There are presented the direct and remote results of treatment of 333 patients with high-grade non-Hodgkin's lymphomas. The response to the treatment depends on the clinical stage, the primary tumor localization and the treatment phase, after which the complete remission has been achieved.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ОНКОГЕНОВ И СУПРЕССОРНЫХ ГЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РАКА ЛЕГКОГО

Владимир Шуткин, др. хаб. наук, профессор, **Евгений Имянитов**, профессор, **Мирча Софрони**, др. хаб. наук, профессор, **Георге Цыбырнэ**, член-корреспондент, профессор, **Анатол Жакотэ**, член-корреспондент, профессор, Институт Онкологии Молдовы, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург),
Институт Генетики АН М

Рак легкого, как показывают оценки МАИР, занимает по количеству вновь заболевших в 2000 г. первое место в мире среди злокачественных опухолей у мужчин и четвертое у женщин. В общей сложности им заболело в 2000 г. около 1,2 млн человек, что составляет 12,3 % всех заболевших злокачественными новообразованиями (Напалков Н.П., 2004). Обращает на себя внимание то печальное обстоятельство, что количество умерших от рака легкого в 2000 г., как среди мужчин, так и среди женщин, не намного отличалось от числа заболевших.

Несмотря на определенные успехи в познании клинических закономерностей развития и течения рака легкого, многие аспекты этой проблемы, в частности этиология и патогенез, остаются недостаточно разработанными. Анализ существующих представлений о происхождении рака легкого показывает, что в настоящее время нет удовлетворительных концепций, объясняющих развитие рака легкого, а обсуждаемые в специальной литературе гипотезы не являются исчерпывающими, так как не содержат объяснения многих фактов. Среди последних, значительное место занимают данные, полученные в результате клинико-генеалогических исследований, свидетельствующие о наличии случаев семейных накоплений рака легкого.

Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных новообразованиях как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластомы); колоректальный рак; рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников); медуллярный рак щитовидной железы (Гарькавцева Р.Ф., с соавт., 2004). Нам удалось обнаружить лишь единственный описанный случай семейного рака легкого (Колпаков С.Ю. с соавт., 1991).

Рак легкого (РЛ) занимает в онкологии исключительную позицию - это редкий пример злокачественного заболевания с, казалось бы, твердо установленными и очерченными этиологическими факторами. Действительно, в подавляющем большинстве случаев возникновение РЛ можно связать с курением; кроме того, данное новообразование может быть ассоциировано с другими канцерогенными агентами, находящимися во вдыхаемом воздухе - пылью асбеста, выхлопными газами и т.д. [Напалков Н.П., 1989]. Тем не менее, если бы взаимосвязь между ингаляцией канцерогена и возникновением РЛ была полной, курение табака вряд ли оставалось бы популярной привычкой. Действительно, ни сигаретный дым, ни другие внешние воздействия не являются абсолютными факторами риска в масштабе человеческих популяций. Чувствительность к РЛ-ассоциированным веществам значительно варьирует от индивидуума к индивидууму и, по-видимому, опосредуется преимущественно генетическими факторами [Carbone D.P., Minna J.D., 1992; Gazdar A.F., 1994].

Материалы и методы исследования. Материал исследования включал анализ 53 образцов опухоли легкого и нормальной ткани, доставленных из операционной торакального отделения в лабораторию молекулярной генетики НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. В г. Кишиневе (Молдова) из образцов крови в количестве 10 мл от 51 больного раком легкого и 85 здоровых доноров с помощью детергента Triton x100 были получены ядра лейкоцитов, которые доставлены для дальнейшего молекулярно-генетического анализа в лабораторию молекулярной генетики НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.

Выделение ДНК из опухолевых и неизмененных тканей осуществлялось фенольно-детергентным методом (Maniatis T. et al., 1982). Для фрагментации образцов ДНК использовали следующие эндонуклеазы рестрикции: Tag I., BamHI, Fvu II, Hind III, Msp I (НПО Фермент, Вильнюс). Электрофоретическое разделение рестрикционных фрагментов ДНК осуществляли в 1% геле агарозы (*Pharmacia*, Швеция) и переносили на нейлоновые мембраны (*Hybond-N*, *Amersham*, Великобритания) (Southern E. et al., 1975).

В работе использовались следующие зонды: 517 п.н. Pst I фрагмент гена DRB (плазмида pRTV-I предоставлена J.Bidwell, United Kingdom Transplant Service, Bristol, UK); 1,8 т.п.н. EcoR-I – SmaI фрагмент гена L-мус (плазмида pJB 327, предоставлена M.Schwab, Германия); 0,7 т.п.н. BamHI-EcoRI фрагмент онкогена ERBB-2 (плазмида perbB-2, *Amersham*, Великобритания); полная копия онкогена C-MYC, размером 5 т.п.н. (плазмида pKH-47 предоставлена D.Stehelin, Франция); полная копия онкогена HRAS1 (плазмида pHRAS-Th-3 предоставлена П.Г.Князевым, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, С.-Петербург); полная копия онкогена ERBB-1 (плазмида CVN/HER-1 предоставлена A.Ullrich, Германия); полная копия супрессорного гена p53 (плазмида p53 предоставлена M.Oren, Израиль); 3,8 т.п.н. фрагмент супрессорного гена RB-1 (плазмида pRb1 предоставлена M.Schwab, Германия); анонимные маркеры на короткое и длинное плечи 17 хромосомы YNZ-22 (плазмида YNZ предоставлена R.White, США).

Для контроля эквивалентности количества нуклеиновых кислот фильтры с ДНК перегибризовывали с 1,6 т.п.н. Hind III-EcoR I фрагментом онкогена RAF-I (*Amersham*, Великобритания), а фильтры с РНК – с 2 т.п.н. фрагментом гена коллагеназы (плазмида pCLLase/PX-7 предоставлена P.Herrlich, Германия).

Плазмиды накапливали в бактериях *E.coli* (штамм HB101) и выделяли по методу H. Birnboim, J. Doly (1979) с нашими модификациями. Онкоген – специфическую вставку выделяли с помощью препаративного электрофореза (T.Maniatis et al., 1982).

Удельная радиоактивность зонда, меченного в реакции ник-трансляции с ³²P-дЦТФ (НПО «Изотоп», Обнинск), составляла 2x10⁸ имп/мин/мкг. ДНК на фильтрах гибридизовали в растворе следующего состава: 50% формамид, 5-кратный SSC, 0,1% SDS, 0,05% поливи-

нилпирролидон, 0,05% фикола, 0,05% бычий сывороточный альбумин, 100 мкг/мл дрожжевой тРНК и 2x10⁶ имп/мин/мл меченого ДНК-зонда при 42°C в течение 24-36 часов. Отмытые от непрореагировавшей метки фильтры экспонировали на рентгеновской пленке «Kodak» RX-5 (США) в кассетах с усиливающими экранами при -20°C в течение 4-14 суток. Интенсивность гибридизации определяли денситометрически или визуально по степени засвечивания рентгеновской пленки.

Статистическая обработка результатов проводилась по методу хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. *Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости у больных раком легкого и здоровых доноров.*

В 1994 году на основании клинических, клинико-генеалогических и молекулярно-генетических исследований была выдвинута и теоретически обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах рака легкого: наследственном и экологическом (Шуткин В.А., 1994). Поэтому клиническое течение рака легкого у больных с отягощенным наследственным фактором рассматривалось нами как имеющих наследственный патогенетический вариант (I группа). Клиническое течение рака легкого контрольной II группы – как экологический вариант.

В настоящем разделе представлены результаты сравнения распределения аллелей локуса DRB у I-й и II-й группы больных раком легкого со здоровыми донорами. Полученные нами данные свидетельствуют о существовании статистически достоверных различий между группой больных раком легкого и группой здоровых доноров. Различий между I-й и II-й группами выявлено не было.

При гидролизе препаратов ДНК рестриктазой TagI и последующей гибридизации фильтров с DRB-специфичным меченым зондом на автографах выявлялись фрагменты размером от 1,3 до 14,8 т.п.н. (рис. 1). Нам удалось обнаружить 11 ПДРФ (полиморфизм длин рестриционных фрагментов) - аллелей локуса DRB, что согласуется с литературными данными (Vanceroff B., 1981; Cresswell P., 1990; Vineis P., Caporaso N., 1991).

Как видно на рис. 1, у больного РЛ 56 – DRB-2 и DRB-7-2 (дорожка 3); можно заметить, что в большинстве случаев подобный подход позволял достоверно идентифицировать иммунологическую специфичность антигена DR, кодирующегося определенным аллелем.

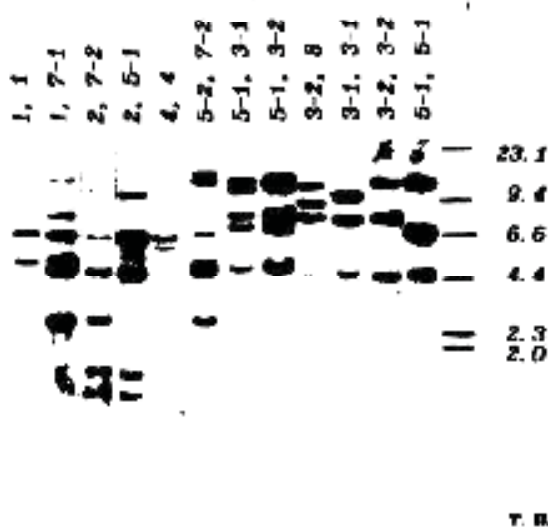


Рис. 1. Генетическое типирование локуса DRB Саузерн-блот методом.

Исключение составляли лишь ПДРФ-аллели DRB-3 и DRB-7-2, так как каждый из них соответствовал нескольким различным антигенам упомянутого локуса. Например, аллель DRB3, определяемый при помощи ПДРФ, может отражать как антигенный вариант DRB-3, так и DRB-6.

Сопоставление данных по аллельному полиморфизму, выявляемому в ДНК из солидных опухолей и нормальных тканей от тех же больных, позволило обнаружить лишь 1 случай перестройки в локусе DRB, расположенном, как известно, на коротком плече 6 хромосомы (Nuchtern J. et al., 1990). По-видимому, грубые нарушения генов DRB локуса, выявляемые при Tag I-рестрикционном картировании, не характерны для изученных опухолей легких (данные не приводятся).

Однако, результаты сравнительного анализа распределения аллелей генов локуса DRB у больных раком легкого и здоровых доноров свидетельствуют об выраженных отличиях между этими группами (табл. 1).

В частности, характерной особенностью, выявленной как для пациентов с эпителиальными неоплазмами, так и для больных с гемобластозами, является увеличение частоты гомозигот по сравнению со здоровой популяцией (табл. 1). Это отклонение проявлялось в большей степени в группе лиц с солидными новообразованиями (27,4% и 7,5%, $p=0,000001$), и в меньшей - в выборке больных лейкозами (16,9% и 7,5%, $p=0,007$).

Кроме того, в общей выборке лиц, страдающих злокачественными новообразованиями, наблюдалось увеличение частоты DRB-5-1 аллеля ($p=0,007$) по сравнению со здоровой популяцией. Следует отметить, что в группе пациентов с солидными опухолями этот феномен наиболее ярко проявлялся у больных раком молочной железы.

Другие отклонения в распределении аллелей локуса DRB оказались характерными лишь для определенных типов злокачественных заболеваний (табл. 1). В частности, в группе больных раком легкого было установлено достоверное снижение частоты встречаемости аллеля DRB-1 ($p=0,018$) и увеличение – аллеля DRB-3-1 ($p=0,003$).

Таблица 1

Распределение аллелей локуса DRB у больных раком легкого и здоровых доноров

<i>Все аллели</i>	<i>Рак легкого</i>	<i>Здоровые доноры</i>
DRB1	0 (0,0)	21 (8,7)
DRB2	9 (19,5)	26 (10,8)
DRB3-1	12 (26,1)	32 (13,3)
DRB3-2	4 (8,7)	28 (11,7)
DRB4	4 (8,7)	37 (15,4)
DRB5-1	8 (17,4)	28 (11,7)
DRB5-2	0 (0,0)	3 (1,3)
DRB7-1	4 (8,7)	10 (4,2)
DRB7-2	3 (6,5)	37 (15,4)
DRB8	1 (2,2)	13 (5,4)
DRB10	1 (2,2)	5 (2,1)
Всего гомозигот	12 (26,1)	18 (7,5)
Итого аллелей	46	240
Итого больных	23	120

Учитывая полученные данные об особенностях частот встречаемости определенных аллелей генов локуса DRB у онкологических больных, представляется важным изучить специфику распределения аллелей локуса DRB в зависимости от некоторых клинических параметров (возраста больных, размера первичной опухоли, стадии новообразования и т.д.).

Как видно из таблицы 2, суммарная оценка данных о возрасте пациентов свидетельствует о достоверном увеличении встречаемости гомозигот у больных старше 55 лет (33,3% и 21,1%, $p=0,02$). Распределение конкретных аллелей в исследуемых I-й и II-й группах больных раком

легкого существенно не отличалось. Также существенно не отличалось распределение аллелей в разных возрастных группах.

Таблица 2

Распределение аллелей локуса DRB в различных возрастных группах у больных раком легкого

Аллели	Рак легкого	
	>55 лет	<55 лет
DR1	0 (0,0)	0 (0,0)
DR2	6 (18,8)	2 (14,3)
DR3-1	9 (28,1)	3 (21,4)
DR3-2	1 (3,1)	3 (21,4)
DR4	4 (12,5)	0 (0,0)
DR5-1	7 (21,3)	2 (14,3)
DR5-2	0 (0,0)	0 (0,0)
DR7-1	2 (6,2)	3 (21,4)
DR7-2	2 (6,2)	1 (7,1)
DR8	1 (3,1)	0 (0,0)
DR10	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего гомозигот	10 (31,3)	2 (14,3)
Итого аллелей	32	14
Итого больных	16	7

Распределение аллелей протоонкогена HRASI в геноме больных раком легкого с наследственным и экологическим вариантами.

При расщеплении препаратов ДНК от здоровых доноров и больных раком легкого были идентифицированы 4 основных аллеля протоонкогена HRASI, которые имели следующие размеры BamHI – рестриционных фрагментов: 6,6; 7,1; 7,7; 8,1 т.п.н. и PvuII- Вертикальными

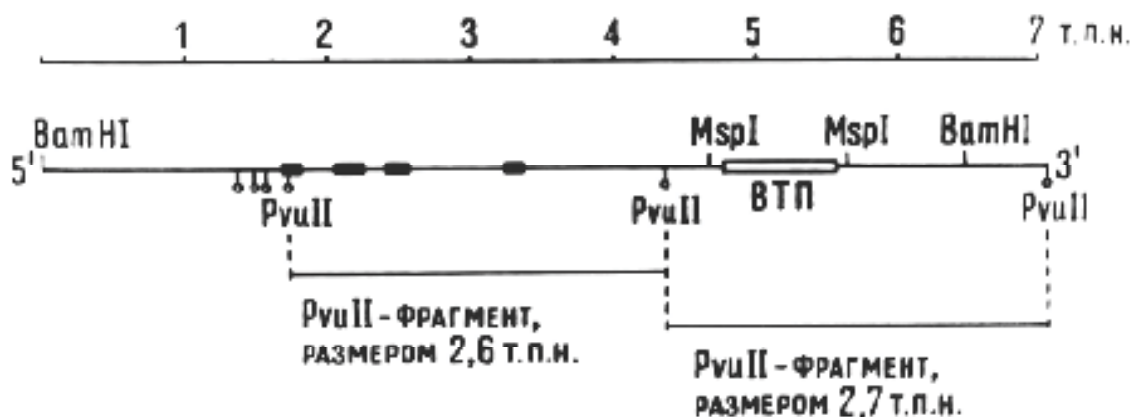


Рис. 2. Схема расположения кодирующих последовательностей (черные прямоугольники) и области variabelно-тандемного повтора (ВТП-белый прямоугольник) EJ-HRASI – онкогена (Caron D. et al., 1983)

линиями отмечены сайты рестрикции эндонуклеаз BamHI, PvuII и MspI. рестриционных фрагментов: 2,7; 3,2; 3,8; 4,2 т.п.н., соответственно. Схематическая карта онкогена HRASI человека (рис.2) объясняет присутствие трех PvuII-рестриционных фрагментов на представленных автографах (рис.3): эндонуклеаза выщепляет смысловую часть гена размером 2,6 т.п.н. и один или два (при гомо- или гетерозиготности) фрагмента приведенных выше размеров.

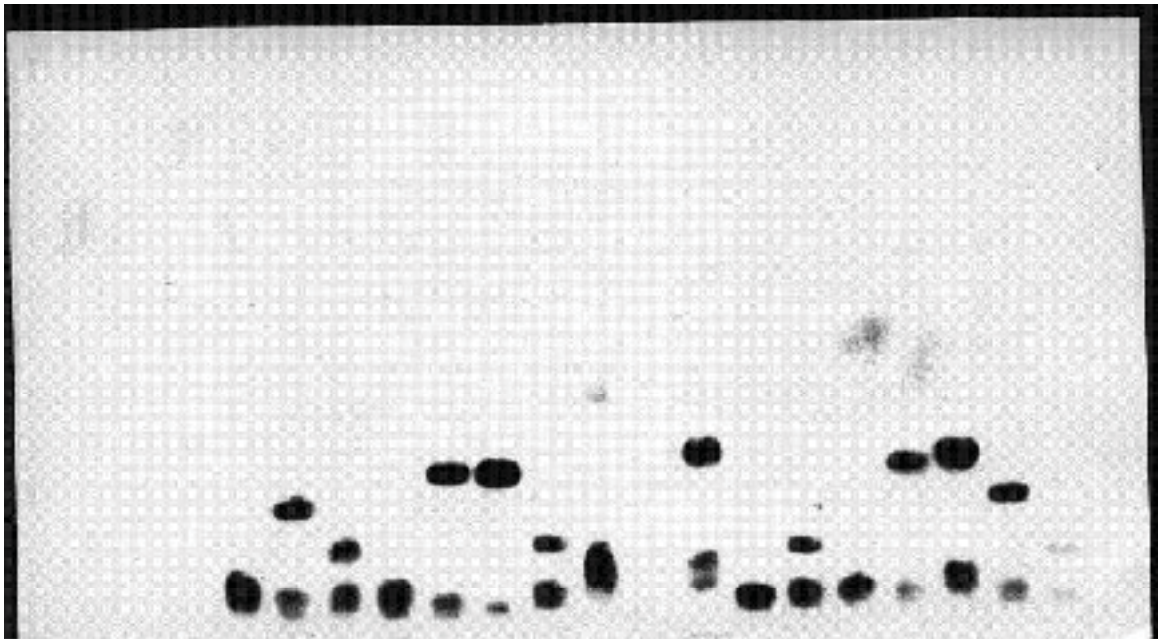


Рис. 3. Некоторые комбинации основных аллелей онкогена HRASI, встречающихся в геноме человека. Размеры PvuII- рестрикционных фрагментов, соответствующих четырем основным аллелям и смысловой части HRASI (2,6 т.п.н.), даны справа

Вначале рассмотрим распределение аллелей данного гена в группе больных раком легкого по отношению к группе здоровых доноров.

Содержание аллелей A1 и A3 в опухоли легкого существенно не отличается от контроля (табл. 3). Частота A2 аллеля незначительно превышает таковую в норме (в качестве нормы использовали суммарные данные о распределении аллелей протоонкогена HRASI у здоровых доноров, полученные в работах (Heighway J. et al., 1986; Thein B. et al., 1986; Ceccherini-Nelli L. et al., 1987; Gerhard D.S. et al., 1987; White J. et al., 1988; Wyllie G. et al., 1988; Hayward N.K. et al., 1989; Kasperczyk A. et al., 1989; Кныазев P. et al., 1990) и наши результаты): 15,4% к 12,3% (соотношение равно 1,25), однако почти одинакова со встречаемостью A2, выявленной в нашей группе доноров: 15,4% к 14,1% (1,09). Частота аллеля A4 однозначно выше как в сравнении со здоровой популяцией Ленинградской области (ЛО): ($p < 0,2$): 11,5% (12 аллелей из 104 возможных, т.е. 10 пациентов из 53 имели по одному аллелю A4, и у 1 из 53 – оба аллеля представлены A4) и 6,6% (13 из 196 аллелей, т.е. 13 из 98 доноров содержали этот аллель) 11,5% к 7,8% (1,47), так и с суммарными литературными данными: 11,5% к 8,8% (1,31).

Из 53 больных раком легкого только у 3 (2,9%) было выявлено присутствие в геноме редких аллелей (РА) протоонкогена HRASI со следующими значениями BamHI – рестрикционных фрагментов: 6,3, 6,8 и 8,5 т.п.н. Содержание редких аллелей у больных раком легкого несколько выше, чем у здоровых доноров ЛО, но ниже соответствующего значения в суммарных литературных данных (табл. 3). Однако, сопоставление результатов с суммарной нормой представляется нам более корректным, поскольку, благодаря значительному числу исследованных здоровых людей (702 чел.), объективнее отражает распределение аллелей в здоровой популяции. В любом случае процент РА в опухолях легких настолько мал, что не может вносить значительного вклада в изменение распределения аллелей гена HRASI при малигнизации. То есть наши результаты, вслед за исследованиями S.L.Thein et al., (1986), D.S. Gerhard et al., (1987), G.R.White et al., (1988) и других авторов, не подтверждают гипотезу о причастности редких аллелей к возникновению и развитию злокачественных опухолей у человека.

Распределение аллелей онкогена HRAS1 у больных раком легкого и здоровых доноров

Аллели	Доноры	Больные	Доноры	Больные
A1	42 (65,6%)	64 (60,4%)	859 (64,1%)	864 (61,6%)
A2	9 (14,1%)	17 (16%)	164 (12,2%)	171 (12,2%)
A3	7 (10,9%)	10 (9,4%)	146 (10,9%)	147 (10,5%)
A4	5 (7,8%)	12 (11,3%)	119 (8,9%)	126 (9,0%)
Редкие	1 (1,6%)	3 (2,8%)	52 (3,9%)	94 (6,7%)
Всего	64	106	1350	1402

Примечание: колонки 1,2 – данные, полученные в нашей лаборатории; колонки 3,4 – суммарные литературные данные.

Разделение карцином легкого на метастазирующие и неметастазирующие показало, что за счет метастазирующих, а значит и более агрессивных опухолей, происходит увеличение количества аллеля A4 и уменьшение A3. Доля аллелей A1 и A2 в рассматриваемых группах рака легкого практически одинакова.

J. Neighway et al., (1986) исследовали ПДРФ онкогена в мелкоклеточных и немелкоклеточных опухолях легких, в сравнении со здоровыми донорами. По их данным частота аллеля A4 в немелкоклеточных опухолях легких была в 4 раза выше, чем в мелкоклеточных (15% и 4%, соответственно) и в два раза выше, чем в норме (15% и 8%, соответственно). Это позволило авторам отнести аллель A4 протоонкогена HRAS1 к маркерам генетической предрасположенности заболеванием немелкоклеточным раком легкого.

Среди исследованных нами 53 опухолей легких, было 9 аденокарцином, по одному случаю недифференцированного крупноклеточного, овсяноклеточного, тубулярного, веретенчатого, бронхиолоальвеолярного рака легкого и 38 плоскоклеточных опухолей легких (плюс 1 неохарактеризованный образец). То есть, за одним исключением (генотип A1/A2), рассматриваемые опухоли легких являлись немелкоклеточными. Можно предположить, что частота аллеля A4 у больных раком легких ниже, чем в работе J. Neighway et al. (1986) из-за меньшего количества в нашей выборке агрессивных, метастазирующих опухолей.

Значительное различие метастазирующих и неметастазирующих опухолей легких в отношении аллелей A3 и A4 подтверждает уместность такого разделения и свидетельствует о причастности A4 аллеля протоонкогена к развитию агрессивных признаков при немелкоклеточном раке легкого и об относительном благополучии в плане метастазирования OA A3.

При анализе распределения аллелей протоонкогена HRAS1 среди опухолей легких разной стадии прогрессии оказалось, что от I-й к IV-й стадии уменьшается доля OA A1 и почти в 2 раза увеличивается доля A2 и A4 аллелей, при неизменном проценте OA A3 (данные не представлены). Учитывая то, что стадия достаточно формально характеризует степень агрессивности заболевания, мы попытались разделить больных раком легкого на группы, принимая во внимание такие параметры заболевания, как степень дифференцировки и инвазивности, скорость роста опухоли (там, где это было возможно); количество, локализация и размеры метастазов; гистологический тип карциномы; прогноз заболевания и др. В результате такого многофакторного анализа были сформированы три группы: 1-ая группа – рак легкого III и IV стадий (низкодифференцированные, инфильтрирующие в окружающие ткани, давшие 3 и более региональных метастазов, часто большого размера, а также отдаленные метастазы, неблагоприятные карциномы) – 36,5% случаев; 2-ая группа – рак легкого большей частью IIб и IIIа стадий (инфильтрация не замечена, опухоли высоко- и среднедифференцированные с 0-2 метастазами) – 30,8%; 3-я группа – рак легкого I и IIа стадий (медленно растущие, неметастазирующие опухоли небольшого размера, прогноз благоприятный) – 32,7%.

Такое разделение рака легкого, более верно отражающее, на наш взгляд, рост агрессивных признаков опухолей, выявило менее выраженное увеличение содержания OA A2 от 3 к 1 группе, по сравнению с изменением частоты A2 от I к III, IV стадиям. Отношение доли A2

аллеля в первой группе к таковому в 3-ей равно 1,56, а А4 – 2,68, т.е. флуктуация аллеля А2 в опухолях легких с различным развитием агрессивных признаков не столь впечатляющая, как изменение частоты А4 аллеля. При этом в самой благоприятной по течению заболевания 3-ей группе содержится 5,9% ОА А4, а в 1-й группе в три раза больше – 15,8%. Наблюдается также уменьшение частоты аллеля А3 с увеличением агрессивности опухолей легких, что говорит, по меньшей мере, об отсутствии связи А3 аллеля гена HRAS1 с прогрессией злокачественных признаков опухолей легкого.

У 30 из 53 исследуемых больных раком легкого оперативное лечение было произведено 4-5 лет назад, что дало возможность проанализировать выживаемость этих больных в зависимости от клинических параметров заболевания. 18 из 30 больных раком легкого умерли, причем смертность в первой группе составила 57,9%, по 2-й группе – 31,3%, в 3 – 11,8%. Интересно, что 7 из 18 умерших (38,9%) содержали аллель А4 протоонкогена HRAS1, а из 12 оставшихся в живых только 2 (16,7%) имели А4 аллель; другие аллели HRAS1 имели равную частоту в последних двух группах больных раком легкого.

ПДРФ HRAS1 оказался удобен не только для исследования распределения аллелей протоонкогена, но и для выявления перестроек отдельного аллеля в опухолевой ДНК. В карциномах легкого трех больных, имеющих генотипы А1/А4, А2/А4 и 6,8/А2, обнаружена делеция аллеля меньшего размера, то есть аллелей А1, А2 и РА (BamHI – рестрикционная длина которого 6,8; PvuII – рестрикционная длина – 2,9 т.п.н.), соответственно. Остаточный сигнал гибридизации (10-15%) обусловлен контаминацией опухоли клетками стромы и крови, сохранивших конститутивный генотип. К сожалению, используемые нами молекулярно-гибридизационные методы не позволяют с определенностью показать потерю аллеля HRAS1 в карциномах гомозиготных больных, составляющих 42,3% от общего числа опухолей легкого. Можно предположить, что в 22 образцах гомозиготных опухолей легкого делеция одного из аллелей происходит с такой же частотой, что и в 30 гетерозиготных. В таком случае, частота делеций в опухолях легкого равна 10%.

В двух случаях рака легкого, с генотипом А1/А4 найдена незначительная (3-4 копии) амплификация аллеля А4 в ДНК опухолей, А1 аллель сохранял одну копию.

Из 8 обнаруженных перестроек аллелей HRAS1, 2 выявлены в опухолях I и IIa стадий: делеция А2 аллеля при генотипе А2/А4 и РА А6 при генотипе А6/А2. Изменение длины А1-А2 и амплификация А4 аллеля (оба генотипа А1/А4) найдены в опухолях легкого IIb стадии. Остальные 4 поломки обнаружены в карциномах IIIb и IV стадий: амплификация А4 аллеля (генотип А1/А4), увеличение длины А3 до размеров А4 (А1/А3), делеция А1 (А1/А4) и нарушение 5-концевой части одного из А1 аллелей гена HRAS1 (А1/А1).

Интересно, что перестройки в ДНК опухолей легкого чаще встречаются у больных с наследственной отягощенностью.

Теперь рассмотрим соотношение аллелей HRAS1 в I и II группах больных раком легкого. Из 53 обследованных нами больных у 15 имеется наследственная отягощенность, у 38 - нет. При сравнении этих групп выявилось следующее (табл.4): различие в распределении аллелей А1, А2, А3 было незначительным, однако аллель А4 в I группе встречался в 2 раза чаще по сравнению со II группой больных раком легкого ($p < 0,2$); в I группе 5-летняя выживаемость составила 33%, в то время как во II группе - 42%. Более того, в I группу в основном попали больные с агрессивными характеристиками опухоли (1 и 2 группы, см. выше).

Таблица 4

Распределение аллелей онкогена HRAS1 в I и II группах больных раком легкого

<i>Аллели</i>	<i>I группа</i>	<i>II группа</i>	<i>Всего</i>
А1	17 (57%)	47 (62%)	64
А2	5 (16,6%)	12 (15,8%)	17
А3	3 (10%)	7 (9,2%)	10
А4	5 (16,7%)	7 (9,2%)	12
Редкие	1 (3,3%)	2 (2,6%)	3
Всего	30	76	106

Было также исследовано распределение аллелей гена HRAS1 в геноме больных немелкоклеточным раком легкого и здоровых доноров молдавской популяции. Материал был набран в Институте онкологии Молдовы.

Распределение аллелей онкогена HRAS1 несколько отличается от русской популяции, но сходно с данными, приводимыми в работе J. Neighway et al. (1986). В группе больных, по сравнению с группой здоровых доноров, имеется тенденция к увеличению частоты аллеля A4, как это уже отмечалось в русской популяции (табл. 5).

Наследственный анамнез нам удалось выявить у 12 больных. Как видно из таблицы 6, также различается частота аллеля A4 в I и II группах больных. Отличия по другим аллелям незначительны.

Таблица 5

Распределение аллелей онкогена HRAS1 у больных раком легкого и здоровых доноров молдавской популяции

Аллели	Доноры	Больные
A1	76 (61,3%)	55 (54%)
A2	17 (13,7%)	13 (12,7%)
A3	13 (10,4%)	12 (11,6%)
A4	12 (9,6%)	15 (14,7%)
Редкие	6 (4,8%)	7 (6,9%)
Всего	124	102

Таблица 6

Распределение аллелей онкогена HRAS1 в I и II группах опухолей легких молдавской популяции

Аллели	I группа	II группа	Всего
A1	12 (50%)	43 (55%)	55
A2	3 (12,5%)	10 (12,8%)	13
A3	2 (8,3%)	10 (12,8%)	12
A4	5 (20,8%)	10 (12,8%)	15
Редкие	2 (8,3%)	5 (6,4%)	7
Всего	24	78	102

Интересным оказалось и распределение аллелей гена HRAS1 по стадиям заболевания (табл. 7). Из таблицы видно, что аллели A2 и A4 чаще встречаются в геноме больных с агрессивными признаками опухоли.

Таблица 7

Распределение аллелей онкогена HRAS1 по стадиям опухолевого процесса

Аллели	I	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IV
A1	11	9	18	2	11	4
A2	0	1	7	0	3	1
A3	4	1	5	0	1	1
A4	1	0	7	0	6	1
Редкие	0	3	0	0	3	1
Всего	16	14	37	2	24	9

Молекулярно-генетические характеристики повреждений некоторых онкогенов в ДНК больных с различными патогенетическими вариантами.

Мы исследовали состояние генов и участков хромосом, наиболее подверженных повреж-

дениям при раке легкого в I и II группах больных РЛ и не обнаружили никаких отличий. Поэтому опишем данную проблему, невзирая на наследственную отягощенность.

При изучении структуры онкогенов C-MYC, ERBB-1, ERBB-2, для которых наиболее характерна активация посредством амплификации, мы выявили лишь 1 нарушение, а именно 5-кратное увеличение копий онкогена C-мус в образце рака легкого 51 (табл.8). Наши данные согласуются с аналогичными работами и указывают на незначительную роль возникновения экстракопий известных онкогенов в генезе немелкоклеточных раков легкого (Cline M., Battifora H., 1987; Schneider P.et al., 1989; Slamon D.et al.,1989; Schwab M., 1990)

Анализ структуры антионкогена p53 методом Southern - блот позволил выявить одинаковую картину гибридизации во всех препаратах ДНК из РЛ, обработанных рестриктазой Hind III, а именно фрагменты размером 7,0 и 2,5 т.п.н. Эти же фильтры использовались нами для выявления повреждений антионкогена RB-I ; при этом в каждом образце обнаруживались сигналы, соответствующие 10,0; 7,5; 6,2; 5,8; 4,5 и 2,1 т.п.н. Таким образом, нам не удалось выявить аномалий картины гибридизации антионкогенов p53 и RB-I (табл.8). В этом наши результаты противоречат данным T.Takahashi et al. (1989), показавших делеции и перестройки гена p53 в 2 из 14 клеточных линий немелкоклеточного рака легкого. Однако, M.Cline и H.Battifora (1987) не выявили изменений картины гибридизации этого гена в 27 образцах первичного немелкоклеточного рака легкого. Расхождения результатов по гену p53 указывают на опасность экстраполяции результатов исследований, полученных на клеточных культурах, на нативные новообразования. Отсутствие значительных повреждений антионкогена RB-I резко отличает немелкоклеточные опухоли легких от мелкоклеточных, так как в последних очень часто наблюдаются крупные делеции этого гена.

Делеции короткого плеча хромосомы 17 (зонд YNZ-22) выявлены нами в 6 из 16 (38%) информативных (гетерозиготных) образцов (табл.8). В отличие от A.Weston et al. (1989), мы не наблюдали четкой ассоциации делеций 17p с гистологическим типом опухоли. Потери гетерозиготности по зонду ТНН-59 (хромосома 17q) установлены в 2 из 11 (18%) информативных образцов рака легкого. В одной опухоли (РЛ 56) обнаружена одновременная делеция обоих плеч хромосомы 17.

Комплексный анализ всех перечисленных молекулярно-генетических повреждений в 23 РЛ не выявил каких-либо ассоциаций ни между собой, ни с клиническими параметрами изученных опухолей. Всего аномалии найдены в 10 из 23 (43%) образцов рака легкого. Вероятно, дальнейшее изучение делеций различных локусов, особенно хромосомы 3p, а также поиск точковых мутаций в онкогене KRAS-2 могут существенно увеличить выявляемость генетических нарушений в ДНК из опухолей данной локализации (Brauch H.et al., 1987, Kok K.et al., 1987; Rodenhuis S.et al., 1988; Bos J., 1989).

Таблица 8

**Молекулярно-генетические повреждения в ДНК
больных немелкоклеточным раком легкого**

<i>Локус</i>	<i>Вид повреждения</i>	<i>Количество образцов</i>	<i>Количество повреждений</i>
ERBB1	-	30	-
ERBB2	-	38	-
C-MYC	Амплификация	26	1 (4%)
HRASI	Делеция	30	3 (10%)
	изменение длины адлеля	32	3 (6%)
	амплификация	52	2 (4%)
RBI	-	23	-
P53	-	38	-
YNZ-22 (17p)	делеция	16	6 (38%)
ТНН-59 (17q)	делеция	11	2 (18%)

Примечание: при поиске делеций учитывались только информативные случаи.

На основании исследований, приведенных в данной главе, можно заключить, что грубые нарушения DRB локуса, выявляемые при TaqI -рестрикционным картированием, не характерны для изученных опухолей легких. Однако, результаты сравнительного анализа распределения аллелей генов локуса DRB у больных раком легкого и здоровых доноров свидетельствуют о выраженных отличиях между этими группами. В частности, в группе больных раком легкого было установлено достоверное снижение частоты встречаемости аллеля DRB-I и увеличение частоты аллеля DRB-3-I. На основании результатов, полученных при анализе распределения аллелей генов локуса DRB, можно, разумеется с определенной осторожностью, высказать ряд предположений.

В последнее время стало известно, что гликопротеиды, кодирующиеся генами локуса DRB, могут участвовать в процессе распознавания иммунной системой структурных нарушений во внутриклеточных белках, например, онкобелке HRAS-1 (Hoglund P. et al., 1990; Rudensky A., 1991). При этом, упомянутые гликопротеиды связываются с измененными аминокислотными последовательностями мутантных пептидов и осуществляют их транспорт на клеточную мембрану, способствуя, тем самым, распознаванию аномальных белков иммунокомпетентными клетками. Данный процесс может приводить к инициации иммунного ответа; иными словами DR антигены HLA II класса как бы «проявляет» измененные белки, делая их клетки-хозяева иммуногенными для организма, что, в свою очередь, может способствовать их уничтожению (Ostrand-Rosenberg S et al., 1991; Duckett T., Belldegrum A. 1992). Вероятно, подобный механизм распознавания играет существенную роль и в противоопухолевом иммунитете, особенно, если учитывать сведения о возможности индукции экспрессии антигенов локуса DRB в раковых клетках (Hume C., Lee L., 1990).

Не исключено, что от специфики набора аллелей локуса DRB, представленных в геноме индивида, зависит иммуногенность опухоли, а следовательно, и характер ответа иммунной системы на неё. Это может определяться, с одной стороны, тем, что разные аллельные варианты DR антигенов имеют различный спектр распознавания белковых повреждений (Wakeland E. et al, 1990; Van Beek G., Nathenson S., 1991); с другой стороны, аллели локуса DR, по-видимому, отличаются между собой характером регуляции уровня экспрессии в неоплазмах (Wang P. et al 1991).

В этой связи нам представляется важным выделить два основных варианта в распределении аллелей генов II класса локуса DRB HLA, которые, вероятно, способны приводить к снижению иммуногенности опухоли.

Первым, возможно наиболее неблагоприятным, является гомозиготное состояние аллелей, так как оно приводит к уменьшению числа вариантов DRB антигенов, опосредуя сужение спектра распознаваемых структурных нарушений в трансформированных клетках. Во-вторых, уменьшение иммуногенности опухоли может быть связано с присутствием таких аллелей локуса DRB в геноме индивида, продукты которых проявляют пониженную способность к выявлению мутантных белков, ассоциированных с развитием опухолевого процесса.

Не исключено, что некоторые сочетания аллелей генов локуса DRB могут предрасполагать к развитию всех типов неоплазм, влияя на общие механизмы распознавания иммунной системой опухолевых клеток. Однако, весьма возможно, что существует варианты DRB -генотипа, реализующие свои иммунологические особенности тканеспецифично, то есть лишь при отдельных видах новообразований. Более того, вполне вероятно, что у лиц, имеющих „неблагоприятные” состояния аллелей локуса DRB, опухоли будут иметь определенные клинические особенности, проявляющиеся в повышенной способности к инвазии и метастазированию.

Отсутствие различий в распределении аллелей в I и II группах больных раком легкого можно объяснить прежде всего тем, что чаще с заболеванием ассоциированы не конкретные аллели, а их комбинации. Что же касается аллеля DRB -3-1, частота встречаемости которого достоверно выше в группе рака легкого по отношению к группе здоровых доноров, видимо его наследование не является ключевым событием в приобретении индивидуумом генетически обусловленной предрасположенностью к развитию рака легкого.

Многие из изложенных выше предположений подтверждаются полученными экспери-

ментальными данными. Не получено различий между I и II группами больных раком легкого и при исследовании состояния генов и участков хромосом наиболее подверженных повреждениям при раке легкого. Такого типа события являют собой соматические мутации и, по всей видимости, меньше связаны с наследственностью, чем с экзогенными факторами (курение, профессиональные вредности, лучевая нагрузка и т.д.).

Таким образом, нами не получено сведений о частой амплификации онкогенов C-MYC, ERBB-1 и ERBB-2 в опухолях легкого. Изучение структуры антионкогенов RB-1 и p53 также не выявило их крупных повреждений. Кроме того, мы не установили и наличия мутаций онкогена HRAS-1, которые, как известно, могут играть критическую роль в модельном канцерогенезе. Однако, в настоящей работе обнаружена относительно высокая встречаемость потерь генетического материала в некоторых локусах хромосом 11 и 17, что указывает на возможное значение инактивации супрессорных генов, расположенных в области данных делеций.

Интересные данные были получены при анализе распределения аллелей онкогенов HR-ASI в I и II группах больных раком легкого.

Обобщая изложенные данные о полиморфизме и поломках локуса онкогена HRASI в злокачественных опухолях легкого, следует обратить внимание на то, что в 5 из 11 случаев (45%) рака легкого, имеющих аллель A4, выявлена либо перестройка другого аллеля, либо умножение копий самого A4 аллеля; одна из карцином легкого, из-за изменения длины аллеля «приобрела» A4 аллель, в других же опухолях легкого, не содержащих этого аллеля, обнаружено всего два нарушения гена HRASI (5% случаев). Таким образом, повышенная частота аллеля A4 онкогена HRASI в опухолях легкого сопряжена с ростом агрессивных признаков опухоли и низкой выживаемостью больных раком легкого, а также достоверно коррелирует с поломками локуса HRASI ($P < 0,01$), результатом которых является повышение доли A4 в карциномах. По всей видимости, аллель A4 HRASI имеет серьезное значение в прогрессировании рака легкого.

Как сказано выше, существует всего несколько публикаций, в которых была установлена повышенная частота самого большого аллеля A4 у больных немелкоклеточным раком легкого (Heighway J. et al., 1986; Kasperczyk A. et al., 1989; Hognlund P. et al., 1990). Авторы исследований предположили, что A4 аллель HRASI опосредованно или прямо, благодаря особенностям функционирования области вариабельно-тандемного повтора (ВТП), связан с возникновением этих карцином и может быть использован в качестве маркера генетической предрасположенности к развитию рака легкого. Обращает на себя внимание тот факт, что для появления и развития указанных новообразований большое значение имеют экзогенные факторы риска.

Результаты нашей работы, касающиеся рака легкого, полностью подтверждают фактические данные упомянутых публикаций. Более того, благодаря сравнительному анализу распределения аллелей в разных по стадии заболевания группах немелкоклеточного рака легкого и характером поломок в опухолях ДНК, эти результаты углубляют значение аллеля A4 в прогрессии указанного типа рака. Однако, необходимо отметить, что именно выявленная ассоциация аллеля A4 онкогена HRASI с активно метастазирующими карциномами III, IV стадий, а также специфика перестроек, в результате которых аллель остается либо неизменным, либо его копияность увеличивается, позволяют расценивать A4 аллель, скорее как эндогенный фактор риска, наряду с характерными для рака легкого экзогенными (например, курение) факторами. Таким образом, гипотеза о прямой или опосредованной связи одного из аллелей онкогена HRASI с наследственным к заболеванию раком легкого локусом генома (Kasperczyk A. et al., 1989) нуждается в дальнейшем исследовании и представленными данными прямо не подтверждается.

Биологические причины показанных в данном исследовании различий функционирования аллелей онкогена HRASI в канцерогенезе у человека пока не ясны. Помимо результатов молекулярно-генетического скрининга аллельного полиморфизма, привлекают интерес данные о различиях в структуре основных аллелей HRASI, не обусловленных областью ВТП. L.A.Chandler et al., (1987) обнаружили в геноме человека два XhoI аллеля HRASI, один из которых объединял A1 и A3 ВТП-аллели онкогена, другой - аллели A2 и A4. Кроме того, A4 аллель отличается от всех других ОА онкогена HRASI двумя дополнительными TagI – рестрикционными сайтами в области ВТП (Pierotti M. et al., 1986).

По данным лаборатории молекулярной генетики НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова, аллели А2, А3 и А4 протоонкогена HRAS1 имеют различное значение в развитии неоплазм разной локализации у человека (Knyazev P.G. et al., 1990). В частности, в возникновении рака молочной, щитовидной железы и рака яичников А2 аллель HRAS1, в отличие от А4, играет большую роль, тогда как в опухолях легкого и раке толстой кишки выделяется аллель А4, а значение А2 снижено. По-видимому, скрининг широкого спектра первичных опухолей, комплексный анализ конститутивных особенностей гена HRAS1, его перестроек в опухолевом ДНК и клинических параметров заболеваний, а также модельные эксперименты с использованием отдельных аллелей, позволят глубже понять регуляторный характер области ВТП онкогена HRAS1 и возможные механизмы его активации как на клеточном, так и на органном уровнях.

Имелась также тенденция к повышению частоты аллеля А4 в группе больных с наследственным патогенетическим вариантом по отношению к больным контрольной группы. Математически корреляционной связи выявлено не было, и, видимо, это связано с относительно малой представительностью обеих групп больных раком легкого. Тем не менее, нам кажется возможным рассматривать аллель А4 онкогена HRAS1 как маркер наследственной предрасположенности к заболеванию раком легкого.

Выводы

1. Представленный анализ распределения аллелей протоонкогена HRAS1 среди больных немелкоклеточным раком легкого в сравнении со здоровыми донорами показал, что повышенная частота аллеля А4 онкогена HRAS1 сопряжена с ростом агрессивных признаков опухоли и низкой выживаемостью, а также достоверно коррелирует с поломками локуса HRAS1. Таким образом, аллель А4 HRAS1 существенен для прогрессии рака легкого и является прогностическим фактором.

2. Имеющаяся тенденция к повышению частоты аллеля А4 онкогена HRAS1 в группе больных с наследственным патогенетическим вариантом рака легкого по отношению к больным с экологическим вариантом дает возможность с определенной долей вероятности рассматривать аллель А4 HRAS1 как маркер наследственной предрасположенности к заболеванию раком легкого.

Литература

1. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко Ф.А., Любченко Л.Н., *Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактика наследственных форм злокачественных заболеваний*. III съезд онкологов и радиологов СНГ, Минск, 2004, р. 58-63.
2. Колпаков С.Ю., Мальцев В.И., Якобчук А.В., *Случай семейного рака легкого* //Пульмонология, 1991, № 4, р.47-48.
3. Напалков Н.П., *Демографический процесс и злокачественные заболевания*. III съезд онкологов и радиологов СНГ, Минск, 2004, р. 15-30.
4. *Общая онкология*. Под ред. Н.П. Напалкова. - Л., «Медицина», 1989.
5. *Шуткин В.А., Патогенетические варианты рака легкого*. Автор доктор.диссер. Санкт-Петербург, 1994, р.49.
6. Vancantero B., *Role of MHC gene products in immune regulation* //Science, 1981, 212, p.12-29-1238.
7. Bos J.L., *RAS oncogenes in human cancer: a review*, //Cancer Res.,1989,vol.49, p.4682-4689.
8. Bradford R.W., Alien H.W. *The primordial thesis of cancer* //Med.Hypotheses, 1992, 37, N1, p.20-23.
9. Brauch H., Johnson B., Hovis J. et al., *Molecular analysis of the short arm of chromosome 3 in small-cell and non-small-cell carcinoma of the lung* //N.Engl.J.Med., 1987, 317, N18, p.1109-1113.
10. Carbone D.P. and Minna J.D., *The molecular genetics of lung cancer* // Adv. Internal Med., 1992, vol. 37, p. 153-171.

11. Ceccherini-Nelli L., De Re V., Viel A. et al., *Ha-ras restriction fragment length polymorphism and susceptibility to colon adenocarcinoma* //Brit.J.Cancer, 1987, vol.56, p.1-5.
12. Chandler L.A., Ggazi H., Jones P.A. et al., *Allele specific mytilation of the human c-Ha-ras-I gene*// Cell, 1987, vol.50, p. 711-717.
13. Cline M., Battifora H., *Abnormalities of protooncogenes in non-small cell lung cancer* //Cancer, 1987, NII, p.2669-2674.
14. Duckett T., Belldegrum A., *Immunology in cancer* //Current Opinion in Oncology, 1992, 4, p.149-155.
15. Gazdar A.F., *The molecular and cellular basis of human lung cancer* // Anticancer Res, 1994, vol. 13, p. 261-268.
16. Gerhard D.S., Dracopoli N.C., Bale S.J. et al., *Evidence against Ha-ras-I involvement in sporadic and familial melanomas*//Nature, 1987, vol. 325, p.73-75.
17. Hayward N.K., Nancarrow D.J.,Parsons P.G. et al., *Taq I polymorphysm within the c-Ha-ras-I, VTR is associated with melanoma*//Hum.Genet, 1989, vol83, p.395-396.
18. Heighway J., Thatcher N., Cerny T., Hasleton P.S., *Genetic predisposition to human lung cancer* //Brit.J.Cancer, 1986, 53, N4, p.453-497.
19. Hoglund P., L'junggren H., Karre K., Jay G., *Role of Major Histocompatibility Complex Class-I Molecules in Tumor Rejection*//Immunol. Res., 1990, 9, p.298-313.
20. Hume C.R., Lee J.S., *Genetics of HLA Class II Regulation* //Immunol.Res., 1990, 9, p.93-102.
21. Kaspercsyk A., Merger B.A., Parkinson D.R. et al., *Allele-specific deletion in exon I of the HRASI gene* //Am.J.Hum.Genet., 1989, vol.45, p.689-696.
22. Knyazev P.G., Nikiforova I.F., Serova O.M., Pluzhnikova G.F., *Distribution and rearrangements of alleles of c-Ha-ras-I protoonkogene and their cancers* //Heoplasma, 1990, 37, N6, p.647-695.
23. Kok K., Osinga J., Carrit B. et al., *Deletion of a DNA sequence at the chromosomal region 3p21 in all major types of lung cancer* //Nature, 1987, 330, p.578-581.
24. Maniatis S., Fritsch I.P., Sambook I., *Molecular doning: a laboratory manual*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, p.480.
25. Nuchtern J., Biddison W., Klausner R., *Class II molecules can use the endogenous pathway for antigen presentation* //Nature, 1990, 343, p.74-76.
26. Ostrand-Rosenberg S., Roby C., Clements V.K., Cole G.A., *Tumor-specific immunity can be enhanced by transfection of tomor cells with syngenetic MHC-class-II genes or allogeneic MHC-class-I genes*//Int.J.Cancer, 1991, Suppl. 6, p.62-68.
27. Pierotti M.A., Della P.G., *Restriction fragment length polymorphisms as genetic tumor markers* //Hum.Tumor. Markers: Biol. and Clin. Appl. Proc. 3rd Int. Conf. Lacco Ameno d'Ischia, Naples. Apr. 23-26, 1986, Berlin, New York, 1987, p.71-81.
28. Rodenhuis S., Slebos R.J., Boot A.J. et al., *K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the lung: incidence and possible clinical signoificance* //Cancer Res., 1988, vol.48, p.5738-5741.
29. Rudensky A., Freston-Hurlburt P., Hong C. et al., *Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules* //Nature, 1991, 353, p.622-627.
30. Schneider N.R., Williams W.R., Chaganti R.S., *Genetics epidemiology of familiar aggregation of cancer* //Adv.Cancer Res, 1986, vol.47, p.1-36.
31. Schwad M., *Oncogene amplification ib neoplastic development and progression of human cancer*//Oncogenesis, 1990, vol.2, p.35-51.
32. Slamon D.J., Goldphin W., Jones L.A. et al., *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarial cancer* //Sciense, 1989, 244, p.707-712.
33. Southern E., *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis* //J.Mol.Biol., 1975, vol.98, p.502-517.
34. Takagashi T., Nau M.M., Chiba I. et al., *p53:a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer*//Sciense, 1989, 246, p.491-494.
35. Thein S.L., Oscier D.G., Flint J., Wainscoat J.S., *Ha-ras hypervariable alleles in myelodysplasia* //Natura, 1986, vol.321, p.84-85.

36. Van Beek G.M., Nathenson S.G., *The structure of the antigen-binding groove of major histocompatibility complex class I molecules determines specific selection of self-peptides* //Proc.Natl. Acad.Sci.USA, 1991, 88, p.11032-11036.
37. Vineis P. and Caporaso N., *The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective*. Int J Cancer, 1991, vol. 47, p.26-30.
38. Wakeland E.K., Bochme S., She J.X. et al., *Ancestral Polymorphisms of MHC Class II Regulation* //Immunol.Res, 1990, 9, p.93-102.
39. Wang P., Vanky F., Li S. et al., *Expression of MHC-Class- I antigens in human carcinomas and sarcomas analyzed by isoelectric focusing* //Int.J.Cancer, 1991, Suppl.6, p.106-116.
40. Weston A., Willey J.C., Modali R. et al., *Differential DNA Sequence deletions from chromosomes 3, 11,13 and 17 Squamous -cell carcinoma large-cell carcinoma, and adenocarcinoma of the human lung* //Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 1989, 86, N13, p.5099-5103.
41. White G.R., Heighway J., Williams G.T., Scott D., *Constitutional frequency of rare alleles of c-Ha-ras in breast cancer patients* //Br.J.Cancer, 1988, vol.57, p.526-529.
42. Wyllie F.S., Wynford-Thomas R., Lemoine N.R. et al., *Ha-ras restriction fragment length polymorphisms in colorectal cancer* //Brit.J.Cancer, 1988, vol.57, p.135-138.

Rezumat

În anul 1994 în baza rezultatelor cercetărilor clinice, clinico-genealogice și genetico-moleculare a fost argumentată teoretic concepția despre existența a două variante patogenice de cancer pulmonar: ereditar și ecologic (Șutkin V.A., 1994).

Bazându-ne pe această concepție, noi considerăm cancerul pulmonar la persoanele cu antecedente ereditare ca variantă natogenetică ereditară (grupul I), iar evoluția clinică a cancerului din grupul de control drept variantă ecologică (grupul II).

Summary

In 1994, as a result of complex studies, we were the first to put forward and substantiate theoretically the concept of two pathogenetical variants of lung cancer: hereditary and ecological. Compared with the healthy donors, obtained analysis of the protooncogenes HRAS I allele distribution among non-small cell lung cancer patients showed, that increased A4 oncogenes HRAS I allele is connected with the intensification of the aggressive tumors symptoms and low survival rate. It correlates with HRAS I locus breaks. Thus, A4 PRAS I allele is significant for the lung tumors progress and is a prognostic factor. The tendency to increase the frequency of HRAS I A4 allele in the loop of the patients with the hereditary pathogenetical variant of the lung cancer compared with the patients with the ecological variant gives the possibility to consider, with a certain share of probability, HRAS I A4 allele as the marker of hereditary predisposition to the lung cancer.

CRITERIILE CLINICO-MORFOLOGICE PENTRU INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI BOLNAVELOR DE CANCER ENDOMETRIAL INCIPIENT, LOCAL-DIFUZ ȘI METASTATIC

Dumitru Sofroni, dr. h. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

În literatura de specialitate au fost descrise diverse variante de tratament al CE în funcție de răspândirea procesului, gradul de diferențiere a tumorii, particularitățile homeostazei hormonale, variantei patologiei concomitente etc.

Sunt diferite opinii despre utilitatea aplicării tratamentului chirurgical – de la histerectomie simplă până la extinsă a uterului cu anexele. Până în prezent nu există o viziune clară referitor la problema utilității aplicării tratamentului complex sau combinat, în cadrul căruia, în afară de etapa chirurgicală să se aplice diferite tipuri de iradiere și hormonoterapie [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Pornind de la cele menționate, scopul investigației a fost selectarea criteriilor clinico-morfologice de bază și individualizarea tratamentului CE în funcție de acestea.

Materiale și metode. La baza acestei lucrări au stat datele clinico-morfologice și de laborator ale 1378 de cazuri de CE, tratate în Institutul Oncologic din Moldova, și ale prof. N.N.Petrov (Sanct-Petersburg, Rusia).

La bolnave s-au studiat rezultatele la distanță a 8 variante de tratament chirurgical și/sau complex, elaborate în funcție de varianta patogenică a CE, extinderea locală sau locoregională a procesului tumoral, forma morfologică a tumorii, gradul ei de diferențiere, expresia cantitativă a receptorilor hormonal – de estrogen (ReEs) și de progesteron(RePg) – în țesutul tumoral etc.

Pentru a elabora planul de tratament, s-a efectuat cercetarea minuțioasă a bolnavei înainte de operație (histeroscopie, ecografie cu traductor vaginal), s-a stabilit diametrul tumorii și profunzimea invaziei în miometru, imediat după extirparea uterului (pentru a lua o decizie în privința raționalității limfadenectomiei iliece). Determinarea locului factorilor principali, care influențează prognosticul evoluției clinice a CE, s-a rezolvat în baza analizei neparametrice regresive (modelul Cox). Calculul supraviețuirii fără recidive a fost făcut după metoda Kaplan-Meyer. Veridicitatea diferenței indicilor studiați a fost determinată în baza metodei T-Student.

Rezultate și discuții. Indicii supraviețuirii observatoriale fără recidive a bolnavelor de CE incipient în raport cu metodele de tratament aplicate reflectă evoluția concepțiilor referitoare la metastazare și ține de selectarea posibilităților de ameliorare a rezultatelor la distanță (tab. 1).

Tabelul 1

Indicii supraviețuirii fără recidive a bolnavilor de CE

Nr. d.r.	Metodele de tratament	Numărul bolnavelor (total)	Sănătoase 5 ani		Deces prin cancer CE	Contractul e pierdut sau deces prin alte afecțiuni
			Numărul bolnavelor	%		
1.	Extirpația simplă cu anexele	63	60	95,3	1	2
2.	Histerectomia extinsă (lărgită)	26	25	96,1	0	1
3.	1+ hormonoterapia adjuvantă	279	270	96,9	4	5
4.	2+ hormonoterapia adjuvantă	88	84	95,6	2	2
5.	1 + i r a d i e r e a postoperatorie	16	12	75,0	2	2
6.	2+ iradierea postoperatorie	24	23	95,8	1	0
7.	3+ iradierea postoperatorie	25	23	92,0	0	2
8.	4+ iradierea postoperatorie	15	14	93,3	0	1
În total		536	511	95,1	10(1,9%)	15(3,0%)

Supraviețuirea de 5 ani fără recidive a constituit: supraviețuirea observatorie – 95,1%, supraviețuirea actuarială – 98,1%. De menționat identitatea rezultatelor la distanță în toate cele 8 variante ale tacticii curative. În calitate de indice de bază curativ în cancerul inițial indiscutabil trebuie să fie luate rezultatele extirpării simple a uterului cu anexele – 95,3% cazuri au supraviețuit 5 ani fără semne de metastaze în ganglionii limfatici ilieci sau recidive. Rezultatele obținute în grupa bolnavelor la care s-a efectuat histerectomia extinsă alcătuiesc 96,1%. Prin urmare, extirparea ganglionilor limfatici pelvieni regionali în CE incipient nu este indicată, deoarece frecvența afectării lor de metastaze este foarte joasă. În grupele de bolnave relativ mici, la care histerectomia simplă sau extinsă s-a combinat cu iradierea postoperatorie, n-au fost înregistrate rezultate la distanță mai bune decât

după extirparea uterului. Se poate conchide că iradierea postoperatorie la pacientele cu CE incipient nu este justificată.

În două grupe reprezentative ale bolnavelor de CE, la care histerectomia simplă și extinsă (co-respunzător, 279 și 88 de bolnave) a fost combinată cu hormonoterapia neadjuvantă (preoperatorie) și adjuvantă, s-au obținut indici ai supraviețuirii de 5 ani fără recidive ca după histerectomia simplă a uterului. Hormonoterapia adjuvantă este orientată asupra celulelor tumorale potențial diseminate în afara limitelor zonei operatorii. Evoluția fără recidive a CE incipient pe parcursul a 5 ani de observație denotă că în aceste cazuri au lipsit, practic, metastazele în afara limitelor zonei anatomice a tumorii. De aceea, indicarea progestagenilor și antiestrogenilor a fost inutilă.

Necesitatea hormonoterapiei adjuvante se stabilește cu precizie în baza examenului morfologic postoperator al preparatului extirpat atunci când manifestă semne ale CE incipient. Identică este evoluția concepțiilor referitor la tratamentul CE microinvaziv al colului uterin: pe parcursul primilor 10-15 ani după aplicarea în practică a acestei noțiuni clinico-morfologice s-a folosit operația Verthaim-Meigs, iradierea pre- și postoperatorie, însă acumularea experienței și analiza rezultatelor la distanță au permis a constata că pentru un tratament efectiv al acestor bolnave este suficientă histerectomia simplă, cu păstrarea ovarelor la femeile tinere.

Astfel, posibilitatea de aplicare efectivă a metodelor menajate de tratament este baza unui argument decisiv în favoarea aplicării noțiunii clinice, clinico-morfologice de CE incipient. Obținerea indicilor maxim posibili de înalți ai supraviețuirii de 5 ani fără recidive, care nu depind, practic, de variantele de tratament aplicate, indică în mod indirect posibilitatea confirmării noilor concepții de tratament al CE incipient cu păstrarea organelor, în special, evitarea ovariectomiei și posibilitatea histerectomiei fundice, precum și tratamentul hormonal independent la pacientele de vârstă fertilă.

În funcție de particularitățile organismului și ale tumorii riscul relativ al decesului prin CE difuz și metastatic nu deviază substanțial (*tab.2*).

Analiza polifactorială a diverșilor factori, care influențează rezultatele la distanță a tratamentului CE, a demonstrat că în varianta II patogenică riscul decesului crește de 1,9 ori comparativ cu varianta I, întrucât la bolnavele cu varianta autonomă a tumorii se manifestă numeroși alți factori prognostici negativi: reducerea gradului de diferențiere morfologică, creșterea frecvenței cazurilor de invazie profundă în miometru și metastaze în ganglionii limfatici regionali, în ovare.

Tabelul 2

Riscul relativ (RR) de deces în CE local-difuz și metastatic timp de 5 ani în funcție de 5 factori

<i>Factorii</i>	<i>RR</i>	<i>X²-patrat</i>	<i>P</i>
Varianta II patogenică în comparație cu varianta I	1,9	7,5	<0,05
Gradul de diferențiere: G ₂ în comparație cu G ₁	2,1	11,1	<0,001
G ₃ “ - ” “ - ” G ₁	8,3	59,7	<0,001
G ₃ “ - ” “ - ” G ₂	3,0	46,4	<0,001
Lipsa sensibilității față de progestini în comparație cu sensibilitatea hormonală	6,5	48,6	<0,001
Lipsa infiltrației limfohistiocitare a stromei în comparație cu infiltrația limfohistiocitară pronunțată	3,3	53,3	<0,001
Extinderea procesului local: T ₂ în comparație cu T ₁	1,5	4,0	<0,05
Afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali în comparație cu lipsa metastazelor limfatice	8,7	93,3	<0,001
Metastaze în ovare comparativ cu lipsa lor	5,9	55,5	<0,001

Reducerea gradului de diferențiere este asociată nu numai cu creșterea anaplaziei și cu pierderea hormonosensibilității, ci și cu creșterea capacității de extindere a tumorii în afara limitelor uteru-

lui. Totodată, secreția spontană în celulele adenocarcinomului reprezintă un semn prognostic pozitiv, ce denotă, indirect, o autonomie mai mică a tumorii.

Hormonosensibilitatea pronunțată reduce substanțial riscul decesului din două considerente:

a) acest semn este asociat cu un șir de factori prognostici pozitivi: diferențiere înaltă și conținutul mare de RePg și ReEs;

b) sensibilitatea înaltă față de progestine determinată de eficacitatea clinică a hormonoterapiei adjuvante.

Lipsa infiltrației limfohistiocitare a stromei tumorii ține de capacitatea mare de metastazare. Extinderea tumorii pe colul uterin (T2) determină înrăutățirea prognosticului la efectuarea volumului neadecvat de operație. După operația Verthaim-Meigs cu iradiere postoperatorie, indicii supraviețuirii de 5 ani s-au dovedit a fi nu mai mici decât în tumorile limitate de corpul uterin. Afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali și a ovarelor înrăutățește evoluția clinică a bolii. Numărul ganglionilor limfatici afectați de metastaze determină evoluția clinică: metastazele unice în colectorul limfatic iliac nu înrăutățesc substanțial prognosticul cu cazurile de cancer local-difuz. La afectarea metastatică a 2 ganglioni, supraviețuirea de 5 ani se reduce cu 50% , iar la 3 sau mai mulți ganglioni prognosticul este nefavorabil. Astfel, histerectomia extinsă s-a dovedit a fi mai eficientă în cazul metastazelor unice, când procesul este încă limitat la zona anatomică a tumorii. Dacă la momentul operației tumora a depășit limitele acestei zone, atunci acțiunea chirurgicală local-regională și de iradiere nu soluționează problemele de bază ale tratamentului. Despre aceasta vorbesc rezultatele nefavorabile ale tratamentului bolnavilor cu metastaze în ganglionii limfatici lombari. În aceste situații se contează doar pe acțiunile sistemice: hormono – și chimioterapie. În ansamblu, gradul de risc în deces în cazul metastazelor cancerului endometrial în ganglionii limfatici regionali și în ovare este determinat nu numai de acest factor, ci și de extinderea majoră a tumorii comparativ cu cea stabilită la examenul clinic, la operație sau la examenul morfopatologic al preparatului operator.

Conform ponderii în pronosticul evoluției clinice al CE, ordinea factorilor este următoarea: 1) sensibilitatea față de progestageni; 2) varianta patogenică; 3) stadiul; 4) gradul de diferențiere; 5) profunzimea invaziei în miometru; 6) operația adecvată; 7) hormonoterapia adjuvantă; 8) gamaterapia la distanță; 9) iradierea endovaginală. Influența primilor 7 factori este substanțială, iar a factorilor 8 și 9 este neautentică, însă menținerea tendinței clinice influențează pozitiv asupra prognosticului.

Terminând analiza factorilor prognostici, trebuie să subliniem că ei se referă exclusiv la CE difuz și metastatic. CE incipient (dacă se iau în considerare strict criteriile lui) la un tratament oportun nu este o boală cu sfârșit letal, chiar dacă se constată prezența factorilor nefavorabili descriși (tab.3).

Tabelul 3

Indicii supraviețuirii actuariale fără recidive în CE incipient, local-difuz și metastatic

Formele CE	Numărul de bolnave	Supraviețuire actuarială fără recidive, %				
		1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani
Incipient	536	99,3	98,9	98,6	98,1	98,1±0,7
local-difuz	714	95,6	91,0	87,3	86,9	85,5±1,7
Metastatic	128	87,3	72,7	66,0	59,5	55,0±4,9
În total	1 378	96,1	91,3	88,9	87,0	86,2±1,4

În cancerul incipient indicii decesului prin această boală sunt infimi; în cancerul difuz pe parcursul a 5 ani de observație ei au constituit 14,5%, iar în cancerul metastatic 45,0% (p<1,001). Supraviețuirea actuarială de 5 ani la pacientele cu CE incipient (98,1%) este semnificativ mai înaltă decât în cancerul difuz (85,5%) (p<0,05), iar în cel difuz – semnificativ mai înaltă decât în cel metastatic (55,0%) (p<0,01).

Indicii supraviețuirii de 5 ani la 842 de bolnave de CE difuz și metastatic în funcție de cele 8

variante ale tratamentului au demonstrat că cea mai mică supraviețuire de 5 ani a fost înregistrată la bolnavele, la care tratamentul a fost limitat la extirparea simplă a uterului – 67,8%. (tab.4).

După histerectomia extinsă supraviețuirea de 5 ani (80,5%) este cu 12,7% mai mare ($p<0,05$). Prin urmare, în ansamblu histerectomia extinsă are anumite priorități față de extirparea simplă a uterului cu anexe.

Deosebiriile dintre rezultatele histerectomiei simple și ale celei extinse se reduc, dacă operația se combină cu hormonoterapia adjuvantă cu progestageni și antiestrogeni ($p<0,05$). Se remarcă priorități substanțiale când operația se combină cu hormonoterapia adjuvantă, comparativ cu tratamentul redus la operație ($p<0,005$).

Tabelul 4

Supraviețuirea actuarială fără recidive a bolnavelor cu CE local-difuz (714) și metastatic (128) în funcție de tratamentul aplicat

Nr. d.r	Metodele de tratament	Nr. de bolnave	Supraviețuirea actuarială				
			1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani
1.	Histerectomia simplă	77	92,0	79,1	72,9	70,0	67,8±4,2
2.	Histerectomia lărgită	64	94,6	90,3	86,0	82,6	80,5±5,1
3.	1+hormonoterapia	123	96,9	92,8	90,7	88,9	88,0±3,8
4.	2+hormonoterapia	96	98,0	95,2	95,0	93,1	92,1±3,1
5.	1+iradierea postoperatorie	102	90,1	88,7	81,3	74,8	75,9±8,0
6.	2+iradierea postoperatorie	56	92,5	81,4	78,1	77,3	74,8±3,6
7.	3+iradierea postoperatorie	161	95,3	92,4	88,2	84,2	85,3±5,6
8.	4+iradierea postoperatorie	163	96,2	87,7	84,6	83,4	83,0±2,9
În total		842	95,9	88,9	84,3	82,1	81,1

Gamaterapia postoperatorie distantă nu îmbunătățește rezultatele tratamentului chirurgical ($p>0,05$), nu micșorează riscul decesului în stadiul I în cancerul local-difuz, care oscilează în acest caz în limitele 0,3-1,1 % ($p>0,05$). Totodată, necesitatea combinării operației cu iradierea în stadiile II și III ale CE este indiscutabilă.

Riscul relativ al decesului când operația este urmată de iradierea distantă se reduce de 4,6 ori în comparație cu tratamentul chirurgical ($p<0,05$).

La aplicarea celor 3 metode – operația, gamaterapia și hormonoterapia – indicii supraviețuirii de 5 ani – 90,4% – prevalează comparativ cu grupele fără hormonoterapie – 76,5% ($p<0,05$). Aceasta confirmă o dată în plus importanța prognostică pozitivă a hormonoterapiei adjuvante, însă nu exclude și rolul gamaterapiei distante, îndeosebi la pacientele cu metastaze în ganglionii limfatici regionali și în ovare.

Concluzii

1. În CE incipient rezultatele tratamentului nu diferă în funcție de volumul de operație, hormonoterapie adjuvantă sau gamaterapie postoperatorie – supraviețuirea de 5 ani la diverse variante de tratament variază numai în limitele 93,3 – 96,9%, de aceea este indicat tratamentul chirurgical în volum de extirpație simplă cu păstrarea ovarelor, îndeosebi la bolnavele de vârstă fertilă.

2. Riscul relativ de deces în CE difuz și metastatic este determinat de varianta patogenică, gradul de diferențiere a tumorii, sensibilitatea față de progestogeni și de particularitățile biologice ale tumorii – lipsa infiltrației limfohistiocitare, a stromei, extinderea locală a procesului tumoral, afectarea metastatică în ganglionii limfatici regionali sau/și ovare.

3. Varianta optimală de tratament în CE difuz și metastatic este tratamentul complex, în cadrul căruia se include histerectomia lărgită, hormonoterapia adjuvantă (cu progestogeni sau antiestrogeni) și iradierea postoperatorie; după aplicarea acestei scheme supraviețuirea de 5 ani constituie 90,4%.

Bibliografie selectivă

1. Я.В.Бохман, Я.Бонтэ, А.С. Вишнеvский, А.Т.Волцова, С.Я.Максимов, О.Ф.Чепик, *Гормонотерапия рака эндометрия*. СПб: Гиппократ, 1992, 157 p.
2. Д.Ф.Софрони, *Значение определения рецепторов стероидных гормонов в планирование адъювантной гормонотерапией больных раком эндометр*, în „Здравоохранение”, nr. 2, 1989, p.17-20.
3. Д.Ф.Софрони, *Значение определения уровня рецепторов эстрадиола и прогестерона в индивидуализации адъювантной гормонотерапии больных раком тела матки*, în „Вопросы Онкологии”, nr. 10, 1989, 1265-1266 p.
4. Torrisi A., Onnis G.L., Trovo S., Minucci D., *Endometrial cytology for the prevention a early diagnosis of endometrial neoplasia*, în Eur. J. Gynaec. Oncol. – nr. 2, vol.XIV, 1993, p.99-105.
5. Anderson K.E., Anderson E., Mink P.J., Hong C.P., Kushi L.H., Sellers T.A., Lazovich D., Folsom A.R., *Diabetes and endometrial cancer in the iowa women's health study*, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., nr. 6, vol. 10, 2001, p.611-616.
6. Debodinance P., *Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and posoperative events*. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod, nr. 2, vol. 30, 2001, p.151-159.
7. Dueholm M., Jensen M.L., Laursen H., Kracht P., *Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-monopausal patients with abnormal uterine bleeding*.// Acta Obstet. Gynecol. Scand., nr.7, vol.80, 2001, p.645-651.
8. Rozenberg S., *Clinical evidence supporting the rationale for constant oestrogen, intermittent progesteron hormone replacemen therapy*// Eur. J.Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., nr.1, vol. 94, 2001, p.86-91.
9. Bakour S.H., Khan K.S., Gupta J.K., *The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps* // Acta Obstet. Gynaecol. Scand., nr. 4, vol. 79, 2000, p.317-320.
10. Sherman M.E., *Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach*. // Mod. Pathol., nr.3, vol.13, 2000, p.295-308.

Rezumat

Studiul evoluției clinice la 1378 de bolnave de cancer endometrial (CE) în funcție de extinderea procesului, particularitățile clinico-biologice ale organismului și tumorei a permis a elabora scheme optime de tratament în baza aprecierii factorilor de risc în deces.

În CE incipient rezultatele tratamentului nu diferă în funcție de volumul de operație, hormonoterapie adjuvantă sau gamaterapie postoperatorie – supraviețuirea de 5 ani la diverse variante de tratament variază numai în limitele 93,3–96,9%, de aceea este indicat tratamentul chirurgical în volum de extirpație simplă cu păstrarea ovarelor, îndeosebi la bolnavele de vârstă fertilă.

Riscul relativ de deces în CE difuz și metastatic este determinat de varianta patogenică, de gradul de diferențiere a tumorei, sensibilitatea față de progestogeni și de particularitățile biologice ale tumorei – lipsa infiltrației limfohistiocitară, a stromei, extinderea locală a procesului tumoral, afectarea metastatică în ganglionii limfatici regionali sau/și ovare.

Varianta optimală de tratament în CE difuz și metastatic este tratamentul complex, în cadrul căruia se include histerectomia lărgită, hormonoterapia adjuvantă (cu progestogeni sau antiestrogeni) și iradierea postoperatorie; după aplicarea acestei scheme supraviețuirea de 5 ani constituie 90,4%.

Summary

The study of clinical evolution of 1378 patients with endometrial cancer (EC) depending on the process of expansion, clinical and biological peculiarities of the organism and of the tumour allowed to elaborate optimal treatment schemes.

In the initial EC there are no differences in treatment results between patients, who were treated only by surgery and those, treated by surgery and postoperative gamatherapy or adjuvant hormone therapy. The statistics indicates that the overall survival varies in the ranges of 93,3%-96,9% that is why the surgical treatment via an extirpation, preserving the ovaries, is recommended, especially in fertile women.

The relative risk of lethality in diffuse and metastasis EC is determined by pathogenic type, grade of tumour differentiation, the responsiveness to the progestines and biological tumour features: the absence of lymphohistocytel stromal infiltration, the local expansion of the tumour process, lymphatic node on/and ovariesl involvement.

The optimal treatment method in diffuse and metastatic EC is the complex treatment, which includes a wide hysterectomy, adjuvant hormonotherapy (with progestines or antiestrogenes) and postoperative irradiation.

Following this scheme the 5 years survival rate is 90,4%.

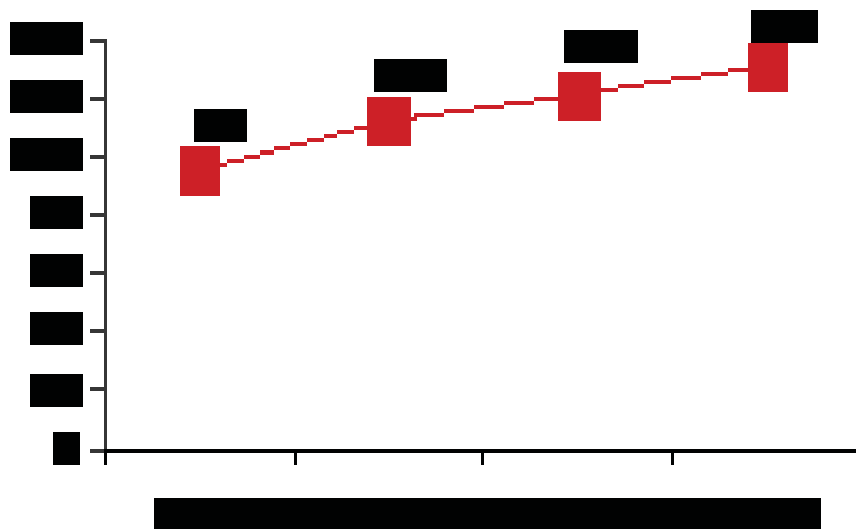
PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CONTEMPORAN ÎN CANCERUL LARINGIAN

Valentina Darii, dr. în medicină, **Gheorghe Țîbîrnă**, prof. univ., membru corespondent, **Anatol Cernâi**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Iraida Iacovleva**, dr. h., în medicină, prof. univ., **Alexandru Postolache**, **Anastasia Stanislav**, **Dora Bolun**, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian se întâlnește cel mai frecvent și constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL. Această maladie în ultimii ani se află în centrul atenției oncologilor de specialitate, maladia având tendință de creștere continuă a morbidității. Astfel, în Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 a alcătuit 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 2,8; iar în 2004 – 3,1 cazuri la 100000 populație (*diagrama 1*).

Diagrama 1

Dinamica morbidității prin cancer laringian în R. Moldova (anii 1980, 1990, 2000, 2004)



Așadar, anual se înregistrează 130-140 de bolnavi primari. Paralel se constată și o creștere a mortalității. În Institutul Oncologic din R. Moldova s-au tratat 1425 de bolnavi cu cancer laringian. Este un cancer predominant, la sexul masculin constituind 98% și numai 2% la cel feminin. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (85%), extrem de rar întâlnindu-se la vârsta sub 30 de ani. La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, poluarea mediului, suprasolicitarea coardelor vocale, procese patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș. a.). Cel mai dăunător este fumatul. În 98% de cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15-20 de ani. Cancere laringiene sunt esențial tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% de cazuri au fost epiteliome spinocelulare: cancer

plat pavimentos keratinizat (74%) și cancer plat pavimentos nekeratinizat (24%). Tumorile maligne conjunctive s-au înregistrat în 3% cazuri: adenocarcinomul -1%, sarcomul -1%, alte tumori ca melanomul, limfomul malign -1%. În 65-70% de cazuri diagnosticul s-a stabilit în stadiile III -IV (*tab. 1*). În 31% de cazuri leziunea primară a fost asociată unei adenopatii satelite metastatice în ganglionii limfatici cervicali. În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 70 - 78%, regiunea glotică - 18-19% și subglotică -3 -4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este efectuată în *tab.1*.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

<i>Stadiile</i>	<i>Regiunea supraglotică</i>	<i>Regiunea glotică</i>	<i>Regiunea subglotică</i>
St. I	9	39	7
St. IIa	71	141	21
St. IIb	47	13	2
St. IIIa	625	48	12
St. IIIb	254	15	13
St. IV	118	-	-
Total	1114 (78%)	256 (18%)	55 (4%)

Statistica bibliografică mondială și cea a republicii au evidențiat agresivitatea deosebită a cancerului regiunii vestibulare. El are proprietatea de a se extinde repede pe organele și țesuturile vecine, de a metastaza devreme în ganglionii limfatici cervicali, cea ce se datorează caracterului lax al stratului submucos, în care este bine dezvoltat sistemul limfatic, fiind alcătuit dintr-o rețea profundă și superficială cu un număr mare de glande mucoase. Analiza datelor din *tab. 1*, numărul înalt de cazuri de cancer laringian al regiunii vestibulare depistat în stadii tardive demonstrează un pronostic foarte dezagregabil. Pentru a găsi și a evidenția cauzele depistării tardive a maladii, a fost efectuată analiza fișelor medicale ale 900 de bolnavi, care s-au tratat în anii 1995-2003 în Institutul Oncologic din Moldova. La 630 de bolnavi diagnosticul a fost stabilit în stadiile III-IV, ce constituie 70%. În urma studiului detaliat al unui număr considerabil de cazuri avansate de cancer, am tras concluzii că la baza lor stau dificultăți obiective, ce țin de:

1. Adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical - 479 (79,8%).

2. Erori comise de medicii specialiști în policlinică, examinarea incompletă a bolnavilor - 121 (20,2%).

De aceea problema cancerului laringian este dominată, pe de o parte, de frecvența lui crescândă, iar, pe de altă parte, de necesitatea unui diagnostic precoce și a unei terapii eficiente. Știința modernă deține un arsenal mare de metode diagnostice, bazate pe ultimele realizări ale medicinei și tehnicii, cum ar fi stroboscopia electronică, microlaringoscopia, tomografia computerizată, fibrolaringoscopia. Aceasta însă nu diminuează rolul metodelor tradiționale, în primul rând, al anamnezei, după care urmează palparea și inspecția vizuală. Deosebit de importantă este palparea pentru depistarea metastazelor regionale. O metodă simplă instrumentală, care nu cere mari cheltuieli, dar care permite în majoritatea cazurilor să se aprecieze starea laringelui și a regiunilor lui în parte, să se constate caracterul procesului, localizarea lui, gradul de invazie, este laringoscopia indirectă. Doar uneori apar dificultăți în efectuarea acestui examen laringoscopic: epiglot rigid, epiglot deformat, reflex laringian exagerat. În aceste cazuri laringoscopia indirectă s-ar putea efectua aplicând anestezia locală. Pentru un examen mai amplu și un diagnostic mai precis se folosește metoda radiologică. Astăzi diagnosticul cancerului laringian este de neconceput fără radiografia laterală a laringelui, care evidențiază toate elementele lui structurale. Nu se proiectează ventriculele laringelui, plicile vestibulare, coardele vocale din cauza suprapunerii lor și a opacității cartilajului tiroidian osificat (după 40 ani). În aceste

cazuri se recurge la analiza comparativă a radiogramelor și tomogramelor. Tomografia asigură examenul radiologic al laringelui în proiecție anterioară. Pentru o eficacitate mai mare a tomografiei se practică probe funcționale (expirare cu gura închisă, pronunțarea sunetelor vocale). O metodă modernă de ultimă oră este tomografia computerizată cu rezonanță magnetică. Un loc deosebit în diagnosticul cancerului laringian îl ocupă fibrolaringoscopia, care se aplică cu succes în clinica noastră din anul 1982. Metoda se folosește atât în plan diagnostic pentru stabilirea extinderii leziunii tumorale, cât și în plan de diagnostic diferențial cu tumori de alte origini. Fibrolaringoscopia se utilizează la colectarea materialului de biopsii, mai ales din regiunile greu accesibile sau în forme infiltrative de proliferare, în care deseori se recurgea la biopsii repetate. În prezent biopsiile repetate s-au redus până la 1%. Etapa finală în examinarea completă a bolnavilor cu cancer laringian este confirmarea sau verificarea morfologică a diagnozei.

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate, stadiile I-II, s-au efectuat: tratamente radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodestrucția logei tumorale, lazerodestrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86- 98%. Numai 55 de pacienți au fost cu cancer laringian, stadiul I, unde durata vieții la 3-5 ani alcătuiește 98%. La 233 de pacienți cu cancer laringian, stadiul IIa, și 62 pacienți, stadiul IIb, durata vieții la 3-5 ani constituie 86- 93%. Metoda principală de tratament al formelor avansate (stadiile IIIa, IIIb, IVa) este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal. Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitelor grupe de pacienți tratați în secția tumori cap și gât cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar suși diferitelor variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scopuri terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Astfel, bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. III a – VI grupe de evidență:

I – iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP.

II – laringectomie + iradierea logei focarului primar OFP + RFP.

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP.

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP +OFP.

V – iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic + evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie. RFP și CLC + OFP și CLC.

VI – evidare ganglionară cervicală cu scop profilactic, laringectomie + iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale cu scop profilactic OFP și CLC + RFP și CLC.

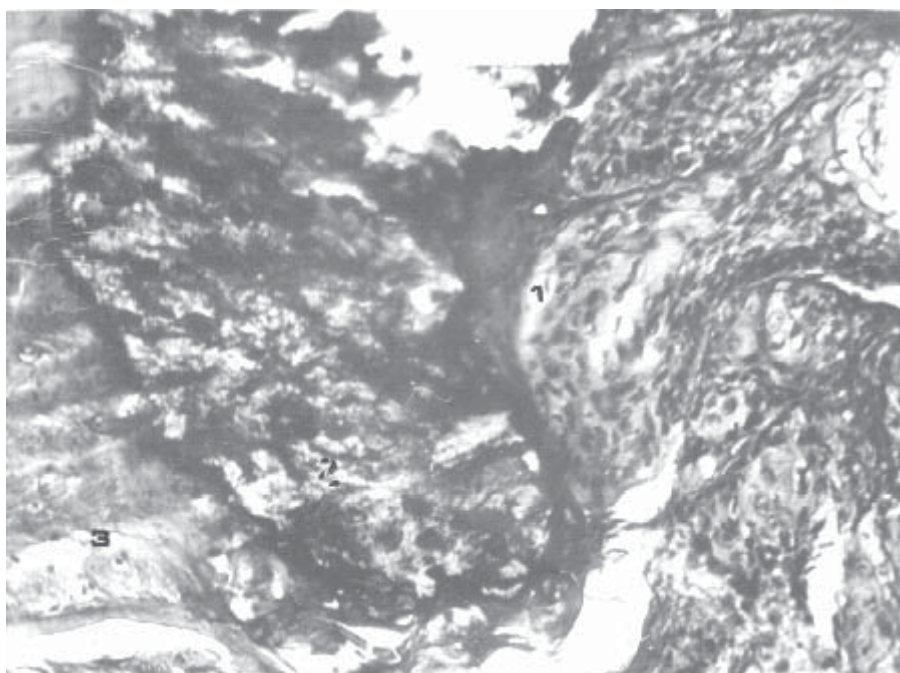
Pentru st III b - II grupe de evidență:

VII – radioterapia focarului primar și a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cervicală + laringectomie RFP și CLC + OFP și CLC.

VIII – evidare ganglionară cervicală, laringectomie + radioterapia logei focarului primar și a căilor limfatice cervicale. OFP și CLC + RFP și CLC.

S-a constatat că vârsta cea mai vulnerabilă pentru cancerul laringian este 50-59 de ani, preponderent bărbații, din tot lotul doar doi bolnavi au fost femei (51 și 55 de ani în gr.III). La această vârstă pacienții suferă modificări fiziopatologice de vârstă, sunt prezente diferite boli concomitente. Perioada de timp până la începerea tratamentului se folosea la maximum pentru investigații în ceea ce privește starea fiziologică a bolnavului la moment, caracterul maladiilor concomitente, complicațiile maladiilor canceroase. În toate grupele prevalează tipurile de proliferare exofit și mixt. Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul

histologic fracționat în serie al ganglionilor extirpați în operațiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici variaua între 0,3- 0,5 și 1,0 –1,5 cm. Incidența metastazelor este influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituie 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație, cât și histologic după, s-a constatat că atât cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferită în raport cu tumoarea. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogenează, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării ușurează concreșterea tumorii în cartilajul osificat (*des. 1*).



Desenul 1. Concreșterea cancerului spino-celular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gamma terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul “Rocus” cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 și chiar 10x12 cm, doză unică de 2 Gr x 5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gr. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea, avansarea procesului și particularitățile anatomice ale pacientului.

La momentul actual regimul fracționat de iradiere de 2Gr x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începea o dată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Aprecierea eficacității radioterapiei o facem la doza de 40 Gr. Efect total am considerat regresia tumorii, când ea nu putea fi depistată clinic în laringoscopie. Astfel de rezultate am obținut în 25 de cazuri, după care a urmat radioterapie ca metodă de sine stătătoare până la 60 Gr și bolnavii au fost excluși din lotul de observări. Efect parțial am considerat în caz de regresie a tumorii la 50% și ineficiența radioterapiei sau tumori radiorezistente la regresie sub 50%, creșterea tumorii sub 25%. Dacă tumorile s-au mărit în volum supra 25% și mai mult, dacă au apărut metastaze, am constatat progresarea procesului tumoral. Rata de regresie a fost mai înaltă în formele exofite, comparativ cu cele endofite. Intervalul dintre cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Termenul de două săptămâni interval între radioterapie și operație este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ două săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc

procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și se creează condiții favorabile pentru operație. Un interval mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii.

Radioterapia postoperatorie se începea imediat după cicatrizarea plăgii. Câmpul de iradiere cuprindea loja postoperatorie, rădăcina limbii și zonele metastazării regionale în doze de 40 Gray.

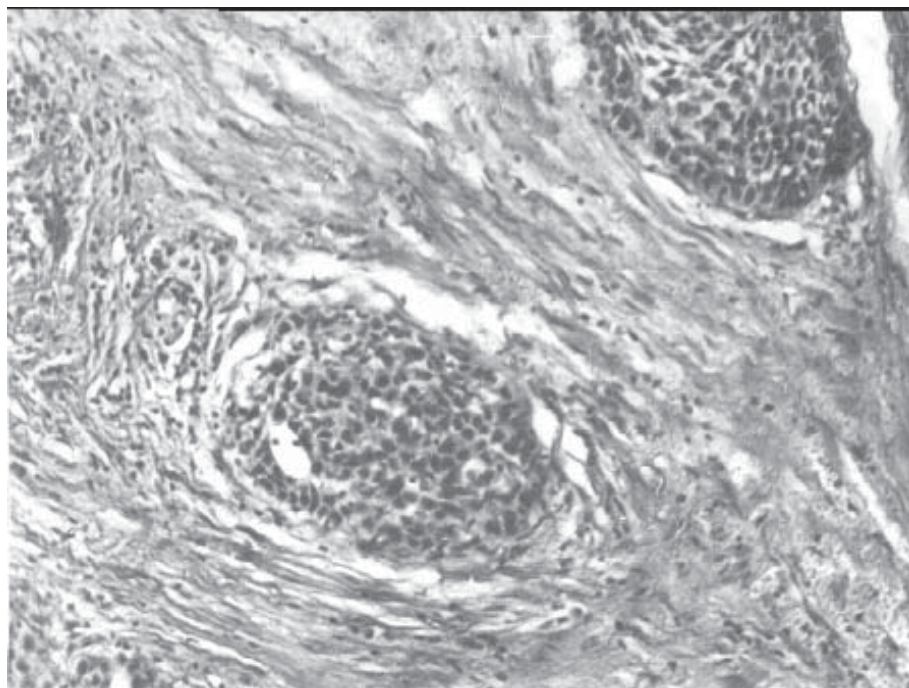
Pentru obținerea hipertermiei locale a fost folosit aparatul „Volna – 2”, care generează câmp electromagnetic cu o frecvență de 915 MHz. Pentru hipertermia leziunii tumorale am utilizat dispozitive de iradiere la distanță și de contact. Ultimele se dispuneau pe linia mediană cervicală sau în regiunile laterocervicale. Corectitudinea instalării acestor dispozitive era controlată cu ajutorul peliculelor termoindicatoare sau cu piometrul. În timpul hipertermiei în tumoare temperatura atingea 41 – 42 °C și se menținea la acest nivel pe parcursul a 1- 2 ore. Indicii temperaturii în leziunea tumorală se determina cu ajutorul indicatoarelor cu semiconductori, montați în ace injectabile. Hipertermia se efectua de 5 ori în săptămână, înainte de radioterapie sau dacă intervalul de timp nu depășea o oră.

Varianta chirurgicală de tratament. Volumul intervențiilor chirurgicale întotdeauna este în raport direct cu gradul de avansare și cu localizarea procesului tumoral. Deoarece în studiul nostru clinic bolnavii erau în stadiul III (adică forme local avansate ale cancerului laringian), pornind de la particularitățile localizării, am efectuat laringectomii tipice sau unele din variantele laringectomiilor extinse (lărgite) în conformitate cu clasificarea propusă de A.I.Paces 1976, E.S.Ogolțova 1977, Gh.Țîbîrnă 1982. Concomitent cu laringectomiile s-au efectuat și operațiile Crile (10 cazuri) sau excizia țesutului celular cervical în teacă fascială într-un bloc (18 cazuri). În grupa II de evidență, unde la prima etapă a fost efectuată hipertermie + radioterapie, în 7 cazuri a fost obținut efect pozitiv – regresia tumorii la 85% s-a efectuat hemilaringectomia.

Caracterul și volumul intervențiilor chirurgicale în toate cazurile erau determinate numai de indicațiile și contraindicațiile clinice și nicidecum nu depindeau de radioterapia administrată anterior.

Toate operațiile au fost efectuate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondul premedicației adecvate (A.F.Soltan 1985). În cele mai multe cazuri (60-69%) a fost efectuată laringectomia tipică. Din toate variantele de laringectomii extinse a fost utilizată mai frecvent varianta superioară (25%). Complicațiile introoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicații postoperatorii au fost de origini generală și locală. Cele mai frecvent întâlnite complicații de ordin general au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (6-7,9%). Mult mai frecvente erau complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lambourilor cu dihiscenta suturilor (13,5-15,8%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule, care s-au închis de sine stătător (10-11%); dihiscenta suturilor faringiene cu fistule care necesită plastic (6-7%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie+ radioterapie). Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament, am folosit nu numai datele clinice, ci și rezultatele investigațiilor histologice. În acest scop au fost expuse examenului materialul postoperator prin comparația cu materialul colectat prin biopsie înainte de începerea tratamentului. S-a constatat că radioterapia preoperatorie contribuie la:

- regresia tumorii prin destrucția sectoarelor ei periferice;
- lichidarea inflamației în steoma tumorală și țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și încapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sanguine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce ar inhiba alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (*des. 2*).



Desenul 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gr (x 170)

Modificări minimale în structura celulelor canceroase s-au apreciat ca distrucție de gradul I, modificări moderate – distrucție de gradul II.

În prima gr. (radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I s-a înregistrat în 71% cazuri și în 29% - patomorfoză de gradul II.

În gr. III (hipertermie + radioterapie) – patomorfoză de gradul I în 32% cazuri și 68% - patomorfoză de gradul II.

În gr. IV (hipertermie, radioterapie+laringectomie) – patomorfoză de gradul I – 31% cazuri și în 69% - patomorfoză de gradul II.

Criteriul de bază al eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata evoluției, fără recidive și metastaze și supraviețuirea la 3 – 5 ani a bolnavilor. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali și recidivele locale în zona focalului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheostomei, pe linia de trecere între limbă și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori. Din aceste considerente se consideră că pentru cancerul laringian termenul de observare 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă este de a electa și a propune varianta optimală a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost făcută analiza comparativă a frecvenței recidivării (recidive locale și/sau metastaze), a evoluției acestei perioade și a supraviețuirii bolnavilor în grupele de evidență I-VIII supuși diferitelor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandăția OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-au stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în *tab. 2*.

**Frecvența apariției recidivelor, durata perioadei
fără recidive și durata vieții bolnavilor**

Grupele de evidență	Nr. bolnav.	Frecvența apariției recidivelor după ani					Durata perioadei fără recidive		Durata vieții bolnavilor	
		1	2	3	4	5	3 ani	5 ani	3 ani	5 ani
I gr.	189	57	3	3	-	-	48,9	48,9	56,5	54,5
II gr.	165	80	5	5	5	-	44,6	39,9	54,0	49,6
III gr.	66	17	2	-	1	-	67,3	67,3	72,2	69,8
IV gr.	45	18	3	-	-	-	52,5	52,5	58	58
V gr.	58	10	4	2	-	-	72,0	72,0	79,3	74,7
VI gr.	62	16	2	-	2	-	67,3	67,3	74,2	69,8
VII gr.	62	34	2	-	2	-	37,7	37,7	41,8	37,1
VIII gr.	66	42	-	2	-	2	29,6	22,3	30,3	26,2

Analiza rezultatelor imediate și tardive în funcție de varianta de tratament combinat al cancerului laringian local avansat (IIIa, IIIb) a demonstrat cea mai înaltă evoluție fără recidive și metastaze la 3 și 5 ani în gr. III, unde s-a administrat hipertermia, radioterapia + tratament chirurgical; și în gr. V, unde s-a efectuat iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale + eviderare ganglionară cu scop profilactic și laringectomie. Așadar, datele obținute ne permit să facem următoarele concluzii:

1. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă are o amplificare distructivă a radiației ionizante asupra tumorii, provocând reacții degenerative pronunțate, ce duce la micșorarea apariției recidivelor și metastazelor, favorizând durata supraviețuirii bolnavilor cu 15,5%.

2. Evidarea ganglionară cervicală profilactică efectuată în monobloc cu operația la focarul primar este o metodă sigură de profilaxie și tratament al metastazelor regionale nedepistate clinic. Rata de supraviețuire la 3-5 ani constituie 79,3- 74,7%.

3. Forma endofită de proliferare a tumorii și cartilajele cu un grad de osificare înaltă sunt două caracteristici, care impun în mod obligatoriu excizia profilactică a țesutului celular cervical.

Bibliografie selectivă

1. Gh.Țibîrnă, *Ghid clinic de oncologie, Editura „Universul”*, Chișinău 2003, 828 p.
2. А.И.Пачес, *Опухоли головы и шеи*, М., 1995.
3. Е.С.Огольцова, *Опухоли верхних дыхательных путей*, М., 1997.
4. М.Муреșanu, *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj-Napoca, 2001.
5. Miron Lucian, *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.
6. Brumund K.T., Garcia D. et al., *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. a 25- year experience*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005. Apr; 114 (4): 314-22.
7. Kociaturk S., Han U. et al., *A hystopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005, Apr; 132 (4): 581-3.

Rezumat

Au fost tratați 1425 de bolnavi cu cancer laringian, stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa în perioada anilor 1977-2004. S-au efectuat tratamente radioterapeutic, crioterapeutic, lazeroterapie și combinat

în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale și hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II în 72% cazuri – duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, constituind, respectiv, 72,2 și 69%. Evidarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

Summary

1425 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated between 1977 and 2004. The treatment included radiotherapy, cryo therapy, laser therapy and combined in different variants of association of radiotherapy, hypothermia and surgery.

The local electromagnetic hypothermia of high frequency produces degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72% of cases. It also reduces the incidence of recurrences and metastasis, thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% of cases and 5-years survival in 69% of cases.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL CANCERELOR COLO-RECTALE METASTATICE

Iurie Bulat, dr. h. în medicină, **Aurelia Cazacu**,
Elena Feghiu, Institutul Oncologic din Moldova

În fiecare an în lume sunt înregistrate circa 780000 de cazuri noi de cancer colo-rectal (CCR) și circa 440000 de decese din cauza acestei maladii, ceea ce reprezintă aproximativ 11% din toate neoplaziile diagnosticate (1, 2). Creșterea incidenței prin CCR se explică, într-o mare măsură, prin îmbătrânirea populației; majoritatea cazurilor noi sunt înregistrate printre persoanele mai în vârstă de 65 de ani, iar conform datelor din literatura occidentală 40% de pacienți au trecut vârsta de 75 de ani (3).

După datele American Cancer Society (2003), aproximativ 20% de pacienți la momentul stabilirii diagnosticului au boală metastatică, iar circa 50% vor face metastaze și în final vor deceda. Supraviețuirea de 5 ani este de aproximativ 60% în SUA, 45% în Europa Occidentală, 38% în țările în curs de dezvoltare și 30% în Europa de Est și în China (4).

Metoda chirurgicală poate fi aplicată pentru tratarea curativă a tumorii primare la pacienții cu boală metastatică localizată (înlăturarea metastazelor poate duce la ameliorarea supraviețuirii) și paliativ cu scopul preîntâmpinării obstrucției intestinale.

Radioterapia, de obicei, se aplică atât cu scop curativ, cât și cu scop paliativ în cancerul rectal: neoadjuvant - pentru a facilita rezecția intestinului, adjuvant – în stadiile Dukes B și C, paliativ – la pacienții cu metastaze la distanță (Dukes D) și în caz de boală recidivată. Fluoropirimidinele sunt aplicate pe larg în calitate de radiosensibilizatori în tratamentul (neo)adjuvant al cancerului rectal.

Managementul chimioterapeutic al CCR metastatic este bazat, de obicei, pe 5FU. Pentru a prelungi expoziția țesutului tumoral la acțiunea 5FU au fost aplicate diferite metode, dintre care principalele sunt biomodularea (cu *Leucovorină* (LV)) și perfuziile de durată lungă (*tab. 1*).

Tabelul 1

Cele mai des utilizate protocoale pentru tratamentul CCR

<i>Protocolul (regimul)</i>	<i>Doze</i>	<i>Administrarea tratamentului (zile)</i>	<i>Durata ciclului (zile)</i>	<i>Zile de tratament lunar</i>
Lokich	5FU 300mg/m ² /zi perfuzie continuă	Continuu	-	28

De Gramont	LV 200mg/m ² perf. 2 ore 5FU 400mg/m ² i.v. bolus 5FU 600mg/m ² perf. 22 ore	1,2	14	6
Roswell Park	LV 500mg/m ² perf. 2 ore 5FU 600mg/m ² i.v. bolus	1,8,15,22,29,36	56	3
Mayo Clinic	LV 20mg/m ² ; 5FU 425mg/m ² i.v. bolus	1-5	28	5
Ardalan	5FU 2600mg/m ² ; LV 500mg/m ² săptămânal perf. 24 ore	1	7	8
AIO	LV 500mg/m ² perf. 2 ore 5FU 2600mg/m ² perf. 24 ore	1,8,15,22,29,36	56	6
TTD	5FU 3500mg/m ² săptămânal perf. 48 ore	1	7	12
Nordic	5FU 500mg/m ² , LV 60mg/m ² i.v. bolus	1,2	14	4

O meta-analiză efectuată pe 9 trialuri clinice, care au inclus 1400 de pacienți, a demonstrat că rata răspunsurilor în urma aplicării 5FU/LV a alcătuit 23%, iar în caz de monoterapie cu 5FU doar 11%, însă supraviețuirea medie în aceste grupuri a fost aceeași (5). Altă meta-analiză realizată pe 6 trialuri clinice, care a inclus 1219 pacienți, a demonstrat că perfuziile de durată lungă de 5FU rezultă într-o rată de răspunsuri semnificativ mai înaltă în comparație cu administrarea bolus, dar fără vreun beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea. Perfuziile de 5FU provoacă o mielotoxicitate mai redusă decât administrarea bolus, în același timp, sindromul palmo-plantar este mai frecvent – 34% și 13% (6). O înaltă frecvență a diareei de gr. 3-4 a fost constatată drept rezultat al aplicării protocolului Roswell Park, iar a stomatitelor – 24% - la pacienții tratați după regimul Mayo Clinic (7). În general, folosirea perfuziilor de lungă durată în diferite regiuni ale lumii a demonstrat dificultatea aplicării lor, costul mai înalt și potențialul mai sporit al complicațiilor cauzate de necesitatea cateterizării venelor centrale și aplicării pompelor pentru perfuzii (tromboză – 0,3-28% cazuri, embolii pulmonare – 15-25% cazuri).

Xeloda, primul derivat peroral al fluoropirimidinelor activat intratumoral, fiind comparat cu 5FU/LV (Mayo Clinic) în cadrul unui trial internațional randomizat în cadrul fazei clinice III, a demonstrat semnificativ o eficacitate superioară – 26% vs 17% ($p<0.0002$). Mai mult decât atât, la pacienții cu tratament adjuvant anterior Xeloda a fost, de asemenea, mai eficientă decât 5FU/LV – 21% vs 9%. Când privește timpul până la avansarea procesului și supraviețuirea medie, acești parametri au fost identici: 4,6 luni și 4,7 luni și 12,9, și 12,8 luni ($p=0.9535$ și $p=0,48$, respectiv) (8). Analiza toxicității tratamentului a demonstrat avantajele Xelodei administrate per os față de 5FU/LV bolus: frecvența stomatitelor, diareei, grețurilor și alopeciei era cu mult mai joasă ($p<0.001$), frecvența efectelor adverse de gr. 3-4 a constituit 3% în caz de tratament cu Xeloda și 5,1% în brațul 5FU/LV, neutropenia de gr. 3-4 a fost înregistrată respectiv în 2,2% și 21,1% de cazuri. Doar sindromul palmo-plantar a survenit mai frecvent la pacienții tratați cu Xeloda (9).

Atât cele expuse mai sus, cât și avantajul administrării orale a Xelodei au contribuit la aprobarea medicamentului respectiv în calitate de linia I de tratament a CCR metastatic în mai mult de 80 de țări ale lumii, inclusiv SUA și Europa.

Progrese importante au fost înregistrate o dată cu introducerea în practica oncologică a preparatelor *Irinotecan* și *Oxaliplatin*. Ambii agenți în combinație cu 5FU/LV au demonstrat eficacitate la pacienții, care au progresat după terapia anterioară cu 5FU/LV (10, 11).

Rata răspunsurilor, timpul până la avansare și efectul simptomatic – toate au fost superioare în caz de combinație a regimului 5FU/LV (De Gramont) cu Oxaliplatin (FOLFOX4) față de 5FU/LV la pacienții cu CCR metastatic, care au primit anterior *Irinotecan* și 5FU (12).

Studiile de faza III au demonstrat că regimurile ce încorporează *Irinotecan* sau *Oxaliplatin* ameliorează eficacitatea tratamentului de linia I. Adăugarea *Irinotecanului* (13, 14) sau *Oxaliplatinului* (15, 16, 17) la terapia bazată pe 5FU sporește statistic substanțial eficacitatea și timpul până la avansarea

procesului în comparație cu terapia bazată numai pe 5FU. Regimurile de combinare a *Irinotecanului* cu 5FU perfuzie sau bolus au ameliorat semnificativ supraviețuirea în comparație cu numai 5FU/LV (13, 14). Adiția *Oxaliplatinului* la perfuziile de 5FU/LV duce statistic la o rată de răspunsuri și la un timp până la avansare mai superioare în calitate de tratament de linia I a CCR avansat (13, 17). FOLFOX4 este mai eficient în ceea ce privește rata răspunsurilor, timpul până la avansare și supraviețuirea medie în comparație cu IFL, fapt confirmat în cadrul studiului NCCTG N9741 (15).

XELOX reprezintă o combinație de *Xeloda* și *Oxaliplatin*, bazată pe sinergismul demonstrat în cadrul studiilor preclinice și pe lipsa unor efecte adverse comune. XELOX a demonstrat o eficacitate impresionantă – rata răspunsurilor a alcătuit 55%, iar stabilizarea procesului – 31%, frecvența efectelor secundare fiind moderată (vezi *tab. 2, 3*) (18).

Tabelul 2

Eficacitatea protocolului XELOX față de FOLFOX

	FOLFOX (n=209)	FOLFOX (n=267)	XELOX (n=96)
Rata răspunsurilor (%)	50	45	55
Timpul până la avansare (luni)	8,2	8,7	7,7
Supraviețuirea medie (luni)	16,2	19,5	19,5

Tabelul 3

Toxicitatea de gr. 3-4 a protocolului XELOX față de FOLFOX

Tipul toxicității (%)	FOLFOX (n=209)	FOLFOX (n=267)	XELOX (n=96)
Neutropenia	42	47	7
Neutropenia febrilă	1	4	-
Diareea	12	12	17
Grețuri/vomă	6	6	13
Sindromul palmo-plantar	NR	NR	3
Neuropatie sensorică	18	18	17

Calcululele corespunzătoare au demonstrat că tratamentul conform protocolului XELOX este superior FOLFOX, iar în ceea ce privește raportul cost-eficacitate alcătuiește US\$42442 vs US\$47056, respectiv, pentru o perioadă de 6 luni.

Rezultatele promițătoare obținute în cadrul fazei I/II au servit drept bază pentru studierea lărgită a protocolului XELOX în cadrul fazei III în CCR metastatic (*tab. 4*).

Avastinul reprezintă un anticorp monoclonal recombinant, direcționat împotriva factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) – moleculei-cheie reglatoare a angiogenezei tumorale. Studiile recente de faza III au demonstrat că adiția *Avastinului* la IFL ameliorează rata răspunsurilor, timpul până la avansare și supraviețuirea medie în comparație cu IFL în calitate de linia I în CCR metastatic (19).

Tabelul 4

Programul global de evaluare a protocolului XELOX în CCR metastatic

	Indicație	Nr. de pacienți	Obiectivul principal
XELOX1: XELOX vs FOLFOX4 (ambele ± Avastin)	I linie	1920	Timpul până la avansare
XELOX2: XELOX vs FOLFOX4	II linie (după Irinotecan + 5FU)	610	Timpul până la avansare
SWOG: XELOX vs FOLFOX6 (ambele ± Avastin)	I linie	2000	Supraviețuirea medie
Spanish: XELOX vs FOLFOX	I linie	280	Rata răspunsurilor
German: CAPOX vs FUFOX	I linie	420	Supraviețuirea liberă de avansare
French: XELOX vs FOLFOX6	I linie	304	Rata răspunsurilor

Combinarea XELIRI – Xeloda + Irinotecan este bazată pe datele preclinice, conform cărora aceste medicamente au demonstrat cel puțin o eficacitate aditivă, pe diferite mecanisme de acțiune și spectru de toxicitate diferit (20). În calitate de linia I de tratament a CCR metastatic XELIRI a demonstrat o rată de răspunsuri de 42% și stabilizări ale procesului în 29% cazuri, timpul până la avansare și supraviețuirea medie constituind respectiv 7,1 luni și 15,6 luni. Efectele adverse principale au fost reprezentate prin dereglări gastrointestinale și astenie. La 80% de pacienți a fost necesară o corecție a dozelor administrate (21).

Compararea diferitelor protocoale de tratament a demonstrat că XELIRI oferă o eficacitate similară și o suportare mai ușoară decât FOLFIRI sau bolus (IFL) 5FU/LV (tab. 5 și 6).

Tabelul 5

Eficacitatea regimului XELIRI în comparație cu FOLFIRI și IFL

	<i>XELIRI (n=82)</i>	<i>IFL (n=264)</i>	<i>FOLFIRI (n=145)</i>	<i>IFL (n=231)</i>
Rata răspunsurilor (%)	42	31	33	39
Timpul până la avansare (luni)	7,1	6,9	6,5	7,0
Supraviețuirea medie (luni)	15,6	15,0	17,4	14,8

Tabelul 6

Toxicitatea regimului XELIRI în comparație cu FOLFIRI și IFL

<i>Efecte secundare de gr. 3-4 (%)</i>	<i>XELIRI (n=82)</i>	<i>IFL (n=264)</i>	<i>FOLFIRI (n=145)</i>	<i>IFL (n=231)</i>
Neutropenia	22	47	29	54
Neutropenia febrilă	4	15	7	9
Diareea	20	28	23	44
Grețuri/vomă	12	15	10	18
Sindromul palmo-plantar	6	NR	NR	NR

În prezent sunt continuate studiile protocolului standard XELIRI la pacienții cu CCR avansat (tab. 7).

Tabelul 7

Trialuri curente de evaluare a protocolului XELIRI în calitate de linia I de tratament al CCR metastatic

	<i>Nr. de pacienți</i>	<i>Obiectivul principal</i>
EORTC: XELIRI vs FOLFIRI (ambele ± celecoxib)	692	Supraviețuirea fără avansare
CAIRO: Xeloda → Irinotecan vs XELIRI (ambele brațe → XELOX)	635	Supraviețuirea medie
XECAM: XELIRI vs 5FU/LV + Irinotecan	350	Rata răspunsurilor

Tratamentul combinat cu asocierea a trei medicamente active (*Oxaliplatin, Irinotecan* și 5FU) în calitate de prima linie de terapie este promițător, rezultă în mărirea ratei răspunsurilor și poate fi aplicat la anumiți pacienți cu metastaze hepatice pentru ameliorarea condițiilor de rezecție (22, 23). O rată înaltă de răspunsuri – 57% - 78% - a fost raportată ca rezultat al utilizării combinării cu patru componente (*Oxaliplatin, Irinotecan, 5FU* și LV), efectuate în cadrul fazei I/II (24, 25, 26). Recent au fost prezentate datele preliminare de comparare a combinării FOLFOXIRI cu FOLFIRI în cadrul unui studiu randomizat. Rata răspunsurilor (45% vs 31%), supraviețuirea fără avansare (8,9 vs 6,1 luni) și supraviețuirea medie (21 vs 16,5 luni) – toate au fost în favoarea combinării cu patru componente, însă fără o confirmare statistic concludentă (27). Având în vedere că și toxicitatea combinării cu patru componente a fost mai pronunțată, în prezent ea poate fi calificată ca fiind în curs de investigare.

Concluzii

Introducerea în practica oncologică a *Irinotecanului* și *Oxaliplatinului* a contribuit semnificativ la ameliorarea rezultatelor tratamentului CCR. Mărirea ratei răspunsurilor obiective poate crea condiții pentru rezecții curative la pacienții cu metastaze hepatice anterior neresectabile. Terapia combinată mărește supraviețuirea medie a pacienților cu CCR metastatic în comparație cu tratamentul numai cu 5FU/LV. Administrarea secvențială a combinațiilor 5FU/LV/Irinotecan (perfuzie) și 5FU/LV/Oxaliplatin (perfuzie) sau viceversa rezultă în depășirea de 20 de luni a supraviețuirii medii. Rămâne de demonstrat că fluoropirimidinele perorale pot înlocui în combinații perfuziile de 5FU. O opțiune terapeutică promițătoare reprezintă aplicarea în combinații a inhibitorilor factorului de creștere epidermal (EGF) ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

Bibliografie selectivă

1. Jemal A., Murray T., Samuels A. et al., *Cancer statistics*, 2003. CA Cancer J. Clin., 2003; 53: 5-26.
2. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A., *Cancer statistics*, 2000. CA Cancer J. Clin., 2000; 50: 7-33.
3. Matasar M.J., Sudararajan V., Grann V.R., Neugut A.I., *Management of colorectal cancer in elderly patients: focus on the cost of chemotherapy*. Drugs Aging 2004; 21: 113-33.
4. *Cancer facts and figures*. Atlanta: American Cancer Society, 2003.
5. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate*. J. Clin. Oncol., 1992; 10: 896-903.
6. *Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 1998; 16: 301-8.
7. Buroker T. R., O'Connell M. J., Wieand H.S. et al., *Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 1994; 12: 14-20.
8. Van Cutsem E., Hoff P., Harper P. et al., *Oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials*. Br. J. Cancer, 2004; 90: 1190-7.
9. Cassidy J., Twelves C., Van Cutsem E. et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin*. Ann. Oncol., 2002; 13: 566-75.
10. Rougier P., Van Cutsem E., Bajetta E. et al., *Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998; 352: 1407-12.
11. Cunningham D., Pyrhonen S., James R.D. et al., *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer*. Lancet, 1998; 352: 1413-18.
12. Rothenberg M.L., Oza A.M., Bigelow R.H. et al., *Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial*. J. Clin. Oncol., 2003; 21: 2059-69.
13. Douillard J.Y., Cunningham D., Roth A.D. et al., *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial*. Lancet, 2000; 355: 1041-7.
14. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al., *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N. Engl. J. Med., 2000; 343: 905-14.
15. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al., *A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2004; 22: 23-30.

16. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2000; 18:2938-47.
17. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al., *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2000; 18: 136-47.
18. Cassidy J., Taberero J., Twelves C. et al., *Capecitabine plus oxaliplatin first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer*. J. Clin. Oncol., 2004; 22: 2084-91.
19. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Nowotny W. et al., *Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer*. N. Engl. J. Med., 2004; 350: 2335-42.
20. *Data on file*, F. Hoffmann-La Roche, 2000.
21. Patt Y.Z., Lin E., Liebmann J. et al., *Capecitabine (Xeloda®) plus irinotecan (XELIRI): a highly active first-line treatment for metastatic colorectal cancer*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. GI Cancer Symposium, San Francisco, 2004; 154, abstract 228.
22. Gil-Delgado M.A., Bastian G., Guinet F. et al., *Oxaliplatin plus irinotecan and FU-FOL combination and pharmacokinetic analysis in advanced colorectal cancer patients*. Am. J. Clin. Oncol., 2004; 27: 294-298.
23. Ychou M., Conroy T., Seitz J.F. et al., *An open phase I study assessing the feasibility of the triple combination: oxaliplatin plus irinotecan plus leucovorin/5-fluorouracil every 2 weeks in patients with advanced solid tumors*, Ann. Oncol., 2003; 14: 481-489.
24. Souglakos J., Mavroudis D., Kakolyris S. et al., *Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial*, J. Clin. Oncol., 2002; 20: 2651-2657.
25. Goetz M.P., Erlichman C., Windebank A.J. et al., *Phase I and pharmacokinetic study of two different schedules of oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in patients with solid tumors*, J. Clin. Oncol., 2003; 21: 3761-69.
26. Calvo E., Cortes J., Rodriguez J. et al., *Irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin combination chemotherapy in advanced colorectal carcinoma: a phase II study*. Clin. Colorectal Cancer, 2002; 2: 104-110.
27. Souglakos J., Ziras N., Polyzos A. et al., *Oxaliplatin combined with irinotecan, leucovorin, and fluorouracil compared with irinotecan, leucovorin and fluorouracil treatment for metastatic colorectal cancer: preliminary results of a multicenter randomized phase III trial*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 2004; 23:253.

Rezumat

Incidența prin cancer colo-rectal crește continuu în majoritatea regiunilor lumii. Ponderea pacienților cu forme avansate de cancer colo-rectal rămâne înaltă. Succesele chimioterapiei acestei patologii în ultimii ani sunt considerabile datorită introducerii în practică a fluoropirimidinelor perorale, *Irinotecanului* și *Oxaliplatinului*, care, fiind aplicate în combinații, ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu schemele utilizate anterior.

Summary

The incidence of colorectal cancer is increasing in the most parts of the world. The rate of patients with metastasis disease is high. The advances of chemotherapy of this malignancy are considerable during last years due to introduction in clinical practice of oral fluoropyrimidines, irinotecan and oxaliplatin, which are more effective in combination and improve the treatment results in comparison with the previous utilized schemes.

DEREGLĂRILE HEMOSTAZEI LA PACIENȚII CU CANCER COLONIC COMPLICAT. PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL

Profirie Rusu, dr. h. în medicină, **Iurie Chelea**, dr. în medicină,
Ștefan Ștepa, dr. în medicină, **Marcel Ciobanu**, dr. în medicină,
Nicolae Pânzaru, dr. în medicină, **Grigore Clecicov**, dr. în medicină,
Nicodim Belev, dr. h. în medicină,
Institutul Oncologic din Republica Moldova

Este deja stabilit că în organismul afectat de un proces malign schimbările hemostazei joacă un rol important în patogenia avansării și generalizării tumorii (2; 8; 9). Actualmente într-o serie de investigații științifice s-a demonstrat că schimbările hemostazei sunt reprezentate, de obicei, de diferite forme de coagulopatie intravasculară desimnată (CID): compensată, subcompensată sau decompensată (3; 22). Datele experimentale și clinice ale acestor investigații duc la concluzia că schimbările hemostazice sunt declanșate de activitatea exagerată tromboplastinică a celulelor tumorale, care provoacă reacțiile celulo-tisulare ale sindromului trombohemoragic intercelular cu răspândirea apoi în circulația sanguină.

Sindromul CID în progresia maladiei canceroase are acțiune dublă. Pe de o parte, procesul malign, avansând, contribuie la creșterea masei tumorale cu metastazare și deci la agravarea și decompensarea CID-ului, iar, pe de altă parte, în CID se formează trombi paratumorali, care stopează răspândirea procesului neoplazic prin blocarea și localizarea celulelor canceroase (13; 17). Astfel, în etapele inițiale CID-ul stopează avansarea tumorii maligne, formând un val de fibrină, însă în fazele tardive el favorizează apariția metastazelor la distanță (13; 17). Unii autori neagă însă importanța hipercoagulării pentru stoparea propagării celulelor tumorale în etapele inițiale ale neoplaziei (18; 21).

O relație deosebită există între celulele maligne și trombocite. În cazul atingerii trombocitelor de endoteliu, ele formează agregate peritumorale, în unele cazuri agregatele trombocitare formându-se chiar în jurul celulelor maligne. Fenomenul descris demonstrează indirect că celulele tumorale produc substanțe care activează trombocitele (14). Agregatele „trombocite-celule tumorale“ blochează microcirculația ce formează în faza finală metastaze în organele țintă (ficat, plămâni) (15).

O problemă importantă este relația dintre endoteliu și celule tumorale. În cazul aderenței lor la endoteliu, încep să prolifereze, infiltrând peretele vascular. Cu ajutorul trombocitelor se formează microtrombi. La rândul său, acest fenomen activează fibrinoliza, urmând liza microtrombului, ce contribuie la recircularea celulelor tumorale.

O serie de factori, așa cum sunt trauma chirurgicală, stresul, hiperlipidemia, corticoizii, dextranele, endotoxinele, citostaticele și radiația ionizantă, pot contribui la avansarea CID-ului, din care cauză suferă și endoteliul vaselor sanguine. Astfel, mai multe celule tumorale se lipesc de peretele vascular și în faza finală se mărește tendința către metastazare (6). Deci se poate concluziona că procesul malign contribuie la schimbări esențiale în sistemul hemostazei cu o participare activă în procesul creșterii și metastazării tumorale. Din acest motiv rezultă că utilizarea preparatelor anticoagulante, antioxidante fibrinolitice poate ameliora prognosticul în maladiile neoplazice.

În unele lucrări experimentale se relatează despre efectul inhibitor al preparatelor coaguloactive asupra procesului malign. S-au realizat cercetări privind efectul pozitiv al plasminei la bolnavii cu cancer avansat (11). Totodată, în experiment (4) s-a observat că inhibitorii fibrinolizei acidului epsilonoaminocapronic majorează numărul de metastaze la animale. Activatorii fibrinolizei (urokinaza) în experiment micșorează la animale numărul coloniilor de celule canceroase (12). Rolul pozitiv al heparinei în inhibarea tumorilor maligne, prin reținerea creșterii tumorale, a fost demonstrat convingător atât în experiment, cât și în clinică (1; 20). Chimioterapia în combinație cu heparina este cu mult mai efektivă, iar în unele studii s-a demonstrat că heparina scade creșterea celulelor tumorale nu numai prin inhibarea producerii fibrinei, dar și prin acțiune directă (5). Încercările de a stopa metastazarea tumorilor numai cu preparate coaguloactive sunt fără succes, iar unii autori prezintă date despre lipsa efectului pozitiv al heparinei în prognosticul maladiilor oncologice (8).

Analiza datelor din literatură arată că preparatele vitaminei K activează tumorile experimentale, anticoagulantele de tipul cumarine au efect antimetastatic (19), iar, conform opiniei altor autori (11), efectul cumarinelor se explică prin formarea deficitului de vitamina K. Totodată, unii cercetători sunt de părerea că efectul pozitiv al terapiei anticoagulante de durată nu poate fi pus în discuție (18). Datele științifice prezentate sunt contradictorii, deoarece investigațiile nu s-au efectuat standardizat, în studiu fiind incluși diferiți bolnavi, cu diferite forme de cancer, la diverse etape de răspândire a procesului malign. S-au făcut încercări de a analiza acțiunea antiagregantelor asupra procesului malign (7). Administrarea dipiridamolului care inhibă difosfoesteraza și contribuie la creșterea AMF ciclic în trombocite, mai ales în membrană, duce la inhibarea adheziei și a agregării trombocitare, care finalmente micșorează numărul de agregate tumorale (16). Hilgard și coautorii (10) în experiment neagă efectul pozitiv al dezagregantelor.

Așadar, se poate spune că datele științifice prezentate în literatura de specialitate sunt contradictorii, iar rolul coagulării intravasculare diseminate la bolnavii cu cancer în direcția metastazării nu este elucidat complet. De asemenea, nu se cunoaște totul despre tratamentul cu anticoagulante. Dar totuși administrarea preparatelor coaguloactive în procesul tratamentului cancerului prezintă o perspectivă în ameliorarea prognosticului.

În unele lucrări fundamentale, de exemplu, G.Potrick Clagett, „Hemostasis and Surgery”, 1966, este descris detaliat managementul preoperator hemostaziologic la contingentul de bolnavi din chirurgia generală. Acest autor menționează faptul că o importanță majoră în pregătirea preoperatorie are atât maladia de bază, cât și complicațiile ei, precum și patologiile concomitente, un rol deosebit revenindu-le și factorilor ereditari. El subliniază faptul că bolnavii cu cancer se includ în grupul cu risc înalt de apariție a complicațiilor trombohemoragice și acordă atenție preparatelor cu acțiune anticoagulantă și dezagregantă ca remedii pentru pregătirea preoperatorie a pacienților.

Alți autori (Michael Sabel și Paul M. McNeill, 1997), formând o concepție de conduită intra- și postoperatorie la bolnavii din chirurgia generală, subliniază că există complicații trombohemoragice majore (CID, disstres-sindrom, fibrinoliză etc.) și minore (hemoragii prin dren, hemoragii intestinale), rolul hotărâtor în profilaxia și tratamentul complicațiilor intra – și postoperatorii fiind totuși atribuit heparinei, plasmei congelate, factorilor vitaminei K etc. Acești autori doar în linii generale menționează că bolnavii oncologici sunt supuși unui risc înalt de complicații trombohemoragice.

Cancerul colonic complicat și intervențiile chirurgicale practicate în acest caz pot avea drept consecință dereglări homeostazice ale hemostazei. Sistema hemostazei la bolnavii cu cancer suferă în direcția activației din cauza formării unei stări de hiperadhezivitate și hiperagregabilitate, această stare având ca rezultat hipertrombocitoza cu hipermegacariocitoza prin consumul exagerat al factorilor plasmatici, atât ai sistemului de coagulare, cât și ai celei plasminice (Robert W. Colman, 1991; Елизарова А., Маджуга А., 1994). În același timp, se epuizează și anticoagulanții naturali din organism. Procesele menționate formează esența unui sindrom al coagulării intravasculare diseminate (CID).

La bolnavii cu cancer colonic complicat are loc dereglarea totală a homeostazei hemostatice. Intervenția chirurgicală urgentă, fără o pregătire preoperatorie, poate duce la decompensarea CID-ului. O manifestare deosebită este formarea de microcheaguri, care duc la microtromboze în organe vitale necesare (ficat, rinichi, plămâni). Asocierea microtrombozelor cu dereglările ionice, endocrine și citochine provoacă sindroame asociate: insuficiență poliorganică, respirator disstres sindrom și insuficiență hepato-renală.

Unii autori (21) demonstrează importanța analizei permanente a stării hemostazei, menționând că la bolnavii cu cancer colonic CID cronic este stabilit deja în perioada preoperatorie, din care motiv ei necesită monitorizare în perioada perioperatorie. Autorii menționați descriu diferite faze ale dezvoltării CID-ului prin hipercoagulari, reducere de antitrombină III, creșterea concentrației produselor de degradare a fibrinogenului. Investigațiile se efectuează în primele 2–3 zile după operație cu o monitorizare până la 12 zile. Ca rezultat al intervenției chirurgicale radicale și al terapiei postoperatorii adecvate, la pacienții cu cancer colonic se înregistrează restabilirea unor indici ai hemostaziogramei, așa ca indicele protrombinic, fibrinogenul, antitrombina III deja la a 4–5 zi după operație.

În literatura de specialitate nu sunt reflectate datele referitor la dereglările homeostazei hemostatice la pacienții cu forme complicate ale cancerului colonic, în special, în diferite complicații aparte.

De asemenea, lipsesc studii despre corijarea perioperatorie a schimbărilor hemostazice în funcție de gradul dereglărilor survenite.

Astfel, cancerul colonic în prezent, înregistrând o creștere lentă, dar continuă a morbidității și mortalității în majoritatea țărilor, constituie o problemă importantă a oncologiei contemporane. Formele complicate ale cancerului colonic, care sunt destul de frecvent depistate, necesită un comportament special în perioada perioperatorie, volumul și termenul operațiilor fiind diferiți, comparativ cu formele necomplicate ale cancerului colonic. Prin complicațiile sale, cancerul colonic influențează asupra întregului organism, provocând un șir de schimbări patologice homeostazice și dismetabolice, care, fiind neglijate, pot avea urmări destul de grave în prognosticul maladiei. Actualmente nu există un algoritm unic în tactica și strategia conduitei pre-, intra- și postoperatorii, rezultatele din literatura de specialitate în această privință fiind neconcludente, uneori chiar contradictorii. Ca urmare, este clară și argumentată tendința cercetătorilor de a studia noi căi de ameliorare a rezultatelor tratamentului formelor complicate ale cancerului colonic.

Materiale și metode. Succesul intervențiilor chirurgicale este în funcție de caracterul și gradul evolutiv al dereglărilor hemostazice, provocate nu numai de prezența procesului canceros, dar și de complicațiile lui. La pacienții cu cancer colonic complicat au fost studiate atât manifestările clinice, cât și devierile datelor de laborator ale dereglărilor hemostazice.

Manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice au fost prezente prin complicații hemoragice și trombotice. Aceste manifestări au fost minore – hemoragii erozive din stomac, capilare din plagă, dren, flebotromboze și majore – insuficiență hepato-renală, tromboza vaselor mezenterice, trombembolia arteriei pulmonare.

Studiul cronologic perioperator al manifestărilor dereglărilor hemostazice a permis să evidențiem anumite particularități. Astfel, preoperator la 217 bolnavi din 592 (36,7%) s-a depistat anemie de diferit grad cu indicii hemoglobinei mai mici de 100 g/l, la 17 pacienți (2,9%) s-au diagnosticat complicații ale sindromului coagulării intravasculare disiminate (CID), manifestate prin flebotromboze ale membrelor inferioare, iar într-un caz (0,2%) s-a depistat tromboza vaselor mezoului colonului afectat.

Intraoperator la 37 (6,3%) din cei 592 de bolnavi de cancer colonic complicat s-a constatat o hemoragie tisulară pronunțată. Cele mai frecvente complicații cu hemoragie s-au înregistrat în cancerul colonic complicat cu ocluzie intestinală – 18 (7,3%), anemii toxice – 9 (6,1%), urmat de lotul complicat cu perforații – 1 (5,9%), component inflamator – 5 (5,3%), extensie tumorală – 4 (4,7%). În grupul pacienților cu complicații multiple asociate ale cancerului colonic, sângerarea tisulară pronunțată intraoperatorie s-a întâlnit în 26 de cazuri (7,9%), comparativ cu 11 cazuri (4,2%) în lotul de pacienți cu cancer colonic asociat cu o singură complicație.

Postoperator hemoragii capilare din plagă s-a constatat la 26 de bolnavi (4,4%): la 18 pacienți (3,0%) aceste manifestări clinice au avut loc în prima zi, iar la 8 (1,4%) – în a doua zi după intervenția chirurgicală.

Hemoragii prin tubul de drenare s-au depistat la 10 bolnavi (1,7%) după operații de tip hemicolectomii: în prima zi la 6 bolnavi (1,0%), în a doua zi la 3 bolnavi (0,5%) și în a treia zi la un pacient (0,2%).

Hemoragii erozive din stomac au avut loc la 6 bolnavi (1,0%): a doua zi după operație – în 4 cazuri (0,7%), a treia zi – în 2 cazuri (0,3%).

Semne clinice de flebotromboză în regiunea membrelor superioare sau inferioare au apărut la 4 bolnavi (0,7%): la a patra zi – un caz, la a cincea zi – 2 cazuri și la a șasea zi – un caz. Trombembolia arterei pulmonare depistată la 8 pacienți (1,4%) a avut loc în majoritatea cazurilor (5 din 8 cazuri) în a șasea și a șaptea zi după intervenția chirurgicală. În toate cazurile complicate cu trombembolia arterei pulmonare s-a înregistrat și insuficiența poliorganică. Într-un caz la a opta zi postoperator a avut loc un accident cerebral ischemic.

Astfel, s-a constatat că în perioada intraoperatorie și în primele (1–3) zile după operație sunt caracteristice hemoragiile abundente. În zilele a 3-a – a 4-a complicațiile CID-ului sunt solitare. Complicațiile trombotice ale CID-ului, uneori finalizate fatal, au loc majoritatea (62,5%) la a 5-a – a 6-a zi după intervenția chirurgicală.

Analiza comparativă a manifestărilor clinice perioperatorii în loturile de pacienți cu cancer colonic cu o *singură complicație* (262 bolnavi) și cu *multiple complicații asociate* (330 bolnavi) demonstrează frecvența sporită a simptoamelor clinico-hemostazice în cel de-al doilea lot. Astfel, în lotul pacienților cu *complicații asociate* ale cancerului colonic s-au înregistrat hemoragii capilare de 2,7 ori mai frecvent, comparativ cu lotul de pacienți cu o *singură complicație* a neoplasmului colonic, înregistrând raportul de 6,1% la 2,3%. Anemiile toxice și trombemboliile arterei pulmonare s-au semnalat de două ori mai frecvent în lotul de pacienți cu *complicații asociate* (48,8% și, respectiv, 1,8%) față de lotul de bolnavi de cancer colonic complicat cu o *singură complicație* (21,4% și 0,8%).

Dinamica indicilor hemostaziogramei în loturile de pacienți cu cancer colonic complicat cu ocluzii intestinale, inflamații tumorale, anemii toxice demonstrează tendința de hipercoagulare în perioada perioperatorie, ceea ce se confirmă prin micșorarea timpului Lee-White, scăderea antitrombinei III. Ea este cauzată de eliberarea bruscă, în cantități exagerate, de trombokinaze în timpul intervenției chirurgicale, care contribuie la activarea sistemului hemostazei și la consumul de anticoagulanți naturali (AT III, proteina C). Hipercoagularea caracteristică pentru a 5-a – a 7-a zi este cauzată de un nou val de activare a sistemului hemostazic indusă de complicațiile tardive postoperatorii (pneumonii, pancreatite, peritonite, insuficiență hepato-renală etc.).

Hipocoagularea moderată stabilă se bazează pe creșterea timpului de coagulare în a 3-a – a 4-a zi, scăderea indicelui protrombinic și fibrinogenului în aceeași perioadă. Ea este indusă de heparinoterapia administrată în combinație cu crioplasma în perioada de hipercoagulare.

Creșterea timpului de trombină în prima zi după operație cu menținerea sa majorată în perioada postoperatorie și testele de paracoagulare pozitive de diferit grad în toată etapa de supraveghere demonstrează că la bolnavii de cancer colonic, supuși intervențiilor chirurgicale, persistă un CID cronic.

Variațiile nivelului AT III în diferite perioade confirmă că CID-ul poate avea un caracter compensat, subcompensat și decompensat. Decompensarea clinico-hemostazică a CID-ului se observă la 1-a – a 2-a zi și a 5-a – a 7-a zi după operație. Acestea pot fi considerate drept zile critice privind apariția complicațiilor trombohemoragice.

Cele mai severe perturbări ale hemostazei s-au depistat în grupul de bolnavi cu complicații asociate. Indicii hemostaziogramei acestui lot sunt foarte contradictorii și demonstrează că la o parte din pacienții acestui lot la internare CID-ul se află în fază de sub- sau decompensare, comparativ cu celelalte grupe, în care CID-ul preoperator se prezintă compensat. Astfel, indicii hemostazei (vezi *tab. 1*) denotă o hipocoagulare la internare, ceea ce se confirmă prin timpul Lee-White de $14,0 \pm 0,4$ minute. Drept rezultat al tratamentului preoperator, se observă o reducere neînsemnată a timpului Lee-White de la $14,4 \pm 0,4$ min până la $8,1 \pm 0,3$ min, fibrinogenul – de la $5,1 \pm 0,1$ g/l până la $4,4 \pm 0,6$ g/l, timpul de trombină – de la $50,1 \pm 1,1$ până la $31,6 \pm 2,1$ sec. Pregătirea preoperatorie, în majoritatea cazurilor, a dus la ameliorarea indicilor homeostazici. Astfel, s-a redus trombinemia cu indicii timpului de trombină de la $50,1 \pm 1,1$ sec până la $31,6 \pm 2,1$ sec, fibrinogenul – de la $5,1 \pm 0,1$ g/l până la $4,4 \pm 0,6$ g/l. Intraoperator are loc reducerea bruscă a indicilor hemostaziogramei, confirmată prin indicii protrombinic – $64,2 \pm 1,0\%$ și AT III – $50,2 \pm 2,0\%$. Testele de paracoagulare sunt pozitiv pronunțate (++++) la majoritatea bolnavilor (la 30 din 48 pacienți). Faptul descris demonstrează decompensarea CID-ului în perioada intraoperatorie. Perturbările hemostazice pronunțate se păstrează și în prima zi după operație: fibrinogenul $1,6 \pm 0,2$ g/l ($P < 0,005$); AT III – $70,4 \pm 1,2\%$ și testul cu etanol pronunțat pozitiv la 22 din 46 bolnavi. La a doua zi după operație are loc o tendință spre normalizare a indicilor hemostazei, fapt condiționat de stabilizarea stării somatice a pacienților și, ca rezultat al tratamentului adecvat: AT III – $80,2 \pm 1,0\%$, testele de paracoagulare pronunțat pozitive la 5 din 46 bolnavi. La a 4-a – a 5-a zi postoperatorie se observă o tendință spre hipercoagulare, confirmată prin timpul Lee-White $3,9 \pm 0,6$ min și AT III $66,2 \pm 1,9\%$ ($P < 0,005$), fiind determinată în cazul apariției complicațiilor postoperatorii (bronșite, pneumonii, dehiscența anastomozei, insuficiență hepato-renală).

Produsele de degradare a fibrinogenului sunt în cantități excesive, deoarece testele de paracoagulare, în special testul protamin sulfat, este pozitiv pronunțat (++++) la 14 din 47 pacienți.

Rezultate și discuții. Prezența multitudinii de factori care precipită complicațiile trombohemoragice și a perturbărilor în statutul hemostazic la pacienții cu cancer colonic complicat argumentează necesitatea profilaxiei complicațiilor trombohemoragice și a tratamentului repercusiunilor hemostazice

Dinamica indicilor hemostaziogramei la bolnavii de cancer colonic, cu complicații asociate în perioada perioperatorie (M ± m)

Indicii	Preoperator (la internare)	Preoperator (după pregătire)	Intraoperator	Postoperator, zile				
				1	2	3	4-5	6-8
Timpul Lee-White, min	14,4±0,4	8,1±0,3	12,5±0,3	9,4±0,2	14,0±1,3*	13,9±1,1*	3,9±0,6	4,1±0,1
T.A.R., sec	40,0±1,2	19,4±1,6	25,4±0,2	24,4±4,2	40,4±2,0*	39,2±1,1*	20,7±1,0	30,8±1,2
Indicele protrombinic, %	90,2±1,3	91,2±3,0	64,2±1,0*	66,2±2,0*	69,1±1,4*	72,1±1,2	79,1±1,2	76,4±1,2
Fibrinogen, g/l	5,1±0,1	4,4±0,6	2,0±0,2*	1,6±0,2*	1,9±0,1*	1,8±0,1*	2,0±0,2	3,1±0,2
T.T., sec	50,1±1,1*	31,6±2,1	50,1±2,0*	38,1±1,4	32,0±0,2	43,1±1,4*	44,8±2,6*	39,7±1,9*
AT III, %	88,4±0,2	90,2±3,0	50,2±2,0*	70,4±1,2*	80,1±1,1	80,2±1,0	66,2±1,9*	70,2±1,4*
Testul etanol	7- + + + + +	0- + + + + +	30- + + + + +	22- + + + + +	14- + + + + +	5- + + + + +	7- + + + + +	6- + + + + +
	24- + + + + +	14- + + + + +	10- + + + + +	15- + + + + +	19- + + + + +	18- + + + + +	19- + + + + +	22- + + + + +
	10- + + + + +	20- + + + + +	8- + + + + +	8- + + + + +	12- + + + + +	19- + + + + +	19- + + + + +	10- + + + + +
	7- + + + + +	13- + + + + +	0- + + + + +	1- + + + + +	2- + + + + +	4- + + + + +	2- + + + + +	7- + + + + +
Testul protamin sulfat	0- + + + + +	0- + + + + +	10- + + + + +	12- + + + + +	7- + + + + +	3- + + + + +	14- + + + + +	1- + + + + +
	30- + + + + +	10- + + + + +	30- + + + + +	25- + + + + +	29- + + + + +	21- + + + + +	11- + + + + +	28- + + + + +
	4- + + + + +	24- + + + + +	8- + + + + +	5- + + + + +	10- + + + + +	16- + + + + +	18- + + + + +	11- + + + + +
	14- + + + + +	13- + + + + +	0- + + + + +	4- + + + + +	1- + + + + +	6- + + + + +	4- + + + + +	5- + + + + +
n	48	47	48	46	47	46	47	45

* - p < 0,005 în comparație cu indicii normali

T.A.R. - timpul activat de recalcificare

T.T. - timpul de trombină

AT III - antifibrinina III

n - numărul de bolnavi investigați

deja prezente la bolnavi. La toți pacienții cu forme complicate ale cancerului colonic, incluși în studiu, deja la spitalizare s-a determinat o stare de hipercoagulare. Dinamica indicilor hemostaziogramei în concordanță cu manifestările clinice a argumentat necesitatea măsurilor de profilaxie a eventualelor trombohemoragii și a tratamentului perturbărilor prezente la acești bolnavi.

În complexul profilaxiei accidentelor hemostazice a fost necesar a include heparinele: heparina nefracționată 2500–5000 UI fiecare 6 ore sau heparinele cu moleculă mică (*Fragmin, Clezan, Fraxiparin*), administrate conform schemelor. Tratamentul cu heparine se efectua până în ziua a 8-a, cu micșorarea treptată a dozei începând din ziua a 5-a după operație. Heparina s-a administrat cu scop curativ în cazul apariției complicațiilor trombotice (flebotromboze și tromboembolii) în doze de la 20000 UI până la 40000 UI/24 ore. Ținând cont de faptul că toți pacienții au avut carențe pronunțate în volumele circulante, inclusiv carențe proteice, pentru a limita cantitatea volumelor perfuzate s-a recurs la administrarea plasmei proaspăt congelate cu scop de profilaxie a trombozelor (prin donarea AT III) și efectuarea repleției proteino-volemice. Tuturor bolnavilor li s-a efectuat tratament cu spasmolitice, sedative, reovazante (*Reopoliglucină, Refortan*), dezagregante (*Dipiridamol, Trental*). La bolnavii cu sindromul CID cu element de hipocoagulare s-a administrat suplimentar terapie hemostatică (*Etamsilat, Vikasol, Acid epsilonaminocaproic, Calciu clorat*) pe fond de reducere a dozei de heparină până la 2500 UI la fiecare 6 ore.

Prezintă un interes deosebit studiul comparativ al frecvenței complicațiilor trombohemoragice la bolnavii de cancer colonic complicat în diferite perioade de timp. În anul 1981 frecvența complicațiilor trombohemoragice a constituit 31,3%, în anul 1985 – 27,6%. În anul 2004, după implementarea algoritmului prezent de corecție a dereglărilor hemostazice, acest indice s-a redus până la 10,5%.

În concluzie, cancerul colonic complicat, după cum s-a demonstrat în acest studiu, are repercusiuni pronunțate asupra hemostazei, manifestate prin dereglări clinice și de laborator, iar corijarea acestora prin algoritmul propus creează un fundal favorabil pentru efectuarea tratamentului radical chirurgical.

Bibliografie selectivă

1. Agostino D., Clifton E., *Decrease of pulmonary metastases: potentiation of nitrogen mustard effects by heparin and fibrinolysin.* //Ann.Surg., vol.157, 1973, p.400–408, (1).
2. Bastida E., Ordinas A., *Alteraciones de la hemostasia asociadas a procesos metastaticos.* //Med. clin., 1999; nr.8, vol.80, p.376–380, (13).
3. Bick R.L., *Treatment of bleeding and thrombosis in the patient with cancer.* // Management of the patient with Cancer. //Ed. T. Nealon – Philadelphia, 1996, p.48–60, (19).
4. Boerya B., Hagmer B., Johanson G., *Effect of heparin, epsilon-aminocaproic acid and guanethidine on intravenously induced melanoma B16 metastases.* //Pathol.Europ., 1967, vol.2, p.181–184, (20).
5. Elias E., Shukla S., Mink J., *Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma.* //Cancer (Philad), 1975, nr.1, vol.36, p.129–136, (51).
6. Gastpar H., *Inhibition of the cancer cell stickness by anticoagulants, fibrinolytic drugs and pyrimido-pyrimidine compounds.* //Hemat.Rev. vol.3, 1972, p.1–51, (62).
7. Gastpar H., *Stickness of platelets and tumor cells influenced by drugs.* //Thrombos. Diathes. Haemorrh, 1999, suppl.42, p.291–303, (63).
8. Gordon S.G., *Tumorprokoagulants, Gerinnung und Fibrinolyse bei malignen Erkrankungen.* //Hemostasiologie, Bd.5, H.5–6; 1985, p.1960–1965, (68).
9. Grygoruk M., Zurawski Pi., Sacha J. et al., *Prokoagulanty tkanek nowotworowych.* //Diagn. Lab., nr.5–6, vol.20, 1984, p.251–262, (71).
10. Hilgard P., Heller H., Schmidt C., *The influence of platelet aggregation inhibitors on metastases formation in mice (344).* //Z. Krebsforsch, vol.86, 1976, p.243–250, (79).
11. Hilgard P., Maat B., *Mechanism of lung tumour colony reduction caused by Coumarin anticoagulation.* //Europ. J. Cancer, vol.15, 1975, p.183–187, (80).
12. Kodama Y., Tanaka Y., *Effect of urokinase on growth and metastases of rabbit V2 carcinoma.* //Gann., vol.69, 1978, p.9–18, (103).

13. Ogston D., Bennet N.B., *The fibrinolytic enzymes system in malignant metastasis.* //J. Clin. Pethel., vol.24, nr. 9, 1999, p.822–826, (142).
14. Paschen N., Patscheke H., Worner P., *Aggregation of activated platelets with Walker 256 carcinoma cells.* //Blut., vol.38, 1979, p.17–24, (145).
15. Poggi A., Mussoni L., Kornblihtt L. et al., *Warfarin enantiomers anticoagulation and experimental tumour metastasis.* //Lancet, vol.1, 1978, p.163–164, (150).
16. Salzman E., Weisberger H., *Role of cyclic AMP in platelet function.* //Adv. Cycl. Nucl. Res., vol.1, 1972, p.231–247, (163).
17. Wood S., *Experimental studies of the intravascular dissemination of ascitic V2 carcinoma cells in the rabbit with special reference to fibrinogen and fibrinolytic agents.* //Bull. Swis. Acad. Med. Scicua, nr.2, v.20, 1964, p.92–121, (193).
18. Zacharski L.R., Henderson G., Rikles F.R. et al., *Effects of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate.* //Cancer (Philad.), nr.10, vol.53, 1984, p.2046–2052, (194).
19. Zanker K.S., Blumel G., Lange J. et al., *Coumarin in melanoma patients: an experimental and clinical study.* //Drugs Exp. and Clin Res., nr.11, vol.10, 1984, p.767–774, (195).
20. Н.В.Акимова, Э.А.Хачатурова, В.А.Матвеевко, *Роль гепаринопрофилактики в послеоперационном периоде у больных со злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки* //Проблемы проктологии. Вып.1. М 7, 1980, p.146–148. (198).
21. А.В.Маджуга, Е.С.Жуковская, В.Н.Блиндарь и др., *Внутрисосудистое свертывание крови в послеоперационном периоде у онкологических больных.* //Материалы II Всесоюзного съезда гематологов и трансфузиологов, М., 1985, p.459. (296).
22. И.Ш.Надирадзе, *Мини-дозы гепарина в профилактике нарушений микроциркуляции у больных, оперированных по поводу рака матки и яичников.* //Вестн. АМН СССР, nr.7, 1985, p.58–60. (312).

Rezumat

În acest studiu este reflectată dinamica indicilor hemostaziogramei în perioada perioperatorie în concordanță cu manifestările clinice ale CID-sindromului la pacienții cu cancer colonic asociat cu diverse complicații. În baza dereglărilor depistate a fost elaborat și implementat algoritmul de profilaxie și tratament adecvat al eventualelor trombohemoragii la această categorie de pacienți.

Summary

In the present study is reflected the dynamics of haemostasogram indices in the post-operated period in accordance with clinical manifestations of CID – syndrome at the patients with colon cancer, associated with diverse complications is reflected. On the basis of found disturbances the algorithm of prophylaxis and adequate treatment of eventual thrombohaemorrhage at this kind of patients was elaborated and implemented.

ЭВОЛЮЦИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Людмила Дударева-Истру, доктор хабилитат медицинских наук, профессор,
Институт Онкологии Молдовы

Актуальность проблемы лечения рака легкого для большинства индустриально развитых государств мира бесспорна, так как согласно данным большинства статистик, опухоли этой локализации занимают высокий удельный вес в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований.

Эпидермоидный или плоскоклеточный рак легкого является наиболее распространенной формой или морфологической разновидностью рака легкого и встречается по данным отечественных и зарубежных авторов у 50-60% больных.

Трудность ранней диагностики рака легкого, неудовлетворительные результаты хирургического лечения приводят к широкому использованию консервативных методов лечения этого грозного заболевания, хотя и их эффективность пока остается явно недостаточной.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что возможности лечения рака легкого в первую очередь определяются его гистологическим типом. В этой связи совершенствование существующих и разработка новых методов лечения, оценка их эффективности в зависимости от гистологической классификации рака легкого, принятой ВОЗ в 1980 году, является одной из актуальных проблем современной онкологии.

В 80-х-начале 90-х годов на базе Института Онкологии Молдовы проводилось исследование, посвященное оценке существующих консервативных методов лечения и созданию новых программ полихимиотерапии и химиолучевого лечения эпидермоидного рака легкого.

Данная работа была проведена на основании анализа непосредственных и актуальных результатов лечения 1668 больных с гистологически верифицированным эпидермоидным раком легкого, получивших лечение в Институте Онкологии Республики Молдова с 1969-1991 гг. Все больные включенные в исследования были прослежены до конца, что позволило объективно оценить результаты различных консервативных методов лечения и проследить клиническое лечение этой патологии.

В данной исследования вошли 221 больных, которым было проведено лечение по 5 новым программам полихимиотерапии (ПХТ):

1. VPBC – винкристин, проспидин, блеомицин, циклофосфан.
2. VPAF – винкристин, прокарбазин, адриамицин, 5-фторурацил.
3. Поэтапное чередование программ ПХТ: VPBC и VPAF.
4. PVPBC–платидиам, винкристин, проспидин, блеомицин, циклофосфан.
5. PVPAF–проспидин, винкристин, платидиам, адриамицин, 5-фторурацил.

80 больным проведено лечение по новым программам химиолучевой терапии, заключающихся в поэтапном чередовании полихимиотерапии по схеме VPBC и ДГТ по расщепленной программе (40 больных) и VPAF и ДГТ (40 больных).

Набор больных для лечения по новым методикам проводился методом рандомизации (путем вскрытия конвертов). Все группы равнозначны по входящему в них материалу.

В качестве контроля была набрана группа из 111 больных с морфологически установленным эпидермоидным раком легкого, которые после установления диагноза не получали специального противоопухолевого лечения и были прослежены до конца. Мы изучали течение нелеченного эпидермоидного рака легкого в зависимости от возраста больных, локализации первичного очага, распространенности опухолевого процесса и дифференцировки опухолевых клеток. Данная группа была необходима для сопоставления продолжительности жизни больных, получивших химиотерапию, лучевую терапию и химиолучевое лечение с группой больных, которым не проводилось противоопухолевое лечение с целью ответа на вопрос: **удлиняют или нет консервативные методы лечения жизнь больных?**

Результаты лечения оценивались согласно рекомендациям ВОЗ, а математический анализ результатов обрабатывался согласно общепринятым международным требованиям и рекомендациям ВОЗ.

Изучая течение и результаты консервативного лечения эпидермоидного рака легкого было выявлено и получено следующее:

- Эпидермоидный рак легкого диагностирован нами из всех верифицированных случаев рака легкого в 58,5%. Чаще всего встречается у мужчин в возрасте от 40 до 70 лет (93,1%). Критический период возникновения рака легкого от 50-60 лет (46,3%). Средний возраст больных 54,5 лет. Чаще всего поражает **курящих мужчин** (83%) с сопутствующей патологией в виде язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки (68%). Реже болеют люди моложе 40 лет (2,9%) и старше 70 лет (4%). Чаще встречается центральный рак легкого, чем

периферический; соотношение высокодифференцированных и менее дифференцированных форм одинаково. Больные подлежащие консервативным методам лечения в основном в III и IV стадиях заболевания (тяжелый контингент больных) и только 10,7% больных имели II стадию заболевания, которых невозможно было оперировать из-за сопутствующей патологии или при отказе от оперативного лечения. Метастазирует эпидермоидный рак легкого в основном лимфогенно, непосредственно инвазируя окружающие ткани и гораздо реже гематогенно с поражением плевры (8,6%), костей (4%), печени (2,7%), головного мозга (1,7%) и т.д.

- Химиопрепараты, обладающие некоторой активностью при эпидермоидном раке легкого: циклофосфан (15%), тиофосфамид (10,3%), бензотэф или дибодбензотэф (10%), CCNU (30%), стрептозотоцин (33,3%), метотрексат (16%), 5-фторурацил (19%), проспидин (21,1%), спиروبромин (29,4%), платидиам (28%), цитембена (27,2%), блеомицин (15,4%). Полные регрессии опухоли были достигнуты всего у 3 больных, леченных циклофосфаном, тиофосфамидом и платидиамом со СПР – 4,5 мес, 3,5 мес и 10,5 мес. Из изученных препаратов обращает на себя внимание: проспидин, платидиам, спиروبромин, стрептозотоцин, натулан, блеомицин, CCNU, в плане дальнейшего изучения в составе программ полихимиотерапии.

- Эффективность различных программ ПХТ была следующей: циклофосфан+метотрексат (10%), циклофосфан+5-фторурацил (12%), винкристин (винбластин)+циклофосфан+метотрексат (17,8%), винкристин (винбластин)+циклофосфан+5-фторурацил (8,8%), винкристин (винбластин)+5-фторурацил (метотрексат) (46,7%), метотрексат+5-фторурацил (35,7%), СМФ (6,7%), стрептозотоцин + метотрексат (20%), Прооор (25%), винкристин + проспидин + митолактол (33,3%), 5-фторурацил + натулан (35,7%), САМР (36%), комбинации с проспидином и блеомицином (25,6%), комбинации с включением антрациклинов (20%). Полные регрессии опухоли были получены у 2 больных, леченных комбинацией 5-фторурацила и циклофосфана и винкристином, циклофосфаном и 5-фторурацилом со СПР равной 6,5 мес. и 3 мес.

- Применение дистанционной гамма-терапии (ДГТ) непрерывным методом позволяет получить эффект у 62,4% больных и в том числе полные регрессии опухоли в 4,3%. Оценивая эффективность ДГТ непрерывным методом, ДГТ+антиметаболита ДГТ+циклофосфан и ДГТ+ПХТ в последующем, не были выявлены достоверные статистические различия в эффекте лечения данных групп больных. При сравнении выживаемости были обнаружены достоверные статистические различия в выживаемости больных, леченных самостоятельным методом ДГТ (СПЖ=10,8±0,9 мес) и ДГТ+ПХТ (СПЖ =16,6±1,2 мес), в пользу **химиолучевого лечения** ($P<0,0001$).

- Применение ДГТ по расщепленной программе позволило получить ответ опухоли на лечение у 82,3% больных и в том числе полные регрессии опухоли у 23,5% пациентов. Оценивая эффективность ДГТ расщепленным методом, ДГТ+моно-химиотерапия, ДГТ+ПХТ, достоверных статистических различий в результатах лечения выявлено не было ($P>0,05$), но при сравнении выживаемости больных, были выявлены достоверные статистические различия **в пользу ДГТ с последующей ПХТ** ($P<0,05$). СПЖ для каждой группы соответственно была равно – 14,1±1,8 мес., 13,6±3,3 мес и 17,6±1,2 мес.

- Выявлено, что **результаты лечения (эффект и выживаемость) больных находятся в зависимости от дозы ДГТ**. Адекватной можно считать дозу не менее 50 гр. Проведенное исследование дает основание рекомендовать для лечения эпидермоидного рака легкого ДГТ по расщепленной программе, т.к. этот метод менее токсичен, лучше переносится больными и позволяет дать больным полную курсовую дозу 66-70 гр, дает лучшие результаты эффекта и выживаемости больных.

- ПХТ по схеме VPBC позволяет получить объективный эффект в 47,9% случаев и в том числе наличие регрессии (ПР) опухоли у 4,2% больных, СПЖ 8,59±0,77 мес. Выживаемость более 1 года – у 21,1±4,8% больных, более 2 лет – у 1,4±1,4% больных.

- ПХТ по схеме VPAF позволяет получить объективный эффект в 46,7% наблюдений и в том числе ПР – у 1,7% больных СПЖ 8,0±0,77 мес. Более 1 года прожили 23,3±5,5 больных, а более 2 лет – 3,3±2,3% пациентов.

- поэтапное чередование схем VPBC и VPAF, позволило получить эффект у 45% боль-

ных. СПЖ равна $9,75 \pm 0,91$ мес. Выживаемость более 1 года – у $30,0 \pm 7,2\%$ больных, более (8 мес – $10,0 \pm 4,7\%$, а до 2 лет не дожил ни один больной). Схемы VPBC и VPAF не вызывают перекрестной резистентности опухоли, т.к. ПХТ по схеме VPBC в качестве «второй» линии позволила получить эффект у 25% больных, и ПХТ по схеме VPAF – у 35% пациентов.

- Добавление платидиама к схеме VPBC – программы ПХТ – PVPBC, позволило добиться объективного эффекта у 68% больных и в том числе ПР – у 16% больных. СПЖ $10,96 \pm 1,87$ мес. Более 1 года прожили $36,0 \pm 3,9\%$ больных, более 2 лет – $8,0 \pm 5,4\%$ и более 3 лет $4,0 \pm 3,9\%$ больных. Сравнительное изучение результатов лечения больных по схемам VPBC и PVPBC выявило **достоверные различия в эффекте лечения и выживаемости больных в пользу программы ПХТ по схеме PVPBC.**

- Добавление платидиама к схеме VPAF – программа ПХТ – PVPAF, позволили получить объективный эффект у 52% больных. СПЖ была равна $10,4 \pm 1,4$ лет. Более 1 года прожили $27,0 \pm 8,5\%$ больных, более 2 лет – $8,0 \pm 5,4\%$. **ПХТ по схеме PVPAF предпочтительнее по непосредственным и отдаленным результатам лечения, чем программа VPAF.**

- Анализ результатов лечения больных методом поэтапного чередования ПХТ по схеме VPBC и ДГТ по расщепленной программе показал, что сочетание ПХТ и ДГТ позволяет достигнуть эффект у 80% больных, из которых у 5% больных ПР опухоли. СПЖ равна $17,59 \pm 1,66$ мес. Более 1 года прожили $51,9 \pm 7,9\%$ больных, более 2 лет – $17,3 \pm 6,4\%$, более 3 лет – $5,9 \pm 3,8\%$ больных. Несомненно **применение химиолучевого лечения позволяет добиться лучших результатов нежели ПХТ или ДГТ.**

- Изучение результатов лечения больных методом чередования ПХТ по схеме VPAF и ДГТ по расщепленной программе, позволило зафиксировать объективный эффект у 80% больных и в том числе ПР опухоли в 5% случаев. Более 1 года прожило $85,0 \pm 5,6\%$ больных, более 2 лет – $30,1 \pm 7,2\%$, более 3 лет – $10,0 \pm 4,7\%$ больных. Химиолучевое лечение более результативно, нежели ПХТ по схеме VPAF.

- Получены данные об отсутствии прогностического значения для эффекта лечения – возраста больных, локализации первичного очага и не всегда результаты лечения зависят от стадии заболевания и даже степени дифференцировки опухолевых клеток.

- Обнаружена прямая достоверная зависимость между объективным и субъективным эффектом, между объективным эффектом и изменением массы тела, между объективным эффектом и качеством жизни больных.

- СПЖ больных с нелеченным эпидермоидным раком легкого составляет $4,0 \pm 0,3$ мес. Основная часть больных погибает до 6 мес. (более 6 мес выживает $24,3 \pm 3,0\%$, а до 1 года доживают лишь единицы ($2,7 \pm 1,5\%$)). Достоверно дольше живут больные в возрастной группе 70-79 лет, с периферическим раком легкого, с менее распространенным процессом. Выживаемость больных в зависимости от дифференцировки опухолевых клеток не имела достоверных различий.

- Многофакторный сравнительный анализ выживаемости больных, получивших разные виды специального консервативного лечения (МХТ, ПХТ, ДГТ, химиолучевая терапия) с симптоматической группой больных в зависимости от возраста, локализации первичного очага, стадии заболевания и дифференцировки опухолевых клеток, выявил статистически достоверные различия в выживаемости больных в пользу пациентов, получавших специальное лечение, что указывает на необходимость применения существующих методов специального лечения больных с нерезектабельным эпидермоидным раком легкого.

В заключении надо отметить, что до 80-х годов возможности лечения НМРЛ (немелкоклеточного рака легкого) были ограничены и ставился вопрос: **Стоит или нет проводить лечение при НМРЛ?** С введением в практику производных платины и разработкой платинсодержащих программ ПХТ, появились реальные возможности для получения объективных положительных результатов в лечении НМРЛ.

За последнее десятилетие появился ряд современных препаратов – таксаны, навельбин, гемцитабин, иринотекан. По данным литературы, применение последних с производными платины позволило существенно улучшить результаты лечения больных с НМРЛ. Применение ПХТ

с лучевой терапией изменили представления о роли химиотерапии в лечение больных с НМРЛ. Полихимиотерапия стала использоваться не только у больных в поздних стадиях заболевания, но и в качестве одного из компонентов комплексного лечения (неодъювантного и адъювантного).

Кроме того, достижения в области молекулярной биологии особенностей рака легкого определили реальные и принципиально новые возможности биотерапии этой патологии.

Rezumat

În articol a fost descrisă evoluția terapiei medicamentoase antitumorale, s-au evaluat posibilitățile și perspectivele ei la etapa actuală de dezvoltare a medicinei.

Summary

In the article the evolution of anti tumor drug therapy and its possibilities and prospects at the modern stage of medicine development were described.

PERSPECTIVE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CARCINOMULUI IN SITU AL GLANDEI MAMARE

Vasile Jovmir, dr. h. în medicină, conf. univ., **Nina Bogdanscaia**, dr. h. în medicină,
Simona Chiaburu, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul glandei mamare este una din patologiiile oncologice, la care incidența este în creștere, inclusiv în Republica Moldova (anii 2000 – 35,4‰, 2001 – 39,1‰, 2002 – 38,1‰, 2003 – 42,6‰, a.2004-46‰). Mortalitatea prin cancer mamar în ultimii ani a rămas relativ constantă (anii 2000 – 21,8‰, 2001 – 22,7‰, 2002 – 21,8‰, 2003 – 24,9‰, 2004 – 23,8‰). Mortalitatea constantă pe fondul morbidității în creștere și al numărului mare de cazuri avansate (st. III – IV au alcătuit în 2004 – 43,9 %) demonstrează contribuția importantă a metodelor contemporane complexe de tratament al cancerului mamar. O cale însemnată de micșorare a mortalității este depistarea cancerului mamar în stadii precoce. La moment stadiului I alcătuieste în Republica Moldova 7,3 % (2004). Frecvența CIS în republică constituie 2-2,2% (anii 2002-2003). Implementarea Programului național de combatere a cancerului mamar prevede ameliorarea depistării pacienților în stadii precoce (Tis, T1 N0 M0). În țările Uniunii Europene, unde Programele naționale anticancer se aplică de mult timp, cancerul neinvaziv (carcinom in situ) alcătuieste 5-20% (7). De aceea, actualmente problema privind diagnosticul și tratamentul pacientelor cu cancer mamar precoce, în special, al carcinomului in situ (Tis) are o importanță deosebită.

Conform clasificării internaționale după sistema TNM (2003), carcinomul in situ se atribuie la stadiul 0, iar tumoarea primară este considerată Tis.

Implementarea pe larg a metodelor de profilaxie primară și secundară vor contribui la creșterea numărului de paciente depistate cu cancer mamar neinvaziv, care poate fi tratat în 100% de cazuri. Diagnosticul clinic și morfologic al carcinomului in situ este foarte dificil, dar în ultimii ani, datorită efectuării screeningului mamografic, RMN, USG, frecvența depistării carcinomului in situ a crescut (până la 40 % în SUA), (3,4,5).

La moment nu sunt clare un șir de probleme legate cu carcinomul neinvaziv: diagnosticul clinic și paraclinic, divergențele în privința metodei de tratament, alegerea tipului de tratament chirurgical (operații conservatoare de organ sau radicale), este sau nu necesară radioterapia, chimioterapia sau hormonoterapia. Cancerul mamar este foarte agresiv, metastazând și în stadii incipiente. Apariția metastazelor chiar și la microtumori, creșterea multicentrică vorbesc în favoarea mastectomiei radicale, care este până în prezent operația de preferință (4). Totodată, mastectomia cauzează traume psihologică și fizică grave și ireversibile pentru pacientă, cu impact social și economic. Tendința de creștere a depistării formelor minimale de cancer prin metodele moderne de diagnostic și screening permite

efectuarea operațiilor conservatoare de organ la un număr mai mare de paciente. Aprecierea indicațiilor pentru aceste operații, rezultatelor tratamentului a prognosticului are o importanță considerabilă.

Prin urmare, diagnosticarea precoce, elaborarea și aplicarea metodelor corecte de tratament în cazul carcinomului in situ permit efectuarea operațiilor conservatoare de organ, a dereglărilor anatomo-funcționale, ce apar la bolnavele care au suportat mastectomii, evitarea mutilării și invalidizării pacientelor, a stresului psihologic. Pacientele se pot încadra activ atât profesional, cât și social (1,3,4,5) .

Evaluarea factorilor prognostici, apreciați prin studii paraclinice și morfologice, este una din cele mai actuale teme de discuție în literatura de specialitate la moment (3,4,5,7,8). Acești factori au o importanță deosebită în stabilirea tacticii de tratament, aprecierea volumului intervenției chirurgicale, indicațiilor pentru radioiterapie, chimioterapie sau hormonoterapie. În favoarea celor menționate mai sus vorbesc rezultatele preliminare ale studiului efectuat de noi pe un lot de 52 de paciente.

Materiale și metode. Au fost analizate datele histopatologice și variantele de tratament la 52 de paciente cu carcinom in situ al glandei mamare tratate în anii 1982-1999 la Institutul Oncologic din Moldova. Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza examenului histopatologic intra sau postoperator. Vârsta pacientelor examinate a fost de la 30 până la 69 de ani (*tab. 1*). Predomină pacientele cu vârsta între 50 – 59 de ani (46,1%).

Tabelul 1

Grupele de vârstă ale pacientelor examinate cu carcinom in situ al glandei mamare

<i>Grupele de vârstă</i>	<i>Numărul bolnavelor</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>
30-39	5	9,6
40-49	10	19,2
50-59	24	46,1
60-69	13	25,0
Total	52	100

În funcție de structura histologică a tumorii bolnavele au fost divizate în două grupe: primul grup – 36 de bolnave de carcinom ductal in situ (69,2%), al doilea grup – 16 bolnave de carcinom lobular in situ (30,7%). Au fost aplicate 5 metode de tratament (*tab.2*). Afectarea ganglionilor limfatici regionali nu s-a constatat la nici o pacientă. La toate pacientele în prima etapă de tratament a fost aplicat tratamentul chirurgical.

Volumul tratamentului chirurgical a variat de la rezecție sectorală până la mastectomie (Patey, Madden, Halsted). La 20 de paciente a fost aplicat tratamentul combinat: tratament chirurgical + radioiterapie – la 19 (36,5%) paciente; tratamentul chirurgical + chimioterapie – la o (1,9%) pacientă. Diversitatea metodelor de tratament se explică prin intervalul mare de studiu (23 ani), tratamentul efectuat de diferiți specialiști cu diverse viziuni asupra problemei și prin lipsa unor factori prognostici la moment pentru aprecierea tacticii de tratament. În caz de carcinom in situ principala problemă a fost și rămâne de efectuat operație conservatoare de organ sau mastectomia.

Tabelul 2

Metodele de tratament al bolnavelor cu carcinom in situ glandei mamare

<i>Metode de tratament</i>	<i>Numărul bolnavelor</i>				<i>Total</i>	
	<i>Carcinom in situ ductal</i>		<i>Carcinom in situ lobular</i>			
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Mastectomie radicală	14	26,9	9	17,3	23	44,2

Mastectomie radicală cu radioterapie postoperatorie (44 Gy)	4	7,7	5	9,6	9	17,3
Rezecție sectorală cu limfadenectomia ganglionilor limfatici regionali	8	15,4	1	1,9	9	17,3
Rezecție sectorală cu limfadenectomia ganglionilor limfatici regionali + radioterapie postoperatorie (44 Gy)	9	17,3	1	1,9	10	19,2
Rezecție sectorală cu polichimioterapie adjuvantă (CMF)	1	1,9	0	0	1	1,9
În total	36	69,2	16	30,7	52	100,0

Rezultate. Pacientele au fost supravegheate pe parcursul a 5 ani. La o singură pacientă cu carcinom in situ lobular, care a suportat rezecție sectorală cu evidarea ganglionilor limfatici regionali și radioterapie postoperatorie (44 Gy), s-a depistat recidivă locală (1,9%) peste 57 luni după tratament. La toate celelalte paciente, indiferent de metoda chirurgicală sau de tipul de tratament adjuvant aplicat, recidive nu s-au constatat. Supraviețuirea pe parcurs de 5 ani a fost de 100%. Rezultatele supraviețuirii la 5 ani în caz de cancer in situ nu depind de metoda de tratament chirurgical și adjuvant. Totuși dezvoltarea recidivei locale în 1,9 % cazuri cere concretizarea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical și adjuvant în funcție de structura histologică a tumorii.

Discuții. Datele din literatură și studiul preliminar efectuat de noi demonstrează importanța implementării Programului național de combatere a cancerului în Republica Moldova, obiectivele cărora ar permite sporirea numărului pacienților cu cancer mamar neinvaziv și microinvaziv, supraviețuirea cărora poate fi 100%. Metodele tehnice contemporane, în special dezvoltarea imagisticii (ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică), permit suspectarea și diagnosticarea precoce a cancerului mamar neinvaziv (4,5). Implementarea acestor metode pe larg în cadrul Programului național de combatere a cancerului, pregătirea specialiștilor în acest domeniu sunt unele din principalele modalități de a ameliora situația în diagnosticarea și tratamentul cancerului mamar. Rezultatele preliminare prezentate mai sus ale studiului efectuat pe un grup din 52 de paciente cu cancer in situ confirmă importanța acestor probleme. Rămâne foarte actuală și problema elaborării și aplicării metodelor corecte de tratament în cazul carcinomului in situ pentru efectuarea operațiilor conservatoare de organ, evitarea dereglărilor anatomo-funcționale ce apar la bolnavele care au suportat mastectomii, a mutilării și invalidizării pacienților, a stresului psihologic. Pacientele se pot încadra activ în activitate atât din punct de vedere profesional, cât și social.

Concluzii

Prelevarea pacienților cu cancer mamar avansat (43,9%) în Republica Moldova cere o implicare activă atât în plan practic, cât și științific a Programului național de combatere a cancerului. La moment cea mai de perspectivă cale de a ameliora rezultatele tratamentului cancerului mamar, de a mări supraviețuirea acestor paciente este depistarea precoce, în special, a carcinomului in situ. La această etapă a dezvoltării cancerului pacienta poate fi salvată, nu este mutilată fizic și psihic, iar costul tratamentului este cu mult mai redus.

Bibliografie selectivă

1. Ș.Mihalache, D.Urzică, *Actualități și corelații în cancerul de sân*, 1996, p.27-80.
2. Anne de Roquancourt, *Carcinomes intracanalaires du sein - Reproduction humaine et hormones*, nr. 1, vol. 12, 1999, p. 19-23.
3. M.A.Mureșean, *Chirurgie oncologică*, vol. 1, Cluj-Napoca, 2001, p. 31-48.
4. В.Семиглазов, *Карцинома in situ молочной железы –морфологические и клинические проблемы*, în „Практическая онкология”, nr.1, т.3, 2002, p. 60-68.
5. Sakofaras G.H, Farley D.R., *Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast - Surgical Oncology*, nr. 12, 2003, p. 221-240.

6. Penault-Llorca F., Dauplat M.-M. et Arnould L., *Le point de vue du pathologiste, Cancer du sein*, Paris, 2003, p. 162-174.
- 7 Nos C., Sigal-Zafrani B. et Clough K.-B., *Le traitement chirurgical - Cancer du sein*, Paris, 2003, p. 174-236.
8. Robert E.Mansel, *Ductal carcinoma in situ: surgery and radiotherapy, The breast*, 2003, 12, p. 447-450.

Rezumat

Carcinomul in situ mamar este o maladie, care se depistează tot mai frecvent datorită efectuării pe larg a screeningului mamografic, examenului USG și RMN. Totodată, trebuie să se acorde o atenție sporită tratării corecte a acestor paciente. Tipurile de tratament pentru carcinomul neinvaziv mamar sunt mastectomia, rezecția sectorală combinată cu radioterapia sau doar rezecția sectorală. Carcinomul in situ mamar reprezintă un grup eterogen de tumori și nu o singură entitate independentă, este evident că o singură metodă de tratament nu va fi adecvată pentru toate formele de carcinom mamar neinvaziv.

Summary

Carcinoma in situ represents a breast lesion that is diagnosed with increasing frequency, mainly due to the wide use of screening mammography. Management options include mastectomy, local excision combined with radiation therapy, and local excision alone. Given that carcinoma in situ is a heterogeneous group of lesions rather than a single entity, and because patients have a wide variety of personal needs that must be addressed during treatment selection, it is obvious that no single approach will be appropriate for all forms of carcinoma in situ or for all patients.

CANCERUL ORGANELOR APARATULUI DIGESTIV

Gurie Coșciug, dr. h. în medicină, prof.univ.,
Institutul Oncologic din Moldova

Cancerle gastric, hepatic-pancreatic și al căilor biliare extrahepatice ocupă în structura morbidității oncologice un loc de bază. Orice proces oncologic, indiferent de localizarea lui, pe parcursul anilor își modifică incidența. După ani de ascendență, atinge apogeul, la care se menține timp de 5-10 ani, apoi începe descendența, fapt determinat de transformările factorilor cancerigeni în urma progresului tehnic, a schimbului modului de viață etc.

În structura morbidității oncologice cancerul gastric a ocupat și ocupă unul dintre primele locuri. Timp îndelungat incidența cancerului gastric, în special la populația masculină, era cea mai înaltă. Până în anii 1960-1965 cancerul gastric ocupa primul loc în structura morbidității oncologice și constituia circa 15%. În ultimii ani incidența treptat a scăzut, după anul 2000 alcătuind circa 7%. Astfel, cancerul gastric treptat a cedat primele trei locuri cancerelor mamar, cutanat și pulmonar.

Cu toate acestea, problema își menține și va continua să-și mențină actualitatea și în viitor. Cauzele care determină această situație sunt multiple și diferite. În afară de incidența relativ înaltă, care este în descreștere, există și alte motive:

- evoluția asimptomatică a procesului în perioada incipientă sau cu tablou clinic similar, cu tabloul bolilor benigne (gastrită, ulcer) nu atrage atenția pacientului și întârzie adresarea la medic;
- procentul înalt de bolnavi depistați în stadii avansate cu o mortalitate în decursul primului de peste 50%;
- procentul mic de bolnavi depistați în stadii precoce (I - II) – circa 8%;
- numărul mic de bolnavi care pot conta pe un tratament chirurgical radical; arsenalul limitat de chimioterapeutice cu eficacitate joasă în tratamentul cancerului gastric;
- rezultatele nesatisfăcătoare la distanță.

Scopul principal în asistența medicală constă în acordarea unui ajutor medical, care să asigure vindecarea stabilă și o durată de viață, pe care ar fi putut conta pacientul fără această boală. Tehnica chirurgicală a atins apogeul și ea nu mai poate contribui la eficacitatea tratamentului. Unica soluție este de a elabora și perfecționa metodele de diagnostic, care ar permite depistarea bolnavilor în stadii precoce, a folosi metodele de tratament combinat, ce ar ameliora rezultatele atât apropiate, cât și la distanță.

Toate cercetările științifice au fost orientate anume în această direcție. Pentru selecționarea pacienților în scopul formării grupelor de risc s-au studiat radiosemiotica cancerului gastric incipient, posibilitățile electrogastrografiei în diagnosticul cancerului gastric, aspectul și gradul dereglărilor hormonale la bolnavii de cancer gastric sau cu diferite procese precanceroase, radiotelemetria activității fermentilor în aparatul digestiv, procesele bioenergetice cu scopul aprecierii variantelor patogenetice în evoluția cancerului gastric.

În baza examenelor gastroscopice cu biopsie „țintă” s-au efectuat investigații consacrate precancerului și cancerului gastric. Au fost examinați peste 1200 de bolnavi, care sufereau de gastrită cronică, ulcer gastric, polipoză sau au suportat în trecut (mai mult de 15 ani) rezecții gastrice. S-a constatat că în grupul de bolnavi de gastrită cronică risc oncologic prezintă gastritele atroifice hiperplastice. Din rândul acestor pacienți au fost depistați 4,7% de bolnavi de cancer precoce, inclusiv „in situ”.

Risc oncologic prezintă ulcerele gastrice cronice cu dimensiuni de peste 2 cm în diametru. Cancerul gastric, în special precoce, nu întotdeauna este însoțit de hipo- sau aclorhidrie, care a fost înregistrată numai la 16,0% de bolnavi, hipoclorhidria la 69,0%, secreția normală la 4,3% și hipersecreția la 10,6%.

Din grupul de bolnavi cu polipoză risc prezintă polipii adenomatoși, proliferativi. În malignizarea lor are importanță localizarea și dimensiunile acestora, dacă sunt solitari sau multipli, nivelul secreției gastrice ș.a.

Numărul bolnavilor care în trecut au suportat rezecții gastrice este foarte mare. După datele literaturii, ei prezintă un risc de 3-4 ori mai mare decât populația obișnuită.

Majoritatea bolnavilor de cancer gastric au vârsta de peste 60 de ani, cu patologii asociate, depistați în st. III și IV cu dereglări funcționale pronunțate. Intervențiile chirurgicale radicale, în special gastrectomiile și rezecțiile proximale, sunt traumatice și greu suportabile sau chiar insuportabile pentru bolnavi. Pentru a micșora numărul contraindicațiilor și a ameliora rezultatele postoperatorii au fost studiate indicii operabilității funcționale: dereglări cardiovasculare, indicii homeostatului, indicii de coagulare și ai echilibrului acido-bazic. A fost elaborată o schemă de tratament preoperatoriu în raport cu gradul dereglărilor funcționale.

Toate eforturile depuse de medicii din rețeaua generală și din serviciu oncologic au avut un efect foarte redus. Majoritatea bolnavilor continuă să fie depistați în stadii avansate, când tratamentul chirurgical radical este imposibil. În ultimii ani practicăm gastrectomii și rezecții gastrice (proximale și distale) paliative la bolnavii de cancer gastric avansat, când focarul primar este extirpabil. Motivele sunt următoarele:

- extirparea tumorii primare exclude apariția complicațiilor posibile, ca hemoragia, stenoza sau disfagia;
- scade nivelul intoxicației tumorale;
- se schimbă statutul imun al organismului;
- se poate conta pe o regresie posibilă a metastazelor;
- se poate conta pe o eficacitate mai înaltă a chimioterapiei;
- operația însuflă o anumită speranță celor apropiați în urma ei simțind o oarecare satisfacție și chirurgii.

S-a studiat eficacitatea rezecțiilor și a gastrectomiilor paliative în raport cu diferiți factori determinanți: caracterul tabloului clinic avansat, metastaze, canceromatoză, ascită, vârstă, sex etc. Metodica elaborată ne-a permis a ameliora rezultatele la distanță. Rezecțiile gastrice subtotale distale paliative prelungesc supraviețuirea la 5 ani până la 17,5 luni, polare superioare paliative – la 22,0 luni, gastrectomiile totale paliative – până la 23,8 luni.

O serie de cercetări au avut drept obiect de studiu cancerul pancreatic. S-a studiat, în special, semiotica laparoscopică a cancerului pancreatic și a căilor biliare extrahepatice, în baza rezultatelor obținute fiind editate un atlas laparoscopic și o monografie.

Cancerul hepatic reprezintă o problemă foarte serioasă nu atât în ceea ce privește diagnosticul, cât tratamentul. Aproape toți bolnavii decedază în decursul primilor 6 luni. Chirurgia ficatului prezintă obstacole serioase legate de complicații postoperatorii, ca hemoragia și secreția biliară cu consecințe grave. În ultimii ani în republică s-a înregistrat o creștere substanțială a incidenței cancerului hepatic. Drept rezultat al cercetărilor efectuate s-a constatat că nivelul înalt al incidenței este o consecință a epidemiilor hepatitelor virale, a contactului cu substanțele chimice toxice, folosite în agricultură. Nu se exclud și consecințele catastrofei nucleare de la Cernobîl.

Cercetările realizate au făcut posibilă elaborarea criteriilor de diagnostic clinic, paraclinic, funcțional. S-a stabilit că tabloul clinic se manifestă prin dureri sub rebordul costal drept – 92,5%, grețuri, vomă – 64,0%, febră – 35%, hepatomegalie – 94,4%, anemie, VSH mărită – 95,0%, leucocitoză – 45,6%. Scintigrafia, ecografia, tomografia computerizată asigură veridicitatea diagnosticului la 95 – 99% din bolnavi.

Rezecțiile hepatice sunt posibile la circa 8-9% din totalul bolnavilor și asigură o supraviețuire de la 6 până la 49 luni, în medie 18 luni. Polichimioterapia rămâne elementul incontestabil în tratamentul complex al bolnavilor de cancer hepatic.

Bibliografie selectivă

1. *Cancerul gastric. Enciclopedia nucleară*, vol. 13, Cluj-Napoca, 1984.
2. Г.Д. Кошуг, *Первичный рак печени*, Кишинэу, „Штиинца”, 1976.
3. М.А. Муреșану, „*Chirurgia oncologică*”, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2001.
4. Sitzmann J.V., Abrams R., *Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimedical treatment*” *Annals of Surgery*, 1993, p. 217 (2), 149-154.

Summary

The stomach cancer morbidity gradual decreasing from 17,8% to 10,4% per 100000 habitants had been registered from 1980 to 2004. In the North regions of the Republic the morbidity level is higher than in the South regions, for example, the morbidity level: in Soroca is 21,4% and 6,7% - in Basarabeasca. At the same time, the early diagnosis level has been decreased from 17,6% in 1980 to 8,1% in 2004.

The late diagnosis level has been raised in this period from 39,0% to 53,2%. The morbidity in the first year is maintained at a high level and oscillates from 50,3 to 53,4%.

The radical surgical treatment has been fulfilled in the Oncological Institute (61,6% of the operated patients) and in other medical institutions (36,3% of the operated patients).

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ИНФИЦИРОВАННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Ана Донская, др. хаб., мед. наук, **Гурий Кошуг**, др. хаб. мед. наук, проф.,
Ираида Яковлева, др. хаб. мед. наук, **Лилиан Антоц**, др. мед. наук,
Витор Катринич, др. мед. наук, Институт Онкологии Молдовы

Заболееваемость раком желудка, несмотря на снижение ее уровня последние десятилетия остается достаточно высокой, составляя около 10% в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется 900000 новых случаев рака желудка (А.Ф.Черноусов, К.Е.Вольник, 2004). К сожалению 75-80% случаев регистрируются в запущенных стадиях, когда проведение адекватного лечения практически невозможно. В США раннее выявление рака желудка составляет 16%.

В Республике Молдова раннее выявление рака желудка не превышает 10-12%, что является основной причиной неудовлетворительных отдаленных результатов лечения.

Общеизвестно, что рак желудка, особенно, интестинальный тип, развивается на фоне измененной слизистой желудка. В качестве фоновых заболеваний принято считать хронической атрофический гастрит, язвенную болезнь желудка и полипы желудка.

В последние годы в медицинской литературе широко дискутируется роль инфицированности *Helicobacter pylori* (Н.р.) в развитии фоновых процессов и рака желудка, однако ясности в обсуждаемом вопросе пока не достигнуто. В.В.Рыбачев, И.Г.Дряженков (2005) отмечают, что уровень инфицированности Н.р. при язве желудка составляет от 60,3 до 75,7%. Уровень инфицированности Н.р. при желудочной патологии по данным разных исследователей варьирует от 24% в США до 73% в Японии (О.В.Решетников и др., 2005). Большинство исследователей пришли к выводу, что Н.р. играет существенную роль в развитии хронического атрофического гастрита, появлении язвы желудка, рака желудка и В-клеточной лимфомы (Воробьева Т. И др., 1998; Irham D.G., 2002; Wu A.H. и др., 2002; Лабазник Л.Б. и др., 2004).

Чтобы понять возможный патогенический механизм и роль инфицированности Н.р. в процессе канцеризации хронических процессов желудка, необходимо учитывать известные факты о том, что хроническое воспаление стимулирует канцерогенез за счет стимуляции митотической активности клеток. Клетки являются наиболее чувствительными к действию канцерогена именно в состоянии повышенной митотической активности.

Вероятность возникновения рака тем выше, чем выше число делящихся клеток, чем ниже активность клеточного иммунитета и макрофагов и чем ниже активность систем репарации ДНК. Расшатывание иммунного гомеостаза организма возникает раньше, чем повреждение и активация функции геномных «дремлющих» элементов (протоонкогенов) и в этом плане инфицированность Н.р. активирует гуморальный иммунитет в слизистой оболочке желудка с момента инфицирования.

Исследователи обратили внимание на общий феномен у больных раком и некоторыми предопухолевыми заболеваниями, заключающийся в снижении уровня гуморального ответа на антиген Томсен-Фридегера. В то же время, отмечено, что высокий уровень антител на Н.р. сочетается со снижением уровня натуральных антител. Таким образом, инфицированность Н.р., с одной стороны, приводит к хроническому воспалительному процессу слизистой оболочки желудка с повышением митотической активности клеток, с другой стороны, оказывает угнетающее влияние на общую резистентность организма к опухоли, являясь, тем самым, провоцирующим фактором в процессе канцеризации хронических фоновых процессов желудка (О.В. Решетников и др., 2005).

Вышеизложенное обусловило актуальность проведенного нами исследования инфицированности Н.р. и ее возможной роли в развитии рака желудка.

Цель исследования. Изучить уровень инфицированности Н.р. и гистологические изменения слизистой оболочки желудка у больных фоновыми процессами и раком желудка для оценки ее возможной роли в канцеризации доброкачественных процессов.

Материалы и методы. На основании клинических и параклинических методов (фиброскопия, цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала, цитологическая оценка наличия Н.р.) устанавливался характер патологии желудка, инфицированность Н.р.

Гистологическое исследование предусматривало оценку состояния слизистой оболочки желудка, локальный иммунитет. Изучены некоторые показатели общего иммунитета.

Результаты и обсуждение. Были изучены клинические и параклинические данные у 687 больных с патологией желудка (2001–2004 гг.). Распределение больных в соответствии с диагнозом заболевания, полом и возрастом представлены в таб. 1.

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и характеру патологии

Характер патологии	Всего больных	Пол		Возраст				
		м	ж	до 40	40-49	50-59	60-70	>70
Хр. атрофический гастрит	48	36	12	-	9	9	15	15
Язва желудка	144	108	36	19	35	17	62	11
Полипы желудка	29	22	7	-	4	8	11	6
Рак желудка	466	350	116	42	116	115	143	50
Всего	687	516 75,3%	171 24,7%	61 8,9%	164 23,9%	149 21,7%	231 33,6%	82 11,9%

75,3% обследованных больных были мужчины, 45,5% больных были старше 60 лет и лишь 8,9% были моложе 40 лет. Инфицированность Н.р. составила 18,3%, причем у больных раком она составила 9,9%, в то время как при хронической доброкачественной патологии желудка – 36,2% ($p > 0,05$). Данные о распределении больных, инфицированных Н.р., представлены в таб.2.

Таблица 2

Распределение больных, инфицированных Н.р., по полу и возрасту

Характер патологии	Всего больных		Пол		Возраст				
	№	%	м	ж	до 40	40-49	50-59	60-70	>70
Хр. атрофический гастрит	18	37,0	13	5	-	5	5	6	2
Язва желудка	56	38,2	42	14	7	26	7	9	7
Полипы желудка	6	20,7	3	3	-	-	2	4	-
Рак желудка	46	10,0	31	15	5	8	10	16	7
Всего	126	18,3	89	37	12	39	24	35	16
	100,0		70,6	29,4	9,5	31,0	19,0	27,8	12,7

Гистологическим методом исследован характер изменений слизистой желудка у больных доброкачественными заболеваниями. Неизменный железистый эпителий был выявлен лишь у 9,2% инфицированных больных. В остальных случаях выявлялось кишечная метаплазия, дисплазия средней или тяжелой степени, клеточная атипия. У неинфицированных больных процент аналогичных изменений был в 6 раз ниже.

Полученные данные подтвердили предположение, что длительная инфицированность Н.р. приводит к развитию хронического воспалительного процесса, который оказывает негативное влияние на слизистую оболочку желудка: в 56 случаях отмечался «гастрит перестройки», в 32 случаях зарегистрирована тяжелая степень дисплазии. В строме отмечена лимфоидная инфильтрация, иногда с образованием лимфоидных фолликулов, что свидетельствует о наличии выраженной местной иммунной реакции на инфицирование Н.р.

Полученные данные подтвердили возможную роль инфицированности Н.р. в патогенетическом механизме малигнизации доброкачественных процессов желудка. Излучение некоторых показателей иммунитета (методика моноклональных антител CD-3; CD-4; CD-8) выявило существенное различие в группах инфицированных и неинфицированных больных. Инфицированные больные демонстрировали более низкие показатели клеточного иммунитета. Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. В исследованной группе инфицированность Н.р. составила 18,3%: у больных раком желудка 9,9%, при доброкачественной патологии 36,2% ($p < 0,05$).

2. Неизменный желудочный эпителий у инфицированных больных отмечен лишь в 9,2% случаев.

3. В 90,8% случаев инфицированность Н.р. сочеталась с выраженными изменениями

слизистой оболочки желудка: кишечная метаплазия, дисплазия желудочного эпителия, что доказывает возможную роль хронического воспалительного процесса слизистой оболочки желудка, вызванного *H.p.* в патогеническом механизме канцеризации доброкачественных процессов.

4. Снижение некоторых показателей общего иммунитета у инфицированных *H.p.* больных косвенно подтверждает негативное влияние инфицированности на общую противоопухолевую резистентность организма.

Список литературы

1. О.В. Решетников, С.А. Курилович, С.А. Кротов и др., *Связь штаммов Helicobacter pylori, продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией.* // Тер. архив, 2005, № 2, с. 25-28.
2. А.Ф. Черноусов, С.А. Поликарпов, Э.Л. Годжелло, *Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка.* М.; Изд. АТ. 2002, 256 с.
3. А.Ф. Черноусов, К.Е. Волнышк, *Современное понятие хронической язвы как предракового состояния,* Хирургия, 2004, № 3 с. 75-79.
4. Creanen M.E., Blok P., Dekker W et al., *Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pyloric.* Int., 1992 – 33, p. 597-600.
5. Masci E., Viale E., Freschi M et al., *Precancerous gastric lesions and Helicobacter pyloric.* Hepato-gastroreterology, 1996 – 43, с. 854-858.
6. Nomura A., Stemmerman I.N., Chyou P.H. et al., *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii.* N.Euge. J. med. 1991 – 325; 1132-1136.
7. Graham K.S., Graham D.J., *Contemporary diagnosis and management of H. pylori – associated gastrointestinal diseases.* // Handbooks in health care. Newtown, USA, 2002.
8. Vorobieva T., Nilsson I., Kull K et al., *CagA protein seropozitivity in a random sample of adult population and gastric cancer patients in Estonia* // Eur. J. Gastroenterology, Hepatology 1998, nr. 10, p. 41-46.
9. Wu A. H., Grabtru J.E., Bernstein L. et al., *Role of Helicobacter pylori CagA + strains and risc of adenocarcinoma of the stomach and esophagus.* // Int. J. Cancer, 2003, 103, p. 815-821.
10. Cornea P., *Human gastric carciogenesis a multistep and multifactorial process.* Cancer Res. – 1992 – 52, p. 6735-6740.

Резюме

Возможная роль инфицированности *Helicobacter pylori* (*H.p.*) в развитии хронических доброкачественных процессов, рака желудка и В-лимфомы широко обсуждается медицинской литературе.

Целью исследования явилось изучение уровня инфицированности *H.p.* и гистологических изменений слизистой оболочки желудка у больных фоновыми процессами и раком желудка для оценки ее возможной роли в озлокачествлении доброкачественных процессов. Изучены клинические, эндоскопические и гистологические данные у 687 больных патологией желудка.

Инфицированность *H.p.* среди обследованных больных составила 18,3% (при раке желудка у 9,9%, при доброкачественной патологии – у 36,2%). Неизменный железистый эпителий среди инфицированных больных зарегистрирован лишь в 9,2% случаев. Полученные данные подтвердили, что инфицированность *H.p.* приводила к развитию хронического воспаления слизистой желудка с активацией пролиферативных процессов и локального иммунитета, что создает неблагоприятный фон для озлокачествлении хронических процессов желудка.

Summary

The *Helicobacter pylori* contamination role in stomach benign pathology and cancer has been discussed in medical literature.

The investigation aim is to study the *H.p.* contamination level and histology modifications of

the stomach mucous in stomach benign pathology and stomach cancer for the appreciation of its possible role in the benign pathology cancerization.

Materials and methods: The clinic and histological data of 687 patients with stomach pathology have been investigated.

Results: The H.p. contamination has been registered in 18,3% cases (in stomach cancer in 9,9% and in benign pathology – in 36,2%). The unmodified mucous has been registered only in 9,2% contaminated patients. The obtained results confirmed that H.p. contamination led to chronic inflammation of the stomach mucous with proliferate processes activation, that creates an unfavorable basis for benign pathology cancerization.

METODE NOI DE TRATAMENT CHIRURGICAL AL BOLNAVILOR CU TUMORI ȘI AFECȚIUNI PSEUDOTUMORALE ALE OASELOR

Ion Dăscăliuc, dr. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical al tumorilor oaselor tubulare este o problemă foarte complicată. Ortopezii-oncologi au refuzat unele variante de operații, care au fost elaborate anterior (Трапезников Н. Н., Țurcan A. M., 1989; Ortiz-Cruz E. I. et al., 1995; O Connor M. I., Sim F. M., Chao E. V., 1996; Yip K. M., Leng P. C., Kumpta S. M., 1996), printre care excochleația în cazul tumorilor benigne și maligne și rezecția marginală în cazul tumorilor maligne. Aceste operații sunt neradicale și în urma lor se dezvoltă recidive locale, are loc malignizarea tumorilor benigne (Erdin D., Wegmann W., 1996; Smith N. S. et al. 1996; Atanasean E. A., Wold L. E., Amadio P. C., 1997; Franceschina M. I., Hankin R. C., Irving R. B., 1997).

O dată cu dezvoltarea osteoncologiei și a metodelor de conservare a oaselor s-a lărgit și radicalismul intervențiilor chirurgicale. Însă, cu toate succesele în acest domeniu, se întâlnesc multe dificultăți. În zonele bogate cu pedicule vasculo-nervoase magistrale accesul chirurgical liniar sunt nesatisfăcătoare pentru înlăturarea eficientă a tumorilor voluminoase. Înlăturarea radicală a tumorilor benigne și maligne cauzează neapărat formarea defectelor țesutului osos. Cea mai optimă metodă de restituire a acestor defecte este aloplastia. Însă aplicarea alotransplantelor masive este însoțită de unele dificultăți. Reacțiile imunologice de incompatibilitate tisulară încetinesc procesul de consolidare a alotransplantului la osul matern, provoacă fragmentarea și resorbția alotransplantului. Toate acestea măresc durata de imobilizare a extremității operate și perioada de reabilitare.

În regiunea articulației genunchiului operațiile se complică, deoarece sunt necesare plastia ligamentelor, fixarea extremității articulare a alotransplantului la extremitatea articulară a osului matern.

În cazul tumorilor maligne numărul de operații mutilante este încă mare.

Defectele mari cosmetice, dificultățile care apar la protezarea extremității înlăturate, complicațiile în timpul operațiilor și în perioada postoperatorie, nivelul înalt de invaliditate demonstrează că unele variante de operații existente nu satisfac doleanțele pacienților și ale medicilor.

Problemele menționate influențează permanent elaborarea și studierea unor metode noi de intervenție chirurgicală mai economice, mai puțin traumatice, mai recuperatoare, care ar îmbunătăți calitatea vieții și ar micșora perioada de reabilitare a pacienților atât la operațiile de păstrare a membrilor, cât și la operațiile schilodante. Elaborarea unor operații de păstrare și restabilire, perfecționarea metodelor vechi de tratament chirurgical, menite să păstreze extremitățile, să micșoreze invaliditatea bolnavilor și să contribuie la o reabilitare mai rapidă, este una din problemele actuale ale oncologiei.

Scopul lucrării este elaborarea variantelor noi de intervenții chirurgicale, de păstrare și recuperare în cazul tumorilor oaselor tubulare, care sunt mai avantajoase din punct de vedere oncologic în privința păstrării membrilor, funcției și formei anatomice și a reabilitării maxime.

Materiale și metode de investigație. Drept obiect de cercetare au servit observațiile clinice ale 832 de bolnavi, care au fost tratați în secția Oncologie Generală și de Reabilitare a Institutului Oncologic din Moldova în ultimii 30 de ani. Toți bolnavii au fost repartizați în două grupe: prima grupă- 572

(68,75%) de bolnavi cu tumori benigne și maladii pseudotumorale și a doua grupă- 260 (31,25%) de bolnavi cu tumori maligne.

În grupa întâi cele mai frecvente au fost tumorile cartilaginoase: osteocondromul (exostozele osteo-cartilaginoase), condromul, condroblastomul. Pe locul doi, după tumorile cartilaginoase, s-a situat osteoclastomul. Mai puțini s-au observat bolnavi cu chist osos, osteodisplazie fibroasă, lipom osos. Celelalte procese au fost depistate mult mai rar. În literatura de specialitate au fost descrise cazuri unice cu lipom osos, dar la noi s-a depistat în 21 de cazuri.

Tumorile benigne afectează mai frecvent bărbații. Ele au fost depistate la toate vârstele, dar cel mai frecvent la copii și adolescenți. Mai des, la această vârstă, sunt depistate exostozele osteo-cartilaginoase, condroamele, osteoclastoamele, displaziile fibroase.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu tumori benigne și afecțiuni pseudotumorale ale oaselor tubulare după forma nozologică și gen

<i>Unitatea nozologică</i>	<i>Bolnavi</i>			
	<i>bărb.</i>	<i>fem.</i>	<i>total</i>	<i>%</i>
Osteomul	11	7	18	3,1
Oteoid-osteomul	12	6	18	3,1
Condromul	42	40	82	14
Osteocondromul (exostoza osteocartilaginoasă)	134	89	223	39
Condroblastomul	10	4	14	2
Fibromul condromixoid	5	1	6	1
Osteoclastomul	34	37	91	16
Hemangiomul	4	5	9	2
Lipomul	8	13	21	4
Adamantinomul oaselor lungi	1	-	1	0,2
Neurilemomi	-	1	1	0,2
Chistul osos solitar	2	5	7	1,2
Chistul osos anevrismal	24	14	38	7
Chistul osos juxtaarticular	-	1	1	0,2
Osteodiplazia fibroasă	27	15	42	7
În total	334	238	572	100
%	58	42	100	-

Din 572 de bolnavi din grupa studiată au fost supuși tratamentului chirurgical 560, fiind efectuate 570 de operații. Deoarece o parte din bolnavi au avut afecțiuni poliosale, la 572 de bolnavi au fost depistate 583 de tumori.

Excchleția, care era efectuată la începutul dezvoltării osteoncologiei în Moldova, acum nu se practică din cauza multiplelor recidive și a malignizării tumorilor care survin după efectuarea ei.

La bolnavii cu tumori benigne și afecțiuni pseudotumorale cel mai des a fost efectuată rezecția marginală. Rezecția marginală fără plastia defectului a fost efectuată în 280 de cazuri, când procesul afecta stratul cortical. O astfel de intervenție se înfăptuia, de obicei, în cazurile osteomului, osteoid-osteomului, osteocondromului, exostozei osteo-cartilaginoase ale oaselor tubulare. În cazurile celorlalte tumori, mai ales, în cele ale osteoclastomului, chistului osos, osteodisplaziei fibroase, lipomului osos, înlocuirea osteoplastică a defectului este obligatorie, fiindcă, de obicei, este și periculos pentru dezvoltarea fracturii.

La 280 bolnavi defectele au fost substituite cu alotransplante sau xenotransplante conservate în soluție de 0,5% formalină. Într-un singur caz s-a aplicat un autotransplant.

După rezecția marginală în regiunea colului osului femural, apar defecte care sunt dificil de restituit, din cauza că nu pot fi întărite bine alotransplantele. Lipsa periostului duce la o consolidare mai târzie a osului, din cauza căruia se mărește durata imobilizării membrului operat și se micșorează

capacitatea de muncă. Cu acest scop am elaborat o rezecție tunelară. Țesutul cortical se incizează în formă de cub de mărime suficientă din partea laterală a trohanterului mare. Prin orificiul care se formează după înlăturarea acestui cub se înlătură tumoarea și se electrocoagulează cavitatea restantă. Defectul se prelucrează, ca de obicei, și este bine restituit de-a lungul colului cu alogrefoane osoase tot prin orificiul țesutului cortical. Deasupra se fixează cubul cortical al bolnavului, curățat de tumoare și prelucrat cu electrocauterul. Operația se îndeplinește extraarticular. Capsula rămâne intactă. Alogrefoanele nu pot să se deplaseze ca după rezecția marginală. Aceasta permite consolidarea mai rapidă a fragmentelor, micșorarea duratei de imobilizare a extremității operate și a incapacității de muncă cu 1,5 luni.

În ceea ce privește rezecarea segmentară a extremităților articulare și a diafizei oaselor tubulare, ea se efectuează atunci când este implicat în proces mai mult de 2/3 din diametrul osului sau când segmentul este cu totul afectat și în loc de os în țesuturile moi rămâne numai tumoarea. Acestei intervenții chirurgicale au fost supuși bolnavii cu osteoclastom, chist osos, displazie fibroasă și condrom.

Rezecția segmentară fără plastia defectelor s-a efectuat în 10 cazuri în regiunile unde nu există pericolul de a deregla funcția extremității (segmentul proximal al osului fibular, oasele mâinii și ale piciorului).

Volumul mișcărilor în articulația talocrurală în urma rezecției segmentare a porțiunii distale a fibulei nu se micșorează, însă bolnavul are dureri permanente din cauza traumatizării ramurilor nervului peroneal și a țesuturilor moi adiacente de către capătul liber rezecat al fibulei. De aceea, în aceste cazuri, este rezonabilă nu numai rezecarea fibulei, dar și formarea sinostozei artificiale între oasele gambei, la care se utilizează un grefon osos cortical, plasat din canalul medular al capătului fibulei în porțiunea laterală a tibiei. După concreșterea grefonului cu oasele, se evită mișcările capătului rezecat al fibulei. După această metodică a fost operat un bolnav cu osteoblastom al extremității distale al fibulei.

Operațiile cu excizia tumorilor mari ale tibiei și fibulei, ce cresc posterior în regiunea poplitee, sunt însoțite de mari dificultăți. Din incizie liniară este imposibilă mobilizarea liberă a tumorii din toate părțile, eliberarea pachetelor vasculo-nervoase în așa mod, ca să nu fie traumatate. Pentru înlăturarea tumorii la astfel de localizări propunem două accese – în formă de spatulă, care, în caz de necesitate, poate fi transformată ușor în formă de cupă. Prin acest acces au fost operați 7 bolnavi: 6 cu tumori ale oaselor și un caz de metastază a carcinomului în ganglionii limfatici din regiunea fosei poplitee.

După rezecția segmentară, de cele mai multe ori apare necesitatea de a efectua plastia osoasă. Pentru înlocuirea defectelor diafizare ale oaselor tubulare s-au utilizat alotransplante cilindrice sau alogrefoane corticale. Fixarea transplantelor cilindrice s-a efectuat cu ajutorul unor tije metalice, plăci metalice sau al grefoanelor corticale.

Pentru înlocuirea defectului osos tubular în regiunea articulară am folosit aloextremități articulare sau endoprotaze metalice. Astfel de operații s-au efectuat în 62 de cazuri de tumori benigne și afecțiuni pseudotumorale.

Rapiditatea consolidării alotransplantului depinde de mai mulți factori, dintre care cei mai importanți sunt: suprafața suficientă și contactul bun al alotransplantului și osulului recipient, siguranța fixării, vârstă bolnavului, mărimea și structura transplantului, starea țesuturilor adiacente.

Dintre mijloacele cunoscute de fixare a alotransplantelor tubulare la osul recipient am folosit cel mai frecvent „ascuțirea conică”, modificând-o.

În regiunea articulației genunchiului operațiile se complică, deoarece este necesar a restabili ligamentele colaterale și cele cruciforme. Pentru aceasta am utilizat atât alo-, cât și xenotendoane, conservate în soluție de formalină de 0,5%, de asemenea și panglici de lavsan sterilizate prin fierbere.

Metodele existente de restabilire a ligamentelor articulației genunchiului au neajunsuri substanțiale. Ele sunt dificile pentru realizare, ligamentele se întind, materialul provoacă supurația plăgii postoperatorii. În legătură cu înlăturarea acestor neajunsuri am elaborat metode noi de restabilire a ligamentelor cruciforme și colaterale cu două xenotendoane ori cu o panglică de lavsan. Metodele noastre au permis reducerea numărului legăturilor din mătase pentru fixarea capetelor ligamentelor de la 24 până la 2-3. Această tehnică a dat posibilitatea de a reduce mult numărul supurațiilor plăgilor

postoperatorii în urma transplantării aloextremităților articulare în regiunea articulației genunchiului. În 14 cazuri am efectuat restabilirea concomitentă a ligamentelor articulației genunchiului cu două xenotendoane, în 9 cazuri cu o singură panglică de lavsan. După intervenție, extremitățile erau imobilizate cu pansament gipsat pelvio-pedios până la 6 luni, ulterior se aplica o atelă. După un an de imobilizare, bolnavilor li se permitea efortul pe extremitatea operată. Dacă funcțiile articulației erau nesatisfăcătoare, se efectua recuperarea mișcărilor după Турнер sub anestezie generală.

Complicații grave după transplantarea aloextremităților articulare sunt necrozele marginale, supurația plăgii, dezgolirea transplantelor. Mai frecvent supurează țesuturile după transplantarea 1/3 proximale a tibiei. În aceste cazuri utilizăm plastia din țesuturile moi locale cu un lambou multistratificat dermosubcutaneo-fascio- muscular pe pedicul vascular.

La o bolnavă, căreia i s-a transplantat extremitatea distală a osului radial, după rezecarea segmentului respectiv în cazul osteoclastomului, s-a format o necroză marginală a pielii. După înlăturarea necrozei, a apărut un defect de 10 x 6,0 cm, în care se vedea alotransplantul. Defectul a fost acoperit reușit în două etape, utilizându-se țesuturile glandei mamare.

În trei cazuri am înlăturat alotransplantele infectate. Defectele au fost lichidate, lungind capătul rămas al osului tibial cu artrodeza articulației genunchiului. Unei bolnave, cu afectarea totală a osului humeral de displazie fibroasă, i-am transplantat un os conservat alohumeral. Această operație se deosebește de metoda lui S. T. Zațepin prin faptul că alotransplantul a fost ales mai scurt decât lungimea osului matern extirpat. Astfel, a fost evitat pericolul luxațiilor în ambele articulații.

Grupa a doua – 260 de bolnavi cu tumori maligne.

Pe primul loc, după frecvența afecțiunilor, se plasează sarcomul osteogenic, care constituie 59,6% din lotul total de bolnavi cu tumori maligne ale oaselor. Pe locul doi se află condrosarcomul (20,4 %). Se poate constata că tumorile maligne au afectat mai frecvent sexul masculin – 141 de bolnavi (54%).

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu tumori maligne ale oaselor tubulare după formele nozologice și gen

<i>Unitatea nozologică</i>	<i>Gen</i>		<i>Bolnavi</i>	
	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>Abs</i>	<i>%</i>
Sarcomul osteogenic	88	67	155	59,6
Sarcomul osteogenic juxtacortical	7	3	10	3,9
Osteoclastomul malignizat	6	6	12	4,6
Condrosarcomul	31	22	53	20,4
Angiosarcomul	1	5	6	2,3
Liposarcomul	-	4	4	1,5
Fibrosarcomul	6	7	13	5
Histiocitomul fibros malign	-	4	4	1,5
Sarcomul nediferențiat	2	1	3	1,2
În total	141	119	260	100

Tumorile maligne afectează mai frecvent copiii, adolescenții și persoanele de vârstă tânără. Cel mai mare număr de bolnavi este înregistrat la vârsta de la 11 până la 30 de ani. La această vârstă predomină sarcomul osteogenic, pe când condrosarcomul afectează persoanele care au depășit vârsta de 20 de ani.

Din numărul total de bolnavi, tratamentului chirurgical au fost supuși 198 de bolnavi (78%), cărora li s-au efectuat 207 operații. Volumul intervenției chirurgicale se determina, în toate cazurile, strict individual și depindea de structura morfologică a tumorii, de gradul de diferențiere, de localizarea și mărimea ei, de starea generală și vârsta bolnavilor.

Din 207 operații în 129 cazuri (62,32 %) am fost impuși să efectuăm amputații și dezarticulații. Aceste operații s-au efectuat în cazul localizării tumorilor, practic, în toate segmentele. La alegerea nivelului amputației ne-am orientat mai mult după schema Coley.

În cazul tumorilor maligne de dimensiuni neînsemnate, localizate în regiunea proximală a humerusului, care implică în proces articulația umărului și vasele magistrale, propunem amputația la nivelul colului scapulei. Această intervenție chirurgicală permite a păstra aproape normale contururile centurii scapulare și bolnavii sunt mai ușor protezați. Operația s-a efectuat la un bolnav cu o recidivă a sarcomului osteogenic parostal.

La pacienții cu tumori de dimensiuni mari ale acestei regiuni se efectuează amputația interscapulotoracică drept cea mai radicală operație.

În cazurile când în proces nu este implicat fascicolul vasculo-nervos, însă sunt implicate capsula articulației umărului și scapula, este rezonabil de efectuat rezecarea humero-scapulară. Ea constă în aceea că se înlătură porțiunea afectată a segmentului proximal al umărului în limitele țesuturilor osoase sănătoase împreună cu articulația umărului și scapula. Este evident că această operație este mai acceptabilă decât amputația interscapulotoracică, deoarece în acest caz se păstrează extremitatea, care funcționează în articulația cotului și radiocarpiană. Conform acestei metode, au fost operați 4 bolnavi. În trei cazuri defectele au fost restituite cu endoproteze metalice.

În cazul localizării tumorilor în regiunile proximale ale metaepifizei osului femural mai radicală se consideră amputația (exarticația) interilio-abdomenală. Această operație a fost efectuată la 3 bolnavi (1,45%). Operațiile sus-menționate au unele neajunsuri. Manipulările în timpul operațiilor în regiunea articulației sacro-iliace și simfizei pubiene sunt foarte traumatice. Uneori pot fi traumatizate uretra și vezica urinară. Defectul voluminos al inelului pelvian adesea este cauza formării herniilor postoperatorii mari, a căror lichidare, ulterior, este aproape imposibilă. Lipsa unei aripi a osului iliac îngreunează cu mult fixarea semicorsetei protezei și a îmbrăcăminte de corp. Lipsa unui os ischiatic îi incomodează considerabil pe bolnavi. Ei nu pot să stea liber în poziție verticală fără ajutorul unei mâini. Luând în considerare neajunsurile indicate mai sus, au fost elaborate două operații noi pentru localizarea respectivă: amputația interilio-pubo-sciatică și interilio-pubiană cu scheletarea oaselor bazinului. Ele sunt mai ablactice, mai economice, mai puțin traumatice și mai convenabile în privința recuperării, fiind însoțite de mai puține complicații în timpul operației și după operație.

La afecțiunile diafizei femurului, în 12 cazuri (5,79%) s-a efectuat exarticația după Farabef și în 4 cazuri după Raihman. Ținând cont de neajunsurile exarticațiilor menționate, utilizăm din 1979 o variantă nouă de exarticație cu scheletarea oaselor bazinului, după metoda lui A. M. Țurcan. Conform acestei metode au fost operați 9 bolnavi. Recidive și necroze marginale după această operație n-au apărut. Exarticația lărgită după metoda sus-menționată este mai radicală, mult mai ablactică, mai economică și mai puțin traumatică.

În cazul localizării tumorilor în regiunea gambei la început se dădea prioritate amputării periostoplastice a coapsei după metoda lui M. B. Волков. După această metodă au fost operați 4 bolnavi. Este știut că după rezecarea oaselor tubulare la un nivel sau altul, capetele oaselor amputate sunt cizelate cu pila, apoi supraosal, după ce sunt suturate țesuturile moi. Însă din canalul medular se elimină în țesuturile moi conținut medular, sânge și se formează hematoame, care deseori se infectează. Drept consecință, se majorează timpul aflării în staționar și cel al incapacității de muncă. În scopul profilaxiei acestor hematoame la amputațiile după metoda lui M.B.Волков canalul medular se închide cu periostul. Însă nu totdeauna reușește invaginarea periostului în canalul medular și aceasta duce la dezvoltarea osteofitelor la capătul osului rezecat.

Luând în considerare neajunsurile operației „M.B.Волков”, în scopul plombării perfecte a canalului medular și al profilaxiei hematoamelor, am elaborat o nouă metodă de amputație osteoplastică la nivelul diafizei oaselor. Pentru plombare au fost folosite falangele degetelor, oasele metatarsiene și metacarpiene ale membrului înlăturat. După această metodă au fost operați 21 bolnavi (8,07%).

Cu acest scop a fost modificată amputația Gritti-Albreht. Esența modificării după această metodă constă în următoarele: patela, spre deosebire de operația Gritti-Albreht, unde ea se aplică pe capătul rezecat al femurului, se eliberează complet de ligamentul propriu al patelei, se modelează și se introduce presat în canalul medular al femurului. Prin modificarea dată au fost operați 4 bolnavi cu tumori ale oaselor și 16 bolnavi cu tumori maligne ale pielii și țesuturilor moi.

Operația modificată este mai convenabilă decât amputarea după Gritti-Albreht pentru că aici nu

sunt utilizate materiale suplimentare pentru fixarea patelei de osul femural, nu se observă luxații ale patelei, bursite prepatelare și tenosinovite ale ligamentului propriu al patelei.

O dată cu utilizarea amputațiilor osteoplastice ale femurului timpul incapacității de muncă a bolnavilor se reduce cu 15 zile (în medie) în comparație cu amputația obișnuită a femurului. Modificarea amputației Gritti-Albreht reduce timpul incapacității de muncă, comparativ cu amputația Gritti-Albreht, în medie cu 8 zile.

În cazul amputării la nivelul gambei canalele osteomedulare ale ambelor oase ale gambei se plombează cu fragmente din osul fibular, care, mai întâi, se rezecă la nivelul osului tibial, iar ulterior cu 5-6 cm mai proximal. După această metodă au fost operați 5 bolnavi.

Alt material plastic de închidere a canalului osteomedular este periostul. Mai întâi, cu 6-8 cm mai jos de locul osteotomiei osului tibial se secționează circular periostul și se deplasează în direcție proximală. După osteotomia ambelor oase la nivelul necesar, se plasează în jos periostul în direcția distală de pe tibie și se îmbracă pe osul fibular, fixându-l cu catgut. După această metodă au fost operați 2 bolnavi cu condrosarcom.

În cazurile în care tumorile sunt localizate în regiunea distală a plantei piciorului cu afectarea oaselor, recomandăm de efectuat operația osteoplastică după metoda A. M. Țurcan, care este mai economică, mai puțin traumatică și mai acceptabilă sub aspectul reabilitării decât operația „N. I. Pirogov”. Ea salvează bolnavul de scurtarea extremității, de tenosinovita tendonului lui Ahil și de pseudo-articulația dintre calcaneu și osul tibial. O dată cu păstrarea ambelor maleole se creează condiții mai favorabile pentru fixarea încălțăminte ortopedice la gambă.

Din 207 operații, din cauza tumorilor maligne, s-au efectuat 78 (37,68%) de operații economice ale membrilor.

Rezecția marginală în cazul tumorilor maligne ale oaselor tubulare se efectuează rar, de multe ori greșit și în alte spitale.

Rezecția segmentară s-a efectuat la 58 de bolnavi (28,01%). În 7 cazuri defectul n-a fost substituit. Înlocuirea diafizei cu alotransplante s-a realizat în 25 de cazuri. Rezecție segmentară cu plastia alosemiarticulației s-a efectuat la 26 bolnavi, iar la 20 bolnavi defectul a fost restituit cu endoproteze metalice. Rezecția segmentară este indicată bolnavilor cu tumori maligne ale oaselor, la care procesul nu a ieșit din limitele osului sau componentul țesutului moale este mic, nu implică fascicolul vasculo-nervos. Această operație se efectuează numai la pacienții cu tumori ale oaselor tubulare, al căror grad de diferențiere este înalt sau mediu.

La un bolnav cu sarcom osteogenic al colului femural s-a efectuat extracția oaselor articulației coxofemorale cu prelucrarea termică a lor și reimplantarea la locul inițial. Această metodă este mai avantajoasă decât aloplastia prin aceea că, utilizând osul matern al bolnavului în calitate de material plastic, consolidarea fragmentelor are loc mult mai repede. Peste 4 luni după operație a apărut calosul osos periostal, în timp ce după înlocuire cu material aloplastic consolidarea survine peste 1 an și 8 luni – 2 ani. Prin urmare, timpul incapacității de muncă a bolnavilor se reduce aproape de 5 ori. O dată cu utilizarea oaselor proprii nu mai există pericolul declanșării incompatibilității tisulare, transmiterii hepatitei virale, sifilisului și a altor maladii infecțioase.

Ținând cont de faptul că sarcomul osteogenic poate să se răspândească pe canalul osteo-medular mult mai departe de zona de afecțiune radiologic vizibilă, de asemenea și să metastazeze din capătul distal în cel proximal, care în etapele inițiale este imposibil de descoperit radiologic, propunem tuturor bolnavilor termografia și scanarea oaselor atacate. În cazul acumulării considerabile a izotopului în 1/3 proximală a osului, sporirii temperaturii, care indică dezvoltarea unei metastaze a maladiei din extremitatea distală în cea proximală a osului propunem extirparea totală a osului afectat împreună cu ambele articulații și cu componentul țesutului moale adiacent și restituirea defectului cu endoproteze metalice. Aceste operații s-au efectuat la 4 bolnavi.

Ținem să menționăm că pacienților noștri li s-au efectuat investigații clinice, biochimice, radiologice, angiografice, tomografice, radionuclide, termografice, citologice și histologice. Materialul pentru examenul histologic se colecta preoperator cu ajutorul trepanului. La toți cei 832 de bolnavi diagnosticul a fost confirmat histologic.

Analiza rezultatelor apropiate și îndepărtate ale diverselor metode de tratament chirurgical al

tumorilor benigne și al afecțiunilor pseudotumorale ale oaselor tubulare ne-a permis depistarea complicațiilor legate de metodele respective.

După rezecția marginală am observat următoarele complicații:

1. Recidivele tumorii – la 5 bolnavi.
2. Fractura transplantului și a osului recipient la nivelul plastiei defectului – la o bolnavă.
3. Osteomielite în segmetul rămas al plastiei osoase – la un bolnav.

Recidive s-au depistat la un bolnav cu osteom, la un bolnav cu displazie fibroasă a colului și a zonei trohanteriene a femurului, la un bolnav cu displazie fibroasă a osului ulnar, la un bolnav cu chist osos anevrismal a 1/3 distale a osului fibular și la un bolnav – cu adamantinomul osului ulnar.

La operațiile secundare, unui bolnav i s-a efectuat rezecția segmentară a zonei proximale a osului femural cu transplantarea aloextremității articulare. Unui bolnav cu recidiva displaziei fibroase a osului ulnar i s-a efectuat rezecția segmentară cu restituirea defectului cu un alotransplant cortical, celorlalți li s-a efectuat rezecția marginală cu aloplastie. La toți bolnavii s-au obținut rezultate excelente în termeni de la 2 până la 28 de ani după operație.

Fractura posttraumatică a alotransplantului și a osului recipient la o bolnavă cu osteoclastom al condilului osului femural a avut loc peste un an și două luni.

Dintre complicațiile în urma transplantării aloextremităților articulare, evidențiem reacția incompatibilității tisulare a unei bolnave cu osteoclastom în 1/3 proximală a osului tibial, care s-a manifestat printr-o creștere rapidă a părului pe suprafața întregului corp peste o lună după operație. Aceasta a durat două luni. Lungimea părului pe mâini, corp și pe piciorul sănătos ajungea până la 5 cm. În luna a treia părul a început să cadă. Bolnava a urmat tratament antialergic o perioadă îndelungată de timp. Peste un an și 8 luni după operație calosul osos nu era, s-a început resorbția alotransplantului, din care cauză ultimul a fost extirpat.

În total, după operații au fost înregistrate complicații la 25 de bolnavi din cei 568 operați cu rezultate îndepărtate cunoscute, ceea ce constituie 4,4%.

Rezultate excelente anatomice și funcționale am obținut la toți bolnavii cu rezecții marginale și segmentare ale diafizei. De asemenea, rezultate bune anatomice și funcționale am obținut la bolnavii, cărora li s-a efectuat sinostoza intertibială. La acești bolnavi funcția extremității operate nu diferă de a celei sănătoase. În urma rezecției capetelor articulare și transplantării aloextremităților articulare, rezultate bune au fost obținute la 30 de bolnavi, satisfăcătoare – la 8 bolnavi, nesatisfăcătoare – la 4 bolnavi. Ținem să menționăm că în regiunea articulației genunchiului rezultatele funcționale sunt mai bune la bolnavii cu transplantarea segmentului distal al osului femural. Volumul mișcărilor la acești bolnavi este în limitele 70°-100°. Unghiul de flexie a genunchiului la bolnavii cu transplantarea capătului proximal al osului tibial este în limitele de 95°-125°.

Cele mai nesatisfăcătoare s-au dovedit a fi mișcările în articulația umărului în urma substituirii aloplastice a segmentului proximal al osului humeral. Rezultate nesatisfăcătoare anatomice și funcționale au fost obținute la 4 bolnavi. La un bolnav cu anchiloză în articulația coxofemurală – după transplantarea capătului proximal al osului femural, la 2 bolnavi – după extirparea extremității articulare a 1/3 proximale a osului tibial, cărora apoi li s-a efectuat lungirea osului și anchiloza în articulația genunchiului – și la o bolnavă cu incompatibilitate tisulară, căreia, la fel, i s-a extirpat extremitatea articulară.

În cazul tumorilor maligne am depistat următoarele complicații:

1. Recidivele după rezecții segmentare ale oaselor – la 2 bolnavi cu sarcom osteogenic, la un bolnav cu condrosarcom cu diferențiere joasă și la un bolnav cu osteoclastom malignizat de dimensiuni mari.

2. Recidivele după amputații la 2 bolnavi cu sarcom osteogenic cu fractură patologică și la un bolnav cu fibrosarcom.

Acestor bolnavi li s-au efectuat exarticulații largite ale extremităților.

3. Supurația plăgilor după transplantarea aloextremităților articulare la 4 pacienți în 1/3 proximală a osului tibial și la un pacient în 1/3 proximală a osului humeral.

4. Supurația plăgilor după amputația membrelor prin metodele mai multor autori la 12 pacienți.

5. Eliminări îndelungate din plagă la 18 pacienți.

Din 260 de bolnavi cu tumori maligne ale oaselor tubulare, rezultatele îndepărtate au fost studiate la 254 de bolnavi (98%) (tab. 3). Rezultate necunoscute sunt la 6 pacienți (2%). După operație acești bolnavi au plecat peste hotarele republicii.

Tabelul 3

Caracteristica rezultatelor îndepărtate ale bolnavilor cu tumori maligne ale oaselor tubulare în funcție de tipul afectării

Tipul nozologic	Bolnavi, în total	%	Sânt în viață după operație în termen de până la					
			1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	5 ani +
Sarcomul osteogenic	149	57,87	3	3	4	3	2	4
Sarcomul osteogenic juxtacortical	10	3,94	-	2	-	1	1	2
Osteoclastomul malignizat	12	4,72	-	1	1	-	1	6
Condrosarcomul	53	20,87	3	5	-	3	1	11
Angiosarcomul	6	2,36	-	-	1	-	-	2
Liposarcomul	4	1,56	-	-	-	-	-	4
Fibrosarcomul	13	5,12	-	2	1	-	1	1
Histiocitomul fibros malign	4	1,57	-	-	-	-	-	4
Sarcomul nediferențiat	3	1,18	-	-	-	-	2	1
Total	254		6	13	7	7	7	35
%		100	2,36	5,12	2,75	2,75	2,75	13,78

Supraviețuirea după operație a bolnavilor cu tumori maligne ale oaselor tubulare este prezentată în tab. 3. Din acest tabel se vede că cea mai lungă durată a vieții o au pacienții cu liposarcom, histiocitom fibros malign și sarcom nediferențiat. Din această grupă trăiesc toți pacienții operați. Apoi urmează pacienții cu condrosarcom, după care vin pacienții cu osteoclastom malignizat. Cea mai nefavorabilă prognoză este la pacienții cu sarcom osteogenic.

Tabelul 4

Indicii mortalității

Tipul nozologic al tumorii	Au decedat în termen după					
	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani	Mai mult 5 ani
Sarcomul osteogenic	71	26	13	2	6	12
Sarcomul osteogenic juxtacortical	2	1	-	1	-	1
Osteoclastomul malignizat	1	-	1	-	-	1
Condrosarcomul	9	10	5	2	-	4
Angiosarcomul	-	-	1	-	1	1
Liposarcomul	-	-	-	-	-	-
Fibrosarcomul	5	-	-	1	-	2
Histiocitomul fibros malign	-	-	-	-	-	-
Sarcomul nediferențiat	-	-	-	-	-	-
Total	88	37	20	6	7	21
%	34,65	14,57	7,87	2,36	2,75	8,27

Concluzii

1. Alegerea metodei de tratament și a volumului intervenției chirurgicale în cazul tumorilor și afecțiunilor pseudotumorale ale oaselor tubulare depinde de structura morfologică a tumorii, de gradul de diferențiere, de dimensiunile ei, de localizare, de implicarea în proces a fascicolului vasculo-nervos, de vârsta bolnavului și de patologia concomitentă. Fiecare distrucție a oaselor cu cel mai mic suspect oncologic necesită verificarea morfologică.

2. După amputațiile la nivelul diafizei oaselor tubulare lungi cu scopul opririi hemoragiei din canalul medular și al profilaxiei hematoamelor, supurațiilor, este necesar a plomba partea rezecată a osului, folosind pentru aceasta falangele degetelor, oasele metatarsiene și metacarpene. Bontul se lungește cu 3 cm., ceea ce este mai avantajos în privința protezării.

3. În scopul închiderii canalului medular al ambelor oase, când se efectuează amputații la nivelul gambei ori antebrățului, mai convenabilă este amputația periostoplastică îmbrăcând săculețul periostal de pe tibie pe fibulă ori de pe osul radial pe lună.

4. În cazul tumorilor maligne localizate în porțiunea proximală a osului humeral, cu implicarea în proces a fascicolului vasculo-nervos, a capsulei articulației humerale, când în proces nu este implicată scapula cu țesuturile moi adiacente, mai convenabilă este amputația la nivelul colului scapular. Această operație este mai economă, permite să păstrăm apoape în întregime conturile centurii scapulare, bolnavii sunt protejați mai ușor și proteza se fixează mai bine de corp decât după amputația interscapulotoracică.

5. În cazul rezecției segmentare a capătului distal al osului fibular, pentru evitarea traumatizării ramurilor nervului peroneal și a țesuturilor moi de către capătul rezecat, este necesară alosinostoza între ambele oase ale gambei.

6. Luând în considerare dificultățile întâlnite la înlăturarea tumorilor mari ale oaselor gambei, care cresc posterior în regiunea fosei poplitee, când prin accesul liniar este imposibilă mobilizarea tumorii din toate părțile, a fascicolului vasculo-nervos, este mai adecvată folosirea acceselor sub formă de spatulă și cupă. Acestea permit manipularea liberă în plagă și înlăturarea mai ablastică a tumorii.

7. După transplantarea aloextremităților articulare în regiunea articulației genunchiului pentru plastia concomitentă a ligamentelor cruciforme și colaterale, considerăm că este mai rațional a restitui toate cele patru ligamente cu o singură panglică de lavsan sau de capron. Metoda este simplă în aplicare. Materialul este rezistent. Se micșorează numărul ligaturilor de mătăasă de la 24 până la 2-3, ceea ce diminuează considerabil pericolul de apariție a supurațiilor plăgilor postoperatorii, a fistulelor.

8. La pacienții cu tumori benigne și afecțiuni pseudotumorale în colul osului femural este necesar a efectua rezecția tunelară cu autoaloplastia defectului. Această rezecție este extraarticulară și permite să întărim considerabil regiunea dată după operație și să micșorăm durata incapacității de muncă cu 1,5 luni, fără pericolul deplasării alogrefoanelor.

9. Operațiile economice sunt indicate bolnavilor cu sarcom osteogenic, condrosarcom de un grad înalt și mediu de diferențiere, fibrosarcom, osteoclastom malign, liposarcom, la care procesul n-a ieșit din limitele osului sau există un component moale neînsemnat, fără implicarea în proces a fasciculelor vasculo-nervoase, care ne permit în timpul operațiilor să ne îndepărtăm suficient de tumoare în limitele țesuturilor sănătoase.

Bibliografie selectivă

1. Atanasean E.A., Wold L.E., Amadio P.C., *Giant cell tumors of the hand* Journal of Hand Surgery – American Volume. 22(1):91-8, 1997.

2. Erdin D., Wugmann W., *Lungenmetastate eines gutartigen Reiszelltumors des Skeletts 27 Jahre nach Resektion eines Tumorrezidivs* // Pathologie. 17(3):219 – 21, 1996.

3. Franceschina M. I., Hanchin R. C., Irving R. B., *Low – grade central osteosarcoma resembling fibrous dysplasia. A report of two case* // American Journal of Orthopedics. 26(6): 432-40, 1997.

4. Ortis-Cruz E.J., Quinn R.H., Fanburg J.C., et. al., *Late development of a malignant fibrous histiocytoma at the side of a giant cell tumor* // Clinical Orthopaedics & Related Research. (318):199-204, 1995.

5. O Connor M. I., Sim F.H., Chao E.Y., *Limb salvage for neoplasm of the shoulder girdle. Intermediate reconstructive and functional results* //Journal of bone & Joint Surgery – American Volume. 78(12) 1872-88, 1996.
6. Smith N.C. et. al., *Bizzare parosteal osteochondromatous proliferatoin: a review of seven cases* // New Zeland Journal of Surgery. 66(10):694-7, 1996.
7. Yip K.M., Leung P.C., Kumta S.M., *Giant cell tumor of bone* //Related Research. (323):60-4,1996.
8. Н.Н.Трапезников, А.М.Цуркан, *Сберегательные и сберегательно восстановительные операции при опухолях костей*, Кишинэу, *Штиинца*, 1989, 197 р.

Rezumat

Tratamentul chirurgical al tumorilor oaselor este o problemă foarte complicată. Intervențiile chirurgicale sunt masive și foarte des schilodante și, în majoritatea cazurilor, duc la invaliditate și la pierderea capacității de muncă.

O dată cu dezvoltarea osteooncologiei și a metodelor de conservare a oaselor s-a lărgit și radicalismul intervențiilor chirurgicale. Însă, cu toate succesele în acest domeniu, se întâlnesc încă multe dificultăți. Încă nu sunt elaborate accesesele și metodele de intervenție concrete pentru toate segmentele scheletului. Defectele mari cosmetice, dificultățile care apar la protezarea extremităților înlăturate, complicațiile în timpul operațiilor și în perioada postoperatorie, nivelul înalt de invaliditate, demonstrează că unele variante de operații existente nu satisfac doleanțele pacienților și ale medicilor. De aceea chirurgii oncologi sunt mereu în căutarea unor metode noi de tratament mai economice și mai recuperatoare.

Summary

The surgical treatment of bones tumors is a very various and complicated problem. The surgeries are massive and often lead to mutilation and in the majority of cases result in invalidity and disability.

Together with the development of osteoncology and the methods of bones conservation the radicalism of surgeries has also widened. Regardless all the successes, there are still many difficulties in this field. There are not yet elaborated the accesses and the methods of concrete surgeries for all the segments of the skeleton.

Big cosmetic infirmities, the difficulties which appear during the prothesis of removed extremities, the complications during the surgeries and post-surgery period, high level of invalidity prove, that some existent variants of surgeries don't satisfy patients and surgeons requests. That is why, oncological surgeons are always looking for new treatment methods, more economical and more recoverable.

POSSIBILITĂȚI ACTUALE DE AMELIORARE A REZULTATELOR TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA BOLNAVII ONCOLOGICI

Victor Eftodii, dr. h. în medicină, **Gheorghe Țibîrnă**, prof.univ.,
membru corespondent, **Dumitru Sofroni**, dr. h. în medicină, prof.univ.,
Svetlana Sviridova, **Diana Eftodii**, Institutul Oncologic din Moldova

Metoda principală de tratament al neoformațiunilor maligne rămâne ablarea chirurgicală a tumorii. Însă, deși tehnicile moderne de intervenție sunt frapante, frecvența complicațiilor postoperatorii la bolnavii purtători de cancer rămâne la cote înalte și denotă doar mici tendințe de scădere. La acestea contribuie și numărul impunător de operații cu circumstanțe agravante, ce scad potențialul funcțional al organismului și majorează riscul operator.

Eficiența măsurilor de prevenție și tratament al complicațiilor postoperatorii se poate obține doar când sunt elucidate cauzele și mecanismele lor producătoare.

În concepția modernă tulburările homeostatice și complicațiile postoperatorii sunt definite, în fond, de alterările microcirculatorii, din care rezultă tulburările metabolice, prin hipoxie intracelulară și hipoergism. Este cazul ca formula de corecție a homeostazei oxigenice să includă tratamente patogenic justificate – oxigenarea hiperbarică, antioxidante și iradiere cu laser de energie slabă, fiind cunoscută angajarea acestora în evoluția proceselor bioenergetice, dezintoxicante și biosintetice, în mobilizarea forțelor adaptive ale organismului.

Scopul cercetărilor constă în studierea indicilor metabolici esențiali, pentru ca operând cu tehnologii performante și moderne de corecție a homeostazei intracelulare – oxigenarea hiperbarică, laserul de energie joasă și antioxidantele – să se elaboreze și perfecționeze formulele terapeutice, menite să amelioreze rezultatele tratamentului chirurgical al bolnavilor oncologici.

Studiul s-a întemeiat pe rezultatele de investigații clinice și de laborator asupra a 1054 de bolnavi oncologici, supuși tratamentelor chirurgicale în secțiile specializate ale Institutului Oncologic din Moldova și la Centrul Oncologic al A.Ș.M. din Rusia. Pacienții au fost distribuiți în două loturi. În lotul I (de cercetare) au fost incluși 573 de bolnavi cu tumori de cap și gât, cancer pulmonar, cancer esofagian și gastric. Lotul martor a fost compus din 481 de pacienți, comparabili cu lotul principal după structura de vârstă, sex, volumul intervențiilor executate, gradul de extensie a procesului canceros și după bolile asociate. În pregătirile preoperatorii și îngrijirile postoperatorii în lotul de bază concomitent cu terapia tradițională s-a utilizat laser heliu-neonic, preparate antioxidante (alfa-tocoferol, aevit, acid ascorbic) și oxigenare hiperbarică.

Pentru aprecierea particularităților homeostazei la bolnavii oncologici s-au analizat indicii inițiali și în dinamică ai respirației externe, hipoxiei tisulare, peroxidării lipidice și stării sistemului redox, endotoxicozei, sistemului hemostatic, streshormonii și statutul imun.

Drept rezultat al investigațiilor de laborator, s-a apreciat o creștere a 2,3-difosfogliceratului eritrocitar ($4,3 \pm 0,1$ și, respectiv, $3,5 \pm 0,1$ mmol/l), fapt ce accentuează afinitatea hemoglobinei față de oxigen și se poate explica ca fiind o reacție compensatorie la hipoxia cronică a țesuturilor. Concentrația moleculelor cu masă medie din sânge era crescută de 1,5 ori și indica, de fapt, o stare de intoxicație endogenă.

Analiza indicilor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant relevă ritmul supraindens al proceselor de peroxidare lipidică pe fond de neoplazii maligne, evidențiat de hiperconcentrația produsului final de oxidare peroxidică a lipidelor – dialdehida maalonice toxică ($28 \pm 0,5$ și $23,0 \pm 0,5$ mmol/l) – și de activizarea superoxidismutazei de la 50 până la 73,4% efect inhibant.

Astfel, în urma investigațiilor s-a constatat că bolnavii oncologici prezintă modificări ale proceselor redox, peroxidării lipidice, în sistemul antioxidant și, ca rezultat, hipoxie tisulară cronică.

În sistemul de hemostază și microcirculație se dezvoltă procese de hipercoagulare, acestea fiind agravate de hipoxie. Hiperactivitatea coagulativă a sângelui la pacienții cu procese tumorale este definită în mod major de hiperfibrinogenemie (concentrația de fibrinogen depășește de 1,5 ori indicele martorilor) și prin disfuncționarea trombocitelor. Se instalează o stare de endotoxicoză cu creșterea numărului de molecule cu masă medie. Toate aceste tulburări în ansamblu duc la scăderea esențială a mecanismelor protectiv-adapționale ale organismului și la majorarea riscurilor complicațiilor postoperatorii, în special în cazurile de cancer cu patologii asociate.

Cercetările au permis fundamentarea unor principii de corecție a hipoxiei tisulare cronice și de combatere a stresului chirurgical, au servit la elaborarea unor măsuri de terapie antioxidantă, oxigenare hiperbarică și iradiere cu lasere de energii minore.

Deteriorările grave în procesele vitale de bază ale macroorganismului agresat de cancer au impus necesitatea aplicării unor măsuri complexe de corecție statutară atât până la tratamentul chirurgical, cât și în perioada imediat postoperatorie.

Tratamentele cu antioxidante, iradierea laser și oxigenarea hiperbarică au provocat reducerea endotoxicozei, dovadă fiind micșorarea concentrației de molecule cu masă medie de la $0,384 \pm 0,031$ până la $0,315 \pm 0,023$ un. conv. A scăzut și concentrația de hormoni stresori: hormonul somatotrop – de la $3,2 \pm 0,2$ la $2,24 \pm 0,24$ mcmol/l, cortizolul – de la 530 ± 20 la 463 ± 20 mmol/l și adrenocorticotropina – de la $112 \pm 5,1$ la $84,6 \pm 5,9$ pg/ml.

Concentrația hormonilor stresori creștea în primele 24 ore postoperatorii față de indicii postco-

reacționali, confirmând efectul agresiv al traumatismului operator, dar și necesitatea continuării terapiei imunodepresante în termene postoperatorii precoce.

În funcție de specificul operațiilor executate și evoluțiile postoperatorii precoce în diferite localizări ale procesului neoplazic, cercetările s-au realizat în grupe respective de bolnavi, comparabile cu cele martori după vârstă, sex și volumul intervențiilor operatorii.

După operațiile în tumori de cap și gât, complicațiile s-au redus semnificativ – de la $24,4 \pm 3,8$ la $13,5 \pm 3,0\%$ prin descreșterea pneumoniilor și necrozelor lambourilor cutanate. S-a făcut remarcă tendința de reducere a deceselor postoperatorii de la $2,4 \pm 1,3$ la $1,6 \pm 1,1\%$ prin regresul riscurilor tromboembolice.

Analizând dinamica rezultatelor imediate în tratament chirurgical pentru tumorile de plămân în confruntare cu lotul de martori, am evidențiat reducerea importantă a complicațiilor precoce – de la $26,9 \pm 3,5\%$ până la $13,4 \pm 2,3\%$, ameliorare datorată triplei reduceri a pneumoniilor, supurațiilor de plagă și accidentelor tromboembolice.

După intervențiile în cancerul esofagian, complicațiile s-au redus de la $51,1 \pm 7,2\%$ la $32,9 \pm 5,4\%$ prin scăderea de 1,5 ori a pneumoniilor postoperatorii, inflamațiilor supurative și accidentelor tromboembolice. Frecvența complicațiilor postoperatorii la bolnavii cu tumori gastrice s-a micșorat de la $18,4 \pm 3,2\%$ la $12,0 \pm 2,6\%$, mai ales pentru că au cedat ca frecvență pneumoniile, supurațiile de plagă operatorie și accidente de trombembolie a arterei pulmonare, letalitatea postoperatorie scăzând prin acestea de la $2,0 \pm 1,1\%$ la $1,3 \pm 1,0\%$.

Frecvența complicațiilor postoperatorii, analizată în ansamblu la toate grupele de pacienți, s-a diminuat semnificativ de la $26,0 \pm 2,0$ în lotul de control la $15,5 \pm 1,5\%$ în lotul de bază, grație profilaxiei mai sigure a pneumoniilor, supurațiilor, necrozelor plăgilor postoperatorii, a trombemboliilor arterio-pulmonare și insuficienței reno-hepatice. Letalitatea postoperatorie s-a redus de la $3,3 \pm 0,8$ la martori până la $2,1 \pm 0,6\%$ în lotul de bază, prin minimalizarea trombemboliilor arteriopulmonare, pneumoniilor și insuficienței reno-hepatice.

La analiza mai detaliată a dinamicului rezultatelor imediate în funcție de originea complicațiilor instalate s-a remarcat că mai importantă a fost reducerea complicațiilor de gen „terapeutic” – de la $21,8 \pm 1,9$ la $12,2 \pm 1,4\%$, frecvența complicațiilor „chirurgicale” rămânând, practic, la același nivel cu tendințe abia sesizabile de regres: de la $4,2 \pm 0,9\%$ la $3,3 \pm 0,7\%$.

Astfel, ameliorarea rezultatelor imediate în tratamentul chirurgical al bolnavilor de cancer pe fundalul noii formule de terapie intensivă este argumentată prin reducerea complicațiilor enumerate, datorită adaptării adecvate a statutului homeostatic, redresării microcirculației, proprietăților reologice ale sângelui, diminuării gradului de endotoxicoză și a altor indicatori afectați. Aceste ameliorări clinice imediate după tratamentele chirurgicale ale bolnavilor de cancer, supuși pre- și postoperator unui complex de tratamente active, inclusiv oxigenare hiperbarică, laser-iradiere de energie minoră și preparate antioxidante, sunt un argument în favoarea aplicării acestor metode de terapie intensivă și în rațiunea unor căutări continue în această direcție.

Bibliografie selectivă

1. Fingar V.H., Wieman Doak K.W., *Role of thromboxane and prostacyclin release on photodynamic therapy – induced tumor destruction*, în „Cancer Res.”, vol.50, nr.9, 1990, p.2599-2603.

2. P.Ionescu, V.Vasilii, N.Grigore, *Modul experimental pentru studiul acțiunii terapeutice a radioterapiei emise de laserul cu He-Ne în tratamentul arsurilor clinice*, în „Conf. Națională. Laserii și medicina. Realizări și perspective”, București, 1991, p. 29-31.

3. В. Г. Ананченко, О. Ю. Алисова, С. В. Кузнецов, *Влияние внутрисосудистого лазерного облучения крови на активность энергетических ферментов лимфоцитов у больных с ишемической болезнью сердца*, în „Низкоинтенсивные лазеры в медицине”, Часть 2.- Обнинск, 1991, p.8-9.

4. В.П.Вапняр, *Влияние системного действия опухоли, лучевой терапии и хирургического стресса на гуморальный гомеостаз*, Дис....докт. мед. Наук, Обнинск, 1993, p.299.

5. В.Ефтодий, Г.Цыбырнэ, С.Свиридова, В.Кожокаръ, *Современные возможности улучшения непосредственных результатов хирургического лечения онкологических больных*, în

„VI всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов”, 7-10 октябрия 1998. Тезисы докладов и сообщений, М., p.110.

6. А.М. Панин, *Обоснование применения предоперационного курса ГБО при лечении больных с деформациями челюстных костей*, Дис...докт. мед. Наук, М., 1994, p.137.

Rezumat

Studiul este consacrat problemei actuale de micșorare a frecvenței complicațiilor postoperatorii și ameliorării rezultatelor precoce ale tratamentului chirurgical la bolnavii oncologici din contul diminuării riscului dezvoltării și reducerii frecvenței complicațiilor postoperatorii.

S-a constatat că la pacienții oncologici sunt prezente schimbări ale proceselor de oxigenare și reducere, oxidării peroxidice a lipidelor și sistemului antioxidativ concomitent cu hipoxia tisulară cronică, dereglări ale sistemului de hemostază și microcirculație cu dezvoltarea proceselor de hipercoagulare, care corelează cu creșterea hipoxiei.

Rezultatele obținute argumentează principiile de corecție a stresului chirurgical prin terapie antioxidantă, oxigenare hiperbarică și laser helium-neon de intensitate joasă care posedă efecte antihipoxice, de corecție a sistemului imun, de dezintoxicare și antistresorice.

Schemele de terapie intensivă argumentate patogenetic permit ameliorarea rezultatelor precoce ale tratamentului chirurgical al celui mai grav contingent al bolnavilor oncologici și lărgirea indicațiilor către intervențiile chirurgicale la bolnavii cu risc înalt de dezvoltare a complicațiilor postoperatorii.

Summary

The study is devoted to the actual problem of improvement of the direct results in surgical treatment at the oncology patients in order to decrease the risk of development and reduce the frequency of early postoperative complications.

It has been established that the following processes have changed at the oncology patients: the oxygenation and reduction processes, the peroxide oxidation of lipid system, accompanied by chronic tissue hypoxia.

The received results prove the importance of the correction of surgical stress using the antioxidant therapy, hyperbaric oxygenation and low-powered He-Ne laser irradiation, which have antihypoxic, immunocorrecting, desintoxication and antistress effect.

The pathogenetically motivated schemes of intensive therapy help to improve the direct results of surgical treatment of oncology patients and to widen the indications to surgery in the group of patients with high risk of postoperative complications.

CARACTERISTICA RECEPTORILOR HORMONILOR STEROIZI ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE

Nadejda Godoroja, dr. h. în medicină, prof.univ., **Anatol Cernâi**, dr. h. în medicină, prof. univ., **Natalia Doicov**, dr. în medicină, **Larisa Sofroni**, dr. în medicină, **Alexandru Cotruță**, **Elena Gorincioi**, Institutul Oncologic din Moldova

Incidența în cancerul glandei mamare (CGM) în republica noastră crește cu ritmuri mai mari decât în alte țări, deși creșterea incidenței este un fenomen global.

CGM ca și alte tumori hormonodependente se deosebesc de celelalte prin prezența proteinelor specifice în membrana sau/și nucleul celulei, care au capacitatea de a fixa hormonii corespunzători – Es, Pg ș.a.; aceste proteine specifice au denumirea de receptori ai hormonilor corespunzători. Tratamentul CGM, practic, în toate cazurile, inclusiv în procesele precoce, este complex și include, în afară de polichimioterapie, radioterapie, intervenție chirurgicală, și componentul hormonal. Blocând receptorii hormonal, influențăm ritmul de progresie a tumorii, și anume îl micșorăm; gradul efectu-

lui curativ (până la diminuarea acestui proces) depinde de cantitatea receptorilor corespunzători, de aceea expresia receptorilor hormonal, în primul rând a ReEs și RePg, are o însemnătate primordială în elaborarea planului tratamentului. Din această cauză individualizarea tratamentului hormonal pentru fiecare bolnavă de CGM este bazată pe rezultatul aprecierii ReEs și RePg. Durata tratamentului hormonal cu antiestrogene (Tamoxifen, Zitozonium, Nolvadex, Levadex, Fariston) sau progestine este cea mai îndelungată – 3-5 ani. În afară de aceasta, în timpul tratamentului pot apărea complicații (tromboze, cardiopatii etc.), de aceea indicațiile pentru tratamentul hormonal trebuie să fie strict argumentate în baza expresiei ReEs și RePg.

Investigațiile efectuate în Republica Moldova în deceniile precedente au stabilit unele particularități clinico-morfopatologice ale CGM. Determinarea ReEs și RePg până în prezent nu a fost efectuată. Scopul acestei lucrări este studiul expresiei ReEs și RePg în țesutul tumoral la bolnavele de CGM.

Material și metode. Au fost determinați ReEs în țesutul tumoral la 140 de bolnave de CGM, a căror vârstă era de la 69 ani, din care 95 bolnave de CGM unilateral, 41 de CPMM și 4 bolnave de CPMS al glandelor mamare. Au fost stabiliți, de asemenea, RePg la 138 bolnave, din care 91 de CGM unilateral, 41 de CPMMGM și 4 bolnave de cancer primar multiplu sincron al glandelor mamare (CPMSGM). Din 95 de bolnave de CGM unilateral, la 35 intervenția chirurgicală a fost prima metodă de tratament, iar 60 de bolnave au fost operate după tratamentul preoperator – gamaterapie sau/și polichimioterapie.

Determinarea ReEs și RePg s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică (ELISA) cu kiturile firmei DACO International. S-a comparat gradul de manifestare a ReEs și RePg în țesutul tumoral la bolnavele de CGM unilateral și în țesutul tumoral al tumorii metacrone la bolnavele de CPMMGM. A fost analizat și gradul de manifestare a ReEs și Pg în funcție de vârsta bolnavelor și de tratamentul preoperator. Aprecierea semnificației diferențelor valorilor medii s-a efectuat prin metoda T-Student.

Rezultate și discuții. Analiza rezultatelor obținute a permis să stabilim că la 42,1% bolnave de CGM unilateral țesutul tumoral n-a conținut ReEs. Grad divers de expresie a ReEs în țesutul tumoral a fost stabilit la 57,9% bolnave din acest grup: expresie slabă (+) a fost înregistrată la 21,1%, expresie medie (++) la 23,2% și expresie pronunțată (+++) numai la 13,7% bolnave. Prin urmare, s-a stabilit frecvența înaltă de tumori care nu conțin ReEs, comparativ cu datele altor autori, conform cărora frecvența tumorilor cu ReEs nu depășește 16,3%-22,8%.

Și mai înaltă este frecvența tumorilor cu expresia negativă a RePg – 56,0%; grad divers de expresie a RePg s-a depistat numai la 44% bolnave: expresie slabă (+) la 18,3%, expresie medie (++) la 17,2% și expresie pronunțată (+++) numai la 8,6% bolnave. Aceste date, de asemenea, diferă de cele din literatura de specialitate, conform cărora frecvența tumorilor cu RePg negative nu depășește 28,4-37,9%.

Conform datelor din literatură, frecvența tumorilor cu expresia ReEs medie și pronunțată este atât de caracteristică pentru vârsta premenopauzală și menopauzală, încât se consideră posibilă indicarea preparatelor antiestrogene drept componentul hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM, practic, la toate bolnavele după 49 de ani (în condițiile când determinarea ReEs nu se efectuează). Însă analiza gradului de expresie a ReEs în funcție de vârsta bolnavelor a permis să stabilim că diferență veridică de tumori ReEs negative în diverse intervale de vârstă nu există până la 35 de ani – la 50,0%, la 36 – 49 de ani – la 35,7% și la bolnavele după 49 de ani – la 45,7% cazuri. Prin urmare, în lipsa determinării ReEs în țesutul tumoral, practic, la fiecare a doua bolnavă de CGM în vârstă peste 49 de ani, indicarea preparatelor antiestrogene nu este argumentată. Această indicare neargumentată nu mărește doar costul tratamentului, ci, ținând cont de faptul, că antiestrogenii au și acțiuni precare asupra organismului, stabilirea expresiei ReEs drept criteriu pentru indicarea antiestrogenilor este obligatorie.

Și mai înaltă este frecvența tumorilor cu RePg negativi la bolnavele cu vârsta mai mare de 49 de ani – 55,9%, deși se consideră că indicarea progestinelor la această vârstă poate fi limitată numai de patologia hepatică concomitentă. Luând în considerare faptul că lipsa ReEs și RePg în țesutul tumoral caracterizează diferențierea joasă a tumorii, datele obținute corespund cu frecvența înaltă a tumori-

lor de diferențiere joasă la bolnavele de CGM în țara noastră. Însă din cauza că, practic, două treimi din numărul bolnavelor au primit tratament preoperator – GT sau/și PCT, în urma cărora la 25,0% schimbările degenerative în tumoră corespundeau patomorfozei de gradul III, nu am avut posibilitate de a stabili caracteristica expresiei ReEs și RePg în tumorile de diferite tipuri morfologice. Deși datele din literatură confirmă că tratamentul specific preoperator diminuează expresia receptorilor hormonilor steroizi în țesutul tumoral, datele obținute de noi nu confirmă acest fapt: frecvența tumorilor ReEs negative și ReEs pozitive la bolnavele care nu au primit tratament preoperator, respectiv, 40% și 60%, și la cele, care au fost supuse tratamentului preoperator, corespunzător, 43,3% și 56,7%, practic, este identică. S-a stabilit însă tendința de mărire a frecvenței tumorilor RePg negative la bolnavele care au primit tratament specific preoperator față de bolnavele la care prima etapă a tratamentului a fost tratamentul chirurgical, respectiv, la 59,3% și 50% cazuri ($P < 0,05$).

Analiza expresiei ReEs în țesutul tumoral al tumorii metacrone la bolnavele de CPMMGM a permis a stabili că frecvența tumorilor ReEs negative în tumora metacronă este, practic, de două ori mai mică decât în primele cancere – la bolnavele de CGM unilateral, respectiv, 24,4% și 42,1% ($P < 0,05$) –, iar frecvența expresiei pronunțate ReEs (++++) – de două ori mai înaltă, respectiv, la 13,7% și 29,2%. Această diferență de frecvență este mai puțin pronunțată în expresia RePg, deși în tumorile metacrone la bolnavele de CPMMGM este mai mică frecvența tumorilor cu RePg negative, corespunzător, 41,5% și 56,0%, iar frecvența expresiei moderate a RePg, practic, de două ori mai înaltă decât în cancerul unilateral, respectiv 31,7% și 17,2%.

Faptul că tratamentul specific preoperator nu contribuie veridic la schimbarea expresiei ReEs și RePg în cancerele unilaterale ale GM și, totodată, la distanță de minimum doi ani în tumorile metacrone expresia acestora este veridic mai mare, vorbește despre aceea că tratamentul cimitoterapic și hormonal al tratamentului CGM contribuie la mărirea diferențierii țesutului tumoral în a doua tumoră. Prin urmare, investigațiile efectuate au permis a stabili unele particularități ale expresiei receptorilor hormonilor steroizi în țesutul tumoral la bolnavele de CGM din populația feminină a țării noastre, precum și particularitățile evoluției nemijlocite și la distanță a expresiei acestor receptori sub acțiunea tratamentului specific anticanceros.

Concluzii

1. Frecvența înaltă a tumorilor cu ReEs și RePg negativi este o particularitate a bolnavelor de CGM din republică.

2. În vârsta premenopauzală și în menopauză, practic, la fiecare a doua bolnavă de CGM tumorile sunt ReEs negative, ceea ce limitează posibilitatea tratamentului hormonal cu antiestrogeni, totodată, dictează necesitatea indicării antiestrogenilor numai în baza determinării expresiei ReEs.

3. Tratamentul preoperator – GT sau/și PCT – nu diminuează esențial expresia ReEs și RePg în țesutul tumoral, comparativ cu bolnavele fără tratament specific preoperator.

4. Scăderea frecvenței tumorilor cu ReEs negative în țesutul tumorilor metacrone la bolnavele de CPMMGM, comparativ cu acest indice la bolnavele de CGM unilateral posibil, este rezultatul aplicării hormonoterapiei drept component al tratamentului complex al primei tumori.

Rezumat

Studiul ReEs și RePg în țesutul tumoral la 140 paciente cu CGM, din care 41 cu cancer primar multiplu metacron al glandelor mamare (CPMMGM), a stabilit o frecvență înaltă a tumorilor ReEs și RePs negative, ce reprezintă o particularitate a bolnavelor de CGM din Republica Moldova. Tumori ReEs și RePg la vârsta menopauzală sunt prezente, practic, la fiecare a doua pacientă, ceea ce limitează posibilitatea tratamentului cu antiestrogeni și progestine. Posibil că majorarea tumorilor ReEs și RePg pozitive în cancerele metacrone este rezultatul tratamentului cimitoterapic și hormonal al primului cancer.

Summary

The study of ReEs and RePg in the tumor tissue of 140 patients with breast cancer, among which 41 patients with primary multiple metacron breast cancer, had established a high frequency of tumors with ReEs and RePg negative, that is characteristic for the patients with breast cancer in

the Republic of Moldova. During the menopause the tumors ReEs and RePg negative are present practically at each second patient, which limits the possibility of treatment with ant estrogens and progestines. The majority of tumors ReEs and RePg positive in metacron cancer is possible the result of chemotherapy and hormonotherapy treatment of the first breast cancer.

REFERINȚE LA PROCEDEELE DE LIMFADENECTOMIE ELECTIVĂ ÎN TRATAMENTUL MELANOMULUI MALIGN

Victor Cernat, dr. h. în medicină, **Ion Vladanov**, dr. în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

Melanomul malign constituie circa 1,0–1,6% din totalitatea afectelor canceroase și aproximativ 7,0–8,0% din cancerele de piele [9, 16, 19, 26, 29, 36]. Problemele referitor la diagnosticul precoce și tratamentul bolnavilor cu melanoame maligne cutanate sunt actuale, mai ales, în prezent, când relațiile despre incidența în creștere a îmbolnăvirilor și deceselor prin melanoame maligne parvin de pe toate meridianele [1, 3, 4, 8, 14, 20, 25, 28, 32, 37]. Ameliorările de program curativ ce s-au realizat în ultimele decenii nu au influențat însă substanțial rezultatele de supraviețuire prin melanoame peste termenul de 5 ani [13, 15, 18, 21, 24, 39].

Polimorfismul manifestărilor clinice ale melanomului malign, regularitatea (iar uneori haoticul) diseminărilor metastatice, noile criterii de predicție prognostică (clinice și morfologice), elaborarea și valorificarea practică a imunoterapiei au devenit acum preocupări inerente procesului de ordonare a unor programe curative cât mai adecvate condiției fiecărui bolnav cu asemenea maladie neoplazică.

Așadar, proiectarea măsurilor curative se face strict individual, considerând locul și varianta clinică ale tumorii, stadiul și structura histologică, precum și starea generală a pacientului. Există însă și o serie de postulate de principiu în abordarea curativă a melanoamelor maligne, prin care să se decidă necesitatea iradierilor pre- sau postoperatorii ale zonelor de metastazare, limfadenectomiei, când există sau nu metastaze regionale, și cum să se prevină dezvoltarea acestora, evoluarea rațiunilor pentru limfadenectomia postradioterapică și pentru oportunitatea chimioterapiei preventive. În ultimele două decenii unele mari centre oncologice au realizat sub egida grupului de experți pentru melanome de la O.M.S. cercetări științifice asupra melanomului malign, care urmăreau să elucideze rațiunile de executare a limfadenectomiilor regionale profilactice, precum și curele preventive de imunoterapie și chimioterapie în completarea intervențiilor operative, ca metode separate de tratament anticanceros [3, 15, 26, 31].

Pentru majoritatea melanoamelor maligne este specifică diseminarea elementelor tumorale la început prin ducturile limfatice spre zonele primei și a doua tranșe de proliferare metastatică, mai târziu transbordul celulelor canceroase urmând să se efectueze prin circuitul sanguin spre regiunile și organele îndepărtate [1, 16, 18, 21, 34]. Practic, nu s-au făcut obiecții vis-à-vis de intervenția operatorie pe conductele de refluare regională a limfei dacă s-au diagnosticat focare metastatice ganglionare.

Asemenea operații se execută separat, dacă focarul metastatic se află la mare distanță de afectul primar, sau se procedează la extirparea în bloc a tumorii primare cu structurile subiacente și limfadenectomie, dacă tumora se situează pe zona de metastazare regională. Pe membrul inferior se execută limfadenectomia inghino-femurală (operația Diuchen) sau ilio-femuro-înghinală (operația Diuchen-Melnicov), la nivelul membrului superior – exenterația fosei axilare cu extirparea ganglionilor limfatici axilari, subclaviculari și subscapulari, iar pe regiunea cervicală – excizarea fascio-tunelară a țesutului celular cervical în bloc cu ganglionii limfatici, operația Wanach și operația Krail.

Este evident că în paralel cu elaborările pentru noi tehnici de intervenție terapeutică complexă și combinată pe traseele de metastazare regională, pentru ameliorarea rezultatelor îndepărtate de tra-

tament al melanomului malign cutanat primar, precum au atenționat unii specialiști [5, 14, 21, 37], este indispensabil diagnosticul timpuriu atât al tumorii primare, cât și al diseminărilor metastatice subclinice din ganglionii regionali. Utilizarea complexă a tehnicilor moderne de diagnostic radiologic (radiografia tumorii primare, a organelor intratoracice, a oaselor și radiografierea necranată a structurilor adiposubcutanee; limfografia directă de contrast și limfoscintigrafia cu Tc99m, Au198 și In113m clorurat, imunoscintigrafia cu anticorpi monoclonali antimelanomici; examene termografice, ecografice, computertomografierea țesuturilor moi și a organelor intraperitoneale) în cercetarea melanoblastoamelor pot înlesni estimarea mai sigură a primoaffectului tumoral și a gradului de extincție cancerosă – metastazele limfo-hematogene regionale și îndepărtate, ceea ce este de importanță decisivă pentru abordul curativ adecvat.

Detecția și extirparea metastazelor adenolinfatice este singura modalitate de a prelungi viața bolnavilor cu melanoame maligne cutanate [4, 11, 20, 22]. R. Vagner și colab. [6, 7] și W. Clark și colab. [29] afirmă, de exemplu, că la 25–50% din bolnavii cu melanom malign cutanat și ganglioni clinic intacți examenul histologic al acestora distinge metastaze tumorale. Considerând acestea, foarte important pentru bolnavii cu melanoblastoame este examenul instrumental suplimentar al aparatului limfatic, insistând asupra examenului ganglionilor greu accesibili, cum ar fi colectoarele limfatice iliace și paraaortale.

O metodă eficientă pentru diagnosticul melanomului cutanat este limfografia cu radiocontrast. Conform datelor lui A. Avdei (1984), concordanța rezultatelor de radiolimfografie cu cele de cercetare histologică atinge proporția de 72,5%, iar potrivit datelor altor autori – I. Trigolo et al. (1982), acestea ar coincide la 74,1% din observații. În opinia lui Iu. Levin și R. Nikitin, substanțele uleioase de contrast, administrate sub presiune în căile limfatice, pot mobiliza și propulsa celulele tumorale din ganglionii metastatici spre circuitul limfatic comun, dar este un punct de vedere contrariat de mai mulți cercetători [2, 19, 35].

Pentru examenul de stare a aparatului limfatic sunt destul de informative și asemenea tehnici noninvazive de explorare complementară ca tomografia computerizată și ecografia. A. Țurcan și V. Mazurin pentru examenul complex al primoaffectului de melanom malign, diagnosticul recidivelor și metastazelor folosesc două tehnici de intrascopie neionizantă – teletermografia activă cu raze infraroșii și farmacocinetică (insulină, complamină) și tomografia cu ultrasunete, ceea ce le-a permis să descopere la 23 din 167 de bolnavi semne metastatice în ganglionii regionali aparent neafecțați. De altfel, metastaze se pot decela și în ganglionii de dimensiuni obișnuite și, din contra, creșterile ganglionare se pot defini de modificările nespecifice ale acestora prin infectarea secundară pe suprafața ulcerată a tumorii [7, 13].

Explorările clinice realizate de echipele O.M.S. pe melanoamele maligne cutanate au precizat că intervențiile pe aparatul ganglionar regional se pot efectua doar pentru anumite grade de extincție a procesului neoplazic [2, 10, 24]. Astfel, o serie de autori [9, 12, 18, 23, 27, 36] consideră irațională etapa de excizie iliacă cu scop de prevenție, care nu asigură ameliorări prognostice pentru cei asistați, dar este și mai traumatică (nu și mai radicală) decât operația Diuchen și susceptibilă de mai grave complicații postoperatorii, prin care se dificultează mult reabilitarea medico-socială a acestor bolnavi. În plus, prin extirparea unui sistem funcțional activ de colectori limfatici se condiționează diseminarea neoplazică. Pentru aprecierea obiectivă a stării ganglionilor regionali din pelvis și din spațiile retroperitoneale (ganglionii iliaci externi și interni, cei paraaortali) o serie de exploratori [7, 17, 23, 34] procedează retroperitoneo-pelvi-scopia.

Conform datelor prezentate de A. Barciuc și coaut. (1987), cercetările histologice ale ganglionilor limfatici extrași de la 198 de bolnavi cu melanom malign angajat primar pe tegumentul membrelor inferioare au descoperit la 109 din aceștia (55,1%) metastaze în ganglionii inghino-femurali, iar la 30 (15,1%) s-au recunoscut leziuni asociate în ganglionii de prima și a doua etape de metastazare. De altfel, printre bolnavii cu metastaze clinic aparente de prima etapă, leziuni ganglionare de tranșa a II s-au depistat la 17,5%, inclusiv 10,3% erau ganglioni vizual neafecțați.

Adeții intervențiilor de limfadenectomie profilactică (electivă) invocă următoarele date: între 5,0 și 75,0% din pacienți, conform nivelului de invadare după Clark și grosimii tumorii după Breslou,

s-au prezentat cu metastaze morfologic demonstrate în ganglionii limfatici clinic intacti. Examenle necropsice ale cadavrelor bolnavilor decedați prin melanoame maligne atestă afecte metastatice ganglionare în 60,0–77,0% din cazuri [S. Sergheev și coaut., 1974].

I. Doland et al. au supravegheat 170 de bolnavi cu melanoblastoame și au dedus, în cele din urmă, că prin excizia profilactică a ganglionilor regionali fără semne metastatice s-a obținut supraviețuirea la 5 ani în peste 71,0% din cazuri, rezultat curativ stabilit la rata de 26,0% din cazurile operate pe căile limfatice la existența semnelor clinice de metastazare clinic evidente. N.Lane et al. (1989), care efectua și el limfadenectomie profilactică, fixa 60,0% vindecări pentru termenul de 5 ani, în pieșele extrase lipsind semnele histologice de metastazare canceroasă.

Date sugestive au semnalat J. Fortiner et al. (1977), care, executând electrocauterizarea tumorii primitive și limfadenectomia preventivă la bolnavii cu melanome maligne pe tegumentul membrelor, au obținut următoarele rezultate curative: în lipsa metastazelor ganglionare supraviețuirea la 10 ani a constituit 65,0%, fiind afectat canceros un singur ganglion – supraviețuiesc la acest interval 50% din pacienți și doar 15,0% dacă în proces sunt afectați mai mulți ganglioni limfatici.

V.Demidov și colab. (1990), care au operat 93 de bolnavi cu melanom malign fără semne clinice de expansiune metastatică prin limfadenectomie selectivă, au remarcat supraviețuirea la 3 ani a 76,9% din cei asistați și de 5 ani – la 66,7% din ei. În baza unei analize multifactoriale autorii au elaborat următoarele indicații pentru intervenția de limfadenectomie selectivă: ulcerarea tumorii la pacienții de 31–50 de ani, sediul melanomului malign pe membrele inferioare la bărbați, nivelurile III–IV–V de invadare canceroasă și grosimea tumorii de peste 1,5 mm.

Alt specialist, Ariel (1982), constată că supraviețuirea la 10 ani a bolnavilor cu melanom malign de stadiul I pe trunchi, indiferent de grosimea tumorii după Breslou, variază în funcție de faptul dacă s-a executat sau nu limfadenectomia preventivă și constituie 38,0% și, respectiv, 23,0%. După soluționarea operatorie a melanoamelor maligne cutanate de stadiul I, incidența metastazelor regionale și îndepărtate oscilează, după diferiți autori, între 26,0% și 51,0%, iar supraviețuirea totală la 5 ani a acestor bolnavi este de 50,0–76,0%.

V. Stolearov și colab. (1990) consideră că în toate situațiile limfadenectomia trebuie să fie un gest exclusiv curativ și nu acceptă ideea limfadenectomiei profilactice. N.Miloslovshi și echipa sa decid necesitatea și volumul limfadenectomiei preventive în funcție de locul, dimensiunile tumorii și intensitatea invaziunii canceroase după Clark: pentru tumorile de peste 3 cm, indiferent de gradul invazional, se indică limflectomie; când primoeffectul se angajează pe pielea capului, pe față, iar ganglionii nu se palpează sau se disting ganglioni limfatici unici, se procedează la excizarea fascio-tunerală a subcutaneului cervical de pe partea afectată, la existența metastazelor se execută operația Crail; operația tip Diuchen se efectuează doar pentru extirparea ganglionilor palpabili solitari; în toate celelalte cazuri, precum și pentru tumorile situate pe tegumentul perineal, fese, pe regiunea ilioinghinală și trunchiul inferior se decide operația Diuchen-Melnicov. A.Iaremciuc și colab. (1992), după ce au analizat rezultatele curative la 87 bolnavi cu melanoblastom, revin cu insistența îndemn de a proceda limfadenectomia preventivă, deoarece fiind menajați ganglionii regionali, letalitatea sporește triplu.

Iu. Ivchenko și colab. (1992) relatează că din 125 de bolnavi fără metastaze ganglionare limfadenectomia preventivă s-a efectuat la 89 (71,2%), înregistrând printre aceștia o supraviețuire de 73,0% față de cele 63,9% ale lotului de 36 de bolnavi, la care nu s-a intervenit operator pe căile limfatice.

Prezintă interes datele relatate de R.Vagner și colab. (1986), care, cercetând în cadrul grupului O.M.S. pentru explorări asupra melanomului malign, a efectuat o analiză plurifactorială de retrospectivă asupra datelor clinico-morfologice ale bolnavilor prezentând melanoblastoame primare. Ei au delimitat un set complex de parametri clinico-morfologice, care anunță riscurile de metastazare regională a tumorii primitive cu diferite localizări anatomice, printre care angajare pe *tegumentul cranian și cervical*, sexul masculin, vârsta de 50–69 de ani; *sediul cervical și pe regiunea temporală*, nivelurile IV și V de invadare după Clark, grosimea tumorii după Breslou de >3,0 mm. Probabilitatea de propagare metastatică regională în prezența a doi și mai mulți din factorii de risc enunțați se estimează la rata de 59,3%.

Angajare pe brațe – ulcerarea epidermului supradiacent tumorii, nivelul V de invadare după Clark, grosimea după Breslou de >3,0 mm. Prognosticul metastatic în prezența celor trei factori de

risc este de 66,7%. *Localizare pe trunchi* – sex masculin, tumore primar pe spate, ulceratiia acestuia, invaziune dupa Clark de nivelul III- V, grosimea tumorii dupa Breslou >2,0 mm. Șansele de diseminare metastatică la prezența a trei și mai mulți din factorii enunțați se estimează de 58,2%.

Angajare pe membrele inferioare – sex masculin, vârsta de 40–59 de ani, pe tegumentul plantar, invadare de nivelurile IV și V după Clark, grosimea formațiunii după Breslou de >3,0 mm. Existența a trei și mai mulți din factorii relațiați ridică riscul metastatic la 52,7%.

Unica modalitate de tratament radical al metastazelor ce s-au produs în ganglionii limfatici regionali rămâne operația de limfadenectomie. Radioterapia s-a încercat atât pentru metastazele clinic apreciabile, cât și pentru cele imperceptibile clinic. De exemplu, G.Cudreavțeva (1980) indică aplicații actinice preventive, iradiind zonele de metastazare regională în doze de 2 gr, sumar 40–44 gr, enunțând că prin scleroza postiradiantă a ganglionilor limfatici se blochează propulsarea ulterioară a celulelor canceroase spre nivelul II de metastazare. Majoritatea radiologilor se aliază opiniei, conform căreia radioterapia se poate executa doar pe zonele cu metastaze morfologic identificate sau la niveluri de metastazare inaccesibili intervenției chirurgicale – ganglionii mediastinali, iliaci sau paraaortali.

Tratamentul chirurgical al melanoblastoamelor de stadiile II și III prevede obligatoriu extirparea concomitentă a tumorii primare și a ganglionilor regionali cu modificări metastatice. Acest deziderat curativ nu se discută. Se deliberează încă asupra momentului când trebuie extrași ganglionii limfatici regionali fără semne de prindere în procesul inițiat de melanomul malign cutanat, mai ales că explorările internaționale cooperate la această temă nu s-au finalizat.

Totalizând informațiile selectate la această temă din literatura în domeniu de pe toate meridianele, am ajuns să ne afiliem opiniei elaborate de savanții australieni, care au acumulat cea mai vastă experiență de asistență a melanoamelor maligne și care consideră că este necesar un abord curativ strict individualizat pentru fiecare caz, care să considere și factorii de prognostic evolutiv.

Bibliografie selectivă

1. Л.П.Авдей, *Комплексная диагностика меланомы кожи*. Автореферат дисс.канд.мед. наук, Минск, 1984, p.23.
2. А.П.Баженова, О.А.Романова, Н.П.Поплиян, *Лечение меланом кожи с регионарными метастазами*, în „Хирургия”, nr.11, 1983, p.18–22.
3. А. С. Барчук, А. С. Тарков, А. И. Матыцин с соавт., *Ретроперитонеопельвиоскопия в диагностике метастазов меланом кожи в подвздошные лимфатические узлы*, în Сб.научных трудов „Актуальные вопросы диагностики и лечения меланом кожи”, Л, 1987, p.88–104.
4. С. А. Быков, П. А. Жуков, В. В. Анисимов, *Радиолимфография в диагностике лимфогенных метастазов меланом кожи*, în Сб.научных трудов “Актуальные вопросы диагностики и лечения меланом кожи”, Л,1987, p.72–87.
5. Р.И.Вагнер, В.В.Анисимов, *Показания к профилактической регионарной лимфаденектомии при первичных меланомах кожи туловища*, în „Вестн. Хирургии”, nr.11, 1986, p.40–43.
6. Р.И.Вагнер, В.В.Анисимов, *Показания к профилактической регионарной лимфаденектомии при меланомах кожи нижних конечностей*, în „Вопр. Онкологии”, nr.12, 1986, p.13–18.
7. Р.И.Вагнер, В.В.Анисимов, К.В.Журавлев, *О показаниях к профилактической регионарной лимфаденектомии при меланомах кожи I стадии*, în „Тезисы Всесоюзного симпозиума Клиника и лечение меланом кожи”, Л, 1990, p.13–14.
8. А.Г.Веснин, С.И.Филимонов, И.И.Семенов с соавт., *Рентгенологическая и ультразвуковая диагностика меланобластом кожи и ее лимфогематогенных метастазов*, în Сб.научных трудов „Актуальные вопросы диагностики и лечения меланом кожи”, Л,1987, p.57–71.
9. К.В.Даниель-Бек, А.А.Колобяков, *Злокачественные опухоли кожи и мягких тканей*, în М., „Медицина”, 1979, p. 30–64.

10. В.П.Демидов, А.Ю.Фомин, *Дифференцированный подход к выбору метода лечения больных меланомой кожи I клинической стадии*. În „Тезисы Всесоюзного симпозиума Клиника и лечение меланомой кожи”, Л, 1990, р.21–22.
11. И.А.Кондратьева, Л.В.Демидов, З.И.Токарева, *Результаты применения препарата Детисен у больных распространенными формами меланомы кожи*, în „Тезисы Всесоюзного симпозиума Клиника и лечение меланомой кожи”, Л, 1990, р.36–38.
12. Е.П.Куликов, А.М.Лебедев, В.М.Григорьев с соавт., *Хирургическое лечение первичного очага и регионарных метастазов меланомы кожи*, în „Тезисы Всесоюзного симпозиума Клиника и лечение меланомой кожи”, Л, 1990, р.39–40.
13. М.М.Невинская, С.М.Паршикова, А.А.Любумин, *О метастазировании меланомы*, în „Опухоли опорно-двигательного аппарата”, М, Медицина, 1971.
14. Р.Г.Никитина, Ю.П.Найденов, А.И.Малыгин с соавт., *Лимфография и возможности диссеминации опухолевых клеток*, în „Вопр.онкологии”, nr.5, 1978, р.3–6.
15. А.И.Раков, Л.М.Хачатурян, *Факторы, влияющие на частоту регионарного метастазирования при меланобластомах кожи*, în „Меланома кожи. Тезисы конференции”, М, 1972, р. 17–21.
16. Л.Райчев, В.Андреев, *Злокачественные опухоли кожи*, în „София”, 1965, р.150–176.
17. С.И.Сергеев, А.П.Баженова, О.А.Романова, *О метастазировании меланомы*, în „Хирургия”, nr.6, 1974, р. 82–87.
18. Г.Б.Титнер, В.П.Чернов, Е.С.Серебряков, *О некоторых особенностях лимфогенного метастазирования и целесообразности лимфаденектомии при меланоме кожи*, în „Меланома кожи. Тезисы конференции”, М, 1972, р.65–68.
19. Н.Н.Трапезников, А.С.Рабен, В.В.Яворский и др., *Пигментные невусы и новообразования кожи*, în М., „Медицина”, 1976, 176 р.
20. В.А.Тришкин, В.И.Столяров, А.Г.Веснин, *Прямая лимфография у больных меланобластомой кожи конечностей*, în „Тезисы Всесоюзного симпозиума Клиника и лечение меланомой кожи”, Л, 1990, р.74–75.
21. Т.Д. Щелокова, *Лучевое и комбинированное лечение злокачественных меланом*, în М., „Медицина”, 1967, р. 52–58.
22. А.Я.Яремчук, А.В.Лобода, А.В.Кравченко с соавт., *Целесообразность выполнения профилактической лимфаденектомии у больных с меланомой кожи*, în „Клин. Хирургия”, nr.5, 1992, р.39–41.
23. С.М.Balcan, Т.М.Murad, S.T.Soong et al., *Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage I melanoma patients*, în „Cancer”, 1979, v.43, 3, p. 883–888.
24. Bernengo M.G., Doveil G.C., Lisa P.P. et al., *Melanoma cutaneo nel Centro di Torino Nota I Soprawivenza e correlazione con i fattori prognostici clinici ed istologici in 502 pazienti in stadio I. /1975–1985/. //G.Ital.dermatol. e venerol.*, v.121, 5, 1986, p. 311–326.
25. Braun–Falco O. Maligna Melanome, *Klinik Frii her kennung, Prognose und Therapie*, în „Med. welt.”, v.38, 9, 1987, p. 260–266.
26. Breslow A., *Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma*, în „Am. Surg.”, v.182, 5, 1975, p. 572–575.
27. Cascinelly N., Vaglini M., Nava M et al., *Prognosis of Skin melanoma with regional node metastases*, în „J.Surg. Oncol.”, v.25, 4, 1984, p.240–247.
28. Eastwood J., Baker T., *Cutaneous malignant melanoma in West Yorkshire. A prospective study of recurrence and prediction of nodal metastasis*, în „Brit.J.Cancer”, v.50, 1, 1984, p. 35–43.
29. Fisher E., Fisher B., *Role of regional lymph nodes in host immunity*, în „Jm. XI Internat. Cancer congress/Abstracts/, Florence”, v.1, 1975, p.61–62.
30. Fletcher J.R., White C.R., Fletcher M.S., *Improved survival rates of patients with sacral lentiginous melanoma treated with hyperthermic isolation, wide excision and regional lymphadenectomy* în „Amer.J.Surg.”, v.151, 5, 1986, p.593–598.
31. Nelp W.P., Earz J.F., Jones R.F. et al., *Preliminary studies of monoclonal antibody lymphoscintigraphy in malignant melanoma*, în „cl.Med.” v.28, 1987, p.1.

32. Norvell S.T., McCkeave J.J., Bodurta A.J. et al., *Prophylactic node dissection for malignant melanoms*, în „Can.J.Surg.”, v.20, 1977, p.429–435.
33. Sim F.H., Taylor W.F., Pritchardi D.J. et al., *Lymphadectomy in the management of stage I malignant melanoma: A prospective randomized study*, în „Mayo Clin.Proc.”, v.61, 9, 1986, p. 697–705.
34. Singletary S.E., Byers R.M., Shallenberger R.M. et al., *Prognostic factors in patients with regional cervical nodal metastases from cutaneous malignant melanoma*, în „Amer. J.Surg.”, v.152, 4, 1986, p. 371–375.
35. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D. et al., *Stage I melanoma of the limbs. Immediate versus delayed node dissection*, în „Tumori”, v.66, 1980, p.373-396.
36. Veronesi U., Caschinelli N., Morabita A. et al., *Prognosis of melanoma of the skin. Who collebrnating centras for evaluation of methods of diagnosis and treatment of melanoma;* în „Zut. J.Cancer”, v.26, 6, 1980, p.733–739.
37. Urist M.M., Balch C.M., Soong J.J. et al., *The influence of surgical margins and prognostic factors predicting the risk of local recurrence in 3445 patients with primary cutaneous melanoma*, în „Cancer”, v.55, 1985, p.1398–1402.

Rezumat

Melanomul malign reprezintă circa 7,0-8,0% din cancerele de piele. Problemele privind diagnosticul precoce în tratamentul bolnavilor cu melanom malign cutanat sunt actuale, mai ales, în prezent, când relatările despre incidența în creștere a îmbolnăvirilor și deceselor prin melanoame maligne parvin de pe toate meridianele. În acest articol se atrage atenția asupra necesității limfodecției profilactice, precum și a curelor preventive, de imunoterapie și chimioterapie în completarea tratamentului chirurgical de bază.

Summary

The malign melanoma represents about 7,0-8,0% of skin cancers. The problems concerning early diagnosis in the treatment of patients with skin malign melanoma are always actual, especially at present time, when the reports about the increasing incidences come from all around the world. In this study an overview is performed, directed to the necessity of prophylactic lymph dissection, as well as prophylactic cures of immunotherapy and chemotherapy, which complete the basic surgical treatment.

CHIMIOIMUNOTERAPIA MELANOMULUI MALIGN DISEMINAT

Mariana Rogojinaru, Aurelia Cazacu, Elena Feghiu, Ion Popescu, Iurie Bulat, dr. în
medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Melanoamele maligne (MM) cutanate reprezintă transformarea malignă a melanocitelor, celule de origine neuroectodermală, care produc pigmentul melanină. Frecvența MM este în creștere, mai ales, la populația cu piele albă și cu expuneri repetate și excesive la soare. Această neoplazie se întâlnește rar până la vârsta de 20 de ani, maximum de incidență fiind cuprins între 35-50 de ani, după care frecvența se reduce, excepția melanozei Dubreuilh.

Melanomul malign continuă să fie una dintre tumorile maligne cele mai îngrijorătoare prin epidemiologie și evoluție clinică. Ponderea melanomului cutanat în structura morbidității oncologice nu depășește 1,5%. Se caracterizează prin răspândire largă și o creștere a morbidității în întreaga lume – creșterea anuală constituie 5% [1].

În Republica Moldova incidența prin melanom este în creștere: în 1996 a constituit 1,6 la 10000, iar în 2000 – 2,0.

Deși ca proporție constituie doar 10% din totalul cancerelor de piele, melanomul malign reprezintă forma cea mai agresivă, fiind responsabilă de aproximativ 80% din decesele înregistrate la această localizare.

În ciuda unor progrese terapeutice, prognosticul pacienților cu MM rămâne nefavorabil. În caz de generalizare a MM 5 ani supraviețuiesc mai puțin de 5% din pacienți, acest indice rămânând stabil de circa 30-40 de ani [2,3]. Melanomul malign metastatic rămâne din acest motiv incurabil. Tratatamentul proceselor diseminate reprezintă o problemă actuală.

În ultimele două decade, au fost evaluate diferite protocoale terapeutice, incluzând monochimioterapia citostatică, polichimioterapia, imunoterapia și vaccinurile antitumorale.

Dacarbazina este unul dintre cele mai active preparate în tratamentul MM metastatic. Rata răspunsurilor obiective alcătuiește 20%. Mediana răspunsului obiectiv 4 - 6 luni [7,11]. DTIC se suportă relativ satisfăcător, reacțiile adverse limitându-se la greață, vomă, gradul mielosupresiei fiind moderat. Supraviețuirea la 6 ani constituie doar 2%.

Cisplatina și carboplatina au demonstrat o activitate moderată la pacienții cu melanom diseminat. În monoterapia cu cisplatin rata răspunsului obiectiv a alcătuit 15 – 16% cu o mediană scurtă de 3 luni.

Receptorii estrogenici sunt prezenți în nevi benigni și în celulele tumorale la pacienții cu melanom, dar nu și în nevi persoanelor sănătoase. Aceste date susțin ipoteza că melanomul este estrogen-dependent și stimularea receptorilor estrogenici poate duce la modificări moleculare, transformarea neoplazică a nevusului benign. Alte cercetări n-au putut demonstra aceasta [8]. Tamoxifenul, preparat cu activitate antiestrogenică, în monoterapie cu doze standard sau mari, posedă activitate neînsemnată în melanomul metastatic [10]. Folosirea doar a hormonoterapiei cu *Tamoxifen* nu are efect antitumoral, în schimb, în combinații cu agenți chimioterapici potențează acțiunea CDDP și DTIC.

Interferonii sunt un grup de citokine celulare naturale cu funcții fiziologice importante la apărarea antivirală și antitumorală. Probabil, nu a existat medicament în oncologia medicală, care a fost testat în diferite programe (în ceea ce privește doza și regimul administrării) de tratament, ca *Interferonul alfa 2b* (IFN). Aceste diferențe interesează în ceea ce privește numărul unităților de doză, căile de administrare, frecvența administrării și durata tratamentului. Cauza principală a divergențelor și erorilor este lipsa concepției despre mecanismul precis de acțiune a IFN, precum și absența modelelor preclinice relevante pentru prezicerea exactă a programului și dozelor optimale.

IFN - Alfa este aplicat în următoarele regimuri:

- tratament cu doze mici < 3 MU;
- tratament cu doze intermediare 5 – 10 MU ;
- tratament cu doze mari >10 MU.

IFN folosit în MM metastatic determină rate de răspuns între 10-15%, cu mai puțin de 5% răspunsuri complete și o durată a răspunsului de la 6 la 9 luni [9].

Principiile terapiei combinate și ale sinergiei între unele citostatice au fost aplicate și în cazul MM avansat și metastatic, dar cu succese limitate. După cum demonstrează experiența internațională privind cercetările randomizate de aplicare a polichimioterapiei, aceasta poate avea un efect accentuat de stopare a creșterii metastazelor comparativ cu monochimioterapia, în același timp, nu influențează cert la sporirea duratei de viață a pacientului.

Rezultatele limitate obținute prin chimioterapie și imunoterapie au determinat multiple studii empirice de a combina preparatele chimioterapice cu *interferonul (IFN)* și *interleukin-2 (IL-2)*, definind tratamentul ca „biochimioterapie”. La baza combinării chimio- și imunoterapiei stă concepția de acțiune sinergică a preparatelor citotoxice și biologice active [4]. Studiile în cadrul fazei II de cercetare a regimurilor biochimioterapie au indicat rata răspunsurilor generale de 40 – 60% cu ponderea celor complete de 10 - 20% [5]. O metanaliză a studiilor randomizate biochimioterapie vs polichimioterapie singură arată o superioritate pentru biochimioterapie în sensul răspunsului obiectiv (41% vs 29%) și al supraviețuirii medii (9,8 luni vs 8,6 luni) [6].

În acest studiu am apreciat eficacitatea și toleranța combinării dozelor înalte de *Tamoxifen* cu *Dacarbazina*, *Cisplatina* și *Interferonul alfa* în tratamentul melanomului diseminat.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe un lot de 60 de pacienți cu melanom metastatic, care au primit tratament în secția Chimioterapie 2 IOM în perioada martie 2001 – iunie 2005.

Pacienții au fost supuși următorului regim de tratament:

- Tamoxifen 80 mg/m p.o. ziua 1-4, ulterior 40 mg zilnic.

- Dacarbazin 1000 mg/m i.v. ziua 5.
- Platidiam 100 mg/m i.v. ziua 6.
- IFN-a2b 5 mln/m ziua s.c. 7-12; fiecare 3-4 săptămâni.

Din 60 de pacienți incluși în studiu, repartizarea conform sexului a fost următoarea: bărbați 31, femei 29. Vârsta medie a fost 53 de ani, cu limite între 29 și 70 de ani.

Localizarea metastazelor este oglindită în *tab. 1*.

Tabelul 1

Localizarea metastazelor

<i>Localizarea metastazelor</i>	<i>Numărul pacienților</i>
Țesuturi moi	23
Ganglioni limfatici	31
Pulmoni	18
Ficat	10
Oase	4
Suprarenale	4

Tratament adjuvant anterior cu Dacarbazin + IFN-a2b au primit 15 pacienți, ceilalți 45 de pacienți tratament anterior chimioimunoterapic n-au primit. În fiecare caz pacienților li s-au administrat, cel puțin, două cure de chimioimunoterapie. În total au fost efectuate 198 de cure.

Aprecierea eficacității tratamentului s-a efectuat după criteriile OMS:

- Regresie completă – dispariția tuturor formațiunilor tumorale, fiind determinată de 2 ori pe perioada de nu mai puțin de 4 săptămâni.

- Regresie parțială – diminuarea cu 50% sau mai mult a tuturor formațiunilor tumorale sau a unor părți din ele, fiind stabilită de două ori pe perioada de nu mai puțin de 4 săptămâni, în cazul lipsei progresării a altor focare.

- Stabilizare – diminuarea cu mai puțin de 50% sau majorarea cu 25%, fiind determinată lipsa noilor formațiuni tumorale.

- Avansare – majorarea cu 25% și mai mult a dimensiunilor unei sau mai multor formațiuni tumorale sau prin apariția altor noi.

Durata regresiei complete se consideră perioada cuprinsă între data când aceasta a fost înregistrată pentru prima dată și data când a fost semnalată avansarea. Durata regresiei parțiale a fost calculată începând cu prima zi de tratament până la data semnalării primelor semne de avansare a bolii.

Aprecierea toxicității regimului studiat de tratament a fost efectuată conform recomandărilor OMS și este reflectată în *tab. 2*.

Tabelul 2

Recomandările OMS de apreciere a toxicității

<i>Reacții adverse</i>	<i>Gradul 0</i>	<i>Gradul 1</i>	<i>Gradul 2</i>	<i>Gradul 3</i>	<i>Gradul 4</i>
Leucocite x 10 /l	>4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	<1,0
Granocite x 10 /l	>2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	<0,5
Trombocite x 10 /l	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Greață, vomă	absent	greață	v o m ă n e c e s i t ă periodică	v o m ă n e c e s i t ă terapie	v o m ă n e c e s i t ă incoerentă
Temperatura	Normală	<38° C	38-40° C	>40° C	Scăderea TA colaps

Rezultate. Efect obiectiv a fost obținut în 45% cazuri: în 8 (13,3%) cazuri regresie completă și 19 (31,6%) cazuri regresie parțială. Stabilizarea procesului a fost înregistrată la 22 (36,6%) pacienți și la 11 (18,3%) pacienți s-a constatat avansarea procesului.

Răspuns obiectiv (regresie completă + regresie parțială) a fost stabilit în 53% la pacienții cu metastaze în țesuturile moi; 67% - metastaze în ganglionii limfatici; 44% - metastaze în pulmoni;

30% - metastaze în ficat și 23% - în suprarenale. Durata medie a răspunsului obiectiv a fost de 7,3 luni. Supraviețuirea medie a alcătuit 14 luni.

Efectele secundare înregistrate au fost următoarele: greață, vomă gr. I, II în 75% cazuri; hipertermie gr. I, II în 96% cazuri; neutropenie gr. I, II în 45% cazuri; trombocitopenie gr. I, II în 33,2%. Acestea sunt prezentate în *tab. 3*.

Tabelul 3

Efectele secundare înregistrate în procesul tratamentului

<i>Tipul complicației</i>	<i>Gradul I</i>	<i>Gradul II</i>	<i>Gradul III</i>	<i>Gradul IV</i>	<i>Total</i>
Leucopenie	15 (25%)	12 (20%)	–	–	27 (45%)
Trombocitopenie	16 (26,6%)	4 (6,6%)	–	–	20(33,2%)
Greață, vomă	21 (35%)	24 (40%)	–	–	44(75%)
Hipertermie	24 (40%)	34 (56%)	–	–	54 (96%)

Discuții și concluzii. În pofida faptului că unele combinații de preparate permit a obține o rată mai înaltă a eficacității nemijlocite, la moment nu este determinat convingător avantajul polichimioterapiei, inclusiv al combinațiilor de citostatice și imunomodulatori, față de tratamentul standard cu *Dacarbazină* [5].

În acest studiu am avut ca scop evaluarea eficienței combinării a patru preparate (*Dacarbazin*, *Platidiam*, *Tamoxifen* și *Interferon alfa-2b*) în tratamentul pacienților cu melanom malign diseminat, comparativ cu tratamentul standard: monoterapia bazată pe *Dacarbazină*. Regimul chimioimunoterapic aplicat a demonstrat o creștere a ratelor de răspunsuri obiective. Rata răspunsurilor obiective a fost mai înaltă: 45% (inclusiv în 8 cazuri răspunsuri complete), comparativ cu 20% la aplicarea monochimioterapiei cu *Dacarbazină*. Aplicarea regimului respectiv de tratament a permis a controla procesul la circa 80% de pacienți; după efectuarea cel puțin a două cure de chimioimunoterapie au avansat numai 20% pacienți. S-a observat o tendință spre îmbunătățirea duratei medii a răspunsului obiectiv (7,3 luni în raport cu 4-6 luni) și a supraviețuirii medii, ce a constituit 14 luni.

Evaluarea toxicității regimului chimioimunoterapic studiat a demonstrat o toleranță acceptabilă. Reacțiile adverse cele mai frecvente s-au manifestat prin grețuri, vomă gradele I, II în 74% cazuri, hipertermie gradele I, II în 96% cazuri. Efectele secundare menționate au fost tranzitorii și rapid reversibile la aplicarea tratamentului de suport. Tratamentul simptomatic al toxicității înregistrate a inclus utilizarea paracetamolului și alte preparate antiinflamatorii nesteroidice pentru a ușura febra sau mialgia și administrarea metoclopramidei, ondansetronului sau granisetronul pentru greață și vomă. Toxicitate de gradele III, IV, neutropenii febrile nu s-au înregistrat. Toxicitate tardivă, de asemenea, n-a fost semnalată, spitalizare pentru tratamentul simptomatic al complicațiilor după finalizarea curei de tratament nu a necesitat nici un pacient.

În concluzie, regimul chimioimunoterapic studiat pare a fi mai eficient ca monoterapia cu *dacarbazina*, ameliorând rata răspunsurilor obiective; toxicitatea fiind acceptabilă, ceea ce poate servi ca temelie pentru recomandarea schemei date de chimioimunoterapie pentru aplicare în condiții de ambulator.

Bibliografie selectivă

1. Baccard M., *Des tumeurs a depister tot*, în „Tempo med.”, nr. 501, 1993, p. 29-31.
2. Balch C.M., Buzaid A.C., Atkins M.B. et al., *A new American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma*, în „Cancer”, 2000; 88: p.1484-91.
3. Balch C.M., Houghton AN, Peters L.J., *Cutaneous melanoma*, în “Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4th edition”. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Philadelphia, 1993, p 1612-61.
4. Buzaid A., Bedikian A., Houghton A., *Systemic chemotherapy and biochemotherapy*, in: „Balch C, Houghton A, Sober A, et al. (eds). Cutaneous Melanoma, Quality Medical Publishing Inc.”, St Louis, p. 405-418.

5. Chapman P., Williams L., Wolchok J., et al., *Response and survival in melanoma patients treated with biochemotherapy*. Proc Am Soc Clin Oncol, 2001, 20, p 358a.
6. Eton O., Legha S., Bedikian A. et al., *Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial*. J. Clin. Oncol; 20, p. 2045-2052.
7. Falkson C.I., Falkson G., Falkson H.C., *Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma*. J.Clin. Oncol.,1991; 9, p. 1403-1408.
8. Kakten-Lewensohn L., Girnite L., Gimita A., et al., *Tamoxifen – induced cell death in malignant melanoma cells: Possible involvement of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) patway*. Mol. Cell. Endocrinol, 2000, 165, p. 131-137.
9. Kirkwood J.M., Ibrahim J.G., Sondac K., *High and low-dose Interferon Alfa-2b in high- risk melanoma: first analyses of intergroup trial E1690/S9111/C9190*. J. Clin. Oncol., 2000, 18, p. 2444-2458.
10. Masiel A., Battrick P., Bitran I., *Tamoxifen in the treatment of malignant melanoma*. *Cancer: Treal. REP.*, 1981, 65, p 531-53.
11. Pritchard K.I., Quirt I.C., Cowan D.H. et al., *DTIC therapy in metastatic malignant melanoma: a simplified dose schedule*. *Cancer Treatment Reports*, 1980, 64, p. 1123-1126.

Rezumat

Prognosticul pacienților cu melanoame maligne diseminate este nefavorabil, tratamentul prezentând o problemă serioasă. Lucrarea evaluează eficiența unui regim chimioimunoterapic original, bazat pe patru preparate în tratamentul melanomului malign diseminat. Studiul a cuprins 60 de pacienți cu melanom malign diseminat. Regimul chimioimunoterapic a demonstrat o eficiență mai înaltă ca regimul monochimioterapic bazat pe *Dacarbazină* sau *Platină*, arătând o creștere a duratei medii a răspunsului obiectiv și a supraviețuirii medii. Evaluarea toxicității regimului a demonstrat o toleranță acceptabilă.

Summary

The forecast of the patients with advanced malignant melanoma is unfavorable and the treatment presents a serious problem. The aim of this study is to evaluate the efficacy of a chemo-immune-therapy regime of a four-drug original combination in the treatment of disseminated malignant melanoma. 60 patients were evaluated for response and toxicity. The used chemo-immune-therapy regime is more efficient than the mono-therapy regime based on Dacarbazine or Platinum, showing an increase of the medium duration of the objective answer and survival. The evaluation of the toxicity regime showed an acceptable tolerance.

PARTICULARITĂȚILE TUMORILOR MALIGNNE LA COPII ȘI FONDAREA SERVICIULUI ONCOPEDIATRIC

Lorica Rusu, dr. în medicină, **Ion Vozian**, **Sergiu Musteață**, **Mariana Rogojinaru**,
Grigorii Bogdanschi, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

*Cancerul la copii este o patologie rară,
dar există și poate fi combătut.*

U.Cameron

Există probleme ce devin actuale la un moment anumit, când sunt create condiții corespunzătoare pentru rezolvarea lor. O astfel de problemă este cancerul la copii.

Tratamentul tumorilor maligne este una din cele mai complicate probleme ale pediatriei și

oncologiei. Întâlnindu-se rar (morbiditatea este de 10 ori mai mică la copii comparativ cu populația matură), ele ocupă locul II în structura mortalității în țările economic dezvoltate.

Tumorile la copii constituie 1-3% din totalitatea tumorilor întâlnite la om. Anual în lume se înregistrează 100-150 de cazuri noi de tumori maligne la fiecare 1 mln de copii de vârstă de până la 15 ani. Tumorile maligne la copii prezintă un șir de particularități, ce le fac deosebite de tumorile populației mature. Majoritatea dintre ele, până la 75%, sunt congenitale, adesea fiind diagnosticate împreună cu anumite vicii congenitale.

Tumora Wilms (nefroblastomul) se dezvoltă pe rinichi „în potcoavă”, rinichi polichistic, rinichi dedublat sau este asociată cu alte vicii ca aniridia, hemihipertrofia. În structura morfologică predominantă absolut tumorile sarcomatoase până la 94 %, cancerul se întâlnește rar, nu mai des de 6% cazuri. Criteriile malignității sunt relative, îndeosebi, cele histologice. Tumorile maligne ca nefroblastomul, neuroblastomul cresc foarte îndelungat încapsulate, având deja și metastaze, neafectând însă țesuturile adiacente. Tumorile benigne, cum este hemangiomul, limfangiomul au o creștere infiltrativă, ducând la distrucția țesuturilor și a organelor. Este dovedit caracterul ereditar al retinoblastomului bilateral, neuroblastomului, polipozei colonului cu malignizarea la indivizii maturi. Cancerul mamar, gastric, pulmonar, cancerul colului și corpului uterin atât de frecvent întâlnite la maturi sunt cazuistice la copii. Pe toată perioada activității secției oncopediatrie au fost înregistrate doar câte un caz de cancer al pancreasului, colului uterin și un caz de carcinoid pulmonar la copii cu vârsta medie de 13 ani.

Printre tumorile maligne întâlnite la copii există fenomenul de regresie spontană. Neuroblastomul la copiii de până la un an se înscrie, alături de hipernefrom, melanom, coriocarcinom, printre tumorile cu posibilități de regresie ori maturizare, care poate fi spontană, dar mai frecvent sub acțiunea tratamentului specific. Factorii ce provoacă acest fenomen nu sunt stabiliți, dar studiile mai recente susțin că s-ar datora unei reacții imunologice. Fenomenul este imprevizibil și nu poate fi dirijat.

Din anul 1981 până în prezent supraveghem 12 copii (90 %), dintre copiii diagnosticați și tratați cu neuroblastom până la împlinirea vârstei de un an. Deosebit de importantă este cunoașterea particularităților legate de diagnosticul tumorilor maligne. La majoritatea pacienților este imposibilă culegerea anamnezei. Cei mici, chiar dacă contactează deja cu maturii, nu pot reda senzațiile legate de schimbările provocate de dezvoltarea procesului tumoral. Copiii de o vârstă ceva mai mare oferă unele informații, care sunt insuficiente pentru a suspecta o patologie atât de rară și atât de gravă cum este cancerul. Tumorile maligne la copii sunt localizate în regiuni dificile pentru diagnostic, cum sunt spațiul retroperitoneal, mediastinul, cavitatea craniană. Caracteristic este faptul că în spațiul lor de dezvoltare au posibilitatea de a evolua până la dimensiuni mari, fără manifestări evidente de suferință. În aceste cazuri adesea mamele singure depistează procesul tumoral, când este localizat în cavitatea abdominală ori în spațiul retroperitoneal și atinge deja dimensiuni foarte mari. La copii lipsesc formele vizuale ale cancerului atât de des întâlnite la maturi, cum ar fi cancerul glandei mamare, pielii, buzei, cancerul colului uterin și rectal. Majoritatea tumorilor maligne, diagnosticate la copii, se ascund sub multiple „măști”. Hemoblastozele și metastazele în ganglionii limfatici periferici sunt tratate ca limfadenite banale și doar puncția nodului mărit precizează diagnosticul de proces tumoral. Tumorile retroperitoneale și abdominale adesea sunt confundate cu boala Hirchprung, rahitismul, hepatosplenomegalia. Tumorile osoase îmbracă masca unei osteomielite, tratate fără efect. După organizarea secției, s-a constatat că rezultatele tratamentului sunt în funcție de gradul de avansare a procesului în momentul precizării diagnosticului. Spre marele nostru regret, la noi ca și în alte republici ale fostei Uniuni Sovietice, 60-70% de cazuri la momentul precizării sunt deja avansate. Dacă în formele localizate ale nefroblastomului supraviețuesc până la 90% de copii, până la 100% pacienți cu retinoblastom și la 50% de copii cu rhabdomyosarcom, apoi în cazurile avansate rămân în viață nu mai mult de 30% de copii. Cauzele diagnosticului tardiv sunt cunoscute, în 60% de cazuri se comit erori de diagnostic. Medicii din rețeaua generală nu posedă cunoștințe suficiente în domeniul oncopediatriei. În 20 % de cazuri pricina diagnosticului tardiv revine clinicii atipice a cancerului la copii, localizării procesului în regiuni dificile pentru un diagnostic precoce. A treia cauză a diagnosticului tardiv de la 10 la 20% o constituie lipsa unui consult la timp la medic. Principiile preocupării oncologice în oncopediatrie sunt următoarele:

- In procesul diagnosticului diferențial medicul trebuie să țină cont de existența cancerului la copii.
- La cea mai mică suspjecție este necesară excluderea procesului tumoral.
- Dacă se suspectă o tumoare, este absolut necesară consultația specialistului oncolog.
- Dacă s-a precizat diagnosticul de tumoare, în termeni minimali copilul trebuie să fie consultat de medicul pediatru oncolog și transferat pentru un tratament complet în cadrul secției oncopediatrie.

Tabloul clinic al tumorilor la copii prezintă un șir de particularități și este în funcție de vârstă. Publicațiile cu descrierea tabloului clinic al tumorii la embrionul uman lipsesc, deși studiul intens al mortalității antenatale se efectuează. Au fost descrise cazuri de depistare a cancerului la făt începând cu a 26-a săptămână de sarcină, îndeosebi cazuri de teratom a regiunii sacrococcigiene, care până la declanșarea actului nașterii clinic nu s-au manifestat.

Cancerul la copii nu se manifestă prin anumite simptome specifice și totuși la cei mici starea generală suferă chiar din primele zile după naștere, manifestându-se prin schimbări cu caracter toxico-distrofice, vomă, grețuri, neliniște, adinamie, paloarea tegumentelor. Se constată o pierdere în pondere, deseori foarte pronunțată. Această stare, fiind calificată ca hipotrofie, deseori continuă până la o cașecsie. În alte cazuri starea respectivă se manifestă treptat pe parcursul a câtorva luni. De cele mai multe ori copiii cu tumori sunt internați, având procese avansate și este greu de precizat simptomatologia de la debutul bolii. În unele cazuri se constată apariția unor schimbări în comportarea micuțului cu câteva zile s-au chiar luni mai devreme, care se manifestă prin agitație, poftă de mâncare scăzută, paloarea tegumentelor, periodic stare subfebrilă. Aceste simptome, fiind ignorate de părinți, mai frecvent sunt interpretate ca nerespectare a regimului alimentar, apariția dinților, stare septică și numai la depistarea tumorii apare suspjecția unui proces malign. Tabloul clinic se manifestă în funcție de localizarea și structura morfologică a tumorului.

Diagnosticul se stabilește în baza acuzelor prezentate adeseori de părinți și de pacienți după 5-6 ani, a datelor examenului clinic, instrumental (examenul radiologic, izotopic, echografic, tomografic computerizat, RMN), studiului markerilor, endoscopic și examenului morfologic.

Tratamentul tumorilor la copii este multimodal și include tratamentul chirurgical, terapia iradiantă, chimioterapia. Metoda terapeutică imunoterapia nu are încă indicații bine precizate în tratamentul tumorilor maligne solide la copii, dar reprezintă o perspectivă promițătoare. Tratamentul chirurgical rămâne până în prezent metoda cea mai importantă în tratamentul complex al tumorilor maligne. Prezența proceselor avansate la majoritatea pacienților impune administrarea în perioada preoperatorie a tratamentului chimioterapeutic și iradiant, care contribuie la micșorarea tumorii în volum și face posibilă efectuarea unei intervenții chirurgicale în volum radical. Doar la pacienții cu vârsta de până la un an cu procese tumorale stadiile I și II unica metodă de tratament este metoda chirurgicală. Intervenția chirurgicală rămâne unica metodă de tratament în cazul tumorilor rezistente tratamentului conservativ (chimioterapie și iradiant), cum sunt hepatoblastomul, teratoblastomul.

Unica secție de oncopediatrie din Republica Moldova a fost organizată în decembrie 1989 în cadrul Institutului Oncologic din inițiativa oncologului de frunte al Ministerului Ocrotirii Sănătății la acea perioadă, T. Monul, fiind a 17-lea în fosta URSS. Inițial a dispus de 60 de paturi, câte 20 pentru pacienții cu tumori solide și hemoblastoze, iar 20 au fost destinate spitalizării mamelor pentru îngrijiri. Astfel, au devenit posibile studierea incidenței, morbidității și aplicarea tratamentului complet la această categorie de pacienți.

Primul copil cu diagnosticul de tumoare malignă a fost internat la 24.04.1990. De la 1 februarie, după deschiderea secției oncohematologie pentru copii, secția continuă să funcționeze având 30 de paturi, inclusiv 10 pentru mame. Din 1995 dispunem de 40 de paturi. La soluționarea problemelor de tratament chirurgical în primii ani de activitate a secției a contribuit în mod deosebit academicianul Eva Gudumac. Permanent în tratamentul diverselor localizări ale tumorilor maligne suntem ajutați de colegii din secțiile respective: cap și gât, în frunte cu membru corespondent Gh. Țîbîrnă, ginecologie, condusă de prof. T. Sofroni, urologie – de V. Țurcanu, aparatul locomotor – de I. Dăscăliuc. La moment sunt angajați 5 medici: 3 chirurghi și 2 pediatri chimioterapeuți. Șefa secției L. Rusu activează în domeniul oncopediatriei din octombrie 1979. Pe parcursul a doi ani a studiat metodele de trata-

Tratament poliochimioterapic s-a administrat la 2195 de pacienți: 608 poliochimioterapie adjuvantă; 1587 poliochimioterapie curativă. Efect pozitiv (regresie totală + regresie parțială) a fost înregistrat în 923 (58%) de cazuri, lipsa efectului s-a constatat la 664 (42%) de pacienți. Din lotul de pacienți cu tumori maligne 450 au fost supuși tratamentului radioterapic. Lucrul curativ, efectuat de către colaboratorii secției Oncopediatrie, precum și publicațiile științifice în număr de peste 30, argumentează necesitatea serviciului oncopediatic.

Bibliografie selectivă

1. D. Setlacec, E. Proca, C. Popa, *Tumorile retroperitoneale primitive*, București, 1986, p. 118-137.
2. Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко, *Детская онкология*, М., 2002, p. 11-24.

Rezumat

În articol sunt descrise succint particularitățile tumorilor maligne la copii și istoria fondării serviciului specializat oncopediatic în Republica Moldova.

Summary

In this article there are described the peculiarities of children malignant tumours and the history of specialized oncopaediatrics service foundation in Moldova.

CORELAREA DINTRE EXPRESIA RECEPTORILOR HORMONILOR – ESTROGEN(ES) ȘI PROGESTERON(PG) – ȘI EXTINDEREA LOCALĂ ȘI LOCOREGIONALĂ A CANCERULUI ENDOMETRIAL

Dumitru Sofroni, dr. h. în medicină, prof. univ.,
Institutul Oncologic din Moldova

Ținând cont de mărirea incidenței în CE în ultimii ani, de faptul că în tratamentul oricărui alt organ hormonodependent una din componentele tratamentului complex este tratamentul hormonal, orice investigație consacrată aprecierii particularităților tumorale în funcție de care se elaborează schema tratamentului combinat sau complex este actuală.

Deși endometriul este un țesut hormonodependent, nu toate tumorile maligne din acest țesut sunt hormonodependente, prin urmare, nu în toate cazurile pot fi influențate benefic sub acțiunea hormonoterapiei în cadrul tratamentului complex sau combinat. În funcție de datele clinico-endocrinologice CE se împarte în două variante patogenice:

1. Varianta hormonodependentă.
2. Varianta autonomă.

Cu toate că se efectuează distribuția în aceste două variante conform datelor clinice (prezența obezității, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat ca patologie concomitentă), precum și a datelor homeostazei hormonale sau a datelor morfologice - diferențierea înaltă a tumorii, pentru prima variantă, totuși este necesar studiul unor parametri mai exacti (exprimați în valori cantitative), care ar manifesta și particularitățile endocrine ale organismului și, totodată, gradul hormonodependenței tumorei.

O astfel de particularitate au receptorii hormonilor; pentru fiecare tumoră hormonodependentă are importanță expresia receptorilor a celor hormoni care influențează proliferarea țesutului corespunzător; pentru CE, în primul rând, receptorii de estrogen (ReEs) și receptorii de progesteron (RePg).

Conform datelor din literatură, și în tumorile maligne ale organelor hormonodependente așa parametri ca expresia receptorilor hormonal ReEs și RePg nu totdeauna este identică și până în prezent se discută în ce măsură expresia acestora influențează caracteristica evoluției clinice a tumorei [1,2,3,4,5,6,7].

Pornind de la cele indicate, scopul investigației a fost studiul expresiei ReEs și RePg în țesutul CE și corelarea gradului de expresie cu caracteristica morfologică a țesutului tumoral și extinderea – locală sau locoregională - a acestei tumori maligne.

Materialle și metode. Materialul acestui studiu a fost reprezentat de datele clinice, morfopatologice, studiul ReEs și RePg în țesutul tumoral la 350 de bolnave de CE în stadiile I-III, investigate și tratate în Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Oncologiei „N.N.Petrov” (Sanct-Petersburg, Rusia) și în Institutul Oncologic din RM.

Vârsta medie a bolnavelor a fost de $57,9 \pm 0,4$ ani. Diagnosticul la toate bolnavele s-a confirmat la examenul histologic al raclatelor mucoasei cavității uterine, prin histeroscopie, histerografie și ecografie. La majoritatea bolnavelor (77,5%) s-a determinat stadiul I clinic al bolii, stadiul II – la 8,2% și stadiul III – la 14,3% din paciente. Cancerul înalt diferențiat și moderat diferențiat a fost constatat, respectiv, la 42,3 % și 42,8 %. În 14,9% din cazuri s-a determinat adenocarcinom endometrial slab diferențiat.

După un examen clinic și de laborator complex, tratamentul chirurgical – histerectomia extinsă (lărgită) – a fost efectuat la 189 și histerectomia simplă la 161 de paciente.

Expresia receptorilor citoplasmatici de estradiol (ReEs) și de progesteron (RePg) în țesutul tumoral a fost determinată prin metoda cărbune-dextran, folosind estradiol și progesteron marcați. Acești parametri au fost determinați în diverse regiuni ale tumorii – în centru și la periferia ei; de asemenea, a fost analizat gradul de expresie a ReEs și RePg în funcție de profunzimea invaziei tumorale.

Conform datelor clinico-endocrinologice, am repartizat bolnavele în două variante patogenice, la care am studiat în funcție de expresia ReEs și RePg gradul de diferențiere a CE, particularitățile extinderii procesului tumoral.

Veridicitatea diferențelor valorilor medii ale parametrilor studiați în aceste grupuri am apreciat-o prin aplicarea metodei T-Student.

Rezultate și discuții. Varianta patogenică a cancerului endometrial, care determină particularitățile biologice ale tumorii, fără îndoială, trebuie să determine și ritmul progresiei ei, care se manifestă în astfel de proprietăți ale neoformațiunii maligne, cum ar fi capacitatea de creștere invazivă și de metastazare.

Frecvența tumorilor estradiol – și progesteron – pozitive s-a dovedit a fi mai înaltă, după cum era de așteptat, la bolnavele cu varianta I (hormonodependentă) a CA în comparație cu varianta II patogenică a lui (*tab.1*).

Tabelul 1

Expresia ReEs și RePg în funcție de varianta patogenică a cancerului endometrial

<i>Receptorii citoplasmatici</i>	<i>Expresia receptorilor (fmol/mg) la variantele patogenice</i>		<i>P_{I-II}</i>
	<i>I (n=229)</i>	<i>II (n=121)</i>	
Re ⁺	77,0 ± 12	30,1 ± 6	<0,05
Re ⁻	55,3 ± 9	29,9 ± 8	
Pg ⁺	73,5 ± 15	21,5 ± 9	<0,001
Pg ⁻	39,3 ± 7	45,7 ± 10	

Expresia medie a ReEs în varianta I a constituit $77,0 \pm 12$ fmol/mg proteină, iar în varianta II – $30,1 \pm 6$ fmol/mg, adică de 2,5 ori mai mult ($p < 0,01$). Expresia medie a RePg la bolnavele cu varianta I a alcătuit $73,5 \pm 15$ fmol/mg, iar cu varianta II – $21,5 \pm 9$ fmol/mg ($p < 0,001$). Însă o parte din tumorile variantei I nu conțineau ReEs și RePg și, invers, la o parte din tumorile de varianta II au fost depistați acești receptori. De aceea la stabilirea sensibilității hormonale a tumorii, expresia cantitativă a ReEs și RePg trebuie să joace un rol decisiv.

S-a stabilit o corelare directă între gradul de diferențiere morfologică al tumorii și expresia receptorilor, în special a celor de progesteron. Cu toate acestea, chiar printre pacientele cu adenocarcinom înalt diferențiat (G₁) în 8,8 % cazuri lipseau ReEs și RePg, iar în 10,5 % din cazuri nu se determinau RePg (*tab.2*). În 71,3 % din cazuri valoarea cantitativă a ambilor receptori a depășit de 20 fmol/mg proteină.

În cazul adenocarcinomului moderat diferențiat (G_2) au fost înregistrați receptori pozitivi la 35,6 % din cazuri, iar receptori negativi la 20,2 % din cazuri; ReEs⁻ și RePg⁺ și ReEs⁺ și RePg⁻ au fost stabiliți, respectiv, în 23,1 % și 21,1 % din cazurile de tumori.

Tabelul 2

Frecvența (%) diverselor variante de expresie a ReEs și RePg în funcție de gradul diferențierii tumorii la bolnavele de CE

Receptorii	Gradul de diferențiere a tumorii		
	G_1	G_2	G_3
RP ⁺ RE ⁺	71,3 ± 21	69,4 ± 27	35,6 ± 17
RP ⁺ RP ⁻	9,4 ± 4	11,2 ± 3	23,1 ± 11
RP ⁻ RE ⁺	10,5 ± 7	13,2 ± 9	21,1 ± 10
RP ⁻ RE ⁻	8,8 ± 5	7,2 ± 4	20,2 ± 9

Analiza expresiei cantitative a receptorilor în țesutul tumoral în cazul cancerului endometrial incipient a evidențiat un nivel predominant înalt (>20 fmol/mg proteină) de ReEs și RePg și un grad înalt de diferențiere morfologică: 92,7 % din neoformațiunile din acest grup se refereau la adenocarcinomul înalt diferențiat și la cel moderat diferențiat. Analiza expresiei cantitative a ReEs și RePg la divers grad de extindere a procesului tumoral a stabilit că în grupul bolnavelor de cancer endometrial local – difuz s-a atestat reducerea gradului de diferențiere morfologică a tumorii, care corela cu reducerea în țesutul tumoral a nivelului RePg și, într-o măsură mai mică, a ReEs.

Tabelul 3

Expresia cantitativă ReEs și RePg în țesutul tumoral la diverse forme clinice a CE

Formele clinice de cancer endometrial	Coraportul bolnavelor (conform expresiei receptorilor)				Gradul de diferențiere morfologică a tumorii		
	ER ⁺	ER ⁻	PR ⁺	PR ⁻	G_1	G_2	G_3
Cancer incipient n=123	57	66	87	36	84 (68,3%)	30 (24,4%)	9 (7,3%)
Local-difuz n=192	130	62	144	48	95 (49,5%)	83 (43,2%)	14 (7,3%)
Metastatic n=35	17	18	4	31	6 (17,1%)	6 (17,1%)	23 (65,8%)

Nota. Este prezentat raportul dintre numărul bolnavelor cu nivel înalt al conținutului de ReEs și RePg în țesutul tumoral (>20 fmol/mg proteină) față de numărul bolnavelor la care s-a constatat un nivel scăzut al conținutului de ReEs și RePg (>20 fmol/mg proteină). Autenticitatea deosebirilor este stabilită în raport cu RePg (p 0,05).

Luând în considerare deosebirile expresiei cantitative de receptori în țesutul tumoral între grupele de bolnavi cu divers grad de extindere a tumorii, se poate constata sensibilitatea vădită a CA incipient față de acțiunea hormonală și de pierderea acestei sensibilități o dată cu avansarea bolii. Aceste date confirmă posibilitatea eficacității înalte a hormonoterapiei ca metodă de sine stătătoare de tratament al CA minimal înalt diferențiat.

Capacitatea de creștere invazivă și de metastazare a CA este determinată de gradul de malignizare a celulelor epiteliului endometrial.

În cazul tumorilor localizate numai în limitele endometriului sau care au o invazie de până la 0,5 cm (cancer incipient) au predominat neoformațiunile cu o expresie înaltă de RePg.

Sporirea invaziei corela cu numărul de neoformațiuni cu un grad redus de diferențiere morfo-

logică și, concomitent, cu numărul tumorilor cu un conținut redus de RePg, adică insensibili la progestinoterapie; pe acest fundal se determină autentic un număr mai mare de neoplasme cu nivel înalt de ReEs. Prin urmare, capacitatea de creștere invazivă a CA se asociază cu o expresie pronunțată de ReEs și cu un nivel redus de RePg în țesutul tumoral.

Merită atenție faptul că la studierea comparativă a conținutului de ReEs și RePg în centrul formațiunii tumorale, în locul celei mai pronunțate invazii nu s-au atestat deosebiri în expresia receptorilor.

Tabelul 4

Expresia ReEs și RePg în diverse sectoare ale țesutului tumoral în funcție de extinderea cancerului endometrial

<i>Extinderea cancerului</i>	<i>Expresia receptorilor (fmol/mg) în țesutul tumoral</i>			
	<i>ReEs</i>		<i>RePg</i>	
	<i>În centrul formațiunii tumorale</i>	<i>În locul invaziei pronunțate</i>	<i>În centrul formațiunii tumorale</i>	<i>În locul invaziei pronunțate</i>
Incipient (n=38)	86 ± 23	103 ± 31	195 ± 45	187 ± 39
Local-difuz (n=75)	93 ± 21	88 ± 24	143 ± 30	94 ± 18
Metastatic (n=39)	61 ± 19	79 ± 20	125 ± 19	73 ± 17

Expresia RePg la periferia formațiunii tumorale, în locul creșterii invaziei celei mai pronunțate, se determină autentic și este mai redusă în comparație cu expresia acestora în centrul formațiunii tumorale. Astfel, tendința de creștere invazivă a CA se asociază, întâi de toate, cu expresia stabilă de receptori de estradiol în țesutul tumoral atât în centrul tumorei, cât și nemijlocit în locul invaziei predominante a neoplasmului în miometru. Prim urmare, potențialul malign al CE, care se manifestă prin capacitatea lui de creștere invazivă, se poate caracteriza prin expresia stabilă de ReEs în țesutul tumoral atât în clonurile celulare bătrâne, cât și în cele tinere de la periferia tumorii – în locul predominării invaziei în miometru.

Concluzii

1. Expresia cantitativă a ReEs și RePg în țesutul tumoral al CE diferă în funcție de răspândirea locoregională a procesului tumoral și de particularitățile morfologice ale acestuia – gradul de diferențiere a tumorei.

2. Pentru CE incipient este caracteristică expresia pronunțată a RePg, care corelează cu gradul înalt de diferențiere a tumorei – particularități biologice, care determină eficacitatea înaltă a tratamentului hormonal cu progestine, inclusiv ca metodă de sine stătătoare.

3. Pentru CE local-difuz și cel metastatic este caracteristică expresia predominantă a ReEs, ce corelează cu diferențierea joasă a țesutului tumoral – particularități care prognozează faptul că tratamentul hormonal cu progestine va fi inutil.

Bibliografie selectivă

1. Л.С.Бассальк, З.В.Кузьмина, Н.И.Муравьева и др., *Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека*// М.: Медицина, 1987, 204 p.
2. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS et al., *Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma*. Am J Obstet Gynecol 151:922, 1985.
3. Itoh E., *Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer*// Jap.Soc.Cancer Therapy. nr. 4, vol.25, 1990, p.812-820.
4. Morrow CPMB al GM, Bundy BN, Kurman RJ et al., *Relationship between surgical – pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 40:55, 1991.

5. Д.Ф.Софрони, *Значение определения рецепторов стероидных гормонов в планирование адъювантной гормонотерапии больных раком эндометрия*, în „Здравоохранение”, nr. 2, 1989, p.17-20.

6. Slayden O.D., Nayak N.R., Burton K.A., Chwalisz K., Cameron S.T., Critchley H.O., Biard D.T., *Progesterone antagonists increase androgen receptor expression in the rhesus mecaque and human endometrium* // J.Clin.Endocrinol. Metab., nr.6, vol. 86, 2001, p.2668-2679.

7. Smith S.K., *Regulation of angiogenesis in the endometrium* // Trends Endocrinol. Metab., nr.4, vol.12, 2001, p.147-151.

Rezumat

Determinarea receptorilor de estrogen (ReEs) și a receptorilor de progesteron (RePg) la 350 de bolnave de cancer endometrial (CE) a permis a stabili că gradul de expresie a acestora depinde de varianta patogenică, extinderea procesului tumoral: pentru cancerul incipient hormonodependent este caracteristică expresia ReEs și RePg (77,0 și 73,5 fmol/mg) de 2-3,5 ori mai înaltă decât în varianta autonomă a CE (30,1 și 21,5 fmol/g); în CE metastatic predomină la fiecare a 8-a bolnavă RePg- (expresia <20 fmoli/ml). Și în CE incipient, și în formele difuză, metastatică expresia RePg și ReEs este, în mare măsură, determinată de gradul de diferențiere a tumorei: la G₁ – receptorii ambilor hormoni sunt pozitivi la 71,3%; în G₃ – numai la 35,6%.

Prin urmare, este necesar ca individualizarea tratamentului hormonal – indicațiile pentru tratament hormonal – cu antiestrogeni sau progestine să fie stabilit numai în baza determinării ReEs și RePg.

Summary

The ascertainment of estrogene receptors (ReEs) and progesterone receptors (RePg) of 350 patients with endometrial cancer (EC) indicates, that they are in a strong correlation with the pathogenic type and tumour surface: in EC type I the expression of ReEs (77,0 fmol/mg) and RePg (73,5 fmol/mg) is 2-3,5 fold higher than in EC type II (30,1 and 21,5 fmol/ml). At every 8-th patient with metastasis EC the RePg is negative (< 20fmol/mg). In both types of EC the expansion of RePg and ReEs depends on tumour differentiation: in G₁ – the receptors are positive in 71,3%, in G₃ – only in 35,6%. We conclude, that the individualisation of the hormonal treatment with estrogene or progestines should be established only on the basis of ReEs and RePg determination.

PROBLEMA SCREENINGULUI CITOLOGIC AL CARCINOMULUI COLULUI UTERIN ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Cernat, dr. h. în medicină, **Dumitru Sofroni**, dr.h. în medicină, prof.univ., **Ion Lazarev**, dr.h. în medicină, prof.univ., **Marina Gabunia**, Institutul Oncologic din Moldova

Screeningul citologic, efectuat în scopul depistării proceselor precanceroase și carcinomului colului uterin, reprezintă una din problemele principale legate de reducerea morbidității și mortalității, cauzate de carcinomul acestei localizări.

În Republica Moldova carcinomul colului uterin ocupă locul II în structura morbidității prin tumori maligne la femei. Dacă în anul 1990 morbiditatea de carcinom a acestei localizări a constituit 15,4 la 100000 populație feminină, atunci în anul 2004 ea a crescut până la 16,1. În decursul acestei perioade de timp carcinomul precoce (st. I - II) în structura morbidității s-a redus de la 61,0 până la 48,0%. Paralel s-a micșorat și numărul bolnavelor cu stadii tardive (st. III-IV) de la 61,2% în anul 1990 până la 51,3 în anul 2004. Mortalitatea s-a mărit, corespunzător, de la 7,6 până la 11,0 la 100000 populație feminină.

Una din problemele principale legate cu micșorarea morbidității și mortalității cauzate de car-

cinomul acestei localizări este aplicarea screeningului citologic cu scopul depistării proceselor precanceroase și carcinomului de col uterin. Controlul profilactic al femeilor fără aplicarea examenului citologic nu poate fi interpretat drept complex.

Experiența activității laboratoarelor citologice centralizate interraionale din Republica Moldova demonstrează că aceasta este organizată rațional. Deservirea populației feminine după principiul teritorial este unul din principiile de bază, conform căruia este supusă screeningului citologic majoritatea contingentului feminin cu examinarea clinică definitivă ulterioară a pacientelor depistate citologic cu procese precanceroase și carcinom de col uterin.

Prezența medicilor ginecologi responsabili de examinarea definitivă a bolnavelor, depistate citologic în fiecare raion, de asemenea, a făcut posibilă sporirea eficacității continuității dintre serviciul citologic și cel ginecologic, ceea ce a permis a majora cu mult numărul pacientelor examinate clinic definitiv.

Pe parcursul a 15 ani (1990-2004) serviciul citologic al Ministerului Sănătății a examinat 4326883 de femei cu vârsta de peste 30 de ani. În componența acestui număr de femei au fost incluse și femeile în vârstă până la 30 ani, la care vizual s-a depistat patologia colului uterin. În calitate de material citologic s-a folosit substratul celular obținut prin chiuretaj din treimea de jos a canalului cervical. În caz de patologie a exococonului materialul citologic se recolta și din aria procesului patologic. În prezent materialul citologic se recoltează începând cu vârsta de 20 de ani o dată în doi ani. Până la 20 de ani materialul se recoltă exclusiv în caz de patologie vizuală a colului uterin. Aceasta se explică prin aceea că eficacitatea screeningului citologic nu depinde de frecvența realizării lui, ci de numărul populației feminine cuprinse. Un așa interval interscreening se explică atât economic, cât și prin particularitățile biologice ale progresiei carcinomului de col uterin.

Datorită organizării laboratoarelor citologice centralizate interraionale, în ultimii cinci ani numărul femeilor examinate citologic cu scop profilactic s-a majorat de la 33666 până la 206745.

Numărul bolnavelor cu procese patologice de col uterin pe parcursul a 15 ani (1990 – 2004) a constituit 696515 sau 16,1% din numărul total examinat citologic. Din numărul acestor bolnave cu procese patologice la 7947 (1,1%) s-a constatat carcinom și procese precanceroase. Endocervicoza a fost confirmată la 160034 (23,0%) de paciente, care au avut posibilitate să se trateze fără a se recurge la examenul histologic.

Numărul bolnavelor depistate citologic cu procese precanceroase și carcinom s-a micșorat de la 763 paciente în anul 1990 până la 341 în anul 2004. Corespunzător, s-a redus și numărul bolnavelor cu carcinom de col uterin, puse la evidență de către „Cancer-registru”, de la 350 în anul 1990 până la 302 în 2004.

Drept rezultat al examinării clinice definitive a bolnavelor depistate citologic cu procese precanceroase și carcinom de col uterin, în anul 1990 s-a confirmat carcinom la 75 de bolnave, pe când în anul 2004 astfel de bolnave au constituit 51 de paciente. În același timp, pornind de la numărul total al femeilor supuse screeningului citologic, numărul bolnavelor cu carcinom de col uterin depistate s-a mărit de la 0,01% în anul 1990 până la 0,02% în 2004.

Comparativ cu primii 10 ani de activitate a serviciului citologic, pe parcursul cărora carcinomul uterin preinvaziv a constituit 25,67%, în anul 2004 el s-a micșorat cu 2,17%. Bolnavele cu stadiile I și II depistate citologic au constituit, corespunzător, 61,5% și 60,8%. Nu este exclus că numărul bolnavelor depistate citologic cu procese precanceroase și carcinom de col uterin să fi fost și mai mare, dacă materialul citologic recoltat pentru examinare ar fi fost mai calitativ. Un număr mare de frotiuri conțineau numai celulele epiteliale pavimentoase, astfel de frotiuri considerându-se insuficient informative. Având în vedere că procesul precanceros apare în regiunea îmbinării epiteliului glandular cu cel pavimentos, materialul citologic este obligator de recoltat din treimea de jos a canalului cervical. Aceasta este prima cerință pentru examinarea calitativă a pacientei. Femeile la care materialul citologic nu se recoltă din canalul cervical și nu conține celulele epiteliale glandulare nu se consideră profilactic examinate. Excepție în ceea ce privește lipsa în frotiu a celulelor epiteliale glandulare fac femeile în menopauză.

Eficacitatea screeningului citologic în final depinde de continuitatea permanentă dintre serviciul citologic și serviciul ginecologic. Ultimul este prezentat de către medicul responsabil de examinarea

clinic definitivă a pacientelor depistate citologic cu procese precanceroase. Lipsa acestei continuități duce la scăderea eficacității screeningului citologic, menit să micșoreze morbiditatea de carcinom al colului uterin.

Concluzii

1. Examinarea citologică în decursul controlului profilactic este o metodă obiectivă de apreciere a stării epitelului colului uterin.

2. Eficacitatea screeningului citologic depinde de calitatea frotiurilor recoltate, care în mod obligator trebuie să includă celule epiteliale pavimentoase și glandulare.

3. Etapa de final a eficacității screeningului citologic depinde de continuitatea permanentă dintre serviciul citologic și serviciul ginecologic privitor la examinarea clinică definitivă a pacientelor cu procese precanceroase depistate citologic.

Bibliografie selectivă

1. Miller A.B., *Cervical Screening*. // Programmes Managerial Guidelines. Geneva. WHO, 1992, p. 8-12.

2. Д.Калеман, *Контроль качества скрининга рака шейки матки*. // *Клиническая лабораторная диагностика*, № 6, М., Медицина, 1995, p. 99.

3. О.А.Ланских, О.С.Золотовицкая, Н.Н.Краснова, М.С.Стрюков, *Цитологический скрининг и его значение в диагностике предрака и рака шейки матки*. // *Новости клинической цитологии России*, №3-4, т. 8, 2004, p.8.

4. Л.И.Сиротина, *Результаты цитологического скрининга предрака и рака шейки матки в Псковской области*. // *Тезисы докладов V Всероссийского съезда клинических цитологов*. *Новости клинической цитологии России*, № 1-2, 7, 2003, p. 71.

5. Г.Б.Хонелидзе, И.М.Лазарев, Д.А.Чебану, Л.В.Завтур, *Организация и эффективность массовых цитологических исследований при профилактических осмотрах женщин в МССР*. // *Вопросы Онкологии*, №. 9, т. XXX, 1984, p. 91-94.

6. И. В.Юрасова, Н. Ю.Полонская, *Цитологические исследования при профилактических гинекологических осмотрах*. // *Новости клинической цитологии России*, № 3, т. 4, 2000, p. 115-120.

Rezumat

Au fost studiate rezultatele screeningului citologic cu scopul depistării proceselor precanceroase și a carcinomului de col uterin în Republica Moldova din anul 1990 până în anul 2004. Din numărul total al femeilor supuse screeningului citologic numărul bolnavelor cu carcinom de col uterin s-a majorat de la 0,01% în anul 1990 până la 0,02% în anul 2004.

Comparativ cu primii 10 ani de activitate, în anul 2004 carcinomul preinvaziv s-a micșorat cu 2,17%, stadiile I și II depistate citologic au constituit, corespunzător, 61,5 și 60,8%.

Investigația citologică în decursul screeningului citologic este o metodă de apreciere a stării epitelului colului uterin și este în funcție de calitatea frotiurilor, care obligator trebuie să includă celule epiteliale pavimentoase și glandulare. Etapa finală a eficacității screeningului citologic depinde de continuitatea permanentă între serviciul citologic și serviciul ginecologic privitor la examinarea clinică definitivă a pacientelor depistate cu procese precanceroase de col uterin.

Summary

The cytological screening results were studied with the purpose of revealing the pre-cancer processes and uterine cervix carcinoma in the Republic of Moldova from 1990 till 2004.

From the total number of women, examined during cytological screening, the revealing of patients with uterine cervix carcinoma increased from 0,01% in 1990 till 0,02 % in 2004.

In comparison with the first 10 years of activity the pre-invasive carcinoma decreased with 2,17% in 2004, in the I-II stages cytological revealed patients constituted 61,5% and 60,8% accordingly.

The cytological investigation used during the cytological screening is a method of estimation of uterine cervix epithelium and depends on sample's quality, with compulsory necessity to include

glandular and pavementous epithelial cells. The final step of cytological screening efficiency depends on permanent continuity between cytological and gynaecological service concerning definitive clinic exam of patients revealed with uterine cervix pre- cancer process.

POSSIBILITĂȚILE TERAPIEI CONSERVATIVE ÎN HIPERPLAZIILE ENDOMETRIALE

D. Sofroni, dr. h. în medicină, prof. univ., **Roman Balan**, dr. în medicină, **Anatol Cernâi**, prof. univ., dr. h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Investigațiile care vizează precursorii cancerului sunt deosebit de actuale în oncologie, tratamentul acestora fiind modalitatea de bază a profilaxiei secundare a tumorilor maligne. O atenție deosebită se acordă în ultimii ani precursorilor cancerului endometrial. Conform datelor recente (Kiechle M. și col., 2000), tumorigeneza în endometru se desfășoară treptat (multisept), hiperplaziile endometriale fiind privite ca leziuni precursorare ale cancerului endometrial. Profilaxia secundară a cancerului endometrial poate fi realizată cu o deosebită eficiență, utilizând remedii hormonale moderne. Pentru aceasta, după cum consideră Демидов В.Н. și col., (1990), este necesar de depus un efort deosebit în diagnosticul și tratamentul leziunilor endometriale hiperplazice.

În tratamentul hiperplaziilor endometriale s-a produs o evoluție vădită, care, după Bohman Ia.B. (1989), se încadrează în trei etape: 1) tratament prin chiuretaje repetate cu administrarea preparatelor care stimulează contractia uterului și coagularea sanguină în cazurile de metroragie; 2) extirparea uterului; 3) tratament conservator cu progestine, care permite femeilor din perioada reproductivă să mențină funcția menstruală, iar celor în vârstă să evite riscul și posibilele complicații ale intervenției chirurgicale. La a treia etapă o eficiență bună a manifestat-o 17-oxiprogesteron capronatul. Componentii progesteronici din ultima generație, numită generația a treia, cum sunt linestrenolul (*Orgametril*), acetatul de medroxiprogesteron (*Depo-Provera*) ș.a., au fost testați mai mult drept contraceptive și au devenit populari datorită simplității utilizării, eficienței înalte și numărului mic de acțiuni adverse (Colgușchina T.N. și col., 1997; Paladi Gh., 1999). În altă ordine de idei, inerția preferării tratamentului chirurgical al hiperplaziilor de endometru este mare și persistă până în prezent.

Deoarece progestinele sintetice moderne devin tot mai preferate, au apărut opinii controversate cu privire la tratamentul chirurgical al hiperplaziilor endometriale (Gumeniuc E.T., 1999; Debodinance P., 2001). Controversa nu constă în afirmarea sau în negarea totală a progestinoterapiei sau histerectomiei, ci mai mult în modalitățile și condițiile de aplicare a tratamentului hormonal.

În baza argumentelor expuse a fost determinat scopul cercetării: studiul eficienței tratamentului hormonal al bolnavelor cu polipi glandulari, hiperplazii glandulare și hiperplazii adenomatoase (atipice) ale endometrului.

Material și metode. Tratamentului hormonal au fost supuse 85 de paciente. Contraindicațiile care nu au permis aplicarea tratamentului hormonal au fost: dereglări ale funcției hepatice (hepatite cronice); dereglări ale funcției renale (nefrite, nefroze); schimbări în sistemul de coagulare a sângelui și prezența tromboflebitei; diabetul zaharat; hipertensiunea arterială, st. II și III; miomul uterin; dimensiunile sporite ale anexelor uterine cu patogenia neclară; afecțiuni inflamatorii acute ale organelor genitale.

Grupul I de paciente (*tab. 1*) cu hiperplazii endometriale cu risc minor (polipoză, hiperplazie glandulară) au fost supuse tratamentului cu *Orgametril* („Organon”, Olanda). Acest progestagen sintetic se administrează per os sub formă de pastile. Fiecare pastilă conține 5 mg linestrenol. În cazurile în care este folosit zilnic, fără întreruperi, linestrenolul inhibă ovulația și menstruația. Pornind de la aceste proprietăți ale acestui remediu, 22 de paciente care aveau vârstă fertilă, au folosit *Orgametrilul*

în regim ciclic, din a 5-a până la a 25-a zi a ciclului menstrual, câte 5 mg/zi. Vârsta medie a acestor paciente a constituit 41,54±0,42 ani. 32 paciente din grupul I s-au aflat în perioada perimenopauzală și au primit *Orgametril* zilnic, în regim permanent, câte 5 mg/zi. Vârsta medie a acestora a fost de 46,75±0,72 ani. La toate cele 54 de paciente din grupul I, tratamentul cu *Orgametril* a durat 6 luni.

Tabelul 1

Grupele de paciente cu hiperplazii endometriale, supuse tratamentului hormonal

<i>Patologia endometrului</i>	<i>Lotul</i>	<i>Tratamentul aplicat</i>	<i>Numarul pacientelor</i>	<i>Vârsta medie (ani)</i>
Polipoză, hiperplazie glandiară-chistică	I	a) <i>Orgametril</i> , 5 mg/zi, regim ciclic	22	41,54±0,42
		b) <i>Orgametril</i> , 5 mg/zi, regim permanent	32	46,75±0,72
Hiperplazie atipică	II	<i>Depo-Provera</i> , 6 luni și <i>Sustanon-250</i> , 3 luni	31	47,3±1,03
				$P_{1a,2} < 0.001$ $P_{1b,2} < 0.001$

Investigația histopatologică s-a realizat la toate pacientele incluse în studiu. La pacientele supuse tratamentului hormonal, examenul histologic al endometrului a fost efectuat până la începutul tratamentului, peste 3 luni de tratament și după finalizarea hormonoterapiei în scopul diagnosticului procesului patologic și aprecierii patomorfozei hormonoterapice.

Rezultate. Tratamentul hormonal a fost început după chiuretajul uterin și stabilirea diagnosticului histopatologic. La majoritatea pacientelor, după primul reclaj, hemostaza a fost definitivă, fiind ulterior menținută de hormonoterapie; metroragiile au recidivat în primele două săptămâni ale tratamentului la două paciente din grupul I și au persistat după reclaj, fiind mult mai puțin abundente, la trei paciente din grupul II. La aceste paciente, peste o săptămână de la începutul tratamentului metroragiile nu s-au mai pus în evidență. De menționat efectul hemostatic bine pronunțat al remediei Depo-Provera: după prima injecție a acestuia, hemoragiile au fost stopate timp de 15-20 de ore.

Dinamica funcției menstruale a fost un criteriu important al eficienței tratamentului hormonal la pacientele din subgrupul de vârstă fertilă, care au urmat tratamentul cu *Orgametril* în regim ciclic. În acest subgrup, la 19 (86,36%) paciente din 22 ciclul menstrual s-a normalizat. La trei paciente din 22 ciclul menstrual se dereglă periodic, manifestându-se prin scurgeri intermenstruale. În alt subgrup, cel de tratament cu *Orgametril* în regim permanent, 27 (84,37%) femei din 32 au intrat în menopauză. După tratamentul cu *Depo-Provera* și *Sustanon-250*, menopauza a survenit la 26 (83,87%) din 31 paciente.

La toate pacientele au fost evaluate efectele adverse ale tratamentului hormonal, apărute la diferite etape, dar mai frecvent la debutul acestuia. În grupul I, cel de tratament cu *Orgametril*, am scos în evidență următoarele efecte adverse: grețuri la 9 (16,66%) paciente; dureri în hipocondrul drept la 7 (12,96%) femei; stări depresive la 9 (16,66%) femei; transpirație sporită la 13 (24,07%) bolnave; hipertensiune arterială la 3 (5,55%) femei; mastalgii la 14 (25,93%) paciente. În grupul II am evaluat efectele adverse ale tratamentului cu *Depo-Provera* și cele ale tratamentului cu *Sustanon-250*. În cadrul tratamentului cu *Depo-Provera* am înregistrat: eliminări sanguinolente foarte scunde în debutul tratamentului la 4 (12,90%) femei; stări depresive la 7 (22,58%) femei; sporire ponderală la 16 (51,16%) femei. În tratamentul cu *Sustanon-250* am scos în evidență următoarele efecte adverse: hirsutism cu pilozitate predominantă în regiunea feței la 8 (25,80%) femei; tembru schimbat al vocii la 14 (45,16%) femei; mastalgie la 8 (25,80%) paciente; cefalee la 5 (16,12%) paciente; dureri sporadice în abdomen la 4 (12,90%) paciente; grețuri periodice la 3 (9,67%) femei; edem puțin pronunțat al membrilor inferioare la 5 (16,12%) paciente; tensiune arterială periodic sporită la 3 (9,67%) paciente.

De remarcat că în ambele grupe efectele adverse menționate au fost tranzitorii și au dispărut definitiv în scurt timp după finalizarea tratamentului. Sporirea ponderabilă, deși n-a fost semnificativă

(până la 10% din masa inițială), s-a menținut mult timp: câteva luni după tratament au fost necesare pentru restabilirea cu aproximație a ponderii inițiale.

Conform datelor histologice, tratamentul cu *Orgametril* a fost eficient în cca 89% cazuri: la 48 din 54 femei au regresat procesele hiperplazice ale endometriului (clinic, nu s-au mai produs metroragiile). 29 din 54 de paciente au fost deosebit de susceptibile la hormonoterapie; la acestea hiperplazia endometrială a regresat în primele trei luni de tratament: la 23 s-a produs transformarea secretorie a endometriului și la 6 decidualizarea stromei endometriale (tab. 2).

Tabelul 2

**Schimbări histologice în endometru în tratamentul cu
Orgametril al pacientelor din grupul I**

<i>Schimbări în endometru</i>	<i>Până la tratament</i>		<i>3 luni de tratament</i>		<i>După tratament</i>	
	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>
Polipoză și hiperplazie glandulară	54	100	25	46,30	6	11,11
Transformare secretorie			23	42,59	5	9,26
Decidualizarea stromei			6	11,11	3	5,56
Atrofia endometriului					40	74,07

După finalizarea tratamentului cu *Orgametril*, procesele hiperplazice endometriale n-au regresat la 6 (11,11%) paciente. Au persistat două cazuri de hiperplazie glandulară-chistică și 4 cazuri de polipoză. În cazurile respective n-am observat modificări, care, de obicei, apar sub acțiunea progestagenelor. Am remarcat numai instalarea fibrozei puțin pronunțate în polipii care au fost rezistenți la hormonoterapie. Din cauza metroragiilor au mai fost operate două paciente, însă la acestea scurgerile au fost cauzate de mioame submucoase mici, nedecelate anterior. În ceea ce privește endometrul, acesta a atrofiat într-un caz și s-a transformat în endometru secretoriu în altul. Deci eșecul hormonoterapeutic a avut loc în 8 (14,81%) cazuri din 54, deși, conform datelor morfopatologice, rezistente la acțiunea *Orgametrilului* au fost numai 6 (11,11%) cazuri.

În conformitate cu datele morfopatologice, la pacientele din grupul cu hiperplazii endometriale atipice, care au urmat tratamentul cu *Depo-Provera* și *Sustanon-250*, hormonoterapia a fost eficientă la 26 (83,87%) din 31 de femei. La 5 paciente s-au repetat metroragiile la sfârșitul tratamentului hormonal din cauza persistenței hiperplaziei atipice (4 femei) și a prezenței cancerului endometrial (o femeie).

Tabelul 3

**Schimbări histologice în endometru la femeile din lotul II, tratate
cu *Depo-Provera* și *Sustanon-250***

<i>Schimbări în endometrul</i>	<i>Până la tratament</i>		<i>3 luni de tratament</i>		<i>După tratament</i>	
	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>	<i>numărul femeilor</i>	<i>%</i>
Hiperplazie atipică	31	100	23	74,19	4	12,90
Adenocarcinom					1	3,23
Decidualizarea stromei			3	9,68	1	3,23
Transformare secretorie			5	16,13		
Atrofie a endometriului					25	80,64

Din datele obținute rezultă că în tratamentul atât cu *Orgametril*, cât și cu *Depo-Provera*, urmat de *Sustanon-250*, schimbările endometrului încep cu transformarea secretorie, continuând cu decidualizarea și atrofia acestuia.

Concluzii

1. Hormonoterapia cu *Orgametril*, indicată pacientelor cu leziuni hiperplazice cu risc minor, este eficientă, dispariția simptomelor clinice înregistrându-se în 86,0% cazuri, regresivitatea hiperplaziei endometriale, confirmată morfologic, producându-se în circa 89% cazuri. În perioada fertilă hormonoterapia a dus la evitarea histerectomiei în toate cazurile, ceea ce a permis păstrarea funcției reproductive a pacientelor.

2. Hormonoterapia cu *Depo-Provera* și *Sustanon-250*, indicată pacientelor precursori severi – hiperplazii endometriale atipice, a demonstrat o eficiență clinică confirmată morfologic în 83% cazuri.

3. În toate tipurile de hiperplazie endometrială, sub influența hormonoterapiei, se produc în lanț anumite evenimente succesive, deduse din datele obținute: inhibiția în endometrul hiperplazic a proliferării celulare – diferențierea celulară și transformarea secretorie a endometrului – decidualizarea stromei cu efect clinic hemostatic – atrofia endometrului, realizată prin apoptoză sporită a glandulocitelor și celulelor stromale.

4. Efectele adverse ale tratamentului hormonal cu remedii contemporane – *Orgametril* și *Depo-Provera*, urmat de *Sustanon-250* – poartă un caracter tranzitoriu și nu contribuie la dereglarea metabolismului glucidic, funcției hepatice și a sistemului hemostatic.

Bibliografia selectivă

1. Debonance P., *Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and postoperative events* // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod, V.30, 2001, nr.2, p.151-159.

2. Kiechle M., Hinrichs M., Jacobsen A., Luttes L., Pfisterer L., Kommoss F., Arnold N., *Genetic imbalances in precursor lesions of endometrial cancer detected by comparative genomic hybridization* // Am. J. Pathol. –200.-V.156, nr.6, p.1827-1833.

3. Gh.Paladi, *Ginecologie endocrinologică*, Chisinau, 1999.

4. Я.В. Бохман, *Руководство по онкогинекологии*, Ленинград, «Медицина», 1989.

5. Е.Г. Гуменюк, *Клинико-морфологические параллели при лечении больных с дисфункциональными маточными кровотечениями в перименопаузе* // Акуш. и гин., nr.1, 1999, p.38-41.

6. В.Н.Демидов, С.П.Красикова, Л.В.Терская, *Значение эхографии в диагностике предрака и рака эндометрия* // Вопросы онкологии, nr.10, Том 36, 1990, p.1243-1246.

7. Т.Н.Колгушкина, А.Н.Барсуков, В.Э.Кирдик, *Гиперпластические процессы эндометрия - тактика обследования и лечения* // Медицинские новости, nr.11, 1997, p.27-31.

Rezumat

Actualmente, o atenție deosebită se acordă posibilităților agenților hormonalni din ultima generație în tratamentul leziunilor hiperplazice ale endometrului. Au fost selectate 85 de paciente fără contraindicații pentru hormonoterapie, dintre care 54 aveau hiperplazii endometriale fără de atipie și s-au tratat cu progestagenul *Orgametril* pe parcursul a 3 luni. La 35 paciente cu hiperplazie atipică s-a administrat timp de 6 luni *Depo-Provera* și în următoarele 3 luni *Sustanon-250*. Controlul histologic al eficienței tratamentului a fost efectuat în toate cazurile. Conform datelor clinice și histologice, tratamentul cu *Orgametril* al polipilor glandulari și hiperplaziilor fără de atipie a fost eficient în 89% cazuri; tratamentul cu *Depo-Provera* și *Sustanon-250* s-a soldat cu succes în 83% cazuri. Pornind de la datele obținute, ambele modalități de hormonoterapie produc schimbări succesive similare în endometru: 1) inhibiția diviziunilor celulare; 2) diferențierea celulară și transformarea secretorie a endometrului; 3) decidualizarea stromală și 4) atrofia endometrului.

Summary

Recently, significant attention is given to the possibility of last-generation hormonal drugs

in the treatment of hyperplastic lesions of endometria's. 85 patients without contraindications to hormone therapy were selected. 54 of 85 patients had endometrial hyperplasia without atypia and were treated with progestagen Oragametril for 3 months. 35 patients with atypical hyperplasia were treated for 6 months with Depo-Provera, and for the following 3 months with Sustanon-250. Histological control of the treatment effectiveness was performed in all cases. According to clinical and histological data, Oragametril treatment of glandular polyps and hyperplasia without atypia had 89% effectiveness; Depo-Provera and Sustanon-250 treatment of atypical hyperplasia had 83% effectiveness. Our results show that both types of hormone therapy produce similar successive events in endometrial: (1) inhibition of cellular division, (2) cellular differentiation and secretor transformation of endometrial, (3) stromal decidualisation, and (4) endometrial atrophy.

ASPECTE CONTEMPORANE ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR PULMONARE ȘI MEDIASTINALE

Valeriu Bâlba, Institutul Oncologic din Moldova

În structura mortalității generale din Republica Moldova neoformațiunile maligne se situează pe locul doi (cu 136,7‰ – 11,6%) după maladiile cardiovasculare (679,6‰ – 57%). În peste 20 de țări europene cancerul pulmonar deține întâietatea printre cauzele de decese ale populației masculine prin neoplasme maligne. Statisticile oficiale apreciază că cifra absolută (6851) de persoane care s-au îmbolnăvit de tumori maligne în anul 2004 în R.Moldova a sporit cu 8,5 % față de indicatorul înregistrat în anul 1994 (6309). Cele relatate atestă creșterea esențială a numărului de îmbolnăviri prin diferite afecțiuni maligne.

Scopul studiului constă în evaluarea metodelor contemporane de diagnostic al tumorilor pulmonare și a priorității acestora în procesul de diagnostic.

Conform viziunilor contemporane, succesul acțiunilor anticanceroase este determinat decisiv de perfecționarea tehnicilor de depistare precoce, de precizia diagnosticului și de tratamentul adecvat al bolnavilor cu neoformațiuni maligne. În ultimele decenii arsenalul tehnicilor diagnostice s-a îmbogățit cu numeroase procedee de investigare, apte să asigure rate destul de înalte în recunoașterea afecțiunilor cu angajare pulmonară sau în mediastin. Exigențele moderne pentru diagnosticul radiologic al leziunilor cu sediu pulmonar și mediastinal solicită ca acesta să fie sugestiv și eficient. Altfel spus, o pondere majoră de rezultate precise să se reușească prin costuri minime.

Din rezultatele investigațiilor asupra problemei în cauză rezultă valabilitatea abordului sistemic în cercetarea diagnostică, deoarece prin ameliorările aduse anumitor componente și metode ale actului de cercetare, fără evidența sistemului de ansamblu, efectul pozitiv nu se proporționează cu eforturile logistice. Specializarea clinică presupune corective interdisciplinare, astfel încât se va prefera o informație diagnostică integrată, care evident reflectă mai plenar diagnosticul maladiei și accelerează emiterea deciziilor curative.

Reflecții și discuții. Este indiscutabil faptul că ameliorarea rezultatelor curative pentru cancerul de plămân se poate aștepta doar prin recunoașterea lor la etape cât mai timpurii, iar acest deziderat presupune, în primul rând, aplicarea de noi tehnologii performante. Orice nouă elaborare de perfecționare a asistenței diagnostice și eficientizarea curelor adresate acestor bolnavi trebuie să ia în calcul și frustrările socio-economice presupuse de această maladie.

Valoarea diagnosticului radioimagic pentru explorarea câmpului pulmonar și a mediastinului este de necontestat, în special, optimiste fiind aprecierile pentru susceptibilitatea tehnologiilor de ultimă oră. Se pot însă menționa și atitudini mult mai rezervate. Formațiunile dispuse în profunzimea structurilor bronhopulmonare și mediastinale au fost din totdeauna problematice în aspectul diagnosticului de certitudine. Se estimează mult detecția ganglionilor limfatici intratoracici afectați, dar această simptomatologie nu se poate încadra în categoria diagnosticului oportun.

Examinarea țesuturilor pulmonare, a hililor pulmonari, a arborelui traheo-bronșic și a compar-

timentelor retromediastinale este de prerogativa metodei radiografice. Deși au fost aduse numeroase ameliorări tehnicilor investigaționale de rutină (examenul radiologic, fibrobronhoscopia etc.) și s-au implementat la scară largă o serie de tehnologii mai performante (TC, tomografia cu rezonanță magnetică - RMN), la 11,4% din bolnavi sunt subapreciate gradul de infiltrare a organelor și structurilor mediastinale, precum și lezarea metastatică a ganglionilor limfatici.

Majoritatea exploratorilor aplică în tentativa de diferențiere diagnostică, pentru evaluarea gradului de proliferare a tumorii și pentru observarea ei dinamică, diferite tehnici de radiografiere, care se combină cu fibrobronhoscopia sau cu tomografia computerizată. Variantele folosite și posibilitățile acestora sunt descrise în detaliu în numeroase publicații de specialitate. Sensibilitatea și specificitatea procedeelelor radiologice de investigare (radiografia, tomografia, bronhografia), utilizate în diagnosticul neoplaștilor maligne, constituie 89,4% și, respectiv, 86%.

Progrese diagnostice importante s-au prefigurat o dată cu implementarea tomografiei computerizate (TC), tehnică prin care se reușește recunoașterea maladiei la rata de 72-80%. Diagnosticul prin TC se bazează pe semnalmente radiologice directe și pe indicatorii de densitate sau absorbție. În intervalul de aplicare a TC pentru diagnosticul afecțiilor toracice o serie de exploratori ca A.I. Pozmogov, M.L. Șuludco, M.G. Vinner, L.A. Gurevici, I.N. Rabchin, N.M. Lepehin ș.a. au indicat principalele semnalmente tomografice ale cancerului pulmonar central, periferic și bronhoalveolar, au schițat metodologia de investigare a cancerelor cu diferite sedii și au studiat potențialul diagnostic-diferențial al tomografiei axiale. De obicei, examenul tomografic al plămânilor și al spațiului mediastinal se inițiază după cel radiografic (ER) și doar în cazurile când cel din urmă nu a furnizat probe suficiente pentru precizia diagnostică, iar imaginea radiografică diverge în raport cu probele clinice.

Sarcina de bază a TC este invariabil una de precizare a caracterului, nivelului de poziționare a procesului patologic, de estimare a dimensiunilor formațiunii și a gradului de implicare a organelor adiacente. Proiectarea axială a TC exclude persistența unor zone tenebre ca în cazul ER. În comparație cu tomografia liniară, TC este dinamică, adică imaginile furnizate se pot cerceta în diferite regimuri de vizualizare, instantaneu se poate realiza și procesarea matematică, se pot delimita artificial anumite ipostaze ale structurilor examinate. Fiind suficient de sensibilă la diferite gradații ale densității tisulare, TC permite vizualizarea clară și diferențierea tuturor structurilor.

O dată cu descoperirea principiului de tomografie computerizată în spirală, în diagnosticul maladiilor ce afectează organele intratoracice, precum și alte organe, s-a produs un salt calitativ. Tomografele de această clasă permit scanografierea tridimensională continuă a regiunii anatomice vizate.

Indiferent de aceste performanțe ale examenului radiologic, este încă imposibilă obținerea de informații exhaustive prin diagnostice de precizare și observare dinamică asupra bolnavilor cu neoplasme pulmonare. Astfel, s-a ajuns la elaborarea principiilor de utilizare a investigației cu ultrasunete (USG) pentru studierea tumorii intratoracice.

Ultrasonografia, care operează cu transformarea energiei electrice în frecvențe acustice, a inițiat o eră de turnură în diagnosticul diferitelor maladii, inclusiv oncologice. Investigarea cu ultrasunete a țesuturilor umane prin intermediul impulsurilor ultracustice reflectate a fost denumită ecografie sau, folosind terminologia adoptată de autorii străini, care aplică tomograful cu ultrasunete *sonolayer* - sonografie. Forța înaltă de rezoluție a USG permite aprecierea raportului anatomotopografic al diferitelor straturi de țesut, organe, observarea dinamică a modificărilor ce survin în acest sens, efectuarea unor măsurări de mare precizie asupra formațiunii de interes, determinarea profunzimii de amplasare a acestuia, precum și decelarea semnelor de diseminare a procesului patologic spre organele și structurile de vecinătate.

Evaluată de pe pozițiile medicinei practice, asistența diagnostică a cancerului de plămân, deși completată cu o serie de elaborări tehnologice, nu a realizat evoluții esențiale. Orice algoritm de investigare a bolnavului suspectat de cancer pulmonar urmărește în definitiv diagnosticul cât mai exact, verificarea morfologică obligatorie, precizarea ariei de diseminare anatomică a procesului și, nu în ultimul rând, relevarea maladiilor asociate și a gradului de compensare a acestora. Cu toate acestea, în Republica Moldova verificarea morfologică a cancerului pulmonar se efectuează, din diferite motive, doar în 49% de cazuri.

Se cunoaște însă faptul că precizările diagnostice anticurative și stadializarea exactă a proce-

sului malign reprezintă unica posibilitate de a reduce numărul toracotomiilor paliative, de a alege soluția adecvată cazului respectiv, prelungind astfel termenele de acalmie și diminuând probabilitatea recidivei canceroase. Deși indirect, diseminarea inițială a cancerului pulmonar reflectă activitatea biologică a tumorii, starea forțelor de protecție a organismului agresat și reprezintă cel mai sigur factor de prognoză evolutivă. Cu toate acestea, extincția de moment a procesului tumoral la mulți din bolnavii afectați de cancer pulmonar se determină incorect. Cel mai frecvent această incertitudine este dată de metastazele ganglionilor mediastinali rămase în obscuritate.

Aceste dificultăți în diagnosticul complex se pot rezolva o dată cu implementarea în practica clinică a TC și RMN, care pot subtiliza tehnologia de examinare a bolnavilor de cancer pulmonare. RMN este cu mult mai rezultativă decât TC în planul precizării limitelor și dimensiunilor tumorii primare pe fundalul modificărilor secundare din țesutul pulmonar, precum și pentru relevarea fenomenului de invadare a peretelui toracic și a vaselor de calibru din mediastin.

Toate cele relatate despre diferitele metode de diagnostic radiologic s-au referit la evidențierea și precizarea gradului de extindere a procesului tumoral primar spre compartimentele mediastinale, ceea ce este, într-adevăr, foarte important pentru deciderea tacticii de abordare curativă și de căutare a unor algoritme optime pentru metodele aplicate de examinare.

Inexistența unei scheme complexe unificate de diagnosticare a neoplasmelor, precum și a informațiilor suficiente despre limitele aplicative ale metodelor contemporane de cercetare reclamă studierea în continuare a direcției respective. În abordarea cancerelor respiratorii considerăm oportună studierea prestației diagnostice de la utilizarea în complex a metodelor de investigare moderne, eficiente, accesibile, inofensive și cu specificitate tumorală.

Rezumând informațiile prezentate în literatura în domeniu vizavi de potențialul rezolutiv al diferitelor procedee diagnostice, utilizate în cazul cancerelor pulmonare, și analizând reticențele și rezervele existente în exploatarea acestui potențial, am punctat o serie de concluzii importante.

Concluzii

1. Prioritatea indicațiilor pentru aplicarea unei sau altei metode de examinare în funcție de localizarea procesului tumoral depinde, în mare măsură, de extinderea procesului tumoral, metastazarea, starea funcțională a sistemelor și organelor pacienților.

2. Posibilitățile comparative ale examenului radiologic, ale ecografiei și tomografiei computerizate în estimarea eficienței tratamentelor conservatorii necesită estimarea în complex pentru stabilirea diagnosticului precis.

3. Eficacitatea tratamentului specific al bolnavilor cu tumori pulmonare depinde, în măsură considerabilă, de stabilirea diagnosticului cât mai timpuriu și precis.

Bibliografie selectivă

1. I.V.Bideac, *Diagnosticul și tratamentul cancerului bronhopulmonar*, Chișinău, 1997.
2. *Culegere de articole și teze. Materialele primului Congres național de oncologie*, Chișinău, 2000.
3. *Culegere de articole și teze. Materialele conferinței „Problemele actuale ale imagisticii medicale și terapiei cu radiații ionizante”*, Chișinău, 2000.
4. *Culegere de articole și teze. Materialele conferinței „Perfecționarea și integritatea metodelor contemporane de radiodiagnostic și radioterapie”*, Chișinău, 1993.
5. Н.А.Аносов, *Компьютерно-томографическая диагностика злокачественных лимфом*, în „Диагностика и лечение злокачественных лимфом”, С-Пб., 1997.
6. Ф.А.Астраханцев, *Рентгенохирургическая диагностика объёмных поражений трахеи, бронхов, лёгких и средостения*, Дисс. д-ра мед. наук, М., 1997.
7. Р.И.Габуня, Е.К.Колесникова, *Компьютерная томография в клинической диагностике*, М., 1995.
8. В.И.Казакевич, *Современные возможности ультразвуковой диагностики при раке лёгкого*, Дис. канд. мед. наук, М., 1997.

9. И.П.Комяков, *Комплексная клиническая характеристика диагностики и радикального лечения рака лёгкого с их экономической оценкой*, Дис. д-ра мед. наук. С-Пб, 1990.
10. Г.А.Петрова, *Рентгеновская компьютерная томография в диагностике рака лёгкого*, Автореф. канд. мед. наук, М. 1995.
11. А.Х.Трахтемберг, В.И.Чиссов, *Клиническая онкопульмонология*, М., 2000.
12. Н.Н.Блинов, В.А.Шуткин, Г.Б.Хонелидзе, *Ошибки диагностики рака лёгкого на амбулаторном этапе*, Кишинэу, 1990.
13. Р.И.Вагнер, В.А.Шуткин, *Рак лёгкого у женщин*, Кишинэу, 1987.

Rezumat

Diagnosticul tumorilor pulmonare are o importanță mare pentru stabilirea tacticii și eficacității tratamentului. Utilizarea unui complex de metode de investigație în algoritmul diagnosticului acestor tumori este un proces important în oncologia contemporană.

Din varietatea metodelor de diagnostic se folosesc, de preferință, metodele radiologică și endoscopică. Examenul ecografic se utilizează în depistarea metastazelor la distanță.

Summary

Lung tumour's diagnosis is an important process directed towards the establishment of the treatment tactics and efficacy. The utilization of a complex of investigation methods in the diagnosis algorithm of these tumours is an important process in the contemporary oncology.

From the varieties of diagnostic methods the X-ray diagnoses and endoscopies methods are preferably used, ultrasound exam being used, at the same time, in the diagnosis of distant metastases.

ISTORIA MEDICINEI

ASPECTE ISTORICE ALE SERVICIULUI ONCOLOGIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Gh. Țîbîrnă, prof. univ., membru corespondent,
Institutul Oncologic din Moldova

Serviciul Oncologic în Republica Moldova a început să se dezvolte din anul 1945, după adoptarea Hotărârii Guvernului fostei U.R.S.S. despre organizarea asistenței oncologice pentru populație. Această hotărâre prevedea organizarea unei rețele de instituții oncologice: dispensare, secții, cabinete, puncte medicale specializate. S-a propus să fie organizate dispensare oncologice de 4 categorii: I – 80 de paturi, II – 50 de paturi, III – 30 de paturi, IV – 25 de paturi. Aceste dispensare urmau să efectueze examene medicale profilactice în masă ale bărbaților cu vârsta de peste 35 de ani și a femeilor de peste 30 de ani pentru a depista stările precanceroase și neoplaziile, a le înregistra și a stabili unde trebuie tratați acești pacienți. În fișa medicală a fost introdusă o pagină specială pentru a nota rezultatele examenului profilactic, realizat de diverși specialiști (ORL, ginecologi, terapeuți, chirurghi etc.).



Savelii Rubașov,
Medic emerit al RSSM

Examenul profilactic se efectuau și la unitățile de producție – uzine, fabrici, colhozuri, sovhozuri etc. Pe primul plan se aflau întreprinderile cu risc crescut (factori cancerigeni). Exista o formă unică de statistică. Procesul clinico-diagnostic ulterior era asigurat de către clinicile și spitalele de profil general din raioanele și orașele republicii.

Pe lângă Ministerul Sănătății al R.S.S. Moldovenești a fost creat un Comitet de combatere a cancerului sub conducerea șefului catedrei de chirurgie prof. S.M.Rubașov, om emerit în știință, reprezentant al multor școli chirurgicale. Măiestria de chirurg și-o perfecționează în clinicile din Harkov, Moscova, Mensk, Leningrad, Novosibirsk. Sosit din Kislovodsk, îndată după întemeierea catedrei, desfășoară o amplă activitate curativă, didactică și științifică, care era determinată preponderent de situația postbelică. Fiind unul dintre cei mai vestiți chirurghi, meritele căruia erau recunoscute la cel

mai înalt nivel, S.Rubașov exercita, în același timp, și funcția de oncolog principal la Ministerul Sănătății, de președinte al Societății republicane și de membru al Conducerii societății chirurgicale unionale. Era membru al colegiilor redacționale ale tuturor revistelor chirurgicale unionale care se editau în acea perioadă. Prof. Savelie Rubașov se distingea prin erudiție extraordinară. Activitatea sa didactică se deosebea prin prelegerile ținute, care erau o adevărată capodoperă de elocvență și logică. Prof. Rubașov este autorul a peste 200 de lucrări științifice, inclusiv 12 monografii și manuale de chirurgie. Sub conducerea lui au fost susținute mai multe teze de doctor în medicină, printre care „Profilaxia și tratamentul empiemului cronic și al fistulelor bronhiale cauzate de armă de foc”, elaborată de V.Lopușanschi (1952), care este și actualmente înalt apreciată. Printre discipolii lui S.Rubașov au mai fost: S.Goligorschi, N.Anestead, V.Fabricantu ș.a.



Ipatie Sorocean,
Medic emerit al R.S.S.M.

Sub conducerea nemijlocită a oncologului principal S.Rubașov, pe lângă clinica de chirurgie (Spitalul orășenesc nr. 4) a fost organizat un staționar oncologic de 20 de paturi, condus de E.I.Goldștein, care deținea și funcția de oncolog principal al orașului Chișinău. În această secție se efectuau operații de tipurile Vanah, Diffenbach, mastectomie, evidări de ganglioni limfatici. În baza acestui serviciu s-a organizat Dispensarul oncologic republican, primul medic-șef fiind S.Goldștein. Către

anii '50 ai secolului trecut s-a înființat dispensarul de pe strada Pirogov (astăzi Policlinica Stomatologică Republicană). Aici s-au organizat un bloc operator staționar de 80 de paturi, secția metodică, registratura și două cabinete de ambulator, două cabinete de roentgenterapie, un laborator morfopatologic.

În anul 1951, medic-șef al Dispensarului Oncologic a fost numit fostul prim-director al Institutului de Medicină, Ipatie H. Sorocean. Iată ce a spus despre remarcabilul I.C. Sorocean profesorul C. Țîbîrnă «„În anii 1962, când am fost ales șef de catedră la chirurgia generală, am avut posibilitatea să-mi aleg colaboratorii. Unul dintre acești colaboratori a fost I.C. Sorocean. El lucra ca asistent, conducea lucrările practice ale studenților și citea periodic lecții despre istoria chirurgiei și a universității noastre. Fiind într-o bună dispoziție, profesorul I.Sorocean ne-a mărturisit despre faptul cum a fost organizat Institutul de Medicină:

„Evenimentele au evaluat în felul următor: În 1944 am fost un adjunct de ministru pentru cadre. Atunci m-am uitat împrejur, nici un fel de cadre nu erau. În acel timp am aflat că Institutul nr. III din Leningrad a fost evacuat în or. Kislovodsk împreună cu profesorii și studenții. Apoi în 1943 orașul a fost ocupat de către nemți. Fapt foarte caraghios. În timpul ocupației institutul funcționa. După ce nemții au părăsit Caucazul, sovietul deputaților din or. Leningrad, fiindcă institutul a activat în timpul ocupației, a hotărât să nu fie primit în Leningrad. Folosindu-se de acest moment, conducerea republicii a scris un demers, rugând guvernul unional ca institutul să fie transferat în or. Chișinău.

I.C. Sorocean cu această scrisoare a plecat la Moscova. S-a cazat în hotel și aștepta să fie primit de V.M. Molotov. A așteptat 10 zile, la a 10-a zi, la orele 2 de noapte, a fost chemat de urgență la Molotov. I. Sorocean își închipuia un om zdravăn, înalt, dar, pe neașteptate, l-a întâlnit un om mic de statură, care vorbind, puțin se gângăvea. S-a uitat la Sorocean și i-a pus următoarele întrebări: este posibil ca în Chișinău să fie organizat Institutul de Medicină cu centru didactic și studenți? I. Sorocean a răspuns că da. Molotov i-a reproșat. Dacă va fi vreo plângere, le vom lua capul la toți. Despre toate acestea am informat guvernul, apoi am organizat institutul.”

El s-a dovedit a fi un om cu inimă mare pe acele timpuri cu foamete și lipsuri. Când eram în anul II la facultate, o grupă de intriganți au organizat un dosar contra lui I.Sorocean. Fiind participant de război, rănit la cap, a fost scos din postul de rector, exclus din partid, rămânând în stradă. În timpul acela secretar al Comitetului Central al C.C. al P.C.M. era Covali, care i-a spus: „Tu până la război ai fost foarte bun chirurg. Du-te la Bălți și organizează chirurgia”».



N.P.Grigorieva,
șefa secției de
patomorfologie

La Bălți I.Sorocean a organizat o secție de chirurgie și a implementat intervenții chirurgicale destul de complicate. După ce s-au schimbat timpurile, I. Sorocean s-a întors în Chișinău. Inițial a lucrat asistent la catedra Chirurgie generală, apoi a fost numit medic-șef la Dispensarul de Oncologie. El a mărit suprafața staționarului și a efectuat operații destul de complicate pentru acel timp, precum rezecția stomacală, a intestinului, nefrectomii. Astfel, în republică au început să fie introduse principii și metode de tratament actuale la acea vreme în oncologie.

Serviciul Dispensarului de patomorfopatologie era condus de N.P. Grigorieva, care era un morfopatolog de o calificare înaltă, asistentă la catedra de anatomie patologică, a organizat Laboratorul citologic, ducea cursuri de pregătire a specialiștilor în morfopatologie prin subordonatură în scopul studierii metodelor histologice de diagnostic al tumorilor benigne și maligne. N.P.Grigorieva este co-autorul al multor lucrări experimentale privind transplantările țesutului afectat. Având o cultură înaltă, fiind un pedagog foarte bun, a adunat în jurul ei laboranți, tineri specialiști. Permanent acorda ajutor colegilor în studierea metodelor noi de cercetări histopatologice pentru elaborarea tezelor de doctor în medicină.

În fruntea cabinetului de roentgenterapie a fost C.A.Notman, apoi N.V.Novicov.



V.C.Talda,
medic radioginecolog



Irina N.Mâslina,
medic radioimagist

Secția de ginecologie era condusă de V.C.Talda, de specialitate chirurg ginecolog. Pentru prima dată în republică ea a introdus în practica onco-dispensarului operația Vertgame. A activat și ca radioginecolog, aplicând metoda radiocavitară pentru cancerul colului uterin. Cabinetul metodic al dispensarului oncologic a fost condus de L.H.Pinski. În calitate de soră-șefă aici a lucrat B.L.Leibovici, care făcuse trei ani de facultate la Institutul de Medicină din Iași. Era o personalitate de excepție, care a contribuit mult la organizarea procesului curativ în dispensar, a fost adjunctul neoficial al medicului-șef pentru lucrul curativ, a educat asistente medicale, ocupându-se de pregătirea lor profesională și etică.

Pe parcurs dispensarul și-a întărit corpul de specialiști cu noi cadre, printre care A.C.Fedotova, șefa secției de chirurgie, discipolă a lui N.N.Petrov, patriarhul oncologiei sovietice, V.P.Muhina, N.M.Madonova, I.G.Sprinten, I.N.Mâslina ș.a.

I.N.Mâslina pentru prima dată a aplicat în Dispensarul Oncologic metoda de radioterapie a pacienților oncologici la aparatul GUT-Co-400. De obicei, ea trata pacienții cu tumori maligne pulmonare, esofagiene, vizica urinară. Pentru a aprecia unde trebuie de aplicat radioterapia la pacienții cu cancer pulmonar și esofagian, ea folosea o plasă de gumă îmbibată cu plumb. Marginile câmpului se evidențiau sub controlul ecranului cu aplicarea în cancerul esofagian a substanței de contrast.

În octombrie 1954 conducerea Dispensarului Oncologic Republican a fost preluată de către G.B.Honelidze, care, după absolvirea Institutului de Medicină din or.Tbilisi în 1947, a fost repartizat la lucru în R.S.S. Moldovenească. Ocupând funcția de chirurg generalist al spitalului raional din Glodeni, în noiembrie 1947 a fost trimis la specializare în chirurgie la catedra de chirurgie generală a Institutului de Medicină din Chișinău. După terminare, a activat în calitate de chirurg al spitalului raional Glodeni, unde a organizat secția chirurgicală.

În octombrie 1949 a fost primit în ordinatura clinică la catedra de chirurgie a Institutului de Medicină din Chișinău, după ordinarură fiind repartizat la lucru de către Ministerul Sănătății al R.S.S.M. în raionul Leova în calitate de medic-șef al spitalului raional și de șef al secției de chirurgie, activând în această funcție până în octombrie 1954. În octombrie 1954, este transferat de către Ministerul Sănătății al R.S.S.Moldovenești, în or. Chișinău și numit în funcția de medic-șef al Dispensarului Republican Oncologic.

În 1956 împreună cu rentghenoradiologii din republică a fost organizată prima Conferință republicană a oncologilor, la lucrările căreia au luat parte oncologi de vază din fosta U.R.S.S., precum A.L.Rakov, I.Lazarev, L.A.Novikova, Pogoseanț ș.a.

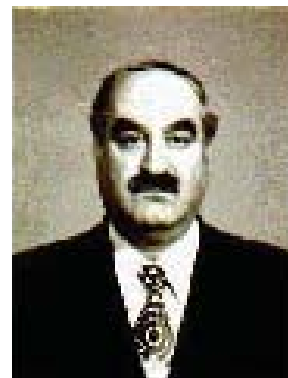
Permanent se dezvoltă baza tehnico-materială a Dispensarului Oncologic. A fost instalat un aparat cu încărcătură de cobalt radioactiv (unul dintre primele în fosta U.R.S.S.) pentru a lucra cu acest aparat fiind pregătită medicul I.N.Mâslina.

În 1957 șef al secției de chirurgie oncologică a fost numit, S.V.Crivoșeev, care a perfecționat metodică operațiilor în cancer rectal.

În 1959 a fost organizată a doua Conferința republicană a oncologilor, care după importanță și numărul participanților a fost asemănătoare cu prima conferință.

Treptat în republică a fost organizată o rețea de instituții medicale cu profil oncologic: dispensarele oncologice din Soroca și Bălți, secția de oncologie din Tiraspol, cabinete oncologice în Chișinău, Orhei, Bender, Cahul, Râbnita, cabinete pentru examinare profilactică pe lângă policlinicile raionale și ambulatoarele rurale. În fiecare raion activa câte un medic responsabil de asistența oncologică.

La dispensarul din Soroca o activitate fructuoasă a desfășurat doctorul S.A.Zisman, care a im-



Ghivi Honelidze,
Medic emerit al
R.S.S.M.



Serghei Crivoșeev,
șef secție Chirurgie
oncologică

plementat metodic de electroresecție a stomacului, obținând rezultate înalte. În același dispensar medicul S.Balter a introdus mamografia fără contact (ulterior el a activat în Centrul Oncologic din or.Moscova).

Perioada de până la înființarea Institutului Oncologic se caracterizează prin următoarele realizări:

1. S-a perfecționat metodică examenelor profilactice cu introducerea pe larg a citodiagnosticului.
2. Au fost create cabinete speciale de examinare a femeilor pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin.
3. S-a organizat evidența maladiilor oncologice.
4. În colaborare cu Institutul de Medicină din Leningrad: s-au efectuat studii epidemiologice inițiale, s-a înregistrat morbiditate înaltă prin cancer de col uterin și piele și morbiditate joasă prin cancer gastric.

În octombrie 1960 a fost format Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Oncologiei, în fruntea căruia a fost numit G.B. Honelidze.

Datorită abilităților sale de lucru, capacităților organizatorice, îndeplinirii la timp a sarcinilor trasate și erudiției profunde, în scurt timp în Republica Moldova a fost organizat serviciul oncologic.

Ghivi Honelidze acorda o atenție sporită consolidării bazei tehnico-materiale a institutului, pregătirii cadrelor de medici de înaltă calificare, specialiștilor chirurghi-oncologi, radiologi, chimioterapeuți. Sub conducerea și cu participarea lui nemijlocită în Institutul Oncologic din Moldova au fost introduse o serie de metode noi de profilaxie, diagnostic și tratament al bolnavilor oncologici. În baza Institutului a fost organizată catedra de oncologie și hematologie a USMF „N.Testemițanu” (pregătirea studenților și perfecționarea cadrelor medicale). Astfel, Institutul Oncologic din Moldova a ajuns printre principalele instituții de profil oncologic din fosta U.R.S.S.

Ghivi Honelidze a fost o personalitate distinsă, care niciodată nu a manifestat indiferență față de problemele colectivului. Sub conducerea lui a fost proiectat și construit blocul chirurgical cu 500 de paturi și Policlinica Oncologică Specializată cu 750 de vizite pe zi. În permanență susținea ideile inovatoare și de perspectivă, participa activ la realizarea lor, opta pentru menținerea unui microclimat psihologic sănătos în colectivul de lucru. În activitatea educativă utiliza doar metode de convingere, dar nu administrative.

Institutul de Medicină din Chișinău începuse să pregătească medici-oncologi, în procesul instructiv încadrându-se specialiștii B.B.Chicerman, P.V.Martâniuk, I.F.Zisman, V.V.Corlățan, B.G.Cucută, H.G.Ravdina, V.M.Țâgan, N.I.Iamșicova ș.a. Pe lângă Institutul de Medicină au fost organizate internatura și cursuri de specializare și perfecționare în domeniul oncologiei.

O contribuție considerabilă la organizarea asistenței oncologice în anii

‘70 au adus ministrul Sănătății, N.A. Testemițanu și rectorul Institutului de Medicină V.C. Anestiadi. Institutul Oncologic a devenit o bază pentru instruirea studenților și de ridicare a calificării medicilor, în care se efectuau cercetări științifice, se elaborau lucrări de doctorat. A început să se practice lucrul în teritoriu, în acest scop fiind create brigăzi mobile din specialiști cu practică. Prin examenele efectuate de aceste brigăzi s-a pus baza epidemiologiei cancerului în Republica Moldova, a fost elaborată harta solurilor din republică, s-a determinat cauza incidenței înalte a cancerului gastric în sudul republicii (magniu din făina de porumb, vinurile seci produse în condiții casnice) ș. a.

Activitatea științifică în institut a căpătat amploare după numirea în funcția de director-adjunct pentru problemele științei a prof. I.A.Iacovleva, care absolvise în 1946 Institutul de Medicină din or.Moscova. În 1953 susține teza de doctor în medicină, iar în 1965 teza de doctor habilitat. La Institutul Oncologic din Moldova a început să activeze în anul 1963. Este profesor



Iraida Iacovleva,
rector-adjunct pentru
știință



Anatol Cernâi,
șef Departament de
patomorfologie

universitar, membru al Consiliului științific al IOM și membru al Consiliului științific specializat pentru susținerea tezelor de doctor în medicină, membru al Colegiului de redacție al revistei „Вопросы онкологии din Sankt-Petersburg”. Grijă permanentă a prof. I.A.Iacovleva este ameliorarea diagnosticului morfologic al proceselor precanceroase și al cancerului.

Colectivul de medici al institutului s-a consolidat o dată cu încadrarea în el a medicilor G.D.Coșciug, A.A.Grinberg, I.M.Camâșov, V.I.Ciuvașov, A.M.Țurcan.

Activitatea practică și științifică s-a activizat, mai ales, după venirea în institut a tinerilor doctori în medicină (oncologie), care și-au făcut studiile în instituțiile de prestigiu din or.Moscova, Sanct-Petersburg, Obninsk, Kiev ș.a.: Gr.A.Bulbuc, F.A.Monul, Gh.A.Țîbîrnă, I.T.Corcimaru, A.P.Cernâi, I.V.Bideac, I.I.Moiș ș.a., care ulterior au devenit șefi de departamente: A.Cernâi, F. Monul, I. Moiş.

Actualmente, conducător al Departamentului Patomorfologie al Institutul Oncologic din Moldova este prof. Anatol Cernâi. După absolvirea în 1969 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, și-a făcut doctoratul la Moscova. În 1974 a susținut teza de doctor, iar în 1986 teza de doctor habilitat în medicină. A.Cernâi este pionierul microscopiei electronice în Moldova, membru al Prezidiului Societății de Microscopie Electronică din Moldova, membru al Consiliului de Experți al Comisiei Superioare de Atestare a R.Moldova. Activitatea profesorului universitar A.Cernâi este dedicată studiului celulelor neoplazice și diagnosticului microscopic al cancerului.

În 1977 a fost înființată secția „Chirurgia tumorilor capului și gâtului”, condusă până în prezent de către prof. Gh. Țîbîrnă. După absolvirea în 1967 a Institutului de Medicină din Chișinău, Gheorghe Țîbîrnă în anii 1969-1972 și-a făcut doctoratul la Centrul Oncologic Unional din Moscova, Federația Rusă. În 1972 a susținut teza de doctor în medicină, iar în 1982 teza de doctor habilitat în medicină. Este profesor universitar, membru-corespondent al Academiei de Științe din R.Moldova.

Și-a început activitatea în Institutul Oncologic din R. Moldova în 1972 în calitate de colaborator științific superior. În 1995 a fost numit în funcția de director adjunct pentru problemele științei al Institutul Oncologic din Moldova. Este specialist-oncolog principal netitular la Ministerul Sănătății, membru al Comisiei Superioare de Atestare. A elaborat metode noi de tratament chirurgical al tumorilor capului și gâtului, în special, al laringelui, glandei parotide și tiroide. Și-a adus contribuția la elaborarea unor criterii în ceea ce privește diagnosticul precoce al cancerului și profilaxia acestuia. A implementat metode noi, mai raționale și mai optimale, de chirurgie plastică în oncologie. Primul în republică a început să practice metoda de crio-chirurgie în tratamentul tumorilor maligne și metoda microchirurgicală în oncologie.



Tudor Monul,
șef Departament
Chimioterapie

În anul 1991 a fost organizat Centrul de Hematologie sub conducerea prof. I.Corcimaru. După absolvirea în 1961 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, I.Corcimaru, în anii 1963-1966, face doctoratul la Centrul Hematologic Unional din Moscova. În anul 1966 susține teza de doctor în medicină, iar în anul 1989 teza de doctor habilitat în medicină. Este profesor universitar, membru corespondent al Academiei de Științe a R.Moldova, șef al catedrei de hematologie și oncologie a USMF „N.Testemițanu”, conducător al Centrului Hematologic, unde activează din anul 1966. Direcțiile de activitate științifică au fost în permanență orientate spre ameliorarea asistenței hematologice în Republica Moldova.

Fondarea serviciului chimioterapeutic al Institutului Oncologic din Republica Moldova este indispensabil legată cu numele lui Tudor Monul. După absolvirea în anul 1963 a Facultății de medicină generală, Tudor Monul între



Ion Corcimaru,
șef Departament
Hematologie

anii 1964-1967 își face studiile în cadrul doctoranturii în Centrul Oncologic Unional al Academiei de Științe Medicale a U.R.S.S. din or. Moscova. În anul 1968 a susținut teza de doctor în științe medicale. Din anul 1968 activează în calitate de colaborator științific, apoi de șef al secției chimioterapie și ulterior de director-adjunct al Institutului de Cercetări Științifice în Oncologie din Moldova.

Datorită eforturilor depuse de Tudor Monul și entuziasmului său remarcabil, Republica Moldova a fost una din primele republici ale URSS, care au organizat serviciul chimioterapeutic în oncologie ca structură de sine stătătoare. Sub conducerea lui Tudor Monul secția Chimioterapie a Institutului Oncologic din Moldova a funcționat ca bază a Comitetului Farmacologic pentru cercetarea clinică a medicamentelor noi cu acțiune anticanceroasă. Tudor Monul primul din țară a început să aplice chimioterapia combinată și tratamentul pacienților oncologici în condiții de ambulator. Între anii 1978-1984 a îndeplinit funcția de oncolog-principal la Ministerul Sănătății al R.S.S.M., unde a contribuit la organizarea serviciului oncologic și la ameliorarea diagnosticului precoce al cancerului.

Din punct de vedere structural, componența Serviciului Oncologic din R. Moldova (vezi *anexa nr.1*) este alcătuită din:

1. Cabinete oncologice cu specialiști oncologi la nivelurile de sector, raion.
2. Secții municipale, or. Chișinău, Tiraspol.
3. Dispensare oncologice, or. Bălți, Tiraspol.
4. Institutul Oncologic.

Conducerea Serviciului Oncologic este efectuată de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, prin specialistul principal.

Actualmente Institutul Oncologic din Republica Moldova este un centru cu un mare potențial clinic științific și didactic. În institut activează cca 1600 de colaboratori, dintre care 22 doctori habilitați, 60 doctori în medicină și 2 membri corespondenți ai A.S.M.

În componența institutului intră clinica cu 1005 paturi și policlinica cu aproape 760 de vizite pe zi. În 1990 a fost dat în exploatare un bloc modern de chirurgie cu secții chirurgicale specializate:



Alexandru A. Grinberg,
șef al Policlinicii
Oncologice

proctourologie, mamologie, gastrologie, ginecologie, tumori ale capului și gâtului, microchirurgie etc., cu 20 de săli de operație și 24 de paturi de reanimare și secția de morfopatologie.

Institutul dispune de 3 secții de chimioterapie, 3 secții de radioterapie, laboratoare clinice și diagnostice, o secție de prelucrare a informației etc. Policlinica Institutului Oncologic desfășoară o amplă activitate diagnostică, curativă, de ambulator și metodică.

O contribuție deosebită la organizarea și desfășurarea activității Policlinicii Oncologice din Republica Moldova a adus primul ei șef, doctorul în medicină A. Grinberg. A. Grinberg s-a născut în 1928, în anul 1954 a absolvit Institutul de Medicină din Chișinău, este candidat în științe medicale, medic de categorie superioară. Mult timp a activat ca medic-șef al spitalului raional din Vulcănești. În 1967 a fost numit în funcția de medic-metodist, apoi în cea de șef al secției Organizării metodice. Din 1974 până în 1992 a condus Policlinica Oncologică. A participat activ la construcția și amenajarea policlinicii Institutului Oncologic. Introducerea elementelor științifico-organizatorice ale serviciului oncologic a făcut posibilă asigurarea pacientului cu complexul de investigații necesare din ziua adresării lui la Policlinica Oncologică. În Policlinica Oncologică a fost creată secția de intervenții chirurgicale a tumorilor benigne, se efectuează luarea bioptatului și criodistrucția, de asemenea a fost formată o secție de chimioterapie, s-a deschis staționarul de zi, unde se realizează tratamentul și reabilitarea pacienților oncologici. Activând în aceste direcții, s-a ajuns la concluzia că metoda dispanserizării profilactice a cancerului colului uterin poate fi eficientă numai datorită organizării și examinării primare oncologice a femeilor, cu examinarea certă a metodelor de diagnostic - coloposcopice, citologice și histologice.

Din momentul înființării Institutului Oncologic până în prezent a sporit considerabil potențialul științific. Scopul de bază al științei oncologice, indiferent de caracterul ei, fundamental sau aplicativ, a fost și este elaborarea și perfecționarea metodelor de profilaxie, diagnostic de tratament al maladiilor

canceroase, a metodelor de reabilitare fizică și psihosocială a pacienților oncologici și de pronostic.

În cadrul activității de combatere a cancerului în Institutul Oncologic s-au realizat și continuă să se efectueze următoarele cercetări:

- depistarea factorilor genetici implicați în cancerul de colon și a grupurilor de risc familial;
- alcătuirea cancer-registrului;
- stabilirea criteriilor pentru grupul de risc de cancer gastric în baza investigațiilor endoscopice morfologice (G.Hohelidze);
- studierea epidemiologiei neoplaziilor sistemului limfatic și hematopoietic. A fost creat un centru clinico-științific de hematologie, care asigură dispensarizarea pacienților, asistența diagnostică și curativă pacienților oncologici;
- a fost elaborată o metodă eficientă de examen profilactic în masă, mai ales, a populației feminine cu testarea citologică în zonele endemice;
- concomitent cu serviciul fiziologic, în republică s-a introdus examenul fluorografic obligatoriu cu scopul depistării cancerului pulmonar;
- argumentarea genetică și clinico-morfologică a polimorfismului cancerului tractului digestiv (N.Belev);
- s-au studiat factorii și criteriile de estimare a riscului de cancer mamar în diferite grupuri etnice ale populației R. Moldova;
- a fost elaborat Programul republican de depistare precoce a proceselor pretumorale;
- în anul 1998 a fost elaborat Programul Național de Combatere a Cancerului, care este în proces de realizare (Gh.Țîbîrnă).

În problemele diagnosticului au fost realizate următoarele:

- s-au implementat pe larg metodele de fibrogastroscopie, colonoscopie cu biopsie, care au permis elaborarea criteriilor de diagnostic morfologic precoce al stărilor pretumorale și al cancerelor „în situ” ale colonului și stomacului (G.Coșciug);
- s-au efectuat o serie de lucrări de cercetare a caracteristicilor proceselor tumorale și canceroase ale stomacului, uterului, intestinului, țesutului limfoidal. Au fost elaborate modele de concluzii citologice unificate și standardizate (I.Lazarev);
- în baza cercetărilor morfologice, histogenetice, histochimice ale precancerului și cancerului de col uterin a fost elaborată o clasificare morfologică a proceselor respective;
- s-a realizat un ciclu de investigații fundamentale și s-au obținut date noi despre histogeneza cancerului de col uterin (displazii) și a unor forme de cancer uterin (cancer pavimentos metaplastic) (prof. I. Iacovleva);
- s-au elaborat criterii morfologice de diagnostic diferențiat al displaziilor și cancerului „în situ” de col uterin. Au fost obținute date noi despre tulburările procesului de reorganizare a microcontactelor intercelulare în celulele tumorale, despre dereglarea formării membranelor ale acelorasi celule tumorale (prof. A. Cernâi);
- s-a studiat ultrastructura epitelului de tranziție sau jonțional al colului uterin, al canalului anal, al nazofaringelui, ca fiind o zonă de protecție.

În baza acestui studiu a devenit posibilă determinarea histogenezei tumorale:

- a fost perfecționată metoda diagnosticului diferențial al limfoamelor maligne de alte limfadenopatii cu caracter benign;
- au fost elaborate metode de termografie activă și în asociere cu ecotomografia, ce a facilitat diagnosticul diferențiat al maladiilor glandei mamare (prof. V. Mazurin);
- termografia activă a contribuit la diagnosticul melanoamelor cutanate, tumorilor osoase;
- a fost elaborată metoda de bronhoscopie sub narcoză pentru diagnosticul cancerului pulmonar în condiții de ambulator, ceea ce a permis reducerea hiperdiagnosticului cancerului pulmonar în 50 % cazuri (E. Mălai, I. Moiş, I. Bideac, I. Camășov);
- au fost alcătuite atlasuri de investigație laparoscopică și roentgenologică de contrast (E. Covali).

Realizările savanților de la Institutul Oncologic privind tratamentul și reabilitarea pacienților sunt următoarele:

- Au fost elaborate tehnici de operații lărgite și combinate în tumori maligne local-avansate ale

mucoasei cavității bucale, laringelui, glandei tiroide cu recuperare plastică a defectelor prin diverse lambouri regionale (Gh.Țîbîrnă).

- S-a efectuat analiza complexă a lambourilor pediculare și microchirurgicale în recuperarea plastică după operațiile lărgite în regiunea capului și a gâtului (Gh.Țîbîrnă, N.Antohii, A.Bejan).

- A fost elaborată metodică crio-chirurgicală în tumori local avansate cutanate și ale buzei inferioare. În baza acestor investigații s-au elaborat algoritme de modelare, optimizare și dirijare prin mașina de calcul a proceselor criodestructive în diverse țesuturi: tumorale în regiunea capului și a gâtului (A. Doruc).

- S-a propus o metodă de hipertermie în asociere cu chirurgia și radioterapia în tratamentul cancerului de sân (V. Jovmir).

- S-au determinat criteriile patomorfologice pentru acțiunea hipertermiei.

- Au fost elaborate metodice de operații lărgite și combinate în cancer de rect cu aplicarea radioterapie pre- și postoperatorii (S. Coșciug).

- S-a studiat eficiența metodei asociate de tratament chirurgie + crioterapie în cancer de rect.

- A fost efectuată estimarea clinico-morfologică a terapiei cu progestine sintetice în cancer de corp uterin (L. Potapova).

- Au fost elaborate scheme de tratament hormonal al proceselor hiperplazice ale endometrului și reabilitare medicală (I. Corcimaru).

- S-au studiat particularitățile manifestărilor clinico-morfologice în limfogranulomatoză, evoluția clinică și rezultatele tratamentului în diverse categorii de vârstă.

- Au fost studiate particularitățile evoluției clinice ale diverselor variante morfologice ale limfoamelor non-Hodgkin.

- S-a stabilit dependența patomorfozei a acestor maladii de localizarea primară a tumorii, au fost prezentate rezultatele imediate și tardive ale diferitelor metode de tratament în funcție de stadiu și de tipul histologic al limfoamelor non-Hodgkin; a fost estimat rolul terapiei de susținere în perioada de remisie în evoluția de mai departe a maladiilor în stadiile generalizate;

- A fost elaborat un complex de operații recuperative originale în tumori osoase; s-au propus endoproteze de tip nou, cu folosirea metaloconstrucțiilor (A.Țurcan).

- S-a efectuat un studiu comparativ de influență a imunomodulatorilor nespecifici de origine anti- și neantigenă asupra rezistenței antitumorale a organismului și în baza acestor investigații a fost propus spre testare în clinici imunomodulatorul bufostimulina (G.Bulbuc).

- A fost studiată starea receptorilor și a verigii efectoare în feed-beak-ul imun la pacienții oncologici; s-a demonstrat că rezistența imună joasă se explică prin insuficiența componentei efectoare a sistemului imun.

O serie de lucrări sunt consacrate problemei de reîncadrare profesională a pacienților oncologici după tratamente radicale.

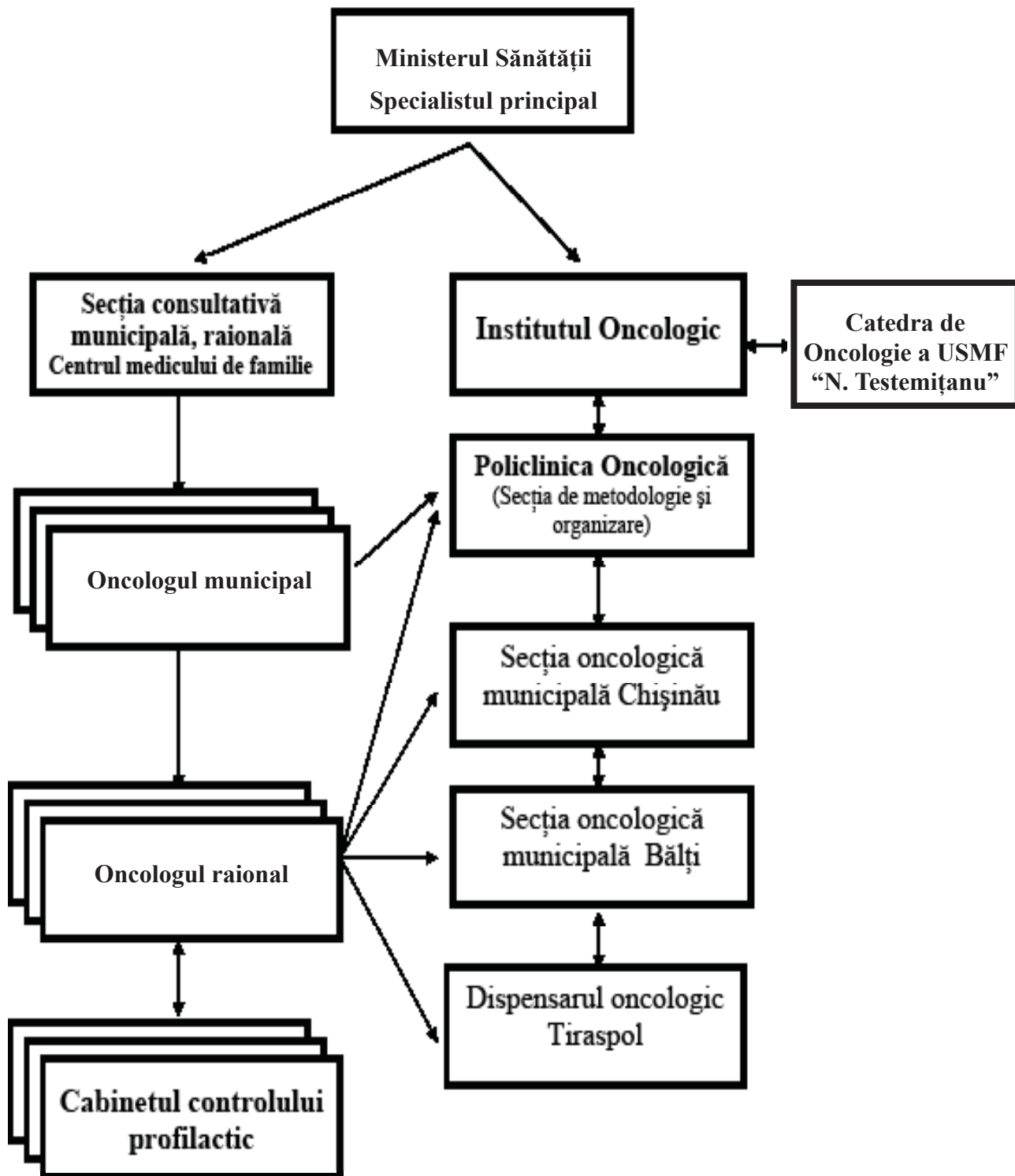
- S-au elaborat metode originale și eficiente de analgezie nemedicamentoasă la pacienții incurabili (I. Camășov).

Rezultatele cercetărilor științifice s-au prezentat la diverse congrese și conferințe științifice organizate atât în țară, cât și peste hotare, au fost publicate 35 de monografii, 15 culegeri de articole, recomandări metodice. Colaboratorii institutului au obținut 27 brevete de invenție:

- La expozițiile naționale și internaționale lucrările de valoare ale colaboratorilor institutului au fost menționate cu medalii de bronz și argint, cu diplome speciale.

- Institutul Oncologic din Moldova pe parcurs a organizat 9 conferințe oncologice și 2 congrese.

SCHEMA
Serviciului oncologic în Republica Moldova



TRECUTUL, PREZENTUL ȘI VIITORUL SERVICIULUI SPECIALIZAT ÎN PROCTOLOGIE

Lidia Gârleanu, dr. în medicină, **Profirie Rusu**, prof. univ.,
dr. h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

După fondarea Institutului Moldovenesc de Cercetări Științifice în Oncologie (1960), asistența medicală a pacienților oncoproctologi se efectua în secția de chirurgie (dr. în medicină S.Crivoșev), iar ulterior în cea de oncologie generală (dr. în medicină V.Chicerman, dr. h. I.Zisman). Luând în considerare specificul tratamentului, de la bun început tematica științifică era, preponderent, cea oncoproctologică, ceea ce a permis constituirea aspectului proctologic, apoi formarea secției de proctologie în anul 1980 (șef dr. h. în medicină S.Coșciug).

O privire retrospectivă permite a evidenția etapele principale ale cercetărilor științifice efectuate, care au influențat semnificativ asupra activității curative practice. În principiu, toate temele științifice pot fi clasate în 3 grupe cu următoarele direcții:

1. Examenul preoperator detaliat al bolnavului.
2. Perfecționarea metodelor de tratament radical.
3. Profilaxia, depistarea precoce și la timp a cancerului colorectal.

În anul 1966 (S. Coșciug), în Institut, pentru prima dată în republică, a fost aplicată metoda examenului laparoscopic la pacienții cu cancer al organelor cavității abdominale (inclusiv cancerul colorectal) cu scopul aprecierii metastazelor la distanță și confirmării lor morfologice. Eficacitatea metodei constituie 97%. Includerea laparoscopiei în schema examenului preoperator a permis micșorarea frecvenței laparatomiilor explorative.

Din anul 1967 se elaborează și se introduce în practică (Irina Mâșlin) metoda de examen radiologic - paretografia panoramică, care permite a aprecia gradul extinderii locale a cancerului rectal la organele învecinate cu o exactitate de 91%. Concomitent, în secție se efectuează cercetări științifice în scopul aprecierii semnificației limfografiei directe în clinica oncologică (I.Zisman). Aplicând această metodă în diverse localizări ale procesului tumoral (cancerul colorectal, glandei mamare, vezicii urinare, prostatei, colului uterin, ovarian glandei tiroide, limfoame maligne etc.), s-a ajuns la concluzia că limfografia directă, în special limfografia în culori, are o importanță deosebită pentru aprecierea adenopatiei regionale și a radicalismului intervenției chirurgicale în cancerul colorectal. Eșecuri în diagnosticul adenopatiei în cancerul colorectal s-au înregistrat în 13,4% cazuri.

După cum se știe, eficacitatea nemijlocită a intervenției chirurgicale este, în mare măsură, în funcție de starea funcțională a bolnavului și de corecția la timp a dereglărilor depistate preoperator. Printre numeroasele posibilități de compensare și protecție a organismului un rol principal aparține homeostazei și proceselor biochimice care au avut loc. Cu acest scop au fost studiați indicii de bază ai homeostazei – metabolismul hidroelectrolitic (volumul hidric total, celular, vascular, interstițial, extracelular, cantitatea de ioni Na, Ca în plasmă) și proteinovolemie (cantitatea de albumine, globuline, hemoglobinei; coeficientul A/G, hematocrit, volumul total circulant sangvinic, plasmatic, hemoglobinic, globular, proteinic). Aprecierea indicilor menționați în unități absolute, corespunzător greutateii reale a corpului, a permis să constatăm prezența și gradul devierilor de la normă, ce s-au manifestat prin deshidrierea asociată de tip denidratare celulară și hiperhidratare interstițială, hipoalbuminemie, hiperglobulinemie, micșorarea volumului circulant sangvinic total, plasmatic și hemoglobinic. Gradul acestor dereglări este în funcție directă de stadiul procesului tumoral. În corespundere cu aceasta, a fost elaborată metoda de corecție cu folosirea substratului proteinic (aminoacizi hidrolizați) al hormonilor anabolici (retabolil, insulin) și stimulatori ai proceselor de regenerare a organismului (metiluracil, solcoseril, poliglucin, T-activin).

Includerea metodei menționate în schema generală de pregătire a bolnavilor a permis pe parcurs de 5-7 zile ameliorarea și stabilizarea indicilor de bază, crearea condițiilor favorabile metabolismului și rezistenței organismului pentru operație. Ca urmare, morbiditatea postoperatorie a fost micșorată de 2-3 ori (S.Coșciug, P.Rusu).

A doua direcție a cercetărilor științifice a fost perfecționarea metodelor de tratament radical. Din anul 1957 intervențiile chirurgicale în cancerul rectal (extirparea abdomino-perinială, rezecția abdomino-endoanală) se efectuează simultan de două brigăzi de chirurghi după metoda propusă de Kirschner (1934), ceea ce permite micșorarea duratei traumatismului, de asemenea, a frecvenței complicațiilor intraoperatorii.

Frecvența recidivelor și a metastazelor locale în primii trei ani după operații radicale a servit ca bază pentru studierea clinică a procesului de metastazare limfogenă a cancerului rectal (S. Coșciug, B. Cucută, 1970). Cu acest scop pe fondul limfogramei în culori, operația radicală se asocia cu limfadenectomia iliopelvică, ce prevede extirparea intestinului rect în bloc cu ganglionii limfatici subaortali, iliaci și obturatori.

Examenul histologic a constatat afectarea metastatică a ganglionilor limfatici menționați în 28,9% cazuri, printre care în 40,8% cazuri au fost depistate micrometastaze. Procesul de metastazare mai frecvent are loc în adenocarcinomul nedeferințiat sau cu grad de diferențiere redus și la localizarea tumorii de stadiul III în porțiunea medie și cea inferioară ale rectului. Aceste particularități servesc drept indicație pentru operații extinse cu limfadenectomia iliopelvică, ceea ce face posibilă majorarea ratei de supraviețuire la 5 ani cu 12,2% comparativ cu lotul de pacienți similari, dar după operații radicale tipice.

Totodată, în secție au fost studiate indicațiile și eficacitatea operațiilor combinate. Rezultatele obținute demonstrează că în cazul includerii organelor învecinate în procesul tumoral, luând în considerare imposibilitatea aprecierii prospective a evaluării parametrilor reali de afectare (în baza examenului preoperator sau a reviziei intraoperatorie), este justificată efectuarea operațiilor combinate, care prevăd extirparea în bloc a intestinului afectat și, în funcție de extensia tumorii, rezecția parțială sau a totală a unuia sau mai multor organe invadate.

Confirmarea morfologică a extinderii neoplasmului asupra organelor vecine a avut loc în 61,4% cazuri. În rest infiltrarea pe organul învecinat a fost de natură inflamatorie. Rata supraviețuirii la 5 ani în tot lotul de bolnavi după operațiile menționate este de 47,9%, iar în lotul de pacienți cu confirmare morfologică a extinderii neoplasmului pe organul vecin de 32,1%, fapt ce justifică necesitatea efectuării acestor operații.

Intervențiile chirurgicale economice (electroexcizia transanală a tumorii cu electrocuagularea pediculului și parțial a tunicii mucoase) reprezintă o operație adecvată numai în caz de cancer în stadiul inițial de dezvoltare (cancer "in situ" sau adenom cu semne incipiente de invazie).

Luând în considerare rezultatele puțin îmbucurătoare de supraviețuire peste 5 ani după intervențiile chirurgicale, au fost întreprinse cercetări intense de elaborare a metodelor asociate de tratament, în special cu aplicarea radioterapiei și a temperaturii joase cu scopul devitalizării celulelor canceroase. Pentru aceasta a fost studiat gradul patomorfozei celulelor canceroase iradiate în funcție de structura histologică a tumorii și dozei sumare în focar (S. Coșciug, Iraida Iacovlev, 1976). Astfel, s-a constatat că cele mai esențiale schimbări ale perenhimului tumorii se înregistrează în adenocarcinomul slab diferențiat și mai puțin în cel coloidal. Totodată, s-a evidențiat că doza sumară pe focar de 30 Gr. neesențial măjorează gradul necrobiozei, comparativ cu doza de 20 Gr., dar negativ influențează asupra parcursului postoperator. Necrobioza parenhimului, după aplicarea radioterapiei intracavitar, este mai pronunțată, comparativ cu necrobioza după doză identică, aplicată la distanță.

Aplicarea radioterapiei în diferite variante (pre-și postoperator) a permis a ameliora indicii de supraviețuire peste 5 ani, în medie, 15-18%.

A doua metodă de tratament combinat este aplicarea temperaturii joase pe tumor în timpul operației, care se practică în secție din anul 1989 (A. Aleinov). Analiza rezultatelor obținute și menționate în teza de doctor în medicină a dlui Aleinov (1994) a demonstrat eficacitatea metodei prin micșorarea numărului de recidive de 2-3 ori și majorarea ratei supraviețuirii peste 3 ani cu 20%.

Rezultatele la distanță puțin îmbucurătoare ale tratamentului radical chirurgical în cancerul anorectal au determinat efectuarea unor studii în planul elaborării și implementării metodelor de tratament asociat în cancerule de această localizare. A fost elaborată și implementată metoda radiocriochirurgică de tratament asociat în cancerul rectal (dr. în medicină M. Ciobanu, 1995), care reprezintă o combinație a doi factori fizici ablastici: radioterapia preoperatorie după metoda intensivă -20 Gy și

crioaplicarea intraoperatorie timp de 3-4 min. În cazul utilizării acestei metode, patomorfoza curativă din țesuturile tumorale este mai intensă, decât în cazul folosirii doar a radioterapiei, iar utilizarea tratamentului asociat radiocriochirurgical permite micșorarea ratei progresării maladiei în primii trei ani de observație până la 9,6%, ce constituie mai puțin cu 22,5%, comparativ cu tratamentul chirurgical (32,1%), și cu 9,3% cu tratamentul asociat criochirurgical (18,8%). Supraviețuirea la 5 ani în caz de tratament asociat radiocriochirurgical este mai mare cu 24,7%, comparativ cu tratamentul pur chirurgical, cu 10,1% cu tratamentul asociat radiocriochirurgical și cu 18,6% în comparație cu tratamentul asociat criochirurgical. Aceste rezultate sunt analizate în teza de doctor în medicină elaborată de M.Ciobanu (1999).

Deoarece în circa 50% cazuri intervențiile chirurgicale radicale efectuate în cancerul rectal se finalizează cu anus iliac definitiv, a fost studiată problema păstrării aparatului sfincterian (dr. N. Pânzaru, 1999) prin reducerea limitei de rezecție subtumorală de la 5-7 cm la 2.0-3.0 cm. Examenul histopatologic al așa-numitului „câmp tumoral” a demonstrat că desiminarea intraepitelială a cancerului rectal și prezența proceselor precanceroase distal de tumoare sunt determinate extrem de rar (4,8% cazuri) și în nici un caz nu depășește 2 cm de la marginea vizibilă a tumorii. Acest fapt ne-a permis a efectua în secția proctologie intervenții chirurgicale radicale cu reducerea limitei de rezecție subtumorală în cancerul porțiunii distale a rectului la un număr mai mare de pacienți, securitatea oncologică fiind respectată. Analiza ratei de recidive la 3 ani și a ratei supraviețuirii la 5 ani a demonstrat că acești indici nu diferă în caz de operații clasice, constituind, respectiv, 15,3% și 70,6%, iar în operații cu reducerea limitei de rezecție subtumorală – 13,4% și 69,1%. Rezultatele obținute sunt menționate în teza de doctor în medicină, elaborată de N.Pânzaru (1999). Astfel, un contingent mult mai mare de pacienți cu cancer rectal beneficiază de intervenții chirurgicale cu păstrarea aparatului sfincterian.

Problemei păstrării sfincterului anal, dar și optimizării tratamentului prin evidențierea factorilor de prognostic au fost consacrate cercetările asupra pacienților cu cancer al canalului anal. Luând în considerare faptul că în această localizare cancerul poate avea trei substraturi epiteliale de dezvoltare: pavimentos, joncțional și adenogen, a fost optimizat tratamentul neoplasmelor canalului anal. În prima variantă morfologică, în caz de tumori mai mici de 5 cm, în stadiile T₁₋₂, radioterapia exclusivă reprezintă o metodă eficace de tratament, supraviețuirea la 5 ani constituind 57,3%, fiind, practic, identică cu cea după tratament chirurgical radical (extirparea abdominoperineală a rectului) – 57,1%, astfel un număr mai mare de pacienți beneficiind de păstrarea aparatului sfincterian. În celelalte variante histologice, în caz de tumori mai mari de 5,0 cm și la prezența metastazelor regionale, tratamentul trebuie să fie mai agresiv, de dorit asociat radiocriochirurgical, supraviețuirea la 5 ani în acest caz constituind 57,4%. Analiza rezultatele menționate este făcută în teza de doctor în medicină realizată de S.Ștepa (1999).

A treia direcție a cercetărilor științifice a fost profilaxia și depistarea precoce a cancerului colorectal. În acest scop din anul 1980 N.Belev a întreprins o serie de cercetări științifice pentru a aprecia rolul factorilor ereditari în proveniența cancerului și adenomilor colorectali. Ca urmare, au fost făcute următoarele concluzii:

- Cota factorilor ereditari în predispoziția apariției adenomilor și a cancerului colorectal este destul de înaltă și se egalează pentru adenomi cu 81%, pentru cancerul colorectal cu 73%, pentru cancerul colorectal pe fondul de adenomi cu 93% și pentru cancerul colorectal pe fondul maladiilor maligne multiple cu 89%.

- Frecvența maladiilor depistate cu ajutorul examenului clinico-genetic al rudelor de prima treaptă a pacienților cu cancer colorectal este de 31,7%, inclusiv, adenomi colorectali 14,5%, cancer colorectal 3,8%, maladii maligne multiple 0,8% și diverse tumori benigne 12,4%, ce depășesc indicii de populație a adenomilor, cancerului colorectal și maladiilor maligne multiple, corespunzător de 3,22 și 200 ori.

- Rezultatele cercetărilor efectuate admit prezența procesului patogen unic pentru adenomi și cancerul colorectal. Adenomii colorectali la membrii familiei cu geneză ereditară nefavorabilă este necesar de considerat ca proces strict precanceros și necesită tratament adecvat.

- Pentru acumularea sistematică a informațiilor ginecologice și rezolvarea problemelor practico-științifice a ereditării maladiilor maligne a fost fondat cancer-registrul, care include informații

privind 2074 de familii de probanzi cu adenomi și cancer colorectal și peste 40000 de persoane de primul și al doilea grad de rudenie cu pacienții.

- S-au elaborat criteriile medico-genetice obiective pentru formarea și supravegherea grupelor cu risc sporit pentru cancer și adenomi colorectali.

Aplicarea rezultatelor cercetărilor științifice în practică a favorizat ameliorarea situației onco-proctologice în Republica Moldova, ce se confirmă prin schimbările pozitive ale indicilor de bază. De exemplu, rata supraviețuirii peste 5 ani în lotul de pacienți cu cancer colorectal în anul 1975 constituia 25,7%, atunci când în anul 1994 alcătuia 39,2%, indicii prevalenței pe acest parcurs având o evoluție de la 18,1 până la 73,3 la 100 mii populație. Deci în ultimele două decenii rata supraviețuirii peste 5 ani s-a majorat cu 13,5% și prevalența de 4 ori.

În prezent colaboratorii secției efectuează cercetări științifice în scopul ameliorării, optimizării tratamentului radical, de asemenea, al profilaxiei, diagnosticului precoce al maladiilor colorectale canceroase și precanceroase.

Conform datelor din literatura de specialitate, la 40-89% din toți pacienții cu cancer colonic se depistează diverse complicații provocate de tumor cu diferit grad de manifestare clinică. La complicațiile cancerului colonic se raportează ocluzia intestinală, procesele inflamatorii intratumorale și peritumorale, perforația intestinului proximal de tumor, extinderea tumorului asupra organelor și țesuturilor adiacente, hemoragia din tumor.

Complicațiile cancerului colonic au drept consecință dezvoltarea perturbărilor grave ale metabolismelor proteic, volemic și hemostazic, care agravează considerabil evoluția perioadei postoperatorii, majorând frecvența complicațiilor. Aceste dereglări necesită utilizarea unui tratament complex și adecvat perioperator, orientat spre minimalizarea complicațiilor intra- și postoperatorii.

Tratamentul chirurgical al acestei categorii de pacienți constituie actualmente o problema dificilă, din motiv că letalitatea postoperatorie înregistrează cote foarte înalte, de circa 15-55%. De menționat faptul că în ultimii ani cauzele principale ale letalității postoperatorii, alături de procesele septico-purulente, sunt complicațiile de origine trombohemoragică și cardiovasculară. Tactica chirurgicală în formele complicate ale cancerului colonic este diferită, frecvent diametral opusă.

Cele expuse mai sus accentuează importanța studierii repercusiunilor cancerului colonic cu complicații asupra straturilor proteic, volemic și homeostazic, succedată ulterior de elaborarea unui algoritm al tratamentului perioperator adecvat. Pornind de la cele relatate, importanța definitivării tacticii tratamentului chirurgical radical în formele complicate ale cancerului colonic este argumentată.

Elucidarea particularităților dereglărilor proteice, volemice și hemostazice la pacienții cu cancer colonic complicat a permis elaborarea unui algoritm de tratament individual perioperator, mărind posibilitățile actului chirurgical radical și diminuând cotele complicațiilor septico-purulente, neinflamatorii și cardiovasculare de la 16,1%, 13,2%, 9,9%; până la respectiv 6,0%, 6,9% și 3,5%. Aceste rezultate sunt menționate în teza de doctor habilitat, elaborată de Profiriu Rusu (2003). Rezultatele obținute demonstrează că complicațiile postoperatorii au constituit 20,4%, letalitatea postoperatorie 6,1% și supraviețuirea la 5 ani 59,6% cazuri din numărul pacienților operați radical. Acest indice reclamă necesitatea și confirmă eficacitatea intervențiilor chirurgicale în cancerul colonic complicat cu utilizarea tratamentului de corecție adecvat perioperator și a volumului de operație strict individual, în funcție de forma și gradul complicației cancerului colonic.

Rezultatele acestor lucrări sunt implementate în activitatea practică a secției proctologice.

În baza cercetărilor efectuate au fost susținute 10 teze cu aspect proctologic, dintre care 8 de doctor în medicină și 3 de doctor habilitat. S-au elaborat 3 monografii:

1. S.Ștepa, *Cancerul anal*, 2003.
2. P.Rusu, *Tratamentul chirurgical radical în cancerul colonic complicat*, 2003.
3. P.Rusu, *Percusiunile cancerului colonic complicat asupra tratatului hemostatic, proteinovolemic și algoritmul de corecție*, 2003.

În prezent se lucrează asupra temei științifice „Cancerul colonic complicat cu ocluzie intestinală, tratamentul perioperator și conduita chirurgicală.”

SERVICIUL CITOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA (ASPECTE ISTORICE)

Ion Lazarev, dr. h. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Serviciul citologic în Institutul Oncologic din Moldova în dezvoltarea sa a parcurs două etape. Prima etapă a fost inițiată în anii '50, când șefa Laboratorului patohistologic al Dispensarului Oncologic Republican N.P.Grigrorieva a început să examineze frotiurile citologice native, obținute prin reclaj și amprente de pe formațiunile maligne.

Începând cu anul 1959, de către medicul L.M.Sorochina, iar din anul 1961 de către medicul E.R.Botnari a fost implementat diagnosticul citologic al proceselor precanceroase și al neoformațiunilor maligne în baza puncțiilor și a materialului exfoliat.



Etapa a doua de dezvoltare a metodei citologice datează cu anul 1966, când în Institutul de Cercetări Științifice în domeniul Oncologiei din Moldova a fost organizat Laboratorul citologic în frunte cu șeful de laborator d.ș.m. I.M.Lazarev în componența Departamentului patomorfologic al institutului (șef prof. I.A.Iacovleva). Din acest moment colaboratorii științifici ai laboratorului citologic au început instituirea criteriilor citologice ale proceselor precanceroase și ale neoformațiunilor maligne ale diverselor localizări organice. Instituirea criteriilor citologice de diagnostic al neoformațiunilor s-a realizat în strânsă legătură cu substratul histologic al acestor tumori.

La constituirea Laboratorului citologic un ajutor considerabil au acordat șeful Departamentului morfologic al Institutului de Cercetări Științifice în domeniul Oncologiei din Moldova, prof. I.A.Iacovleva, șeful Laboratorului citologic clinic al Centrului Oncologic al Academiei de Științe Medicale al U.R.S.S., prof. A.S.Petrova și șeful Laboratorului de morfologie experimentală și citologie al Institutului Oncologic de Cercetări Științifice al M.S. al U.R.S.S. în numele prof. „N.N.Petrov”, prof. M.P.Ptohov.

În procesul de activitate științifică a Laboratorului citologic au fost studiate posibilitățile citomorfologice și citochimice ale gastritei cronice de tipuri atrofice, metaplazice intestinale ale epitelului gastric, ulcerului gastric, polipilor și cancerului gastric cu verificarea formelor histologice ale acestora la nivel celular. Au fost stabilite criteriile citologice ale proceselor precanceroase ale stomacului cu determinarea criteriilor citologice mai informative cu scopul depistării grupelor de pacienți cu risc de dezvoltare a carcinomului gastric. S-a demonstrat că cercetările la nivel celular reflectă caracteristica morfologică a displaziilor, factorul cel mai important fiind criteriul nucleo-nuclear, iar la grupa pacienților cu risc sporit de dezvoltare a carcinomului gastric trebuie atribuiți pacienții cu hiperplazie severă a epitelului prismatic. S-a studiat caracteristica citomorfologică a carcinomului gastric precoce, în cadrul căruia a fost urmărit coraportul componenței celulare a frotiului respectiv al celulelor tumorale și al gradului de invazie a tumorii (dr. în medicină M.N.Pinscaia).

Au fost constatate criterii de diagnostic al unor procese ale intestinului rect și rectosigmei (proces inflamatorii, adenom, procese maligne). Particularitățile citologice ale proceselor precanceroase și carcinomului ale intestinului rect, au fost comparate cu structura histologică a tumorii cu stabilitatea ulterioară a diverselor etape de atipie și malignizare ale celulelor epiteliale. Particularitățile citomorfologice ale proceselor precanceroase și ale neoformațiunilor maligne de natură epitelială ale intestinului au fost studiate în funcție de natura histologică a tumorii cu constatarea diverselor etape de atipie a celulelor. A fost propusă o nouă clasificare a adenomelor de intestin rect. S-au sistematizat criteriile citologice ale diverselor forme de carcinom al intestinului rect cu constatarea anaplaziei tumorii, ce permite a le verifica la nivel celular. Pentru prima dată în plan diagnostic au fost depistate interrelațiile dintre caracteristica citochimică și gradul de diferențiere morfologică a componentului epitelial al adenomelor și carcinomului intestinal. În baza cercetărilor efectuate s-a propus clasificarea citologică și standardizarea concluziilor citologice în caz de polipi, carcinom și al unor forme de tumori ale intestinului rect cu luarea în considerare a criteriilor de malignizare (d.h.ș.m. I.M.Lazarev).

A fost studiată caracteristica citomorfologică a epiteliului colului uterin cu studierea lui citochimică în starea normală, a proceselor de fond, precanceroasă și în cancerul de col uterin. S-au stabilit criteriile citomorfologice ale diverselor tipuri de endocervicoză și carcinom de col uterin, care au constituit baza diagnosticului diferențial. Examinarea citologică – în paralela frotiurilor din canalul cervical – a permis a stabili criteriile citologice ale proceselor patologice ale acestei localizații și utilizarea criteriilor respective la concretizarea diagnozei morfologice în condiții de policlinică (d.ș.m. E.R.Botnari).

În urma comparațiilor citohistologice, a analizei morfologice și statistice au fost stabilite criteriile morfometrice de diagnostic al hiperplaziilor și al carcinomului precoce de endometriu (d.h.ș.m. I.M.Lazarev și d.ș.m. E.R.Botnari).

Au fost determinate criteriile citologice de diagnostic al limfoamelor non-Hodgkin. În baza structurii morfologice a celulelor tumorale, a identificării citogramelor și a standardizării concluziilor citologice s-a propus clasificarea oncozoologică a limfoamelor corespunzător clasificăției tumoralelor țesutului limfoid, propuse de către OMS. Concomitent cu verificarea morfologică a limfosacoamelor a fost stabilit diagnosticul diferențial al acestora. S-au apreciat criteriile citologice de diagnostic diferențial al limfoamelor nelimfogramulematoase și al metastazelor de carcinom nediferențiat în ganglionii limfatici. În diagnosticul diferențial de limfosarcom și al metastazelor de carcinom nediferențiat în ganglionii limfatici pentru prima dată s-a atras atenția asupra leptonilor, ca un criteriu patognomic important în cadrul tumorilor țesutului limfoid (d.h.ș.m. I.M.Lazarev și L.C.Plahotnaia).

S-au stabilit criteriile citologice ale limfogramulematozei, care au permis evidențierea a trei tipuri de celule Berezovski-Șternberg. Criteriile citologice ale acestor celule se iau ca bază la determinarea morfologică a variantei de limfogramulematoză (d.h.ș.m. I.M.Lazarev).

Luând în considerare criteriile de atipie a celulelor epiteliale, a fost stabilită clasificarea citologică a carcinomului pulmonar (d.h.ș.m. I.M.Lazarev, T.M.Haidarlî, d.ș.m. B.G.Cucută).

S-a determinat rolul citologiei clinice în diagnosticul proceselor precanceroase și al carcinomului glandei mamare, precum și factorii ce influențează asupra eficacității acestora. S-a stabilit că pentru diagnosticul precoce al carcinomului de glandă mamară metoda citologică este un component obligatoriu în cadrul diagnosticului. Examinarea la nivel celular în caz de patologie a glandei mamare esențial reduce perioada de examinare a pacientelor în cazul constatării sau confirmării diagnosticului clinic; permite a stabili o tactică de tratament corespunzător, iar în procesul tratamentului chirurgical cu scop de ablastică a evita rezecția sectorală provizorie. Eficacitatea diagnosticului citologic al pacientelor cu carcinom depinde de stadiul maladiei, de structura histologică a tumorii și de calitatea frotiului colectat (d.h.ș.m. I.M.Lazarev, d.h.ș.m. P.M.Pihut).

Au fost constatate particularitățile citogramelor ale sarcomului Ewing, fapt care a permis a diagnostica corect tumoarea în 94,5% cazuri. Cercetările efectuate au demonstrat că în caz de sarcom Ewing examenul citologic este destul de efectiv și poate fi folosit în diagnosticul complex al tumorii date (O.N.Soloviova, d.h.ș.m. I.M.Lazarev, I.I.Dascaluic). S-au stabilit particularitățile citologice ale carcinomului ovarian primar și ale metastazelor omentale ale acestuia. Cercetările efectuate mărturisesc despre structura morfologică analogică a tumorilor ovariene primare și metastatice. Datele obținute pot fi folosite în diagnosticul diferențial al neoformațiilor altor localizări organice.

De către colaboratorii laboratorului au fost susținute o teză de doctor habilitat în științe medicale – I.M.Lazarev, „Țitologhiceskaia diagnostika vajneișih zabolevanii preamoj i rectosigmoidnoho otdela preamoj kiški” – și 2 teze de doctor în medicină – E.R.Botnari, „Țitologhiceskie osobennosti razlicinâh ghistologhiceskih form endoțericozov i raka Ńeiki matki”) și M.N.Pinscaia „Țitomorfologhiceskaia i țitoghistologhiceskaia paraleli pri rake i predrake jeludka”. Cele expuse au fost publicate în 6 monografii: 1.E.R.Botnari, B.G.Cucuta, „Paralelele histocitologice ale unor stări precanceroase și cancerului de col uterin”; I.M.Lazarev, E.R.Botnari, M.N.Pinscaia, I.F.Corcimaru, „Diagnosticul citologic al proceselor precanceroase și a neoformațiilor maligne”; I.M.Lazarev, „Diagnosticul citologic al maladiilor intestinului rect”; I.M.Lazarev, „Neoformațiuni ale ganglionilor limfatici”; M.N.Pinscaia, V.V.Corlațan, „Diagnosticul citologic al precancerului și carcinomului gastric precoce”; I.N.Iacovleva, A.P.Cernâi, E.R.Botnari, „Epiteliul colului uterin în procesul de malignizare”. Concomitent, colaboratorii Laboratorului citologic au publicat peste 100 de lucrări științifice pe diverse capitole ale diagnosticului neoformațiilor.

Rezultatele investigațiilor științifice sunt implementate pe larg în sistemul ocrotirii sănătății. Au fost elaborate 8 recomandări metodice în privința diagnosticului citologic al proceselor precanceroase și al neoformațiilor maligne ale stomacului, intestinului rect, ganglionilor limfatici, colului și corpului uterin. S-au făcut un șir de propuneri de raționalizare, printre care „Metode de determinare a tipului și variantelor de limfosarcom”, „Metode de apreciere a carcinomului rezervogen in situ de col uterin”, „Metode de determinare a frecvenței de investigații ale pacienților în cadrul grupelor de risc sporit de dezvoltare a carcinomului gastric”, „Fenomenul de clazmatoză ca un indice diferențial între limfosarcom și carcinomul pulmonar neodiferențiat în metastazele ganglionare”.

În afară de investigații științifice laboratorul efectuează lucrul diagnostic practic. Anual se realizează circa 40000 de investigații citologice, în procesul cărora se diagnostică până la 2500 de neoformațiuni maligne. Din numărul total de investigații, 66,9% se realizează în condiții de ambulator. Drept consecință, verificarea citologică a diagnozei morfologice a tumorii reduce considerabil perioada de investigare a pacienților până la internare. Investigațiile citologice au devenit un component important în cadrul confirmării diagnozei în examinarea endoscopică. Se determină *campylobacterul pylori* în froiturile gastroscopice.

Laboratorul citologic realizează un volum considerabil de investigații profilactice în scopul depistării proceselor precanceroase și a carcinomului de col uterin. Anual în screeningul citologic sunt incluse circa 216000 de femei. Din numărul total de paciente cu carcinom de col uterin 72% constituie pacientele depistate citologic, la care în timpul examinării clinice nu s-au depistat date clinice referitor la precancer sau carcinom. Laboratorul a contribuit la reducerea morbidității prin carcinom de col uterin. În scopul sporirii eficacității screeningului citologic o atenție deosebită se acordă examinării ulterioare a pacientelor depistate prin corelarea serviciului citologic cu cel ginecologic al teritoriului deservit.

Colaboratorii Laboratorului citologic acordă permanent ajutor Ministerului Sănătății în organizarea în republică a serviciului citologic. În baza laboratorului citologic permanent își ridică nivelul de calificare medicii-citologi și laboranții cu studii medii, funcționează Centrul Citologic pentru Profilaxia și Diagnosticul Citologic al Proceselor Maligne. Centrul acordă ajutor diagnostic și organizațional-metodic medicilor citologi și bolnavilor oncologici, ajutor consultativ medicilor-citologi din laboratoarele citologice centralizate interraionale în diagnosticul proceselor maligne, elaborează recomandări metodice și asigură cu material informativ despre noile metode de diagnostic citologic al neoformațiilor maligne.

LABORATORUL ONCOLOGIE ECOLOGICĂ ȘI IMUNOLOGIE (ASPECTE ISTORICE)

Grigore Bulbuc, dr. h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Laboratorul Oncologie ecologică și imunologie a fost înființat în anul 1992 în baza laboratoarelor care au funcționat în anii precedenți, și anume a Laboratorului de oncologie experimentală (1970 – 1978) și a Laboratorului de imunologie oncologică (1978 – 1992).

Pe parcursul acestei perioade de timp au fost studiate diferite aspecte ale rezistenței antitumorale a organismului: sindromul paraneodigestiv și rezistența antitumorală a organismului, posibilitatea sporirii rezistenței antitumorale a organismului cu ajutorul anumitor stimulatori biologici nespecifici și rolul unor factori externi, de risc oncologic în răspândirea maladiilor oncologice în Republica Moldova.

Se știe că funcționarea normală a sistemului digestiv este necesară pentru asigurarea reactivității organismului, de asemenea, pentru formarea rezistenței antitumorale a acestuia cu substanțe energetice și plastice. Un rol important în relațiile tumoare-gazdă îi revine digestiei juxtamurale, modificărilor ei sub acțiunea procesului tumoral și a tratamentului administrat. S-a constatat că sub acțiunea tumorilor experimentale (induse și inoculate) digestia juxtaturală se alterează în mod esen-

țial. O particularitate specifică a modificărilor digestiei juxtamurale la animalele cu tumori constă în aceea că scăderea activității enzimelor hidrolitice progresează permanent și irevocabil. La animalele intacte administrarea unor citostatice antitumorale în doze terapeutice se soldează cu alterarea digestiei juxtamurale, modificări maximele înregistrându-se peste 2-3 zile de la aplicarea lor. Tratamentul animalelor cu tumori cu aceste citostatice, din contra, se soldează cu normalizarea ei. După înlăturarea chirurgicală a tumorilor, la animalele tratate se observă normalizarea digestiei juxtamurale. La animalele intacte după administrarea bufostimulinei nu se înregistrează careva modificări ale digestiei juxtamurale, iar la animalele cu tumori aceasta se normalizează, ceea ce contribuie la ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical, imunostimulatoriu.

În continuare a fost studiată posibilitatea sporirii rezistenței organismului împotriva generalizării procesului neoplazic. A fost argumentată actualitatea studierii oportunității administrării stimulatoarelor biologici de origine neantigenă în imunoterapia maladiilor neoplazice. S-a demonstrat implicarea sistemului imun, în special a rezervelor sale funcționale, ameliorarea asimilării nutrienților în tractul digestiv, îndeosebi, a digestiei juxtamurale, modificarea metabolismului și aermeabilității barierelor vazotulare sub acțiunea stimulatoarelor utilizați pentru sporirea rezistenței antitumorale a organismului.

În domeniul estimării impactului factorilor mediului înconjurător asupra răspândirii maladiilor oncologice s-a constatat că în Republica Moldova acțiunea factorilor externi de risc oncologic pe parcursul vieții pacienților bolnavi de cancer pulmonar cel mai frecvent a fost înregistrată la fumători (79,6%) și la participanții la activitățile de chimizare în agricultură (75,0%). Printre celelalte activități de muncă practicate de către bolnavii de cancer pulmonar și unanim recunoscute cu risc oncologic sporit sunt tutunăriul, morăriul, activitățile legate de producția cimentului, extragerea pietrei în cariere. Factori de risc reprezintă, de asemenea, munca în cazangerii, a mecanizatorilor, la stațiile de alimentare cu benzină.

Din cauza activităților legate de chimizarea agriculturii s-au înregistrat 69,2% de cazuri de îmbolnăvire de cancer al cavității bucale, 68,5% de cancer al faringelui și 65,0% de cancer al laringelui. Pe parcursul vieții au fumat, corespunder, 90,4%, 95,4% și 80,2% din numărul pacienților.

S-a stabilit că bolnavii de cancer al cavității bucale, faringelui și laringelui au făcut abuz de consum al băuturilor alcoolice (respectiv 73,1%, 66,3% și 57,7%). Bolnavilor de cancer pulmonar care consumă băuturi alcoolice tari le revin 45,6%. Între 7,7% și 12,4% din numărul pacienților au consumat produse alimentare în stare proaspătă de origine vegetală, indiferent de localizarea procesului neoplazic. În schimb, un număr mare de bolnavii de cancer al cavității bucale, faringelui și laringelui pe parcursul vieții a consumat produse alimentare grase de origine animalieră (corespunder, 69,2%, 64,0% și 51,8%).

În baza studiilor efectuate se recomandă:

- Intensificarea activității de combatere a fumatului, îndeosebi în instituțiile preuniversitare și universitare. În această activitate este necesar de implicat, în afară de medici profesorii, oameni de cultură, lucrători ai administrației publice locale și centrele etc. Pe lângă măsurile de interzicere a comercializării produselor de tutungerie copiilor, fumatului etc., trebuie prevăzute măsuri educaționale, de explicare a nocivității fumatului pentru sănătate.

- Informarea permanentă a populației în ceea ce privește securitatea muncii în procesul de utilizare a pesticidelor. În agricultură trebuie folosite numai pesticidele testate și certificate de către organele de stat respective.

- Informarea populației pe toate căile despre pericolul consumului de băuturi alcoolice tari și a produselor alimentare grase de origine animalieră.

- Efectuarea permanentă a examenelor profilactice ale persoanelor care au avut contact cu anumite pesticide în ultimii 20-25 de ani sau au fumat.

- Includerea în schemele de tratament a bolnavilor cu afecțiuni cronice a metodelor de sporire a rezistenței organismului.

Rezultatele obținute au fost publicate în 3 monografii, 125 de articole (reviste naționale și internaționale, materiale ale congreselor și conferințelor științifice), în baza cărora au fost obținute două brevete de invenție. Cele mai valoroase materiale au fost prezentate în cadrul a numeroase congrese și conferințe științifice naționale și internaționale (București, Craiova, Sevilla, Viena, Paris, Varșovia, Atlanta). Au fost susținute două teze de doctor în științe.

INTEGRARE ÎN PROGRAMELE UNIUNII EUROPENE

PROGRAMUL NAȚIONAL DE COMBATERE A MALADIILOR ONCOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA (2005 – 2010)

Iu. Bucinschi, Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, D. Sofroni, L. Vovc, N. Frunze

I. Dispoziții generale

În Republica Moldova maladiile oncologice reprezintă o problemă majoră atât medicală, cât și socială. Programul Național de Combateră a Cancerului pentru anii 1998-2003, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.1269 din 25 decembrie 1998, a contribuit la stabilizarea indicilor morbidității și ai mortalității prin cancer în Republica Moldova și, totodată, a permis păstrarea structurii serviciului oncologic din Republică.

Pacient oncologic – persoană careia i-a fost stabilită diagnoza clinică și morfologică de tumoare malignă, benignă sau de stări pretumorale obligate.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, cancerul reprezintă principala cauză de deces în țările dezvoltate, cedând doar maladiilor cardiovasculare (Rusia – 203,0 cazuri anuale de deces la 100000 populație; România – 148,3; Ucraina – 150,1). Astfel, în fiecare an pe glob decedează de cancer 10 mln. de oameni sau fiecare al cincilea. Mortalitatea prin boli oncologice în Republica Moldova este marcată printr-o creștere moderată a indicilor și constituia 130,8 cazuri anuale de deces la 100000 populație în 1990, 132,5 cazuri în anul 2002. Mortalitatea înaltă prin maladii oncologice este determinată de diagnosticul tardiv al tumorilor (în stadiul IV fiind depistați 33,2% bolnavi) și de numeroși factori de risc (chimici, fizici, biologici, stresul, fonul radioactiv, fumatul, alimentația incorectă).

Astfel, rămâne actuală problema necesității depistării precoce a maladiilor oncologice și verificării concrete a factorilor de risc oncologic.

Programul Național de Profilaxie și Combateră a Bolilor Oncologice trasează strategia profilaxiei, depistării precoce, diagnosticului, tratamentului și reabilitării pacienților, care au o pondere majoră în structura indicilor de sănătate în Republică. Programul Național se va realiza cu participarea directă a organelor de stat, instituțiilor medico-sanitare din țară, unităților economice, de învățământ, mijloacelor de informare în masă etc. El va fi susținut și finanțat de către stat în conformitate cu legislația în vigoare pe trei compartimente de bază:

- a) Depistarea precoce a bolilor oncologice.
- b) Tratamentul bolnavilor oncologici.
- c) Pregătirea și perfecționarea cadrelor oncologice.

Realizarea integrală a Programului Național de combateră a bolilor oncologice pe anii 2004-2008 va contribui la reducerea mortalității prin boli oncologice cu circa 10-15%, a mortalității infantile cu 0,2%, va duce la scăderea nivelului morbidității cu 5-10%, la sporirea numărului de bolnavi vindecați cu circa 15-20% și la reducerea factorilor de risc în rândul populației cu 10%.

II. Scopul și obiectivele de bază

Scopul Programului constă în îmbunătățirea indicilor de sănătate, reducerea morbidității, invalidității și mortalității prin boli oncologice, precum și în majorarea duratei de supraviețuire a pacienților.

Obiectivele de profilaxie și combateră a bolilor oncologice sunt determinate de morbiditate și de mortalitatea prin această maladie și includ:

- Crearea unui sistem de cercetare și aplicare a măsurilor de profilaxie primară și secundară, de recuperare, cu eșalonarea asistenței medicale oncologice.
- Implementarea Programului în sistemul de asistență medicală, prin intermediul medicului de

familie, medicilor specialiști și medicului oncolog la nivel raional, medicului specialist oncolog la nivelul Policlinicii Oncologice Republicane specializate, specialiștilor-oncologi ai staționarului Institutului Oncologic.

- Monitorizarea și evaluarea eficacității profilaxiei și combaterii bolilor oncologice.
- Promovarea modului sănătos de viață cu antrenarea nemijlocită a populației.
- Coordonarea Programului de profilaxie și de combatere a bolilor oncologice cu alte Programe Naționale.

III. Strategiile în combaterea bolilor oncologice

Prevenirea bolilor oncologice include două strategii:

1. Profilaxia primară a cancerului

Profilaxia primară a cancerului la nivelul întregii societăți prin controlul asupra factorilor de risc (în special, modul de viață și factorii mediului ambiant: aerul, apa, solul, fonul radioactiv etc.).

2. Profilaxia secundară a cancerului:

a) Diagnosticul activ și pasiv al stărilor precanceroase și tratamentul lor (dispensarizarea activă a grupelor de risc, screeningul citologic), diagnosticul precoce și confirmarea morfologică efectuată de către medicii specialiști din rețeaua generală, medicii de familie, oncologi, patomorfologi.

b) Tratamentul adecvat al tumorilor maligne (chirurgical, radiologic și chimioterapeutic, combinat și complex). Reabilitarea medico-socială a bolnavilor oncologici (în policlinicile specializate, staționare, la domiciliu, în sanatoriu).

c) Expertiza vitalității.

d) Tratamentul paliativ (simptomatic), crearea infrastructurii medico-sociale de susținere a bolnavilor oncologici.

IV. Acțiuni de derulare a Programului Național

Nr. d/o	Acțiuni, măsuri	Responsabili pentru executare	Termen de executare
1	2	3	4
IV-1. Profilaxia primară a bolilor oncologice			
1.	a) Combaterea factorilor de risc a macromediului: factorii chimici, fizici, biologici, fonul radioactiv, stresul, și factorii micromediului: fumatul, alcoolismul, alimentația nerațională, viață sexuală incorectă. b) Propagarea modului sănătos de viață prin mijloace de informare în masă: televiziune, radiou, ziare, reviste.	Ministerul Sănătății; Ministerul Ecologiei, Construcțiilor și Amenajării Teritoriului; Ministerul Educației; Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare; Ministerul Muncii și Protecției Sociale; Compania «TeleRadio-Moldova»; Mass-media din Moldova; Academia de Științe a Moldovei; Asociațiile și organizațiile nonguvernamentale; Autoritățile administrației publice locale	Permanent
2.	Elaborarea și implementarea Planului multianual de prevenire a bolilor oncologice în baza recomandărilor Societății Internaționale de Combatere a Cancerului (UICC).	Ministerul Sănătății	2005-2010
3.	Efectuarea de către medicul de familie a screening-ului populației în evidențierea riscului oncologic la persoanele din sectorul dat, estimarea și managementul riscului pacienților aflați la evidență (factorul ereditar, factorul vârstei, factorul social).	Ministerul Sănătății Autoritățile administrației publice locale	2005-2010

4.	Elaborarea și implementarea „Fișei de risc oncologic”, cu monitorizarea eficacității activităților de profilaxie a bolilor oncologice. Rolul oncologului raional în evidența pacienților din grupul de risc oncologic.	Ministerul Sănătății Autoritățile administrației publice locale	Elaborare 2005 Evaluare- permanent
5.	Elaborarea Ghidurilor de diagnostic precoce al pacienților cu cele mai răspândite forme de boală oncologică (pulmonar, glandei mamare, pielii, gastric, colului uterin, colorectal)	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	Anual –un ghid
6.	Elaborarea și implementarea Programelor satelit pentru combaterea celor mai frecvente boli oncologice din republică (pulmonar, glandei mamare, pielii, gastric, colului uterin, colorectal).	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	2005-2010
7.	Rolul vitaminei „C” în profilaxia cancerului, bazată pe recomandările OMS. Elaborarea și implementarea unui program de profilaxie a bolilor oncologice în această direcție.	Ministerul Sănătății; Ministerul Ecologiei, Construcțiilor și Amenajării Teritoriului; Ministerul Educației; Universitatea de Stat; Autoritățile administrației publice locale.	2005-2010
8.	Prevederea măsurilor pentru elaborarea și implementarea Programului Național Antitabagic bazat pe recomandările Societății Internaționale de Combatere a Cancerului (UICC).	Ministerul Sănătății; Ministerul Ecologiei, Construcțiilor și Amenajării Teritoriului; Ministerul Educației; Compania «TeleRadio-Moldova»; Mass-media din Moldova; Autoritățile administrației publice locale.	2005-2010
9.	Organizarea „Săptămânii Combaterii Cancerului” cu devizul „Diagnosticul precoce – salvează viața”.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic; Societatea „Combaterea Cancerului”; Compania «TeleRadio-Moldova»; Mass-media din Moldova, Autoritățile administrației publice locale.	Anual luna iunie
10.	Elaborarea actelor normative necesare pentru realizarea Programului Național de profilaxie și combatere a bolilor oncologice în Republica Moldova pe anii 2004-2008.	Ministerul Sănătății	2005-2010
11.	Prevenirea malformațiilor congenitale la nou-născuți prin protejarea gravidelor, practicarea examenului medico-genetic și ultrasonografic pentru femeile gravide din grupul de risc, în conformitate cu Programele Naționale.	Ministerul Sănătății	Permanent
12.	Rolul brigăzilor consultative în depistarea precoce a bolilor oncologice în raioanele republicii, pornind de la indicii morbidității și ai mortalității.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic; Autoritățile administrației publice locale	Permanent
13.	A organiza Congresul II al oncologilor din Republica Moldova cu genericul „Diagnosticul precoce al tumorilor maligne”.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	noiembrie 2005

14.	Organizarea conferințelor anuale, a seminarelor și simpozioanelor tematice cu medicii-oncologi și medicii de familie, medicii specialiști întru însușirea metodelor programate de monitorizare a riscului oncologic, a ghidurilor actuale de diagnostic și tratament.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	Anual o conferință și un simpozion în deplasare
IV-2. Profilaxia secundară a bolilor oncologice (Depistarea precoce, diagnosticul și tratamentul cancerului)			
1.	Asigurarea funcționării eficiente a cabinetelor oncologice în cadrul secțiilor consultative din instituțiile medicale ale republicii, completarea statelor și dotarea lor conform normativelor în vigoare (dotarea lor cu computer și ecograf portativ).	Ministerul Sănătății; Autoritățile administrației publice locale	Permanent
2.	Depistarea precoce a proceselor precanceroase și a cancerului prin aplicarea principiului activ și pasiv, prin intermediul medicilor de familie, oncologilor raionali, medicilor specialiști (interniști, chirurghi, ORL, dermatologi, endocrinologi, ginecologi, stomatologi etc.)	Ministerul Sănătății; Autoritățile administrației publice locale	Permanent
3.	Modernizarea și popularizarea <i>screening</i> -ului citologic. Implementarea metodelor noi de diagnostic patomorfologic (prin aplicarea procedeelelor imunohistochimice și electronomicroscopice).	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	Permanent
4.	Diagnosticul definitiv va fi determinat numai de instituțiile serviciului oncologic cu excepția cazurilor de urgență. Aceasta va impune dotarea Policlinicii Oncologice cu aparataj modern de diagnostic (ultrasonografic, endoscopic, radioscopic, laborator citologic, tomograf computerizat).	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor	2005-2010
5.	Tratamentul adecvat al tumorilor maligne (chirurgical, radiologic, chimioterapeutic) se va efectua în staționarul Institutului Oncologic, care dispune de 1000 de paturi și de cadre profesionale. Baza tehnico-materială a Institutului necesită a fi perfecționată (procurarea aparatelor de anestezie, proiectarea unui nou bloc de radioterapie cu procurarea aparatelor moderne de radioterapie, inclusiv a unui accelerator liniar).	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor	Permanent
6.	În baza Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr.276 din 13 martie 2003 cu privire la politica de stat în domeniul medicamentului (pentru anii 2003-2005) de elaborat un standard de tratament cu preparate specifice oncologice și de efectuat achiziționarea lor centralizată din bugetul de stat.	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor	Permanent

7.	Elaborarea, optimizarea și standardizarea metodelor noi de tratament (chirurgical, radiologic, chimioterapeutic) al bolnavilor cu maladii oncologice	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	Permanent
8.	Organizarea în cadrul Institutului Oncologic a unei secții de transplant al măduvei oaselor pentru acordarea asistenței medicale a bolnavilor hematologici.	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor	Până în anul 2008
9.	Reabilitarea bolnavilor oncologici se va efectua: - la Centrul republican de reabilitare a bolnavilor oncologici în cadrul Policlinicii Oncologice; - prin perfecționarea expertizei medicale; - prin folosirea sanatoriilor și centrelor de reabilitare existente ale Republicii Moldova; - prin tratamentul paliativ al bolnavilor în st.IV, tratarea sindromului algic; - prin fondarea în Republica Moldova de hospisuri (nordul și sudul republicii).	Ministerul Sănătății; Ministerul Muncii și Protecției Sociale; Ministerul Finanțelor; Autoritățile administrației publice locale.	Permanent
10.	Elaborarea unei metode noi de dispanserizare și evidență a bolnavilor oncologici prin introducerea unui sistem informațional republican în cadrul „Cancer-Registrului” al R.Moldova.	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor; Ministerul Telecomunicației; Institutul Oncologic.	Permanent
IV-3. Pregătirea cadrelor			
1.	Sporirea cerințelor față de pregătirea postuniversitară și reciclarea periodică a cadrelor medicale în domeniul oncologiei (conform programului european), care se va efectua prin rezidențiat, doctoratură și stagiere în centrele europene.	Ministerul Sănătății	Permanent
2.	Medicii din rețeaua generală și cei de familie vor fi antrenați în cursuri de reciclare, conferințe, seminare, congrese în problemele diagnosticului precoce al maladiilor oncologice, nu mai puțin decât o dată în 5 ani în baza Institutului Oncologic și a catedrei de oncologie a USMF „N.Testemițanu”. Pregătirea cadrelor medicale medii în aspectul social după programele „Nursing” și „Hospis”.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic; USMF „N.Testemițanu”	Permanent
3.	Instruirea personalului medical în problemele <i>screening</i> -ului și monitorizării riscului oncologic.	Ministerul Sănătății; USMF „N.Testemițanu”	Permanent
4.	Colaborarea cu centrele europene și mondiale în domeniul oncologiei în direcțiile profilaxiei primare și secundare a cancerului.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	Permanent
5.	Elaborarea și optimizarea formelor de organizare a asistenței oncologice la toate nivelurile și conlucrarea cu alte servicii ale sistemului ocrotirii sănătății. Crearea unui sistem informațional.	Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic	2005-2010

IV- 4. Dezvoltarea cercetărilor științifice			
1.	Cercetările științifice în domeniul oncologiei se vor efectua în următoarele direcții: 1. Cercetările fundamentale în problemele profilaxiei primare (mecanismele cancerogenezei, rolul „papiloma”-virusului în etiologia cancerului de col uterin, genetica cancerului, factorii de risc fizici, chimici, biologici, fonul radioactiv, tutunăritul, industria de ciment, asbest, stresul).	Academia de Științe a R.Moldova; Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic.	Permanent
2.	2. Cercetările aplicative - reforma sistemului serviciului oncologic din Republica Moldova; - depistarea precoce și diagnosticul definitiv; - tratamentul adecvat specializat (chirurgical, radiologic, chimioterapeutic), cu aplicarea metodelor fizice (hipertermia, criodistrucția, laserodistrucția, undele cu frecvență ultraînaltă de diapazon milimetric etc.); - reabilitarea chirurgicală și conservativă a bolnavilor oncologici.	Academia de Științe a R.Moldova; Ministerul Sănătății; Institutul Oncologic; Ministerul Economiei	Permanent
IV - 5. Realizarea și asigurarea financiară a Programului			
1.	Finanțarea Programului Național de combatere a bolilor oncologice în Republica Moldova pe anii 2005-2010 se va efectua din bugetul de stat și din bugetele locale în limitele prevederilor necesităților acestui Program.	Ministerul Sănătății; Ministerul Finanțelor; Autoritățile administrației publice locale.	Permanent

Cheltuielile anuale pentru realizarea Programului Național de combatere a bolilor oncologice în Republica Moldova pe anii 2005-2010 sunt prevăzute în anexele 1;2 și în următoarele tabele.

Tabelul 1

Devizul cheltuielilor anuale pentru realizarea Programului Național de combatere a bolilor oncologice (anii 2005 – 2010), (mii dolari SUA)

Compartimentele de bază	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1. Depistarea precoce a bolnavilor oncologici	1.955	1660	1.730	1561	1234	1054
2. Tratamentul bolnavilor oncologici	1.822	1.882	1.980	2.148	2.085	2.069
3. Pregătirea și perfecționarea cadrelor oncologice	184	235	285	117	157	137
TOTAL	3.961	3.777	3.995	3.826	3.476	3.260

Total : 22.295 mii dolari SUA

Tabelul 2

**Bugetul Programului Național de combatere a bolilor oncologice
(anii 2005 – 2010)**

Nr. d/o	Anii	Lei moldovenești	US \$
1.	2005	47 532 000	3 961 000
2.	2006	45 324 000	3 777 000
3.	2007	47 940 000	3 995 000
4.	2008	45 912 000	3 826 000
5.	2009	41 712 000	3 476 000
6.	2010	39 120 000	3 260 000
	TOTAL	267 540 000	22 295 000

Tabelul 3

**Bugetul estimat al Programului Național de combatere a bolilor oncologice
(anii 2005 – 2010), conform articolelor și surselor de finanțare**

Nr. d/o	Compartimentul Programului		Total	Ministerul Sănătății	Compania Națională de Asigurări în Medicină	Autoritățile administrației publice locale	Donatori externi	Neacoperit
1.	Depistarea precoce a bolnavilor oncologici	Lei	110.328.000	74.880.000	18.480.000	7.800.000	3.000.000	6.168.000
		US\$	9.194.000	6.240.000	1.540.000	650.000	250.000	514.000
2.	Tratamentul bolnavilor oncologici	Lei	143.832.000	22.380.000	103.740.000	1.980.000	4.320.000	11.412.000
		US\$	11.986.000	1.865.000	8.645.000	165.000	360.000	951.000
3.	Pregătirea și perfecționarea cadrelor oncologice	Lei	13.380.000	10.560.000	1.740.000	480.000	360.000	240.000
		US\$	1.115.000	880.000	145.000	40.000	30.000	20.000
	TOTAL	Lei	267.540.000	107.820.000	123.960.000	10.260.000	7.680.000	17.820.000
		US\$	22 295 000	8.985.000	10.330.000	855.000	640.000	1.485.000

*Aprobat prin Hotărârea Colegiului
Ministerului Sănătății al
Republicii Moldova
Nr. 11 din 24 august 2004*

REACTIVITATEA ARTEREI UTERINA ÎN CANCERUL ENDOMETRIAL ȘI ÎN MIOMUL UTERIN

Mihail Todiraș, dr. în medicină, colaborator științific superior,
Institutul Oncologic din Moldova, Centrul de Medicină Moleculară
din Berlin, Germania

Nivelul metabolismului bazal în uter depinde de valoarea fluxului sanguin regional, asigurat, în bună parte, de artera uterina și de ramificările ei [0,0].

Perfuzia de sânge în tumorile maligne este, de obicei, inferioară comparativ cu țesuturile normale, ducând la instalarea regiunilor slab oxigenate de celule viabile. Este cert că țesutul tumoral secretă factori biologici activi, care influențează atât hemodinamica sistemică, cât și fluxul sanguin local din patul uterin. O serie de substanțe generate de tumoare influențează angiogeneza și homeostazia locală, determinând disfuncții morfologice și funcționale, care duc nemijlocit la alterarea fluxului sanguin regional [0].

Pe de altă parte, s-a stabilit că în uterul afectat de miom afluxul de sânge către organ este sporit, fapt ce favorizează augmentarea nivelului metabolismului energetic și, prin urmare, creează condiții optimale pentru creșterea dimensiunilor tumorii. Studiile polireografice ale bazinului mic la paciențele cu miom uterin au constatat o creștere semnificativă a perfuziei uterine, diminuarea vitezei fluxului sanguin, a tonusului și elasticității vaselor, modificări prezente în diferite localizări ale tumorii, mai pronunțate în cele interstițiale [0,0]. Se sugerează că între creșterea volumului tumorii și gradul tulburărilor circulației sanguine locale există o anumită interdependență. Cu cât sunt mai mari dimensiunile tumorii, cu atât sunt mai pronunțate modificările microcirculației în țesutul tumoral și în uter în întregime [0,0,0].

Endoteliul vascular joacă un rol semnificativ în menținerea homeostaziei circulatorii. În afară de faptul că are un rol protector și anticoagulant, celulele endoteliale contribuie la menținerea reactivității normale a musculaturii netede vasculare. Alterarea endoteliului vascular, de natură chimică sau mecanică, este însoțită de creșterea efectelor vasoconstrictoare ale aminelor presoare circulante, ca urmare a îndepărtării factorului de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), identificat prin monoxid de azot (NO).

Studiul a avut ca scop estimarea diferențelor reactivității *in vitro* a arterei uterine prelevate de la paciente operate de cancer endometrial sau miom uterin la aplicarea stimulilor adrenergici, colinergic, angiotensinei și serotoninei.

Material și metodă. Investigațiile experimentale *in vitro* au fost efectuate în baia de organ izolat. Cercetările au fost modelate pe inele preparate din artera uterina (mai frecvent din ramul ascendent principal al arterei uterine), prelevată de la 23 de paciente operate pentru cancer endometrial (9 cazuri $T_{1A}N_XM_0$ și 14 cazuri $T_{1B}N_XM_0$) și de la 77 de paciente operate pentru miom uterin. Pacientele cu miom au fost divizate în subgrupe, în funcție de dimensiunile FMU: sub 12 s.a.; 12–16 s.a.; 16-20 s.a. și peste 20 s.a. Lot de referință au servit 11 artere, prelevate de la paciente operate pentru diverse tumori ovariene de hotar.

Pentru perfuzie s-a utilizat mediu Krebs-Henseleit, barbotat cu carbogen la temperatura constantă 37°C. Înregistrarea motricității inelelor s-a efectuat cu ajutorul sistemului computerizat TSE (Germania) cu 4 băițe similare, cu volumul de 20 ml. Astfel a fost posibil ca pe fragmente prelevate de la aceeași pacientă concomitent să fie efectuate mai multe protocoale experimentale în condiții similare.

Intraoperator, imediat după înlăturarea uterului, a fost preparată și prelevată artera uterina cu ramul ascendent principal, care au fost plasați în mediu de perfuzie la temperatura de 4°C și transportate în laborator. Ulterior vasele s-au separat de țesutul adiacent, fragmentat în inele și montate în celulele de lucru ale instalației. Inelele au fost pretensionate la 2 gr. Echilibrarea țesutului a durat 90-120 min, cu înlocuirea perfuzatului la fiecare 15-20 min.

Inițial s-a testat posibilitatea contractilă a inelelor, indusă prin depolarizare cu soluție de KCl (50mM), care a fost administrată în mediul de perfuzie de repetate ori (3-4), până când s-a obținut

o stabilitate (două răspunsuri consecutive au fost similare) în reactivitatea vasculară. Valoarea vasoconstricției astfel obținute a fost folosită ulterior ca referință pentru comparația acțiunii vasoconstrictoare, realizate de remediile studiate în experiment. A fost studiat răspunsul vasului la aplicarea noradrenalinei (NA) (10^{-8} - 10^{-4} M), angiotensinei II (Ang II) (10^{-7} - 10^{-6} M) și serotoninei (5-HT) (10^{-9} - 10^{-6} M).

Calculul statistic s-a realizat cu ajutorul testului Student ($P < 0,05$ fiind considerat ca diferență statistică semnificativă). Valorile au fost exprimate \pm S.E.M. Studiul a fost efectuat cu utilajul și reactivile oferite de prof. Michael Bader de la Centrul de Medicină Moleculară (MDC) din Berlin, Germania.

Rezultate. S-a constatat că fragmentele prelevate de la pacientele operate pentru cancer endometrial au răspuns mai puternic la toți stimulii vasoconstrictori studiați. Astfel, valoarea răspunsului constrictor la aplicarea NA a fost cu circa 52% mai mare, comparativ cu cel atestat la lotul de referință. Diferențe semnificative s-au atestat și în urma plasării în perfuzat a serotoninei, unde s-a înregistrat o augmentare a platoului cu circa 67%. De menționat că contracțiile fazice induse de serotonină au persistat pe un fond tonic de supranivelare a tonusului bazal, apărut în urma acțiunii bioamini. Totodată, răspunsul decelat de Ang II a fost mai mare cu circa 41%, iar relaxarea indusă de Ach era redusă cu circa 38%.

Astfel s-a stabilit că fragmentele prelevate din uterul afectat de cancer endometrial răspund mai puternic la aplicarea stimulilor vasoconstrictori naturali, iar răspunsul colinergic este atenuat. Pe de altă parte, fragmentele prelevate din uterul afectat de miom au răspuns mai slab la aplicarea stimulilor vasoconstrictori și mai puternic la Ach.

Astfel, arterele recoltate de la paciente cu miom < 12 s.a. au răspuns constrictor, începând cu aplicarea concentrației NA 10^{-7} M, dar după atingerea vârfului de contracție, s-au relaxat treptat (fără a elimina NA din mediul de perfuzie). Valoarea contracției a fost cu 40,9% mai mică decât efectul similar, determinat de concentrația echimolară de adrenomimetic pe vas prelevat de la pacientele din lotul de referință. La plasarea remediului, începând cu doza 10^{-5} M, se stabilește un platou constant de contracție, care este cu 21,7% mai mică decât în seria de referință, iar NA în doza 10^{-4} M induce un efect vasoconstrictor maximal. Valoarea ultimei vasoconstricții s-a redus numai cu 6,9%.

NA pe fragmentele luate de la paciente cu MU 12-16 s.a. a declanșat o acțiune vasoconstrictoare, la fel, începând cu concentrația 10^{-7} M, dar valoarea efectului a constituit 45,5% din valoarea răspunsului indus de concentrația similară de NA la pacientele cu miom sub < 12 s.a. S-a stabilit că a scăzut progresiv răspunsul și la celelalte concentrații aplicate de NA.

Pe vasul recoltat de la pacientele cu miom cuprins între 16 și 20 s.a. concentrația 10^{-7} M de NA nu a indus vasoconstricție, iar acțiunea dozei 10^{-6} M a scăzut cu 71,4%, comparativ cu seria de referință, iar a dozei 10^{-5} M cu 59,7%. Reducerea reactivității vasculare s-a atestat și la administrarea NA 10^{-4} M, unde nivelul platoului a constituit 66,6% din acțiunea remediului în lotul martor.

În lotul MU > 20 s.a., acțiunea vasoconstrictoare a NA (10^{-6} M) s-a redus cu 94,4%, comparativ cu efectul respectiv din seria de referință. NA (10^{-5} M) și (10^{-4} M) a realizat cu circa 88,7% și, respectiv, 64,3% mai puțin. În lotul descris, s-a păstrat aceeași tendință – diminuarea receptivității adrenergice.

Merită atenție decalajul pronunțat dintre valorile răspunsului constrictor al vaselor față de concentrațiile crescânde de adrenomimetic (tab.1).

Tabelul 1

Reactivitatea adrenergică a arterelor uterine recoltate de la pacientele cu MU

Dimensiunile miomului	Concentrația de NA			
	10^{-7} M	10^{-6} M	10^{-5} M	10^{-4} M
MU < 12 s.a. (n = 9)	3,36 \pm 0,21	18,29 \pm 1,43	57,15 \pm 3,18	85,42 \pm 4,13
12-16 s.a. (n = 11)	1,53 \pm 0,07	12,31 \pm 0,68	46,29 \pm 2,27	72,14 \pm 3,76
16-20 s.a. (n = 10)	0	7,23 \pm 0,41	30,14 \pm 1,49	61,09 \pm 3,45
> 20 s.a. (n = 16)	0	1,36 \pm 0,07	8,23 \pm 0,42	32,78 \pm 1,74
Lot martor (n = 9)	5,69 \pm 0,31	24,38 \pm 1,36	72,96 \pm 3,68	91,74 \pm 4,63

Notă: datele reprezintă % din valoarea vasoconstricției induse de KCl 50 mM.

Ang II în dozele ($10^{-7}M$) și ($10^{-6}M$) pe fragmentele de la pacientele din seria de referință a determinat o vasoconstricție, care a constituit 31,9% și, respectiv, 34,3% din nivelul platoului indus de KCl 50mM. Fragmentele prelevate de la pacientele operate pentru MU au demonstrat o contractibilitate redusă la plasarea Ang II. Astfel, s-a constatat că nivelul contracției promovate de Ang II ($10^{-7}M$) pe inele prelevate de la paciente cu MU <12 s.a. a fost de 3 ori mai mic și a constituit 31,9% din cel apreciat în grupul de referință, iar la Ang II ($10^{-6}M$) efectul a fost aproximativ dublu redus și a alcătuit 47,4%.

Concomitent cu creșterea dimensiunilor MU s-a apreciat diminuarea acțiunii vasoconstrictoare a Ang II. La paciente cu miom 12-16 s.a. constricția la injectarea Ang II ($10^{-7}M$) a scăzut cu 38,7% comparativ cu grupul anterior (< 12 s.a.), și a constituit circa 19,5% din nivelul indus de substanță pe vasul prelevat de la pacientele din grupul de referință, iar cea realizată de Ang ($10^{-6}M$) a alcătuit 27,3%. La paciente cu miom 16-20 s.a. Ang II ($10^{-7}M$) și ($10^{-6}M$) au realizat numai 7,9% și, respectiv, 12,4% din valoarea efectului în lotul de referință, iar pe fragmentele prelevate din grupul cu MU >20 s.a. ambele concentrații de Ang II nu au determinat efectul constrictor.

Așadar, răspunsul constrictor al inelelor prelevate de la paciente operate pentru MU la plasarea Ang II a scăzut progresiv simultan cu creșterea dimensiunilor tumorii (tab.2).

Tabelul 2

Vasoconstricția produsă de Ang II pe artere recoltate din uterul afectat de miom

Volumul miomului	Concentrația de Ang II	
	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$
<12 s.a. (n = 7)	10,18± 0,61	16,27± 0,94
12-16 s.a. (n = 8)	6,24± 0,34	9,36± 0,51
16-20 s.a. (n = 8)	2,53±0,17	4,25± 0,24
>20 s.a. (n = 14)	0	0
Lot martor (n=8)	31,91± 1,64	34,27± 1,86

Notă: datele reprezintă % din valoarea contracției induse de KCl 50 mM.

Serotonina pe inele din lotul martor a indus contracții tonice și fazice cu amplitudine și ritmicitate comparabilă, iar consecutivitatea contracțiilor fazice s-a declanșat aproximativ peste fiecare trei minute.

Pe fragmentele prelevate de la paciente operate pentru MU <12 s.a. 5-HT ($10^{-7}M$) a determinat cu 12,9% mai puțin decât efectul similar decelat pe fragmente recoltate de la pacientele din seria de referință, iar în concentrația $10^{-6}M$ acțiunea a fost cu 14,4% mai mică.

Acțiunea contractilă la aplicarea 5-HT s-a micșorat și pe vasul izolat de la pacientele cu MU 12-16 s.a., unde, pentru dozele $10^{-7}M$ și $10^{-6}M$ de substanță, s-a atestat un răspuns cu 28,3% și, respectiv, 26,9% mai mic comparativ cu seria martor.

Pe fragmentele prelevate de la pacientele cu MU 16-20 s.a. efectul vasoconstrictor al 5-HT în concentrațiile $10^{-7}M$ și $10^{-6}M$ a scăzut, respectiv, cu 37,4% și 35,99%, iar la lotul >24 s.a. s-a redus, respectiv, cu circa 50,03% și 43,7% (tab.3).

Tabelul 3.

Valorile constricției induse de 5-HT pe arterele uterine de la paciente cu MU

Volumul miomului	Concentrația de 5-HT	
	$10^{-7}M$	$10^{-6}M$
<12 s.a. (n = 8)	23,76 ± 1,26	29,68 ± 1,58
12-16 s.a. (n = 9)	19,55 ± 1,11	25,33 ± 1,52
16-20 s.a. (n = 10)	17,07 ± 0,90	22,19 ± 1,23
>20 s.a. (n = 14)	13,63 ± 0,74	19,51 ± 1,05
Lot martor (n=8)	27,28 ± 1,48	34,67 ± 1,73

Notă: datele reprezintă % din contracția indusă de KCl 50 mM

Astfel, s-a constatat că reactivitatea vasculară la aplicarea serotoninei a diminuat progresiv o dată cu creșterea miomului.

Discuții. Datele obținute demonstrează că în uterul afectat de cancer endometrial crește considerabil reactivitatea vasculară la aplicarea substanțelor vasoconstrictoare, iar în miom, din contra, acțiunea vasoconstrictoare a stimulilor naturali adrenergici, angiotensinici și serotoninergici scade concomitent cu avansarea mărimii uterului. Aceste rezultate sugerează că tonusul arterei uterine, prelevate de la paciente cu cancer endometrial, este augmentat, pe de o parte, datorită afinității crescute față de factorii constrictori, iar, pe de altă parte, din cauza diminuării statutului funcțional al endoteliului vascular, fapt demonstrat la aplicarea stimulilor colinergici. La paciente cu MU reducerea gradului de reactivității adrenergice s-ar putea explica printr-o afinitate redusă a receptorilor adrenergici de pe celulele musculare netede vasculare. Se poate presupune și o creștere a gradului de tahifilaxie a situsurilor implicate în reactivitatea simpatică. În același timp, hiporeactivitatea la NA se poate datora eliberării sporite de NO. În sprijinul acestei presupunerii vine lucrarea realizată de Saha P.R. et al. [0], care afirmă că vasoconstricția arteriolelor uterine, indusă de fenilefrină, este atenuată de către sinteza și eliberarea oxidului nitric. Se pare că NO este cauza scăderii răspunsului vasoconstrictor al serotoninei și a Ang II pe fragmentele recoltate de la pacientele operate pentru miom. Despre aceasta afirmă și Karlsson C. et al. [0], care au constatat că 5-HT contractă artera uterină umană într-o manieră dependentă de concentrație, iar îndepărtarea endoteliului potențează răspunsul contractil. Rezultatele lor arată că contracția arterelor uterine umane, indusă de 5-HT, este însoțită de eliberarea EDRF-NO. Unii autori au raportat că în vasele uterine vasoconstricția produsă de Ang II este mediată de receptorii AT₁, cu toate că receptorii Ang II predominanți ca afinitate și număr sunt subtipul AT₂ [0]. Mai mult, blocarea receptorilor AT₂ duce la potențarea răspunsului vasoconstrictor uterin, sugerând că receptorii AT₂ pot juca un rol vital în răspunsul fluxului sanguin la Ang II [0,0].

Așadar, studiul demonstrează că evoluția miomului uterin și a cancerului endometrial este însoțită de modificări ale reactivității arterelor uterine la stimulii vasoconstrictori naturali.

Concluzii

1. Pe artera uterină din cadrul cancerului endometrial crește considerabil răspunsul la aplicarea stimulilor vasoconstrictori adrenergici, serotoninergici și angiotensinici, iar reactivitatea colinergică este atenuată.

2. La nivelul arterei uterine prelevate de la paciente operate pentru miom uterin scade progresiv acțiunea substanțelor vasoconstrictoare naturale concomitent cu creșterea dimensiunilor tumorii.

Bibliografie selectivă

1. Brownlee R.D., Langille B.L., *Arterial adaptations to altered blood flow*. Can. J. Physiol. Pharmacol, 1991; 69(7): 978-83.

2. Jovanovic A., Grbovic L., Tulic I., *Endotelium-dependent relaxation in response to acetylcholine in the human uterine artery*. Eur J of Pharmacol, 1994; 256: 131-9.

3. Karlsson C., Bodelsson G., Bodelsson M., Stjernquist, M., *Endothelium-derived prostanoids reduce 5-hydroxytryptamine-induced contraction in the human uterine artery*. Hum. Reprod., 1998; 13(7): 1947-51.

4. Kimura T., Toda N., Noda Y., Okamura T., *Mechanisms of relaxation induced by angiotensin II in isolated canine and human uterine arteries*. J. Cardiovasc. Pharmacol, 2001; 37(5): 385-95.

5. Lumbers D.S., Greenberg S.G., Clark K.E., *Functional role of angiotensin II type 1 and 2 receptors in regulation of uterine blood flow in nonpregnant sheep*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol, 2000; 278: H 353-H359.

6. Matsumoto T., Sagawa N., Mukoyama M. et al., *Type 2 angiotensin II receptor is expressed in human myometrium and uterine leiomyoma and is down-regulated during pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab, 1996; 81(12): 4366-72.

7. C.Rădulescu, *Ginecologie*, vol 2, Subcap. 4.11., Fibromiomul uterin, Editura Medicală, București, 1995, p.459-97.

8. Saha P.R., Alsip N.L., Henzel M.K., Asher E.F., *Role of nitric oxide and cyclooxygenase*

products in controlling vascular tone in uterine microvessels of rats. Reprod. Fertil. 1998; 112(2): 211-6.

9. Е.М.Вихляева, *Эндокринологическая гинекология*. Изд. Москва, 2002, р.424-87.

10. Г.А.Савицкий, А.Г.Савицкий, *Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии)*, Издательство „ЭЛБИ-СПб”, 2000, 235 р.

Rezumat

Studiul a avut ca obiectiv cercetarea reactivității vasculare in vitro a arterelor uterine prelevate de la paciente operate de cancer endometrial și miom uterin la acțiunea stimulilor adrenergici, colinergici, angiotensinici și serotoninici. S-a constatat că fragmentele recoltate din uterul afectat de cancer endometrial răspund mai puternic la acțiunea factorilor vasoconstrictori naturali, iar relaxarea colinergică este atenuată. Pe arterele preparate de la paciente cu miom uterin reactivitatea vasculară la aplicarea noradrenalinei, angiotensinei II și a serotoninii se reduce considerabil. Gradul diminuării reactivității vasculare în miom corelează cu evoluția dimensiunilor miomului.

Summary

In this study the in vitro uterine reactivity of patients with endometrial cancer and uterine myoma was studied during adrenergic, cholinergic, angiotensine and serotonin stimulus. It has been established, that patterns of affected uterine by endometrial cancer are responding stronger to the natural vascular constructor actions and the cholinergic relaxation is attenuated. The vascular reactivity of arteries from patients with uterine myoma decreases considerably after noradrenaline, angiotensine II and serotonin application. The vascular reactivity diminution degree in myoma correlates with the evolution of its size.

MATERIAL DIDACTIC

DEONTOLOGIA ÎN ONCOLOGIE

Gheorghe Tîbîrnă, membru corespondent, prof. univ.,
Institutul Oncologic din Moldova

Termenul „deontologie” a fost propus spre utilizare la începutul secolului al XIX-lea de către filosoful englez Ieremia Benthan pentru a evidenția comportamentul profesional în toate domeniile, ulterior la dezvoltarea acestei științe contribuind și alți gânditori și medici remarcabili, ca: N.I.Pirogov, S.P.Botkin, V.V.Veresaev, T.Ciorba, V.Crăsescu, N.N.Petrov, P.A.Gherțen ș.a.

Un aspect etico-moral deosebit are comportamentul profesional în medicină, pentru că omul, viața și sănătatea lui sunt cele mai de preț valori din toate câte există pe pământ.

Deontologia medicală, deși a apărut ca știință nu demult, își are originea în antichitate, fapt demonstrat de manuscrisele antice din Babilon, Egipt, China, India, Elada etc. Astfel, în *Cartea vieții* (Aiurved), apărută în India, se indică amănunțit calitățile fizice, morale și intelectuale, pe care trebuie să le posede un medic.

Cu două mii de ani până la era noastră în Babilon exista „Codul de legi al lui Hammurapi”, în care se menționa că **în caz de tratament nereușit, medicul trebuia să plătească amendă**. În unele țări pentru medici era prevăzută pedeapsa cu moartea dacă pacientul deceda.

Iată de ce au existat și există un număr mare de legi, reguli, coduri, tratate și chiar rugăciuni, menite să dirijeze conduita profesională a medicilor.

Cea mai mare contribuție la formarea deontologiei medicale a adus-o renumitul medic al antichității Hipocrate, care a selectat și a formulat clar un șir de elemente de conduită, elaborând în baza lor legendarul „Jurământ”. Acest jurământ nu și-a pierdut nici azi actualitatea și poartă numele lui Hipocrate.

Istoria deontologiei demonstrează că **umanismul** este prerogativa părții progresiste a omenirii, fapt ce se confirmă prin elaborarea și legiferarea unui șir de documente internaționale, consacrate deontologiei și eticii medicale, cum sunt:

- Declarația de la Geneva, 1948.
- Jurământul de la Geneva, 1949.
- Codul Internațional de etică medicală (1949).
- Declarația de la Sydney (1969) ș.a.

Principalele obiective ale deontologiei medicale sunt:

- studierea principiilor de comportament al lucrătorilor medicali, care ar asigura o eficiență maximă a tratamentului;

- excluderea din practica medicală a factorilor cu impact negativ asupra vindecării, cum ar fi incompetența, indiferența, iresponsabilitatea lucrătorilor medicali și dauna premeditată în cazuri de excepție;

- studierea sistemului de interrelații dintre medici și pacienți și rudele acestora, medici-medici, medici-asistente;

- lichidarea consecințelor negative ale tratamentului inadecvat și incorect.

Deontologia medicală include o serie de elemente, cele mai importante fiind următoarele:

1. Examinarea cât mai complexă și minuțioasă a bolnavilor.
2. Stabilirea diagnozei corecte, exacte și cât mai rapid în timp (fapt foarte important în urgențe și oncologie).
3. Efectuarea unui tratament adecvat și eficient, cu cea mai puțin posibilă influență negativă asupra organismului.

4. Impunerea unei discipline înalte de muncă cu responsabilitate deplină.

5. Toate acțiunile din procesul curativ trebuie să se desfășoare într-o atmosferă de colegialitate, compasiune față de pacienți și cu o totală încredere a acestora în medici.

6. Respectarea secretului medical.

7. Sistemul de relații în colectivul medical trebuie să contribuie la o eficiență maximală a procesului curativ.

O importanță deosebită are deontologia medicală în oncologie, din mai multe considerente.

În primul rând, pentru că medicul-oncolog are de a face cu pacienți deosebiți, traumați psihologic mult mai puternic decât cei neoncologici. În mentalitatea oamenilor s-a creat o imagine de fatalitate a maladiilor oncologice, de aceea o diagnoză de „cancer” este considerată ca o sentință.

Erorile medicale în oncologie, spre deosebire de cele din chirurgia generală, de cele mai multe ori, nu se depistează imediat, ci se camuflează din cauza particularităților biologice de evoluție a tumorilor, un eșec în tratament adeseori este pus pe seama neîncrederii în vindecare.

Pacientul oncologic este pus sub observare și dispensarizare pentru tot restul vieții și atunci de caracterul relațiilor, stabilite între medic și pacient, va depinde soarta lui de mai departe, depistarea recidivelor și metastazelor, reabilitarea fizică psihică și socială.

Și acum să analizăm mai detaliat elementele deontologice importante.

1. Examenul și cercetările diagnostice ale bolnavului. Secolul nostru este unul al progresului tehnic, medicina dispunând de metode tehnice sofisticate, ca: radiografia, radioizotopi, ecografia, tomografia computerizată, diagnosticul în rezonanță magnetică, metode biochimice, citologice, imunologice ș.a. Rezultatele acestor investigații pot fi analizate și prelucrate de mașini de calcul. Acest progres este binevenit și contribuie, într-o mare măsură, la diagnostic, dar este absolut inadmisibil să fie începută examinarea fără ca medicul să stea de vorbă cu pacientul, pentru a-i afla frământările și temerile. După cum spunea vestitul terapeut rus A.Mudrov: „**E rău acel medic, după convorbirea cu care bolnavul nu s-a simțit mai bine**”. Mai întâi, se va face un examen vizual și manual, iar în timpul discuției se va insufla încrederea în vindecare.

Cel mai modern și sofisticat diagnostic tehnic trebuie să fie doar o metodă suplimentară, care ar preciza diagnosticul clinic, presupus de medic. Nu este vorba de o discreditare a tehnicii, ci de impunerea medicului ca figură principală în tratament.

2. Referitor la diagnosticul exact, oportun și cât mai precoce stabilit, trebuie să menționăm că acesta nu va depinde doar de medicul oncolog. Foarte multe vor depinde de medicul de familie și de medicii-specialiști respectivi, cărora li se adresează pacienții la etapa inițială. Deci este de datoria lor să cunoască la perfecție semnele și sindroamele inițiale ale unui cancer sau stările precanceroase și metodele de tratament al acestora. Ne referim la așa specialiști ca chirurgii stomatologi, ginecologi, ORL-specialiști, proctologi, terapeuți etc.

Se cunosc cazuri, când s-au depistat cancere pulmonare sau mamare la pacienții, care cu două săptămâni până a se adresa oncologului au fost supuși radiografiei toracice pentru pneumonie. Medicul-internist s-a dovedit a fi neatent, incompetent, indiferent, pacientul pierzând timpul prețios și șansa la vindecare sau chiar la supraviețuire. Sunt cunoscute cazuri, când diagnoza „hemoroizi” se stabilește fără a cerceta manual rectul, din care cauză nu se depistează cancerul rectal.

Așadar, erorile diagnostice pot fi cauzate de lipsa de competență, în absența unui aparataj de performanță, și, mai ales, **de lipsa de vigilență oncologică** la medicii de familie și medicii specialiști. Nu sunt excluse nici erorile din cauza neatentei și neglijenței medicilor. De exemplu, în chirurgie din neatente poate fi lezat un nerv sau un vas sangvin important cu consecințe grave pentru pacient. Un tratament radiologic incorect sau chimioterapia cu doze neadecvate poate duce la agranulocitoză sau la cancere iatrogene.

Din punct de vedere deontologic nici o greșeală de acest gen nu trebuie mușamalizată, trecută cu vederea, ci, dimpotrivă, ele trebuie discutate în mod deschis între medici, pentru a exclude repetarea lor pe viitor.

Cazurile de erori diagnostice din alte instituții, care au fost depistate drept cancere în Institutul Oncologic, trebuie analizate și discutate în instituția medicală de unde a fost trimis pacientul. Aceasta ar contribui la sporirea vigilenței oncologice.

Încă N.I.Pirogov a atras atenția asupra faptului cât de dăunător este de a ascunde adevărul în caz de greșeală. Se spune că orice greșeală recunoscută este doar o greșeală, pe când cea ascunsă este o crimă.

Analizarea erorilor diagnostice joacă un rol important și în educația medicilor tineri.

3. O datorie profesională importantă a medicului-oncolog este informarea corectă a populației în privința cancerului. Pe de o parte, se cere expunerea obiectivă a problemei maladiilor oncologice, care nu este nici bine studiată și nici pe deplin rezolvată, iar, pe de altă parte, nu trebuie speriată populația sau subapreciate succesele obținute în acest domeniu.

Accentul principal în lecțiile de popularizare trebuie să fie pus pe adresarea la timp pentru un examen profilactic la medicii-specialiști de profil: ginecolog, stomatolog, radiolog, mamolog, chirurg, terapeut. În aceste lecții se va atrage mai mult atenția asupra factorilor nocivi ambientali, viciilor (fumatul, abuzul de alcool, alimentația nerațională), care favorizează apariția cancerelor. Este important să se țină cont de factorul psihologic, de frica oamenilor, din cauza căreia mulți bolnavi nu se adresează la timp pentru o consultație, evitând astfel „șocul” unei posibile diagnoze de cancer. Oamenilor trebuie să li se explice avantajele unei tactici active. Un pacient poate fi ușor convins că în instituția oncologică se tratează nu numai tumori maligne, ci și benigne. Excepție s-ar putea face doar pentru pacienții incurabili și pentru medicii bolnavi, pentru care spitalizarea într-o instituție oncologică ar fi o traumă serioasă.

Oncologia ca o specialitate complexă include mai multe profiluri, și anume: chirurgie, radiologie, chimioterapie. În acest domeniu lucrează diverși specialiști: ginecologi, hematologi, virusologi, biochimisti, geneticieni, ORL etc. La cercetările fundamentale participă fizicieni, chimiști, programiști ș.a. Este important ca toți membrii acestei echipe să lucreze în strictă concordanță, să aibă o unică strategie, să se consulte reciproc pentru a atinge scopul final, adică vindecarea cât mai grabnică și cât mai complexă a bolnavului oncologic.

4. O problemă deontologică aparține o constituie bolnavii incurabili. Ea impune o tactică deosebită pentru a susține speranța până în ultimele clipe. Pe lângă aceasta mai este nevoie de un tratament simptomatic, care ar ușura suferințele bolnavului. Este inuman să-l lași să moară fără vreun ajutor, chiar dacă medicamentele costă bani și decesul este inevitabil.

S-a constatat că pacienții speră să supraviețuiască chiar fiind într-o stare extrem de grea. Instinctul conservării, dorința de a trăi prevalează asupra instinctului morții. Medicul cu toată autoritatea lui îi poate insufla pacientului speranța unei vindecări și acesta se lasă foarte ușor convins.

5. Chiar și vizitele clinice în oncologie poartă un caracter deosebit. La ele iau parte medicii, asistentele, rezidenții, specializării, uneori adunându-se un grup destul de numeros. În astfel de condiții și, ținând cont de caracterul maladiilor oncologice, se cere o tactică deosebită. Acum nu se mai practică discutarea minuțioasă a cazului la patul bolnavului, se fac doar unele precizări asupra stării fizice a pacientului. Vizita mai are și o funcție psihoterapeutică, de aceea ea trebuie gândită, planificată, trebuie selectate cuvintele pentru a îmbunătăți starea psihologică și a-i ridica moralul pacientului. Nu se recomandă să fie trecut cu vederea nici un pacient, chiar dacă starea acestuia este foarte gravă sau nu sunt schimbări. Pentru pacient lipsa de atenție este o traumă psihică.

Discuția asupra cazurilor clinice se va face în sala medicilor, servind, totodată, și scopurilor didactice. Erorile de diagnostic și tratament se discută la conferințele clinice.

Un caracter deontologic deosebit au conferințele anatomo-clinice, în cadrul cărora se evidențiază uneori erorile, depistate abia după decesul bolnavului. Este importantă atmosfera, în care au loc discuțiile. În mod normal ele trebuie să decurgă într-o atmosferă colegială, toate observațiile să fie obiective, corecte și făcute tacticos. Nu trebuie să fie ignorat nici psihicul medicului, care urmează să lucreze în continuare, fără a-și pierde încrederea în propriile forțe. În același timp, medicii nu ar trebui nici să-și supraaprecieze forțele, să creadă că permanent au dreptate.

Referitor la aspectul deontologic al cercetărilor științifice în domeniul oncologiei, trebuie de menționat faptul că volumul acestora este enorm și atrag în raza lor un număr mare de pacienți. Se caută metode noi de diagnostic și tratament, mai perfecte și mai eficiente, se studiază etiologia și patogenza tumorilor în condiții de laborator. Scopul final al acestor cercetări este combinarea maladiilor oncologice și prevenirea lor.

Nu se permite să se vorbească despre bolnavii „interesanti”, „necesari” și invers, pornind de la necesitățile tematice ale studiului respectiv. Savanții trebuie să aleagă metodele de tratament pentru bolnavii respectivi, dar nu să selecteze bolnavi pentru metodele respective. Interesele personale științifice nu trebuie să prevaleze asupra intereselor clinicii. Sunt condamnabile falsificările rezultatelor cercetărilor, pentru că ele ar putea avea consecințe grave, chiar cu caracter criminal.

Referitor la **secretul medical**, menționăm că în oncologie și această problemă este cu totul diferită. Una este să informezi pacientul că el are litiază biliară și cu totul altceva este să i se spună că are cancer la ficat. Opiniile în această privință sunt controversate. Unii susțin că pacientul trebuie să știe adevărul, pentru că asta îl va face să-și mobilizeze forțele, să lupte pentru viață, chiar dacă inițial a trecut prin „șocul” adevărului. Alții consideră că pacientul trebuie ferit de trauma psihologică serioasă, ce ar surveni după aflarea diagnozei.

La noi în țară diagnoza de cancer este considerată un secret medical pentru pacient, dar nu și pentru rude. S-ar părea că este bine, dar este altceva, care reduce acest avantaj. Cultura sanitară joasă a pacienților noștri face ca ei să abandoneze tratamentul în momentul când află că nu au probleme serioase. Este o cauză în plus pentru a ajunge la un procent atât de mare de bolnavi la stadiile III-IV sau incurabili. Nu există rețete standarde. În fiecare caz aparte medicul hotărăște ce anume, în ce măsură și în ce mod să-i comunice bolnavului diagnoza în funcție de particularitățile psihocaracteriale, gradul de intelectualitate, starea fizică și cea psihică a fiecărui individ în parte.

Să relatăm pe scurt despre problema cancerofobiei. În practica medicală se întâlnesc frecvent cazuri, când unii oameni sunt obsedați de ideea că sunt bolnavi de cancer și cât de mult medicii nu s-ar strădui să le demonstreze, că nu au cancer, ei rămân ferm convinși de aceasta. Nu este corect să ne debarasăm de acești oameni, spunându-le că sunt absolut sănătoși. Prin faptul că sunt cancerofobici ei deja sunt bolnavi.

În literatura de specialitate a fost descris un caz, când un profesor oncolog, nemaivând răbdare să-i explice unei doctorețe cancerofobice și nici timp pentru a rezolva problema până la capăt, a brutalizat-o și a trimis-o acasă. Pacienta a hotărât că este incurabilă, trimisă acasă să moară și atunci s-a aruncat de la etaj.

Dacă nici un argument nu ajută la deblocarea acestei stări psihice, ar fi necesare poate spitalizarea bolnavului pentru investigații, prescrierea unui tratament „placebo”, iar în unele cazuri o operație „falsă” (o incizie cutanată).

În medicină, în general, și în oncologie, în particular, există o problemă serioasă deontologică, ce ține de tratamentele pseudoștiințifice sau chiar absolut neștiințifice la diferiți „tămăduitori”, „prin babe” etc. Metodele vechi, aplicarea „oalei” astăzi nu-i mai atrag pe oameni și pseudomedicina și-a schimbat radical caracterul. În Occident și în SUA au apărut chiar instituții, cum sunt „Comitetul alegerii libere a metodei de tratament pentru cancer”, „Federația națională a sănătății”, „Asociația internațională pentru problemele cancerului”. Se editează articole, cărți, reviste („Cancer News Journal”, „Cancer control Journal”), se folosește terminologia științifică, vorbindu-se despre aminoacizi, vacci-ne, preparate, radioactive și biopreparate, propuse de acești „pseudosavanți”, în realitate șarlatani.

La noi situația nu este atât de gravă, tămăduitori sunt mai puțini și este regretabil faptul că se găesc jurnaliști, care publică articole în ziare despre ei, dezorientând populația.

În prezent, când medicina oficială trece printr-o perioadă dificilă, nu este de mirare că pacienții caută și alte căi pentru lecuire. Este de datoria medicilor să lupte cu aceste fenomene negative, să-i demaște pe acești tămăduitori, care, de cele mai multe ori, nici nu au studii sau sunt bolnavi psihic.

Este mai greu de demonstrat dauna cauzată de pseudosavanții, care tot efectuează experimente, cercetează, dar, spre deosebire de savanții adevărați, nu realizează experiențe îndelungate asupra animalelor, obținând după aceasta avizuri de la Comitetul farmacologic sau de la alte instituții de resort. Pseudosavanții încep imediat să aplice preparatele lor în practică și nu uită să încaseze pentru aceste „medicamente” o plată impunătoare. Pentru că oamenii recurg la serviciile acestor șarlatani este, desigur, și o vină a medicinei oficiale. Medicii recunosc deschis în unele cazuri că este prea târziu, că nu se mai poate face nimic, iar rudele nu se pot împăca cu gândul că nu s-au străduit să facă măcar ceva pentru salvarea bolnavului.

Există cazuri, când bolnavii pleacă nemulțumiți, din cauza atitudinii reci, indiferente a medicului.

Tot aici trebuie de vorbit și despre tratamentul homeopatic. Homeopatia, ca atare, nu este dăunătoare în mare măsură, dar în ceea ce privește oncologia ea este absolut inadmisibilă. Bolnavul se tratează timp îndelungat cu doze mici de careva substanțe, fie chiar și neagresive, iar fiecare zi pierdută îi scade șansele de a supraviețui.

Se fac auzite păreri că atunci când medicina oficială nu mai poate face nimic, nu este nici o problemă, dacă bolnavul apelează la serviciile tămăduitorilor de tot felul. Pacienții au dreptul să se adreseze oricui, medicii însă nu au dreptul nici legal, nici moral să tolereze aceste situații și sunt obligați să lupte cu aceste fenomene negative.

Acum să elucidăm succint aspectul deontologic al relațiilor reciproce dintre medici în cadrul unei secții sau instituții. În orice colectiv medical trebuie să existe un stil unic de lucru, o coordonare deplină a tuturor acțiunilor fie diagnostice, fie curative, fie de îngrijire. Fiecare membru al acestui colectiv are îndatoririle sale profesionale și de îndeplinirea conștiințioasă a acestora va depinde rezultatul final al muncii lor, care constă în vindecarea bolnavilor.

Este oportun un climat psihologic favorabil, prietenos și colegial, ceea ce nu exclude necesitatea muștrărilor, observațiilor și pedepselor pentru acei, care nu-și îndeplinesc cinstita datorie. Bineînțeles că muștrările trebuie să fie făcute colegial și tacticos.

Principiile etico-morale și deontologice corecte capătă o importanță deosebită, mai ales, în relațiile dintre medicii mai experimentați și cei tineri, începători. Atmosfera de încredere totală, de respect și susținere este indispensabilă pentru ca cei tineri să nu aibă frică să-și recunoască greșelile sau să ceară ajutor atunci când nu sunt siguri pe puterile și cunoștințele lor.

În Centrele clinico-științifice în afară de activitatea clinică de bază de tratare a bolnavilor se mai efectuează și cercetări științifice, astfel constituindu-se un sistem de interrelații între conducătorii științifici și colaboratorii lor. Complexitatea temelor științifice actuale implică în studii mai multe persoane, grupuri întregi, deși autorul lucrării este unul. În aceste condiții este important să fie respectate principiile deontologice în ceea ce privește respectarea dreptului de autor, să nu fie acceptat plagiatul și chiar să fie împiedicată realizarea lucrării.

S-a constituit o practică negativă prin care conducătorul științific în toate cazurile se impune coautor al discipolilor săi. Evident, ca un conducător științific este implicat, într-o oarecare măsură, în cercetare: el propune tema, consultă în privința bibliografiei, îi ajută doctorandului să analizeze rezultatele, să formuleze concluziile. Dar toate acestea sunt o obligație a lui directă și nu este absolut necesar să se propună ca autor. Un conducător bun și un savant adevărat trebuie să fie onest și darnic, sugerându-le ucenicilor săi teme și idei noi fără a aștepta răsplătă, fără a trage foloase de ordin material sau de carieră, deoarece în viitor discipolii vor proceda la fel cu ucenicii lor.

Este condamnabil sentimentul de invidie din partea conducătorului față de un discipol mai talentat. Învățătorul trebuie să se bucure de succesele discipolilor săi, dacă îl depășesc, căci numai astfel va exista progresul.

Șota Rustaveli scria în acest context:

„Ce ai ascuns – s-a pierdut,
Ce ai dat – e al tău”.

Marele Pirogov spunea: „Să învețe acela care vrea să învețe – aceasta e problema lui. Dar cine vrea să învețe de la mine, trebuie să învețe ceva – aceasta deja e problema mea”.

Este cert că și ucenicului îi revine o datorie serioasă, de a-l cinsti pe învățătorul său și de a-l respecta ca pe un părinte. În realitate însă, lucrurile nu stau chiar așa cum ar trebui să fie. Pe lângă învățătorii care se bucură de succesele discipolilor mai sunt și de acei, care se înconjoară cu ucenici mediocri, chiar slabi, pentru ca să strălucească ei și să se mențină cât mai mult în fotoliul de profesor, de șef de catedră etc.

Un savant, conducând o secție științifică trebuie să lase în urma sa o școală, discipoli nu mai răi, dar, poate, chiar mai buni ca dânsul. Orgoliul și lipsa de modestie sunt trăsături condamnabile atunci când este vorba de un învățător.

În câteva cuvinte vom expune problema **eutanasiiei**, care în ultimii ani a devenit una dintre cele mai discutate și controversate probleme deontologice. Extrem de acut problema eutanasiiei apare în oncologie. Este știut faptul că în fazele terminale pacienții oncologici suferă dureri insuportabile,

sunt extenuați, suferă de insomnii severe. Rudele pacienților suferă și ele, mai ales, din motiv că se simt neputincioase în a-i ajuta și a le ușura suferințele. În acest context se fac tot mai des auzite voci despre necesitatea legiferării eutanasierii, adică oprirea vieții pacientului la cererea acestuia. Pentru a condamna această tendință, în anul 1978 la Madrid a fost adoptată Declarația Asociației Mondiale a Medicilor, în care eutanasia se declară ca fiind contra eticii și deci inadmisibilă, iar toți acei, care vor aplica-o, să fie pedepsiți. Totodată, se specifică dreptul de a respecta voința pacientului de a lăsa ca procesul natural al morții să-și urmeze cursul în faza terminală a bolii.

În încheiere, ca un rezumat la toate cele relatate în acest articol, vrem să vă prezentăm un pasaj din „Rugăciunea medicului”, propusă de medicul Moisei Maimonides (1135-1204): „...Insufflă, Doamne, bolnavilor mei încredere în mine, ... fie ca dragostea față de arta medicală să mă apere, întărindu-mi sufletul, ca el să lupte pentru adevăr...”.

Bibliografie selectivă

1. Н.Н.Блохин, *Деонтология в онкологии*, М.; Медицина, 1977 г.
2. *Documente ale Asociației Medicale mondiale*, în „Curier medical”, 1995.
3. Б.И.Матвеев, *Медицинская этика и деонтология*, М., 1973.
4. Е.Попуșoi, С.Еțco, *Valori morale în medicină*, Chișinău, 1999.
5. Б.В.Петровский, *Медицинская деонтология*, М., 1979.
6. Т.Țirdea, Р.Берлинши, Е.Попуșoi, *Filosofie-Etică-Medicină*, Chișinău, 1997.
7. V.Săhleanu, A.Atanasiu, *Psihologia profesiunii medicale*, Editura științifică, Cluj, 1973.
8. В.Вересаев, *Записки врача*, Кишинэу, 1982.
9. Gh.Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Chișinău, 2003.

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ Г.А. ЦЫБЫРНЭ КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ, КИШИНЭУ, 2005

В книге доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента Академии наук Республики Молдова Г.А.Цыбырнэ, излагаются актуальные проблемы современной онкологии. Книга посвящена основателю онкологической службы Республики Молдова, первому директору Института Онкологии, заслуженному врачу Молдовы Г.Б. Хонелидзе. Это дань прекрасному человеку и организатору, который многие годы стоял на службе онкологической науки в Молдове и у которого многому научился и автор данной книги.

Г.А.Цыбырнэ, прошедший московскую школу онкологов, многое внедрил в Республике Молдова, особенно диагностические методы и лечение онкологических больных. Именно благодаря ему впервые в Молдове в Институте Онкологии было открыто научно-практическое отделение опухолей головы и шеи, разработаны методики расширенных и комбинированных операций полости рта, криохирургические методы. Так, Г.А.Цыбырнэ с 1978 г. в отделении, которым он руководит, криохирургический метод применил у 10000 больных.

Г.А. Цыбырнэ занимался не только лечением больных опухолями головы и шеи, он овладел новейшими методами диагностики и лечения опухолей других локализаций. Всё это дало ему возможность накопить большой профессиональный опыт врача-онколога и поделиться этим опытом с коллегами-медиками.

Книга Г.А.Цыбырнэ по существу является справочным руководством по всем вопросам онкологии. В ней кратко излагаются основные положения этики и деонтологии в онкологии, этиология злокачественных опухолей, их классификация, вопросы диагностики злокачественных опухолей, методы лечения и реабилитации, паранеоплазии, т.е. все общие положения онкологии, которые необходимы врачу.

В специальной части представлены основные принципы диагностики, клиники, лечения, реабилитации опухолей всех локализаций, включая опухоли нервной системы и опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной тканей.

При рассмотрении опухолей любой локализации, материал излагается по одной и той же схеме – анатомическая область, регионарные лимфатические узлы, этиология, клиническая классификация TNM, гистологическая классификация ВОЗ, симптомы, клиника, диагностика и лечение, осложнения и т.д. Такое изложение материала очень удобно для читающего, где он найдёт ответы на все интересующие его вопросы.

Книга широко иллюстрирована новейшими схемами локализации опухоли в том или ином органе, степени распространения опухоли в органе и путей метастазирования.

Автор поднимает также вопросы осложнений после хирургических операций злокачественных опухолей, лечения болевого синдрома. В работе приведены новейшие схемы химиотерапии больных с онкозаболеваниями.

В заключительной части книги, Г.А.Цыбырнэ представляет научные направления Онкологического Института Республики Молдова на 2001-2005 г. и национальную программу борьбы с онкозаболеваниями в Республике Молдова на 2005-2010 г., что должны знать не только онкологи, но и все практикующие врачи.

Книга Г.А. Цыбырнэ *Клиническая онкология* несомненно представляет большой интерес для врачей любой специальности, резидентов и студентов, где можно найти ответ на любые вопросы, касающиеся онкозаболеваний.

I.Iacovleva, doctor habilitat
în medicină, profesor universitar

PREGĂTIREA CADRELOR ȘTIINȚIFICE

SUSȚINEREA tezelor de doctor habilitat și de doctor în medicină (2000 - 2004)

TEZE DE DOCTOR HABILITAT ÎN MEDICINĂ

- Alexandru Gudima** **Tema:** *Hiperglicemia indusă în tratamentul cancerului ovarian avansat.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 22 iunie 2000.
Conducător științific: Dumitru Sofroni, dr. hab. în medicină.
Consultant științific: Iraida Iacovleva, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Porfirie Rusu** **Tema:** *Cancerul colonic complicat. Tratamentul perioperator și conduita chirurgicală.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 29 octombrie 2003
Conducător științific: Simion Coșciug, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Victor Cojocaru, dr. hab. în medicină, prof. univ.

TEZE DE DOCTOR ÎN MEDICINĂ

- Larisa Sofroni** **Tema:** *Cancerul primar multiplu bilateral al glandelor mamare (aspecte etiopatogenetice, depistarea precoce, particularități clinico-morfologice și de tratament).*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 27 aprilie 2000.
Conducător științific: Nadejda Godoroja, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Iraida Iacovlev, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Mihail Strătilă** **Tema:** *Morbiditatea ginecologică în Republica Moldova și măsurile de diminuare a ei.*
Specialitatea: 14.00.01 – Obstetrică și Ginecologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 30 martie 2000
Conducător științific: Eugen Gladun, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Eugen Popușoi, dr. hab. în medicină, prof. univ.

- Victor Catrinici** **Tema:** *Rezecțiile gastrice și gastrectomiile paliative în tratamentul combinat al cancerului gastric avansat.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 30 ianuarie 2001.
Conducător științific: Gurie Coșciug, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Lilian Antoci** **Tema:** *Cancerul hepatic primar (aspecte epidemiologice, diagnostic, tratament).*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 27 iunie 2001.
Conducător științific: Gurie Coșciug, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Silvia Haliplii** **Tema:** *Aspectele clinico-genetice ale neoformațiilor maligne primar-multiple.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 27 iulie 2001.
Conducător științific: Dumitru Sofroni, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Nicodim Belev, dr. hab. în medicină.
- Adriana Lișinscaia** **Tema:** *Particularitățile clinico-morfologice ale maladiei Hodgkin varianta scleroză nodulară.*
Specialitatea: 14.00.29 – Hematologie și transfuziologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 27 martie 2001.
Conducător științific: Ion Corcimar, dr. hab. în medicină, prof. univ., membru corespondent al A.Ș. R.M.
Consultant științific: Iraidă Iacovleva, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Valentina Golban** **Tema:** *Chimizarea în agricultură și cancerul pulmonar în Republica Moldova: aspecte epidemiologice și imuno-metabolice.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 18 decembrie 2001.
Conducător științific: Grigore Bulbuc, dr. hab. în medicină.
- Vasile Musteață** **Tema:** *Clinica, diagnosticul și tratamentul limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a splinei.*
Specialitatea: 14.00.29 – Hematologie și transfuziologie.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 19 martie 2002.
Conducător științific: Ion Corcimar, dr. hab. în medicină, prof. univ., membru corespondent al A.Ș. R.M.
Consultant științific: Iraidă Iacovlev, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Angela Munteanu** **Tema:** *Posibilități de tratament și prognostic al metastazelor cancerului glandei mamare în sistemul osos.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 21 iunie 2002.
Conducător științific: Ludmila Dudareva, dr. hab. în medicină.

- Jana Punga** **Tema:** *Modelarea de prioritate a factorilor de risc și estimarea metodelor de diagnostic precoce al cancerului mamar și al maladiilor mamare precanceroase și benigne în populația masculină din Republica Moldova.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 30 octombrie 2003.
Conducător științific: Victor Cernat, dr. hab. în medicină.
Consultant științific: Larisa Sofroni, dr. în medicină.
- Roman Balan** **Tema:** *Particularitățile clinico-morfologice de diagnostic și tratament al precursorilor cancerului endometrial.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 23 decembrie 2003.
Conducător științific: Dumitru Sofroni, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Anatol Cernâi, dr. hab. în medicină, prof. univ.
- Sergiu Brenișter** **Tema:** *Aspecte de diagnostic și tratament chirurgical al tumorilor mediastinale.*
Specialitatea: 14.00.14 – Oncologia.
Decizia Consiliului Științific Specializat DH-14.92.30 de pe lângă Institutul Oncologic din Moldova din 23 decembrie 2003
Conducător științific: Ion Mereuță, dr. hab. în medicină, prof. univ.
Consultant științific: Silviu Sofronie, dr. hab. în medicină, prof. univ.



**ГИВИ ХОНЕЛИДЗЕ
(1922–1999)**

Заслуженный врач Молдавской ССР

Хонелидзе Гиви Богратович, родился 24 октября 1922 г. в г.Тбилиси в семье служащего. После окончания Тбилисской средней школы №20, поступил в Тбилисский медицинский институт на лечебный факультет, после окончания, которого в 1947 г., был направлен по распределению в Молдавскую ССР, в распоряжение Министерства Здравоохранения. Получив назначение хирурга Глодянской районной больницы, в ноябре 1947 был откомандирован на специализацию по хирургии на кафедре хирургии в Кишинёвский медицинский институт. После окончания специализации, работал хирургом Глодянской районной больницы, где организовал первое в районе хирургическое отделение.

В октябре 1949 г. был зачислен по конкурсу в клиническую ординатуру на кафедре хирургии Кишинёвского Государственного медицинского института. После окончания ординатуры, Минздравом Молдавской ССР направлен на работу в Леовский район, где проработал в должности главного врача районной больницы и заведующего хирургическим отделением по октябрь месяц 1954 г.

В октябре 1954 г. приказом Минздравом Молдавской ССР был переведён на работу в город Кишинёв и назначен главным врачом Республиканского Онкологического диспансера (распоряжение № 983-П от 6 сентября 1960 г.).

В 1960 г. распоряжением Совета Министров МССР Республиканский Онкологический Диспансер был преобразован в Молдавский научно-исследовательский институт онкологии и Г.Б.Хонелидзе был назначен директором этого института (приказ министра здравоохранения Молдавской ССР от 23 декабря 1960 г.).

Благодаря его неутомимой работе, большим организаторским способностям, целеустремлённости, увлечённости, смелости в решении новых задач, широкой эрудиции за короткий период времени в республике была организована онкологическая служба.

Г.Б. Хонелидзе постоянно заботился о развитии материально-технологической базы института, подготовке высококвалифицированных медицинских кадров и специалистов хирургов-онкологов и радиологов.

Под руководством и при непосредственном участии Г.Б. Хонелидзе в республике и в институте внедрен ряд новых методов профилактики, диагностики и лечения онкологических больных. В то время институт был в числе ведущих институтов онкологического профиля

бывшего СССР. Кроме того, на базе института находилась кафедра онкологии и гематологии (подготовка кадров, студентов, специализация врачей).

Г.Б. Хонелидзе был доступным и отзывчивым. Критически оценивал достигнутые результаты. Творчески, с научной позиции относился к решению стоящих перед институтом задач. Под его руководством были сконструированы новый уникальный хирургический комплекс Института Онкологии на 500 коек и онкологическая специализированная поликлиника на 750 посещений в день.

Отличался высокой принципиальностью, доброжелательностью и чутким отношением к сотрудникам и больным. Всегда поддерживал перспективные инициативы и способствовал их претворению в жизнь. Постоянно добивался создания здорового психологического микроклимата в коллективе. Объективно решал производственные проблемы и вопросы расстановки и воспитания национальных кадров. В воспитательной работе использовал метод убеждения, а не администрирования.

Г.Б. Хонелидзе вёл обширную общественную работу. Являлся членом Правления Всесоюзного общества онкологов, членом проблемной комиссии по онкологии при Академии Медицинских Наук СССР, членом редакционных советов журналов: „Вопросы онкологии” и „Здравоохранение”.

За заслуги в области здравоохранения и медицинской науки Г.Б.Хонелидзе награждён орденом „Дружбы народов”, юбилейной медалью „За доблестный труд”. Ему присвоено почетное звание „Заслуженный Врач Молдавской ССР”.

Г.Б.Хонелидзе был исключительно добрым человеком, работая иногда в сложных условиях, всегда был оптимистом. Таким он остается в нашей памяти.

Коллеги по работе



ION BIDEAC
(1938–2005)

Doctorul habilitat în medicină **Ion V. Bideac** s-a născut la 31 mai 1938 în satul Nicolaevca, r-nul Florești. În 1954 absolvă școala medie, apoi își continuă studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

După absolvirea institutului în 1960, activează în medicina rurală în calitate de medic șef al spitalelor de sector din satele Căinari-Vechi, Izvoare, Nădușita și Chetrosu. În 1961 s-a specializat în chirurgie în baza Spitalului de Urgență din or. Chișinău.

În 1963 devine aspirant în secția de oncologie toracică a Institutului de Oncologie „P.A.Herțen” din or. Moscova, iar în 1966 susține cu succes teza de doctor în medicină pe tema „Медиастинальная флебография в определении операбельности рака легкого”.

Reîntors în republică, își începe activitatea în calitate de colaborator științific la Institutul Oncologic, specializându-se în diagnosticarea precoce a cancerului pulmonar.

La 14 ianuarie 1966 prin ordinul nr. 8 al Ministerului Ocrotirii Sănătății al R.S.S.M. este numit în funcția de șef al secției Pulmonare a IOM, avându-i colaboratori pe dr. în medicină Ion Moiş și pe Eugen Malai.

Sarcina principală era organizarea activității secției de depistare precoce a cancerului pulmonar și a tumorilor mediastinale, implementarea metodelor contemporane de diagnostic și tratament chirurgical. Ca bază au fost examenul microradiografic de profilaxie, examenul radiologic suplimentar la pacienți cu depistarea patologiei pulmonare, bronhoscopia sub narcoză la nivel de policlinică cu biopsie pentru examen morfologic.

Ion Bideac a efectuat un lucru enorm pentru a-i familiariza pe medicii-generalști cu metodele contemporane de diagnostic și tratament al cancerului pulmonar și al tumorilor mediastinale. În acest scop au fost organizate seminare și prelegeri în toate spitalele raionale, spitalele de fiziopulmonologie. Au fost create comisii de diagnosticare în baza Spitalului republican și a Spitalului orașenesc nr. 2, la ședințele cărora se discutau cazurile complicate în diagnostic.

În 1978 devine colaborator științific superior în secția de gastropulmonologie. Cu multă sârguință continuă activitatea științifică de diagnosticare precoce a cancerului pulmonar, de implementare a metodelor contemporane de tratament. În 1985 susține teza de doctor habilitat în medicină pe tema „Пути улучшения диагностики рака легкого”. Din 1998 este colaborator științific principal în secția Oncologie toracică, unde a activat până la finele vieții.

Ion Bideac a fost un om onest și exigent, bucurându-se de o autoritate bine meritată printre colegii de serviciu. A colaborat fructuos în domeniul chirurgiei toracice cu profesorul universitar Constantin Țibîrnă și conferențiarul Nicolae Gladun.

În domeniul oncologiei s-a manifestat ca o personalitate marcantă, publicând peste 153 de lucrări științifice, dintre care două monografii – *Контрастное исследование сосудов в торакальной онкологии* și *Рак легкого*.

Toată viața și-a consacrat-o științei, a participat activ la forurile științifice republicane și la cele organizate în fosta URSS.

Amintirea despre medicul Ion Bideac se va păstra veșnic în inimile celor care l-au cunoscut.

Colegiul de redacție



TUDOR MONUL **(1935-2003)**

Tudor Alexei Monul, doctor în științe medicale, talentat savant și organizator, personalitate marcantă în domeniul oncologiei clinice, ar fi împlinit la 17 martie anul curent 70 de ani.

S-a născut la 17 martie 1935 în s. Mălăești, r-nul Grigoriopol într-o familie de țărani. În anul 1954 a absolvit Școala Medicală din or.Tiraspol. După efectuarea serviciului militar în anul 1957, este înscris la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea curativă, pe care o absolveste cu mențiune în anul 1963.

Între anii 1964-1967 își face studiile în cadrul doctoratului în Centrul Oncologic al Academiei de Științe Medicale a U.R.S.S. din or.Moscova. În anul 1968 a susținut teza pentru conferirea titlului de doctor în științe medicale. Din anul 1968 activează în calitate de colaborator științific, apoi de șef al secției Chimioterapie și ulterior de director adjunct al Institutului de Cercetări Științifice în Oncologie din Moldova.

În perioada 1978-1984 a îndeplinit funcția de oncolog principal la Ministerul Ocrotirii Sănătății al R.S.S.M. În anul 1984 este numit medic-șef al Spitalului Direcției IV al Ministerului Ocrotirii Sănătății al R.S.S.M. Din anul 1990 din nou activează la Institutul Oncologic din Moldova în calitate de colaborator științific superior, de șef al secției Chimioterapie și de director adjunct pentru partea curativă.

Este autor și coautor a circa 70 de lucrări științifico-didactice, inclusiv 3 monografii. Pe bună dreptate, este considerat fondatorul chimioterapiei oncologice din Moldova. Datorită eforturilor depuse de Tudor Monul și entuziasmului său remarcabil, Moldova a fost una din primele republici ale U.R.S.S. care a organizat serviciul chimioterapeutic în oncologie ca structură de sine stătătoare.

Sub conducerea lui Tudor Monul, secția Chimioterapie a Institutului Oncologic a funcționat ca bază a Comitetului Farmacologic pentru Cercetarea Clinică a Medicamentelor Noi cu acțiune anticancerasă. Tudor Monul primul în țară a început aplicarea chimioterapiei combinate și tratamentul pacienților oncologici în condiții de ambulator.

A adus o contribuție considerabilă la ameliorarea organizării serviciului oncologic. Având o temeinică pregătire profesională, întotdeauna a avut grijă de pregătirea specialiștilor de calificare înaltă. Munca asiduă, cu jertfire de sine zi de zi, spiritul novator, devotamentul față de pacienții oncologici i-au permis lui Tudor Monul să îmbine organic și fructuos activitatea clinică cu cea organizatorică.

Regretăm profund de pierderea unei persoane remarcabile, a unui talentat savant și organizator al medicinei, oncolog experimentat, om de o vastă cultură. Disparația din viață a lui Tudor Monul reprezintă o pierdere grea pentru medicina din Republica Moldova.

Amintirea regretatului Tudor Monul va rămâne veșnic vie în inimile noastre.

Dumnezeu să-l odihnească în pace!

Colegiul de redacție



EUGEN MALAI
(1932 – 2005)

Doctorul în medicină Eugen T. Malai s-a născut la 25 mai 1932 în satul Doibani, r-nul Dubăsari într-o familie de învățători. Școala medie a absolvit-o în anul 1951 în s. Mălăești, r-nul Tiraspol, în același an devenind student al Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău. După terminarea studiilor, a fost repartizat ca medic dermatovenerolog la Spitalul de sector din s. Durlești, r-nul Strășeni, unde a activat timp de doi ani.

În 1959-1960 este ordinator la catedra de dermatovenerologie a Institutului de Stat de Medicină din or. Chișinău, în 1960-1961 activează ca inspector la secția Ocrotirea sănătății din or. Chișinău, iar din 1961 (noiembrie) în calitate de chirurg oncolog la IMCȘO. Ca domeniu de activitate a ales diagnosticarea și tratamentul tumorilor pulmonare și mediastinale. Cu insistență a studiat radiodiagnostică cancerului pulmonar. În acei ani examenul endoscopic în diagnosticarea cancerului pulmonar, practic, nu se folosea. Studiind literatura de specialitate, Eugen Malai pentru prima dată în republică și în fosta U.R.S.S. a implementat bronhoscopia sub narcoză în diagnosticarea cancerului pulmonar în condiții de policlinică. Din acest moment policlinica Institutului Oncologic a devenit un centru de pregătire a cadrelor în endoscopie. Preocupat de această problemă, continuă să acumuleze material științific și susține cu succes teza de doctor în medicină pe tema: „Поднарковая бронхоскопия в диагностике рака легкого в поликлинических условиях”.

În 1969 este numit șef de secție Pulmonologie, funcție pe care a ocupat-o până în anul 1972. Pe parcursul acestor ani problema principală a secției era diagnosticarea precoce a cancerului pulmonar, urmând investigația suplimentară a pacienților cu patologie pulmonară, depistată la microradiopografia de profilaxie. În acest timp activitatea chirurgicală în secție s-a intensificat, intervențiile chirurgicale realizându-se la nivel contemporan.

În perioada 1972-1973 ocupă funcția de șef-secție Chirurgie toracică la Spitalul Clinic Republican, în anii 1973-1977 lucrează în calitate de chirurg generalist în Algeria, iar în 1977 este numit șef de secție de organizare și metodologie a Institutului Oncologic din Moldova. În anii 1979-1980 este chirurg generalist în Republica Congo.

După întoarcerea în republică, este numit în funcția de șef de secție toracică la Institutul Oncologic. Preocupările sale principale erau aceleași – diagnosticarea precoce, activitatea chirurgicală, perfecționarea metodelor de tratament combinat. A avut grijă să mențină ordinea și relațiile colegiale între colaboratori.

Eugen Malai a fost o personalitate marcantă în oncologie, cu o viziune progresistă. Preocupat de activitatea practică, nu a uitat și de cea științifică, publicând peste 40 de lucrări științifice. A fost darnic și bun la suflet, ajutându-i pe colegii tineri să devină buni specialiști în chirurgia toracică, să realizeze investigații endoscopice.

În iulie 2005 doctorul în medicină Eugen Malai a plecat în lumea celor dreupți, lăsând rezolvarea problemelor de care a fost preocupat pe seama generației tinere.

Colegiul de redacție

Cerințe pentru autorii revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale”

1. Revista “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care vor fi publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei “Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, în două exemplare (unul din ele cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă); versiunea electronică pe o dischetă 3.5 în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57, 21-05-40.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:

a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;

b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;

c) lucrarea va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele vor fi în limbile română și engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E. J.: *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann Thorac Surg. 2001; 72(3):854-8.

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

DRAGI CITITORI,

“Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei în scopul popularizării activității lor, realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate și altor organizații.

Bun de tipar 13.10.2005.

Format 60x84/8.

Coli de tipar 21,5.

Tiraj 350.

Comanda nr. 121.

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
str. Petru Movilă, 8, mun. Chișinău