

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

4(56)/2017

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al IMSP Institutul Oncologic

CHIȘINĂU 2017

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țîbîrnă, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Stanislav Groppa, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Teodor Furdui, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Gheorghe Paladi, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Eva Gudumac, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Mihai Popovici, prof. univ., acad. AȘM, Moldova

Nicolae Opopol, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Eremia Zota, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Ion Corcimaru, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Constantin Ețco, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Viorel Prisacari, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Victor Ghicavii, prof. univ., m.c. AȘM, Moldova

Mihail Davîdov, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Aliiev Mamed, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Vladimir Poleacov, prof., m.c. AȘMR, Moscova, Rusia

Evghenii Cioinzonov, prof., acad. AȘMR, Tomsk, Rusia

Igori Sepotin, prof., dr. hab., Kiev, Ucraina

Nicolai Brico, prof., acad. AȘMR, Moscova, Rusia

Valerii Prostomolotov, prof., dr. hab., Odesa, Ucraina

Robert Piet van Oort, profesor, doctor, Groningen, Olanda

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România

Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Grigore Băciuț, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Alexandru Eremia, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România

Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, conf. cercet., dr. șt. biol., Moldova

Victor Cernat, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Bahnarel, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Lupan, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Iavorschi, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Aurel Grosu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Constantin Spănu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Nicolae Gladun, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Victor Vovc, prof. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Mihai Ciocanu, conf. univ., dr. hab. șt. med., Moldova

Leonid Chișlaru, dr. șt. med., Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercet. șt. stagiar, Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;

Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40

e-mail: sectiamed@asm.md

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ольга Тагадюк, д.м.н., конф. унив., Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

Присакарь Виорел, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Гикавый Виктор, чл.-корр. АН, проф., Молдова

Давыдов Михаил, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Алиев Мамед, академик РАМН, проф., Москва, Россия

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

Чойзонов Евгений, академик РАМН, проф., Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина

Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

Простомолотов Валерий, д.м.н., проф., Одесса, Украина

Роберт Пьет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

Форна Норина Консуэла, профессор, др., Иашь, Румыния

Стратан Валентина, к.м.н., доцент, Молдова

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

Ботнaru Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Чекану Михай, д.м.н., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor Furdui, prof., ASci academician, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova

Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova

Nicolae Opopol, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Eremia Zota, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Ion Corcimaru, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

Viorel Prisacari, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Victor Ghicavâi, prof., ASci Corr.Membr., Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow

Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Choyzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nicolai Brico, academician PAMSci, prof., Moscow, Rusia

Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci Odessa, Ukrain

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași, Romania

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spănu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova

Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

CUVÂNT ÎNAINTE			7
<i>Catrinici Larisa, Coșciug Natalia</i> Asistența psihologică în oncologie.	<i>Catrinici Larisa, Cosciug Natalia</i> Psychological assistance in oncology.	<i>Катринич Лариса, Кошцуг Наталия</i> Психологическая помощь онкологическим больным.	8
ARTICOLE DE SINTEZĂ			11
<i>Bulat Iurie.</i> Actualități în imunoterapia cancerului.	<i>Bulat Iurie.</i> Actualities in cancer immunotherapy.	<i>Булат Юрий.</i> Современные возможности иммунотерапии рака.	11
<i>Bogdanscaia Nina, Doicov Natalia, Iacovlev Iraida.</i> Tranziția epitelio-mezenchimală în carcinoamele regiunii ano-rectale.	<i>Bogdanscaia Nina, Doicov Natalia, Iacovlev Iraida.</i> Epithelio - mesenchymal transition in carcinomas of anorectal region.	<i>Богданская Нина, Дойков Наталья, Яковлева Ираида.</i> Эпителиально-мезенхимальная транзиция в карциномах аноректальной области.	19
<i>Mindruta Stratan Rodica.</i> Ingrijirea pacientilor cu defecte faciale si reabilitare protetica. Experiența secției de protezare oromaxilofacială pentru anii 2007 – 2017.	<i>Mindruta-Stratan Rodica.</i> Care of patients with facial defects and prosthetic rehabilitation. Experience of Oromaxilofacial Prosthesis Service for the years 2007 – 2017.	<i>Мындруца-Стратан Родика.</i> Уход за пациентами с дефектами лица и протезирование. Опыт службы оромаксифациальной протезирования за 2007 - 2017 годов.	22
<i>Mereuță Ion, Butucel Dumitru, Dăscăliuc Ion, Mura Sergiu, Șveț Veronica, Butucel Petru.</i> Rezultate tardive după implementarea metodei de plastie după amputarea anterioară a labei piciorului.	<i>Mereuta Ion, Butucel Dumitru, Dascaluc Ion, Mura Sergiu, Svet Veronica, Butucel Petru.</i> Late results after implementation of method of plasty after anterior amputation of the foot paw.	<i>Мереуцэ Ион, Бутучел Дмитрий, Даскалюк Ион, Мура Сергей, Швец Вероника.</i> Отдаленные результаты внедрения метода пластики после ампутации переднего отдела стопы.	26
<i>Șutkin Vladimir, Stratan Valentina, Imianitov Evghenii N, Brenișter Sergiu, Martalog Valentin, Bilba Valeriu, Eftodii Victor, Prepeșița Cornel, Doruc Sergiu, Prisacari Tamara.</i> Aspecte clinico-genealogice a cancerului pulmonar.	<i>Sutkin Vladimir, Stratan Valentina, Imianitov Evghenii N, Brenister Sergiu, Martalog Valentin, Bilba Valeriu, Eftodii Victor, Prepelita Cornel, Doruc Sergiu, Prisacari Tamara.</i> Clinical and genealogical aspects of lung cancer.	<i>Шуткин Владимир, Стратан Валентина, Имянитов Евгений, Брнништер Валентин, Былба Валерий, Ефтодий Виктор, Препелица Корнел, Дорук Сергей, Присакарь Тамара.</i> Клинико-генеалогические аспекты рака легкого.	30
<i>Cotorobai Vitalie</i> Optimizarea depistării precoce a cancerului colorectal.	<i>Cotorobai Vitalie</i> Optimization early detection of colorectal cancer.	<i>Которобай Виталий</i> Оптимизация ранней диагностики колоректального рака.	35

- Bogdanscaia Nina, Doicov Natalia, Iacovlev Iraida.** Particularitățile morfoimunohistochemice epiteliului de acoperire și carcinoamelor zonei joncționale în regiunea ano-rectală. **Bogdanscaia Nina, Doicov Natalia, Iacovlev Iraida.** Morphoimmunohistochemical particularities of coverage epithelium and carcinomas of junctional zone in anorectal region. **Богданская Нина, Дойкова Наталья, Яковлева Ираида.** Морфоиммуногистохимические особенности покровного эпителия и карцином стыковой зоны ано-ректальной области. 39
- Tcaciuc Diana, Sofroni Larisa.** Cancerul mamar asociat cu Diabet Zaharat tip 2 caracteristici imuno-genetice și clinico-morfologice. **Tcaciuc Diana, Sofroni Larisa.** Breast cancer associated with Diabetes Mellitus type 2 Immun, genetic, clinical and morphological characteristics **Ткачук Диана, Софрони Лариса.** Рак молочной железы при ассоциированном сахарном диабете 2 типа Иммуногенетические и клиникоморфологические характеристики. 42
- Tripac Irina, Sofroni Dumitru, Ancuța Eugen, Guțu Lili-an, Ciobanu Veronica, Balan Roman, Rosca Serghei, Eșanu Nicolae, Gorosenco Eugeniu.** Particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc intermediar și crescut. **Tripac Irina, Sofroni Dumitru, Ancuta Eugen, Gutu Lilian, Ciobanu Veronica, Balan Roman, Rosca Serghei, Eșanu Nicolae, Gorosenco Eugeniu.** Clinical and paraclinical particularities of patients with high and intermediate risk of endometrial cancer. **Трипак Ирина, Софрони Дмитрий, Анкуца Евгений, Гуцу Лилиан, Чобану Вероника, Балан Роман, Рошка Сергей, Ешану Николай, Горошенко Евгений.** Клинические и параклинические особенности пациентов с высоким и повышенным раком эндометрия. 50
- Țîbîrnă Gheorghe, Darii Valentina, Stratan Valentina, Clipca Adrian d.ș.m, Doruc Andrei, Clim Constantin, Mîndruța – Stratan Rodica, Cojocar Corneliu, Tarnaruțcaia Rodica, Țîbîrnă Andrei.** Rolul statutului imun în pronosticul cancerului laringian. **Tîbirna Gheorghe, Darii Valentina, Stratan Valentina, Clipca Adrian, Doruc Andrei, Clim Constantin, Mindruta – Stratan Rodica, Cojocar Corneliu, Tarnarutcaia Rodica, Tibirna Andrei.** The role of immunological aspects in prognosis of larynx cancer. **Цыбырнэ Георгий, Дарий Валентина, Стратан Валентина, Клипка Адриан, Дорук Андреи, Клим Константин, Мындруца-Стратан Родика, Кожокару Корнелиу, Тарнаруцкая Родика, Цыбырнэ Андрей.** Роль иммунологического статуса в прогнозировании рака гортани. 56
- Țîbîrnă Gheorghe, Doruc Andrei, Țîbîrnă Andrei, Rotaru Tudor, Rotaru Daniela.** Diagnosticul și tratamentul cancerului buzei inferioare în condiții de ambulator. **Tîbirna Gheorghe, Doruc Andrei, Tibirna Andrei, Rotaru Tudor, Rotaru Daniela.** The diagnosis and treatment of inferior lip cancer in ambulatory conditions **Цыбырнэ Георгий, Дорук Андрей, Цыбырнэ Андрей Ротару Тудор, Ротару Даниела.** Диагностика и лечение рака нижней губы в амбулаторных условиях. 64
- Musteață Vasile.** Profilul epidemiologic, citogenetic și molecular al leucemiei mieloide cronice. **Musteata Vasile.** Epidemiologic, cytogenetic and molecular profile of chronic myeloid leukemia. **Мустяцэ Василий.** Эпидемиологический, цитогенетический и молекулярный профиль хронического миелейкоза. 72

- Urechi Virgil.** Aspecte generale ale radioterapiei externe și brahiterapiei în planificarea și tratamentul cancerului de col uterin local avansat în Republica Moldova. **Urechi Virgil.** General aspects of external beam radiotherapy and brachytherapy in planning and treatment of locally advanced cervical cancer in the Republic of Moldova. **Уреке Виржил.** Общие аспекты дистанционной лучевой терапии и брахитерапии в планировании и лечении местно-распространённого рака шейки матки в Республике Молдова. 78
- Sagaidac Irina, Cernetchi Olga.** Rolul citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă normal inserată. **Sagaidac Irina, Cernetchi Olga.** The role of inflammatory cytokines in premature abruption placentae. **Сагайдак Ирина, Чернецкий Ольга.** Роль воспалительных цитокинов в преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. 84
- Martalog Valentin, Burdeniuc Daniela, Romanenco Richarda.** Managementul diagnosticului și tratamentul tumorilor pulmonare benigne. **Martalog Valentin, Burdeniuc Daniela, Romanenco Richarda.** The management in diagnosis and treatment of benign pulmonary tumors. **Марталог Валентин, Бурденюк Даниела, Романенко Ричарда.** Менеджмент в диагностике и лечении доброкачественных опухолей легких. 88
- Ureche Viorel, Suharschi Ilie, Clipca Adrian, Țibîrnă Gheorghe.** Reabilitarea protetică pe implante endoosoase a pacienților cu tumori ale sinusurilor paranasale. **Ureche Viorel, Suharschi Ilie, Clipca Adrian, Țibîrnă Gheorghe.** Implanto-prosthetic rehabilitation of patients with paranasal sinus tumors. **Уреке Виорел, Сухарский Илья, Клипка Адриан, Цыбырнэ Георгий.** Протезирование на имплантате пациентов с опухолями околоносовых пазух. 94
- REVISTA LITERATURII** **REVIEW** **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** 98
- Machidon Vitalie, Sofroni Larisa, Tcaciuc Diana.** Abordarea istorică a teoriei metastatice în cancerul mamar. **Machidon Vitalie, Sofroni Larisa, Tcaciuc Diana.** The historical approach of metastatic theory to breast cancer. **Макидон Виталий, Софрони Лариса, Ткачук Диана.** Исторический подход к теории метастазирования рака молочной железы. 98
- Cernetchi Olga.** Contracepția hormonală la femeile cu boala fibrocistică a glandelor mamare. **Cernetchi Olga.** Hormonal contraception in women with fibrocystic breast condition. **Чернецкий Ольга.** Гормональная контрацепция женщин страдающих мастопатиями. 102
- Urechi Virgil.** Rezultatele tratamentului radiant al cancerului de col uterin conform datelor literaturii. **Urechi Virgil.** Results of radiotherapy in cervical cancer according to literature. **Уреке Виржил.** Результаты радиотерапии при раке шейки матки согласно данным литературы. 105
- Dorina Jovmir-Popa.** Rolul imagisticii în diagnosticul cancerului de laringe, posibilități și perspective. **Dorina Jovmir-Popa.** The role of imagistic exploration in the diagnosis of larynx cancer, possibilities and perspectives. **Дорина Жовмир-Попя.** Роль имажистике в диагностике рака гортани, возможности и перспективы. 109

- Varodi Viorica, Eţco Ludmila, Gheorghe Ţibîrnă, Gaţcan Ştefan, Mereuţă Ion, Ţibîrnă Andrei, Rotaru Tudor, Eladi V.** Cancerul glandei tiroide şi graviditatea. 116
- Varodi Viorica, Eţco Ludmila, Tibirna Gheorghe, Gatcan Stefan, Mereuta Ion, Tibirna Andrei, Rotaru Tudor, Eladi V.** The thyroid gland and pregnancy. 116
- Varodi Виорика, Ецко Людмила, Цыбырнэ Георге, Гацкан Штефан, Мереуцэ Ион, Тудор, В. Елади.** Рак щитовидной железы и беременность. 116
- Roşca Daniela, Serbenco Anatolie.** Stresul oxidativ şi metabolismul lipidic în sarcinile asociate cu Diabet Zaharat. 125
- Rosca Daniela, Serbenco Anatolie.** Oxidative stress and lipid metabolism in pregnancies associated with diabetes. 125
- Roшка Даниела, Сербенко Анатолий.** Окислительный стресс и метаболизм липидов при беременности, ассоциированной с сахарным диабетом. 125
- Grecu Victoria, Ojovanu Vitalie.** Specificul dereglărilor endocrine la omul contemporan în optica medical şi bioetică. 131
- Grecu Victoria, Ojovanu Vitalie.** The specificity of endocrine disorders in contemporary man in medical optics and bioethics. 131
- Греку Виктория, Ожовану Виталие.** Специфичность эндокринных расстройств у современного человека в медицинской и биоэтической оптике. 131
- Moraru Sergiu, Cruc Dorina, Şaptefraţi Lilian.** „Angiogeneza tumorală” – o abordare complexă şi multidisciplinară. 134
- Moraru Sergiu, Cruc Dorina, Saptefrati Lilian.** Tumoral angiogenesis – a complex and multidisciplinary approach. 134
- Морару Сергей, Крук Дорина, Шapteфраць Лилиан.** Опухолевой ангиогенез – комплексный и многодисциплинарный подход. 134
- VARIA OTHERS РАЗНОЕ**
- Sakhelashvili Manana, Iryna Platonova, Shtybel Hanna.** Eficacitatea imunomodulatorului liasten în terapia complexă a pacienţilor cu tuberculoză multirezistentă 145
- Sakhelashvili Manana, Iryna Platonova, Shtybel Hanna.** Effectiveness of immunomodulator liasten in complex therapy of patients with multiresistant tuberculosis 145
- Сакелашвили Манана, Ирина Платонова, Штыбель Ганна.** Эффективность иммуномодулятора лиастена в комплексной терапии больных на мультирезистентный туберкулез 145

CUVÂNT ÎNAINTE

Catrinici Larisa, director, IMSP Institutul Oncologic

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic și-a asumat responsabilitățile de măsuri organizatorice propuse în sistemul de sănătate pentru activitățile întreprinse în cadrul obiectivelor trasate în noul Program Național de control al cancerului în Republica Moldova, care este aprobat pentru perioada 2016-2025, prin HGRM nr.1291 din 2 decembrie 2016.

În acest context, evaluarea prin abordare științifică, bazată pe dovezi, este unica cale de succes în comunicarea cu pacienții, factorii decizionali și executorii în următoarele segmente cu impact asupra rezultatelor ce le vom obține în cadrul derulării programului național:

- informarea populației despre factorii de risc în oncologie, care va permite depistarea la timp a cancerului;
- educarea unor atitudini disciplinate față de programele de screening a cancerului colorectal și cervical, programul de depistare precoce a cancerului glandei mamare, cu cultivarea deprinderilor privind importanța unui control profilactic organizat în comun cu medicul de familie;
- acceptarea consultației la timpul precoce în cadrul Institutului Oncologic, deoarece în această instituție sunt concentrate capacitățile și potențialul profesional de a organiza un diagnostic și tratament specializat profesional;
- implementarea noilor metode de diagnostic și tratament;

Importanța concluziilor savanților, cercetătorilor științifici expuse în articole și conferințe este înalt apreciabilă de opinia medicală.

Felicit colegii Institutului Oncologic cu organizarea Conferinței Științifico-Practice cu genericul „Activități integrate în cadrul Programului Național de Control al Cancerului în Republica Moldova și Rolul imunogeneticii în diagnosticul și tratamentul maladiilor oncologice”, lucrările cărei sunt publicate în revista „Buletinul de Știință a Moldovei, Științe Medicale” și îmi expun așteptările pentru a utiliza deschiderea pe care o are segmentul oncologiei din partea conducerii țării, Guvernului pentru a veni cu propuneri argumentate de implementare a noilor abordări în diagnosticul și tratamentul cancerului.

ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ ÎN ONCOLOGIE

Larisa Catrinici, director IMSP Institutul Oncologic

Natalia Coșciug, doctor în psihologie

e-mail: natalia.cosciug17@gmail.com, tel 069134426

Rezumat

Asistenta psihologică profesională trebuie să fie acordată pacienților sistematic, la orice etapă de tratament, la solicitarea medicului sau la dorința oricărui bolnav. Suportul psihologic este o parte componentă a etapei de diagnostic și trebuie să fie inclus în programul individual de tratament și reabilitare.

Cuvinte-cheie: tulburări afective, stabilitatea psihică, mecanisme de adaptare, protecție psihologică, calitatea vieții.

Summary: Psychological assistance in oncology

Professional psychological assistance should be offered to patients systematically, at any stage of treatment, at the request of the physician, as well as at the request of any patient. Psychological support is a part of the diagnostic phase and must be included in the individual treatment and rehabilitation program.

Words-keys: mental status, rational psychotherapy, behavioral psychotherapy, life quality.

Резюме: Психологическая помощь онкологическим больным.

Ситуация тяжелого соматического заболевания, фрустрирующая человеческие потребности как физического, так и социального характера, неопределенность прогноза, весь спектр отрицательных эмоциональных состояний формирует единую картину эмоционального стресса, в котором находится онкологический больной.

Психологическая поддержка онкологического больного должна проводиться с момента первой встречи с онкологом, сопровождать больного на последующих этапах лечения и быть составной частью индивидуальной программы лечения и реабилитации для каждого пациента.

Игнорирование эмоциональных проблем пациента ставит под сомнение не только его качество жизни и психологический комфорт, но и успех проводимого специального лечения, повышает риск неблагоприятного течения болезни.

Ключевые-слова: эмоциональные нарушения, психологическое равновесие, адаптационные механизмы, качество жизни.

Omul, bolnav de cancer, se află în fața unui pericol vital, de aceea el este cuprins de frică și disperare. Nici o boală nu determină perturbări de ordin emoțional, mai severe, mai puternice decât afecțiunea neoplazică, chiar și în cazul indivizilor cu sistem nervos perfect echilibrat. Tulburarea afectivă în mare măsură, este determinată de obiectivele sociale, referitor la imposibilitatea tratamentului acestei maladii și inevitabilitatea suferinței fizice. În concepția oamenilor a rămas întipărită ideea că cancerul este o boală incurabilă.

De la prima întâlnire cu medicul oncolog începând de la etapa de diagnostic la toți pacienții sunt prezente tulburări psihoemoționale, care diferă atât după caracter, cât și după intensitatea lor de exprimare.

Și cea mai traumatizantă, cea mai încordată din punct de vedere psihologic este etapa de diagnostic, când bolnavul prima dată se întâlnește cu faptul unei suspiciuni sau prezenței unei maladii canceroase și necesității de a da acordul la tratament specific.

În ultimul timp, în clinicile oncologice se efectuează programarea prealabilă a bolnavului pentru consultația unui medic oncolog sau pentru investigații suplimentare în scopul confirmării sau infirmării

diagnosticului de cancer. Acest fapt mărește perioada de incertitudine în care se află pacientul și conduce la o încordare emoțională extremă, care deseori devine insuportabilă.

Principale tulburări psihice și de comportament la această etapă de tratament sunt: anxietatea, care este caracterizată printr-un sentiment de insecuritate, neliniște, frică, panică patologică, depresie. În situația unui pericol vital pe prim plan apare frica, neliniștea și depresia. În acest caz alte exprimări ale tulburărilor afective, caracteristice pentru diferite tipuri de personalitate, devin puțin pronunțate, se nivelează.

La unii pacienți în această perioadă sunt prezente reacții de iritabilitate ridicată, reacțiile de agresivitate capătă un caracter brutal. Unii din pacienți scriu plângeri, se adresează în instituțiile ierarhic superioare, apelează la linia verde. Intră în conflict cu alți pacienți, cu medicii, cu toți cei care, după părerea lor, n-au fost destul de operativi în stabilirea diagnosticului.

Toți acești factori creează o atmosferă încordată. Se reflectă negativ asupra stării sănătății bolnavilor și împiedică activitatea cotidiană a personalului medical.

Evident, că un astfel de comportament este deter-

minat de faptul, că agresivitatea este o emoție secundară și provine de la manifestări de frică și durere.

Etapele ulterioare de tratament, care presupun necesitatea administrării chimioterapiei, deseori operații mutilante, schimbarea statutului social al pacientului, invalidizarea, apariția dependentei financiare de alți membri ai familiei și multe altele conduc la apariția unor motive noi pentru instalarea unui stres psihic sever.

Este absolut necesar ca fiecare bolnav, începând de la etapa de diagnostic să poată dispune de o asistență psihologică profesională, care constă în diagnosticul stării psihice și elaborării unui program individual de reabilitare psihologică.

Lipsa unei asistențe psihologice, acordate la timp, favorizează creșterea intensității de exprimare a emoțiilor negative, pacientul devine inactiv social, nervos, incapabil la un efort concentrat.

Apar disperarea, senzația de singurătate, mulți din pacienți își găsesc refugiu în boală, fapt care conduce la degradarea socială și la apariția unor grupuri de pacienți nemotivați, care încearcă să obțină diferite înlesniri din statutul său social de invalid.

O atenție deosebită o acordăm faptului, că stresul psihic, generat de boală, agravează prin cerc vicios mersul bolii.

Neglijarea problemelor emoționale pune la căpână nu numai echilibrul sufletesc și calitatea vieții, dar și reușita tratamentului specific, deoarece stresul rețrăit prezintă un factor adjunct în crearea unei insuficiențe imuno-deficitare secundare. Încordarea, depresia, frica, ca consecință apariția neurozei, pot spori apariția evoluției nefavorabile a bolii, conduc la diminuarea eficacității tratamentului și provoacă metastazarea. Tulburările somatice, la rândul lor, provoacă disperare și multă suferință.

De aceea este extrem de important ca fiecare bolnav la orice etapă de tratament în scopul corecției statutului psihic să poată beneficia de un tratament farmacoterapic și psihoterapic.

Normalizarea statutului psihic, corecția la timp a dereglărilor emoționale permite efectuarea tratamentului specific în volum deplin și cu o eficacitate mai înaltă.

Există și multe alte aspecte, care presupun neapărat prezența unei asistențe psihologice în orice clinică oncologică. Menționăm doar câteva cazuri de refuz a tratamentului:

1. Bolnavii care au renunțat la tratamentul chirurgical sau chimioterapic după ce au conștientizat diagnosticul de cancer, consecințele unei operații mutilante, invalidizarea, posibilitatea recidivelor – refuzul de la tratament poate fi tratat ca un „suicid pasiv”. Pacienții care refuză tratamentul prezintă tulburări de

depresie. Ei pierd sensul și rațiunea de a mai trăi, se simt străini și nu pot înțelege realitatea în care trăiesc.

2. Problema comunicării diagnosticului de cancer. Un aspect important a asistenței oncologice. Nu există rețete universale referitor la faptul trebuie sau nu de comunicat diagnosticul de cancer. Problema se rezolvă întotdeauna absolut și strict individual. Este necesar de ținut cont de particularitățile conștientizării bolii la bolnavii oncologici și prezența mecanismelor de protecție psihologică. Sistemul de protecție psihologică este strict individual și atât de perfect încât reacția de adaptare se produce spontan. Tendința de a influența nedorit asupra lui poate fi periculoasă. Abordarea acestei probleme presupune prezența unor cunoștințe speciale a psihologiei bolnavului de cancer și modificările acesteia, începând de la etapa de diagnostic. Deseori, informația referitor la boală și pronostic nu se discută cu pacientul. Noi vorbim despre posibilitatea omului de a percepe informația non-verbal, prin înțelegerea situației și nu verbal.

3. Una din problemele de bază în oncologie constă în controlul durerii: În afară de aspectul fizic durerea are și aspect psihologic, care include un șir de probleme – durere socială, emoțională, provocată de pierderea propriei atracții. La pacienți în faze terminale a bolii este necesară o înțelegere a disperării bolnavului, o susținere în plan afectiv cu un tratament simptomatic pentru înlăturarea în special a durerii fizice.

Una din sarcinile importante ce îi revine psihologului este aceea de a ajuta pacientul să accepte noua situație, să se obișnuiască cu ea.

Astfel, asistența și suportul psihologic a bolnavilor oncologici trebuie incluse la toate etapele de diagnostic și tratament.

De la prima vizită la medicul oncolog, pacientul pe lângă tratamentul specific, trebuie să beneficieze de suport psihologic, acordat la nivel profesional. Asistența psihologică trebuie să fie accesibilă pacienților sub cele mai diverse forme: grupuri de suport care să încurajeze exprimarea emoțională, tehnici cognitive care să modifice percepția bolii, a tratamentului, a imaginii corporale, tehnici comportamentale, tehnici de relaxare, consilierea integrării socio-profesionale.

Acest fapt va permite creșterea calității vieții, normalizarea echilibrului sufletesc, asigurarea stabilității psihice, factori importanți pentru succesul tratamentului specializat aplicat și a reducerii riscurilor progresării bolii.

Bolnavul devine conștient de importanța efortului și a rolului său, de faptul că deciziile și responsabilitatea în lupta cu boala îi aparțin. Această nouă conștiință de sine conduce la apariția sentimentelor de stabilitate și suport psihologic, de încredere în propriile

forțe. Astfel se normalizează procesele de funcționare a mecanismelor de adaptare și se cristalizează sistemul de protecție psihologică.

Bibliografie:

1. Adriana Mihaela David., Sorina Nastase. Calitatea vieții la pacienții cu afecțiuni oncologice și patologie depresiv-anxioasă comorbidă. Revista „Calitatea vieții”, XXIII, nr. 1, p. 45-62.

2. Dinoff Bl., Shuster I.L. Psychological issues. In: De Vita VI Jr, Helmann S., Rosenberg SA, Eds. Cancer: principles&practice of oncology. &the d. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2005: 2683-2691.

3. Massie M-J, Chertcov L., Roth A.J. Psychological issues. In: De Vita VT Jr, Helmann S., Rosenberg SA, Eds. Cancer: principles&practice of oncology. &the d. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2001: 3058-3066.

ARTICOLE DE SINTEZĂ

ACTUALITĂȚI ÎN IMUNOTERAPIA CANCERULUI

**Iurie Bulat, d.h.m., profesor cercetător,
Departamentul Chimioterapie,
IMSP Institutul Oncologic din Moldova**

Rezumat

Imunoterapia este una din cele mai importante realizări ale oncologiei în ultimii ani. Au fost realizate multiple progrese, care oferă pacienților oncologici posibilități noi de tratament. Blocarea punctelor de control imun reprezintă o modalitate terapeutică contemporană recent studiată și aprobată. Ea poate fi eficientă în tratamentul unei varietăți largi de maladii canceroase. În anul 2016 Food and Drug Administration a aprobat 5 indicații noi pentru administrarea inhibitorilor punctelor de control imun: cancerul pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare, cancerul renal și limfomul Hodgkin. În același timp multe întrebări rămân nesoluționate: inhibitorii punctelor de control imun sunt eficienți în tratamentul unor forme de cancer, iar în altele nu, unii pacienți cu aceleași forme de cancer răspund la tratament, iar alții nu. Cercetătorii sunt abia la început de cale în a identifica biomarkerii capabili să prezică răspunsul favorabil la imunoterapie. Se consideră, că cancerul cu nivel înalt de expresie PD-L1 vor răspunde bine la inhibitorii punctelor de control imun PD-1 și că cele cu lipsa expresiei PD-L1 nu vor răspunde de loc. O provocare importantă o constituie insuficiența standardizării analizei de determinare a expresiei PD-1 și PD-L1. Deasemenea se explorează cauzele instaurării rezistenței la acest tip de imunoterapie.

Cuvinte-cheie: imunoterapie, puncte de control imun, biomarkeri.

Summary: Actualities in cancer immunotherapy

Immunotherapy is one of the most important successes of oncology of last years. A lot of progresses have been registered offering for oncological patients new possibilities for treatment. Blocking immune checkpoints is a contemporary treatment modality recent investigated and approved. This modality may be efficient in the treatment of a variety of malignant tumors. In 2016 Food and Drug Administration approved five new uses for immune checkpoint inhibitors: lung cancer, head and neck cancer, bladder cancer, kidney cancer, and Hodgkin lymphoma. In the same time a lot of questions remain unsolved: immune checkpoint inhibitors work so well in some cancers and not at all in others; among patients with the same type of cancer, some respond to immunotherapy while others do not. Scientists are only beginning to unravel the biomarkers that may predict a favorable response to immunotherapy. For example, researchers expected that cancers with high levels of PD-L1 would respond well to PD-1 checkpoint inhibitors and that those without PD-L1 would not benefit at all. A major issue is the lack of standardization of PD-1 and PD-L1 analyses. Meanwhile, researchers are also exploring what causes cancers that shrink in response to PD-1 checkpoint inhibitors to eventually start growing again.

Key words: immunotherapy, immune checkpoints, biomarkers.

Резюме: Современные возможности иммунотерапии рака

Иммунотерапия представляет собой одно из важных достижений онкологии последних лет. Достиженные успехи открывают онкологическим больным новые возможности. Блокирование точек иммунного контроля представляет собой новое, недавно утвержденное терапевтическое направление, которое может быть эффективным при лечении целого ряда онкологических болезней. В 2016 году Food and Drug Administration утвердило 5 новых показаний для ингибиторов точек иммунного контроля: рак легкого, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак почки, лимфосаркомы. Многие вопросы не решены: эти препараты эффективны при одних формах рака, а при других нет, некоторые больные с теми же самыми заболеваниями отвечают на лечение, а другие нет. Лишь в начале пути находится идентификация биомаркеров чувствительности к этим препаратам. Считается что опухоли с высоким содержанием PD-L1 должны хорошо ответить на лечение, а опухоли с отсутствием экспрессии PD-L1 не ответят совсем. Важным вызовом считается отсутствие стандартизации в определении экспрессии PD-1 и PD-L1. В то же время изучаются причины возникновения резистентности к этому типу иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, точки иммунного контроля, биомаркеры.

Imunoterapia a fost calificată de către Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) ca fiind realizarea principală a anului 2017 în oncologie. Această alegere confirmă multiplele progrese ale imunote-

rapiei oncologice, care oferă pacienților posibilitatea de a avea o longevitate mai semnificativă și calitativă, mulți din ei dispunând de posibilități limitate în ceea ce privește alte tipuri de tratament.

Tentativele de a mobiliza sistemul imun pentru lupta cu cancerul au un istoric de peste un secol. Au fost studiate diferite mecanisme imunologice și utilizate diferite metode și strategii imunoterapeutice, care au rezultat în implementarea în practică a interferoanelor, interleukinelor, unor vaccinuri. Aceste preparate au fost aprobate și utilizate preponderent pentru tratamentul a două tumori maligne imunogene – melanomul malign și cancerul renocelular.

Blocarea punctelor de control imun – o modalitate terapeutică contemporană recent studiată și aprobată – poate fi eficientă în tratamentul unei varietăți mai largi de maladii canceroase.

Punctele de control imun reprezintă proteine specializate, care acționează asemenea unor frâne ale sistemului imun, ele asigurând răspunsul imun când este necesar și atât timp cât este necesar. Aceste puncte de control preîntâmpină hiperactivizarea sistemului imun, ceea ce poate duce la o inflamație excesivă sau la o maladie autoimună.

Tratamentele anticancer calificate ca inhibitori ai punctelor de control imun eliberează sistemul imun pentru a ataca celulele de cancer (Fig. 1, Fig. 2).

Începând cu 2011, de la primele și remarcabilele comunicări despre regresionile melanomului malign ca rezultat al aplicării inhibitorilor punctelor de control imun, cercetările în acest domeniu au accelerat incredibil.

Pe parcursul anului 2016 Food and Drug Administration a aprobat 5 indicații noi pentru administrarea inhibitorilor punctelor de control imun: cancerul

pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare, cancerul renal și limfomul Hodgkin.

Totodată, mulți pacienți cu aceste tipuri de neoplasii maligne nu beneficiază din punct de vedere clinic de această metodă de imunoterapie sau acest beneficiu este de durată scurtă. Cercetările raportate în 2016-2017 au avansat în ceea ce privește identificarea pacienților, ca fiind cei mai buni candidați pentru a beneficia de imunoterapie, astfel protejându-i pe alții de efectele adverse ale unui tratament costisitor și inutil.

Progrese în tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun

Melanomul malign metastatic

Numărul pacienților diagnosticați cu melanom malign (MM) pretutindeni crește rapid pe parcursul ultimilor 3 decenii. În anul 2016 în SUA este estimată o morbiditate prin MM de 76380 printre adulți (1). MM ocupă locul 5 în morbiditatea oncologică printre bărbați și locul 7 printre femei.

Contrar faptului, că MM constituie numai 1% din tumorile maligne ale pielii, această neoplazie este cauza principală a deceselor în urma avansării tumorilor de această localizare.

Din pacienții cu MM metastatic (MMM) numai 17% supraviețuiesc 5 ani și mai mult.

În doar câțiva ani imunoterapia a influențat simțitor rezultatele tratamentului MM avansat. În baza răspunsurilor durabile obținute pe fon de imunoterapie la un număr considerabil de pacienți cu MMM au

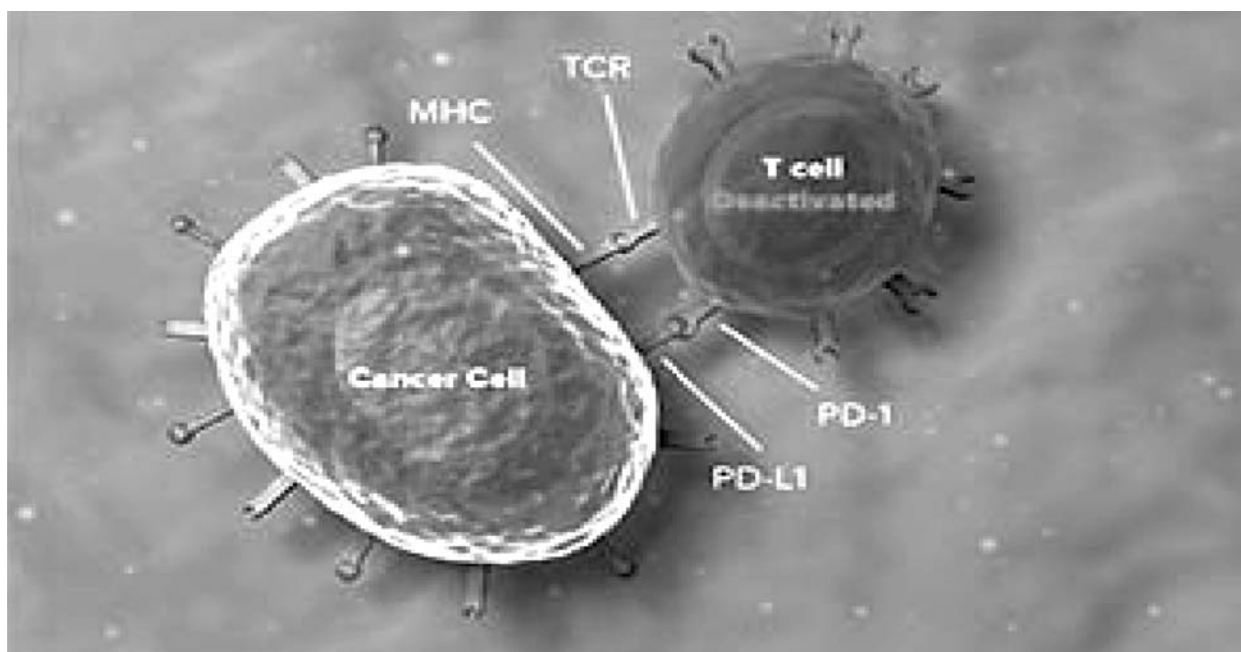


Fig. 1. Interacțiunea complexului major de histocompatibilitate (MHC) cu receptorul molecular al celulelor T (TCR) activează aceste celule. Atașarea proteinelor punctelor de control PD-L1 de receptorul punctelor de control PD-1 al celulelor T induce dezactivarea acestora.

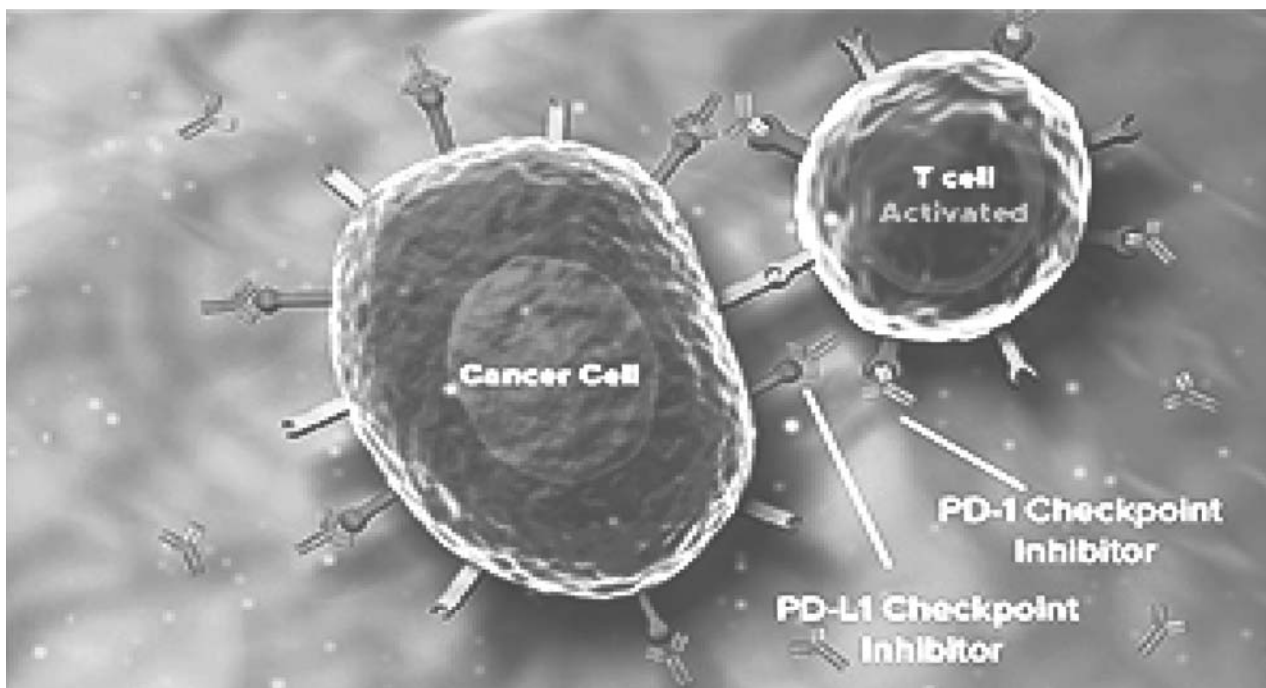


Fig. 2. Inhibitorii punctelor de control imun preîntâmpină atașarea proteinelor punctelor imune PD-L1 de receptorii punctelor imune PD-1. Astfel ei permit interacțiunea MHC și TCR pentru activizarea celulelor T.

apărut speranțe la posibila vindecare, cel puțin într-o oarecare număr anumit de cazuri.

Aprobarea inhibitorului punctelor de control imun Ipilimumab în 2011 a marcat apariția primului tratament, care poate prelungi viața pacienților cu MM avansat. Ipilimumab blochează punctele de control imun ale limfocitelor citotoxice T, interacționând cu antigenul de tip A-4 al acestora, și este considerat un agent anti-CTLA-4 (Fig. 3). Până la sfârșitul anului 2014 Food and Drug Administration (FDA) a aprobat încă 2 inhibitori ai punctelor de control imun pentru tratamentul pacienților cu MMM – Pembrolizumab și Nivolumab. În cadrul unui șir de studii ambele au demonstrat o eficiență clinică superioară față de Ipilimumab și o frecvență redusă a efectelor adverse.

În 2016 au fost raportate datele urmăririi de durată a 665 pacienți cu MMM tratați în cadrul studiilor timpurii cu Pembrolizumab (2). Supraviețuirea medie a constituit 23 luni, iar indicele de supraviețuire de 24 luni a fost de 49%. Micșorarea obiectivă a tumorilor a fost înregistrată într-o treime de cazuri, iar frecvența duratei răspunsurilor la tratament de peste 1 an a fost de 44%. Terapia cu Pembrolizumab a fost în general bine tolerată, rata reacțiilor adverse severe constituind doar 14%. Cele mai des constatate evenimente adverse au fost oboseala, pruritul și erupțiile cutanate (rash).

Similare au fost și rezultatele raportate pentru Nivolumab, cu o supraviețuire de 24 de luni egală cu 43% (3). Pentru comparație, o meta-analiză a câtorva studii efectuate anterior cu includerea pacienților tra-

tați cu Ipilimumab a demonstrat o supraviețuire medie de doar 11,4 luni (4).

Studiile clinice contemporane în curs de desfășurare explorează diferite combinații ale inhibitorilor punctelor de control imun, metodă care pare a fi mai eficientă decât monoterapia cu aceste preparate, dar totodată este asociată cu o frecvență sporită a evenimentelor adverse (5).

La Congresul ASCO2017 au fost prezentate mai multe date din diferite trialuri, care studiază această problemă.

Astfel au fost raportate date mai mature din cadrul studiului KEYNOTE-029, în care se evaluează eficacitatea și siguranța combinației preparatelor Pem-

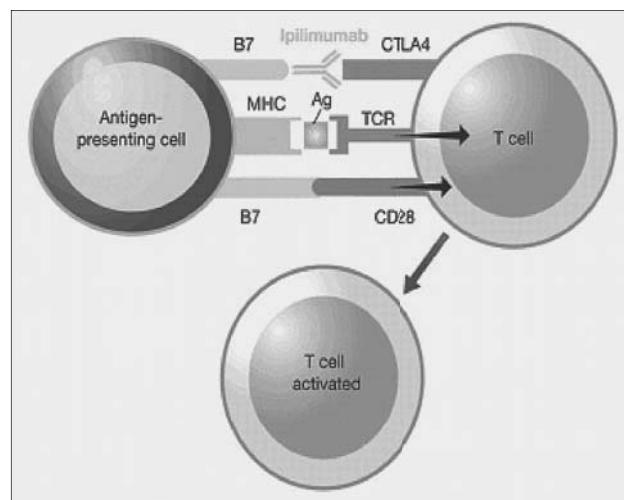


Fig. 3. Ipilimumab (Yervoy®) – mecanism de acțiune.

brolizumab și Ipilimumab în tratamentul pacienților cu MMM. Printre cei 153 pacienți incluși la moment rata răspunsurilor obiective constituie 61%, inclusiv 15% regresii complete. Ponderea efectelor adverse de grad III/IV este de 45%, ceea ce a dus la discontinuarea tratamentului cu această combinație în 11% cazuri (6). Mediana duratei răspunsurilor la tratament nu a fost atinsă la momentul prezentării acestor date.

Prezintă un mare interes rezultatele din cadrul a 2 studii, care evaluează combinarea preparatelor Nivolumab și Ipilimumab în tratamentul pacienților cu MMM cu afectarea creierului – CheckMate 204 și The Anti-PD1 Brain Collaboration. Rata răspunsurilor obiective intracraniene a constituit 56%, inclusiv 19% răspunsuri complete, și 53% respectiv. Efecte adverse de grad III/IV au fost înregistrate în 48% și 68% cazuri respectiv. În primul studiu un pacient a decedat de miocardită de genă imună. Cele expuse mai sus au permis autorilor să presupună, că combinația dată poate fi considerată o paradigmă terapeutică nouă pentru pacienții cu metastaze cerebrale de melanom, care are perspective de a modifica conduita terapeutică în aceste cazuri (7, 8).

Rezultatele de lungă durată înregistrate în cadrul studiului KEYNOTE-006 confirmă avantajul tratamentului cu Pembrolizumab față de cel cu Ipilimumab; la o supraveghere medie de 33,9 luni supraviețuirea medie de 33 de luni a constituit 50% și 39%, supraviețuirea fără avansare – 31% și 14%, iar rata răspunsurilor obiective – 42% și 16% respectiv (9).

În 2016 au fost publicate rezultatele unui larg studiu, care a demonstrat, că imunoterapia adjuvantă poate extinde supraviețuirea pacienților cu melanom de stadiu III operabil (10). Necătând la posibilitatea efectuării tratamentului chirurgical, aparent radical, majoritatea (aproximativ 60%) din acești pacienți dezvoltă recidive pe parcursul perioadei postoperatorii. În studiul dat pacienții după intervențiile chirurgicale în volum radical au fost randomizați pentru Ipilimumab sau placebo. Rata supraviețuirii de 5 ani a fost de 65% și 54% respectiv. Imunoterapia a contribuit la reducerea frecvenței recidivelor și metastazării la distanță: 41% vs 30% și 48% vs 39% respectiv.

Este de menționat, că în acest studiu doza administrată de Ipilimumab a fost de peste 3 ori mai mare decât doza aprobată de FDA – 10 mg/kg vs 3 mg/kg. Doza majorată a fost selectată în baza studiilor efectuate anterior, care au demonstrat, că o doză mai mare poate fi mai eficientă, dar totodată poate rezulta într-o toxicitate mai considerabilă. În acest studiu 54% din pacienții incluși au manifestat evenimente adverse severe, iar 5 (1%) din ei au decedat ca urmare a toxicității cauzate de tratament.

Aceste date demonstrează, că dozele majorate

de Ipilimumab pot contribui la mărirea supraviețuirii pacienților cu melanom operabil de stadiu III, dar efectele adverse ale acestui tratament sunt frecvente și pot fi periculoase pentru viață. Beneficiile și riscurile tratamentului dat necesită a fi evaluate minuțios pentru fiecare pacient în mod individual înainte de a se stabili conduita terapeutică.

Testarea imunoterapiei adjuvante în MM continuă în cadrul mai multor studii: U.S. Intergroup Trial E1609, CheckMate 238, KEYNOTE-054, U.S. Intergroup Trial S1404.

Tot la ASCO 2017 au fost prezentate primele rezultate de aplicare a combinației Nivolumab + Ipilimumab în set neoadjuvant la pacienții cu MM de stadiu III. Regresii patomorfologice au fost observate la 8 (40%) din 20 pacienți, inclusiv 3 (15%) din ele au fost complete, dar cu prețul unei toxicități considerabile; la 2 pacienți tratamentul a fost întrerupt pe motiv de efecte adverse. Necătând la aceasta, autorii au făcut concluzia prealabilă, că combinația dată are perspective promițătoare în calitate de tratament neoadjuvant al pacienților cu MM de stadiu III (11).

Cancerle pulmonare nonmicrocelulare

Cancerul pulmonar este cea mai răspândită neoplasmă malignă în lume cu cca 1,8 milioane de cazuri noi înregistrate în anul 2012, fiind totodată și principala cauză de decese oncologice – cca 1,6 milioane de decese anual, ceea ce înseamnă, că fiecare minut în lume decedează 3 persoane cu această patologie (12).

Cancerle pulmonare nonmicrocelulare (CPNMC) constituie aproximativ 85% din toate cancerle pulmonare. Pacienții cu CPNMC avansate au un prognostic rău.

Până la aprobarea inhibitorilor punctelor de control imun PD-1 Pembrolizumab și Nivolumab în anul 2015 supraviețuirea medie a pacienților cu această patologie pe fon de chimioterapia standard era de numai 10 luni.

În anul 2016 au fost raportate rezultatele unui larg studiu, în care a fost comparat tratamentul cu Pembrolizumab cu chimioterapia standard cu Docetaxel la pacienții cu CPNMC avansat, tratați anterior, inclusiv pozitivi după conținutul ligandului 1 a receptorilor morții programate (PD-L1) (13). Printre toți pacienții incluși în studiu supraviețuirea medie a constituit 10,4 luni pentru Pembrolizumab și 8,5 luni pentru Docetaxel. În grupul de pacienți cu nivelul înalt de PD-L1 (cel puțin 50% de celule pozitive) supraviețuirea medie a fost de 14,9 și 8,2 respectiv. Mai mult de atât, rata efectelor adverse severe a fost esențial mai mică pentru pacienții tratați cu Pembrolizumab decât cei tratați cu Docetaxel – 16% și 35% respectiv.

Prin urmare, imunoterapia nu numai oferă paci-

enților cu CPNMC avansat o supraviețuire mai mare, dar și este cu mult mai ușor tolerată.

Aceste date au stabilit preparatul Pembrolizumab drept un standard nou de tratament al pacienților cu CPNMC avansat rezistent la terapia precedentă. De asemenea, acest studiu a demonstrat necesitatea și importanța determinării biomarkerului PD-L1 pentru a selecta pacienții, care pot beneficia de tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun.

Mai mult de atât, datele obținute în cadrul altui studiu au sugerat, că Pembrolizumab poate fi mai eficient decât chimioterapia standard în calitate de tratament inițial al pacienților cu CPNMC metastatic cu nivel înalt al PD-L1 (mai mult de 50% de celule sunt pozitive după PD-1) (14). Totodată, un studiu similar a eșuat să demonstreze superioritatea preparatului Nivolumab față de chimioterapie în acest set de pacienți (15).

Rezultatele menționate mai sus vor modifica tratamentul inițial al pacienților cu CPNMC avansat, iar fiecare pacient primar depistat cu acest diagnostic va fi supus testării la PD-L1. Pacienții cu nivel ridicat al PD-L1 vor fi mai apropiați pentru imunoterapie decât pentru chimioterapie.

La ASCO 2017 au fost prezentate rezultatele supraviețuirii de 3 ani a 550 pacienți cu CPNMC avansat tratați cu Pembrolizumab în cadrul studiului KEYNOTE-001, primul studiu de acest fel. Supraviețuirea de 3 ani a constituit 26,4%. Supraviețuirea medie la pacienții netratați anterior a fost de 22,3 luni, iar la pacienții cu nivelul expresiei PD-L1 mai mare de 50% - 34,9 luni (16).

Un alt inhibitor al punctelor de control imun – Atezolizumab – a fost aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu CPNMC metastatic tratați anterior în anul 2016 (17). Aprobarea a fost bazată pe rezultatele obținute în cadrul a două mari studii, care au demonstrat, că pacienții tratați cu Atezolizumab au supraviețuit mai mult decât cei randomizați pentru chimioterapia standard cu Docetaxel – 13,8 și 12,6 luni și 9,6 și 9,7 luni respectiv. Cele mai frecvente efecte adverse relatate tratamentului cu Atezolizumab au fost oboseala, inapetența, respirația superficială, tusea și greața.

În octombrie 2016 FDA a aprobat preparatul Pembrolizumab pentru pacienții cu CPNMC avansat PD-L1 pozitiv în calitate de I linie de tratament (18).

Aceste studii în mod integral au contribuit la înlocuirea metodei standard de tratament a CPNMC avansat anterior aprobate – chimioterapia – prin imunoterapie atât ca I cât și a II opțiune de tratament.

În acest context merită atenție rezultatele aplicării combinării Nivolumab + Ipilimumab în calitate de I

linie de tratament a pacienților cu CPNMC metastatic în cadrul studiului CheckMate 012 prezentate la ASCO 2017. Rata generală a răspunsurilor a constituit 47%, iar în grupul pacienților cu expresia PD-L1 mai mare de 50% – 92% (!), suportarea tratamentului efectuat fiind acceptabilă (19). Cele mai frecvente efecte adverse înregistrate în procesul administrării combinării date de imunoterapie au fost oboseala, pruritul și diarea.

Cancerul vezicii urinare

Numărul estimat de pacienți diagnosticați cu cancer al vezicii urinare (CVU) în SUA în anul 2016 a constituit 76960, iar în lume în anul 2012 – 430000 (12, 20). Această formă de cancer este mai frecventă la bărbați decât la femei. În general, CVU se situează pe locul patru în structura morbidității prin cancer la bărbați.

Pacienții cu CVU avansat au necesitate urgentă în terapii noi și eficiente, deoarece numai până la 15% din ei supraviețuiesc 5 ani după stabilirea diagnosticului (21).

Timp de câteva decade progresele în tratamentul pacienților cu CVU avansat au fost foarte modeste; până în mai 2016 când FDA a aprobat pentru această localizare de afectare canceroasă imunoterapia cu Atezolizumab (22). Preparatul Atezolizumab a fost de asemenea primul inhibitor al punctelor de control PD-L1 aprobat de către FDA pentru tratamentul pacienților cu cele mai diverse afectări maligne de diferită localizare.

Atezolizumab a fost aprobat în baza rezultatelor unui studiu clinic, care a înrolat pacienți anterior tratați cu cancere uroteliale, cea mai frecventă formă morfologică a CVU (23). Printre pacienții, care au avansat pe fon de tratament anterior cu derivați de platină, rezultatele au fost nesatisfăcătoare la chimioterapia standard de linia II; regresii obiective a proceselor tumorale au fost înregistrate doar în 10% cazuri. În contrast, rata răspunsurilor la tratamentul cu Atezolizumab a fost de 15% din numărul total de pacienți și 27% printre cei cu predominarea celulelor imune PD-L1 pozitive.

În anul 2016 de asemenea au fost raportate date la moment imature din două trialuri clinice, care studiază eficacitatea preparatului Pembrolizumab în tratamentul pacienților cu CVU avansat. În cadrul unuia din ele pacienții, care au fost tratați anterior cu chimioterapie standard, fiind tratați cu Pembrolizumab au demonstrat o supraviețuire mai bună decât cei supuși în continuare chimioterapiei (24). Alt studiu a sugerat ideea precum, că tratamentul cu Pembrolizumab poate fi de asemenea eficient la pacienții cu CVU avansat, care nu sunt eligibili pentru chimioterapia bazată pe

Cisplatin, în calitate de tratament inițial (I linie); regresivitatea proceselor tumorale au fost înregistrate în 24% de cazuri în întreg grupul de pacienți incluși, iar printre pacienții cu nivel înalt al PD-L1 în celulele tumorale și imune rata răspunsurilor a constituit 37% inclusiv 13% complete (25).

Cazuri. Rata supraviețuirii pacienților cu această maladie s-a ameliorat considerabil pe parcursul ultimilor 40-50 de ani datorită succeselor chimioterapiei, fiind la moment de 86% la 5 ani după stabilirea diagnosticului.

În același timp până la 30% de pacienți cu forma clasică a limfomului Hodgkin dezvoltă recidive sau nu sunt sensibili la tratamentul inițial. Acești pacienți sunt candidați pentru un tratament mai intensiv, inclusiv chimioterapia cu doze înalte cu un ulterior suport de transplant de celule stem. Dacă boala avansează în continuare sunt aplicate diferite combinații de chimioterapie cu preparatele target, care pot ameliora supraviețuirea pacienților, dar la majoritatea absolută din ei progresarea procesului malign este continuă necâtând la continuarea tratamentului.

Cercetările raportate în anul 2016 au definitivat o nouă opțiune de tratament pentru acești pacienți – preparatul Nivolumab (34). Abundența moleculelor punctelor de control imun PD-L1 și PD-L2 în celulele limfomului Hodgkin sugerează ideea, că forma clasică a acestei maladii poate să fie sensibilă la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun (35).

Aprobarea preparatului Nivolumab pentru pacienții cu limfom Hodgkin clasic se bazează pe datele unui studiu clinic, în care au fost înregistrate remisiuni la 53 (66%) pacienți din 80, inclusiv 7 cazuri de remisiune completă (36). Durata medie a răspunsurilor la tratament a fost de 8 luni. Tratamentul cu Nivolumab a fost, în general bine tolerat, cele mai frecvente efecte adverse fiind oboseala, reacțiile legate de perfuzie și erupțiile cutanate. Efecte adverse severe (neutropenia, mărirea probelor hepatice) au fost înregistrate în numai 5% cazuri.

Într-un alt studiu preparatul Pembrolizumab a fost eficient în tratamentul pacienților tineri cu limfom Hodgkin recidivat sau rezistent la tratamentul standard (37). La 20 (64%) din 31 pacienți au fost înregistrate remisiuni obiective, inclusiv 5 complete. Durata medie a răspunsurilor a depășit 24 săptămâni.

În aprilie 2016 FDA a permis în premieră terapia cu Pembrolizumab a pacienților cu limfom Hodgkin clasic recidivat.

Cercetările dedicate utilizării inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul limfomului Hodgkin recidivat și primar depistat continuă. Trialurile în curs de desfășurare studiază combinarea preparatului Nivolumab cu Brentuximab

Vedotin și Ipilimumab (ClinicalTrials.gov identifiers: NCT02758717, NCT01896999, and NCT02304458).

Preparatul Pembrolizumab de asemenea a fost studiat într-un șir de maladii onchematologice, inclusiv în mielomul multiplu (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01953692).

Criterii noi în selectarea pacienților

În pofida aplicării imunoterapiei pe scară tot mai largă o multitudine de întrebări rămân nesoluționate. De ce inhibitorii punctelor de control imun sunt eficienți în tratamentul unor forme de cancer, iar în altele nu? De ce unii pacienți cu aceleași forme de cancer răspund la tratament, iar alții nu?

Cercetările ulterioare vor fi focusate spre a răspunde la aceste întrebări. Reieșind din costul mare și rata considerabilă a efectelor adverse, este importantă abilitatea de a determina pacienții, care pot beneficia cel mai mult de acest tratament. Ne-câtând la faptul, că niciodată nu poate exista o certitudine în ceea ce privește răspunsul proceselor canceroase la un anumit tratament, specialiștii oncologi în majoritatea cazurilor pot estima probabilitatea beneficiului acestui tratament în baza caracteristicilor biologice sau biomarkerilor pacientului și procesului tumoral.

Cercetătorii sunt abia la început de cale în a identifica biomarkerii capabili să prezică răspunsul favorabil la imunoterapie. Spre exemplu, se consideră, că cancerule cu nivel înalt de expresie PD-L1 vor răspunde bine la inhibitorii punctelor de control imun PD-1 și că cele cu lipsa expresiei PD-L1 vor răspunde de loc. În același timp, în unele cancere ca, de exemplu cancerul ovarian și melanomul, relația între nivelul de expresie PD-L1 și răspunsul la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun PD-1 este mai puțin clară. În unele studii clinice cancerule cu nivel inferior de expresie PD-L1, ca de exemplu cancerul pulmonar, au răspuns la tratamentul cu PD-1 inhibitori.

O provocare importantă o constituie insuficiența standardizării analizei de determinare a expresiei PD-1 și PD-L1. Nu este clar care metodă sau reagent sunt optimale. Nu este clar dacă este suficient de determinat această expresie numai în celulele tumorale sau în celulele tumorale și celulele țesuturilor adiacente stromale și/sau imune.

Aceste întrebări trebuiesc rezolvate până a considera marcherul concret suficient de robust pentru a lua decizia clinice.

Mai mult de atât, cercetătorii explorează cauzele instaurării rezistenței la acest tip de imunoterapie, adică de ce cancerule, care regresează pe fondul tratamentului, la un moment dat încep a avansa din nou.

Un studiu pilot pe pacienți cu melanom avansat sugerează idea, că cauza acestei rezistențe la blocada PD-1 ar fi mutațiile în unele gene responsabile de sistemul imun (38).

Ne-cătând la faptul, că cercetările spre identificarea markerilor pentru tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun sunt la etapa inițială, unele criterii-cheie au fost deja identificate. Se produce impresia, că tumorile maligne cu un număr mai considerabil de mutații sunt mai susceptibile pentru terapia cu inhibitorii punctelor de control imun. Cea mai logică explicație a acestui fapt este aceea, că tumorile date produc mai multe proteine anormale (antigene), pe care sistemul imun le califică drept străine.

Cancerile cu un număr mare de mutații sau așa numitele cancer hipermutate, sunt, în primul rând, cele cauzate de fumat (cancerul pulmonar, cancerul regiunii capului și gâtului, cancerul vezicii urinare) sau de expunerea la radiația ultravioletă (melanomul malign, cancerile regiunii capului și gâtului) (39). De aceea nu este surprinzător faptul, că în cadrul studiilor clinice petrecute până în prezent anume acestea au fost formele de cancer care au răspuns cel mai frecvent la tratamentul cu inhibitorii punctelor de control imun.

Cercetătorii în domeniu, de asemenea au raportat date, conform cărora cancerile pacienților cu anomalități genetice numite „*mismatch repair (MMR) deficiency*”, care compromit posibilitatea celulelor de a restabili ADN-ul alterat, la fel prezintă multe mutații. Rezultatele timpurii ale unor cercetări sugerează, că pacienții cu cancer colo-rectale și cancer primare ale sistemului nervos central, ale căror tumori prezintă *MMR-deficiency* pot beneficia de tratamentul cu inhibitorii ai punctelor de control imun (40, 41). Dimpotrivă, aceste tratamente posedă o eficacitate joasă în aceleași tumori, dar fără prezența caracteristicii genetice date.

În final, datele prezentate mai sus sunt încurajatoare, dar preliminare. Se pune multă speranță pe studiile în curs de desfășurare, care vor ajuta la definitivarea criteriilor de selecție optimală a pacienților, care vor beneficia de tratament cu inhibitorii ai punctelor de control imun.

Concluzii:

- Modalitatea contemporană a imunoterapiei cancerului numită terapia cu inhibitorii ai punctelor de control imun se aplică pe scară tot mai largă în oncologia contemporană.
- În prezent preparatele date sunt aprobate pentru un șir de nosologii oncologice, ameliorând considerabil rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia convențională standard.

- Pe scară largă continuă studierea combinațiilor noi ale inhibitorilor punctelor de control imun în tratamentul diferitelor procese canceroase atât în stadiu avansat, cât și în set adjuvant și neoadjuvant.
- Tratamentul cu preparatele date este asociat cu o toxicitate considerabilă, dar inferioară chimioterapiei convenționale standard, iar costul lui este extrem de mare.
- Până în prezent nu sunt elaborate criteriile optime (biomarkerii) de selecție a pacienților pentru acest tip de tratament.
- Instaurarea rezistenței proceselor tumorale pe fonul acestei terapii la un moment dat este inevitabilă, iar mecanismul fenomenului dat rămâne neclar la moment.

Bibliografie:

1. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Melanoma of the Skin. seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html
2. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al.: Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 315:1600-1609, 2016
3. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al.: Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 32:1020-1030, 2014
4. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al.: Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 33:1889-1894, 2015
5. Postow M, Chesney J, Pavlick A, et al.: Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (MEL). Presented at the 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, New Orleans, LA, April 16-20, 2016 (abstr CT002)
6. Carlino MS, Atkinson V, Cebon JS, et al.: KEYNOTE-029: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) plus ipilimumab (ipi) for advanced melanoma. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9545)
7. Tawbi HAH, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al.: Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9507)
8. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al.: A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9508)
9. Robert C, Long GV, Schachter J, et al.: Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study

who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9504)

10. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 7, 2016]

11. Rozeman EA, Blank CU, Van Akkooi ACJ, et al.: Neoadjuvant ipilimumab + nivolumab (IPI+NIVO) in palpable stage III melanoma: Updated data from the OpACIN trial and first immunological analyses. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9586)

12. WHO International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. globocan.iarc.fr/Default.aspx

13. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-1550, 2016

14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 8, 2016]

15. Socinski M, Creelan B, Hom L, et al: CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice of platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for stage IV/reccurrent programmed death ligand 1-positive NSCLC. Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology, Copenhagen, Denmark, October 7-11, 2016 (abstr LBA7-PR)

16. Leigh NB, Hellmann MD, Hui R, et al.: KEYNOTE-001: 3-year overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9011)

17. US Food and Drug Administration: Atezolizumab (TECENTRIQ). fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm525780.htm

18. US Food and Drug Administration: Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm526430.htm

19. Goldman JW, Antonia SJ, Gettinger SN, et al.: Nivolumab (N) plus ipilimumab (I) as first-line (1L) treatment for advanced (adv) NSCLC: 2-yr OS and long-term outcomes from CheckMate 012. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 9011)

20. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Bladder cancer. seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html

21. American Cancer Society: Bladder cancer. cancer.org/cancer/bladdercancer/

22. US Food and Drug Administration: FDA approves new, targeted treatment for bladder cancer. fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm501762.htm

23. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al.: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 387:1909-1920, 2016

24. Business Wire: Merck's KEYNOTE-045 studying KEYTRUDA® (pembrolizumab) in advanced bladder cancer (urothelial cancer) meets primary endpoint and stops early. <http://www.businesswire.com/news/home/20161021005182/en/Merck%E2%80%99s-KEYNOTE-045-Studying-KEYTRUDA%C2%AE-pembrolizumab-Advanced-Bladder>

25. Balar A, Bellmunt J, O'Donnell PH, et al.: Pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for advanced/unresectable or metastatic urothelial cancer: Preliminary results from the phase 2 KEYNOTE-052 study. Presented at the 2016 European Society for Medical Oncology, Copenhagen, Denmark, October 7-11, 2016 (abstr LBA32-PR)

26. Bajorin DF, De Wit R, Vaughn DJ, et al.: Planned survival analysis from KEYNOTE-045: Phase 3, open-label study of pembrolizumab (pembro) versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent, advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4501)

27. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359-E386, 2015

28. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Oral cavity and pharynx cancer. seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html

29. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al.: Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* [epub ahead of print on October 8, 2016]

30. US Food and Drug Administration: Nivolumab for SCCHN. fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm

31. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Ovarian cancer. seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html

32. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al.: Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 33:4015-4022, 2015

33. National Cancer Institute: SEER stat fact sheets: Hodgkin lymphoma. seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html

34. US Food and Drug Administration: Nivolumab (Opdivo) for Hodgkin lymphoma. fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm501412.htm

35. Roemer MG, Advani RH, Ligon AH, et al.: PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 34:2690-2697, 2016

36. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: A multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1283-1294, 2016

37. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al: Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. *J Clin Oncol* 34:3733-3739, 2016

38. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al.: Mu-

tations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 375:819-829, 2016

39. Roberts SA, Gordenin DA: Hypermutation in human cancer genomes: Footprints and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 14:786-800, 2014

40. Le DT, Uram JN, Wang H, et al.: PD-1 block-

ade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015

41. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al.: Immune checkpoint inhibition for hypermutant glioblastoma multiforme resulting from germline biallelic mismatch repair deficiency. *J Clin Oncol* 34:2206-2211, 2016

ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ТРАНЗИЦИЯ В КАРЦИНОМАХ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ.

Богданская Нина, доктор хабилитат медицинских наук,
Дойкова Наталья, доктор медицинских наук,
Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилитат медицинских наук

ПСТУ Институт Онкологии, г. Кишинев, Р. Молдова
e-mail: n.doikova@mail.ru

Rezumat

Tranziția epitelio-mezenchimală în carcinoamele regiunii ano-rectale

În cercetarea respectivă a fost studiat un proces teoretic existent de tranziție epitelio-mezenchimală (TEM) în adenocarcinoamele și carcinoamele scuamocelulare a regiunii ano-rectale, utilizând metode histologice și imunohistochemice. În carcinoamele studiate au fost depistate semne incomplete și focare de TEM, precum și legături între expresie și gradul de diferențiere a tumorii.

Cuvintele cheie: tranziție epitelio-mezenchimală, carcinom, regiunea ano-rectală

Summary

Epithelio- mezenchimal transition in carcinomas of anorectal region

In respective research, we have studied a theoretically existent process of epithelio-mesenchymal transition (EMT) in adenocarcinomas and squamocellular carcinomas of a anorectal region using histological and immunohistochemical methods. In the studied carcinomas were found characteristic sings of an incomplete and focal EMT as well as correlation between expression and the grade of differentiation of tumor.

Keywords: epithelio-mesenchymal transition, carcinoma, anorectal region

Резюме

В настоящем исследовании был изучен возможный процесс эпителиально-мезенхимальной транзиции (ЭМТ) в аденокарциномах и плоскоклеточных карциномах аноректальной области с использованием гистологических и иммуногистохимических методов. В исследованных карциномах были обнаружены признаки очаговой и неполной ЭМТ и взаимосвязь выраженности их со степенью дифференцировки опухоли

Ключевые слова: эпителиально-мезенхимальная транзиция, карцинома, аноректальная область

Введение

В последние годы большой интерес вызывает изучение эпителиально-мезенхимальной транзиции (ЭМТ). ЭМТ – сложный многоступенчатый процесс, при котором происходит изменение клеточного фенотипа с эпителиального на мезенхимальный, что наблюдается в эмбриогенезе [1], при заживлении ран [2] при фиброзировании ряда органов [3].

В настоящее время многие исследователи полагают, что ЭМТ имеет место в процессе опухолевой инвазии и метастазирования в раках разной локализации [4, 5, 6, 7, 8, 13, 17, 20]. ЭМТ харак-

теризуется обособлением опухолевых клеток в результате нарушения взаимосвязи между ними, а также изменением их гистологической формы на более вытянутую. В процессе ЭМТ опухолевые клетки теряют маркеры эпителия – цитокератины, меняется экспрессия е-кадгерина. В клетках карцином появляются мезенхимальные маркеры: виментин, гладкомышечный актин и др. [14, 15, 16, 17].

Кадгеринины – трансмембранные гликопротеины являются важными элементами межклеточных связей и в системе передачи сигналов, осуществляющих контроль миграции, роста и диффе-

ренцировки клеток. е-кадгерин – представитель семейства классических кадгеринов. Длинные экстрацеллюлярные участки молекул е-кадгерина формируют на поверхности клеток параллельные димеры, которые при контакте с другими молекулами е-кадгерина соседних эпителиальных клеток образуют прочные связи по типу молнии («zippers»). [9]. Изменения е-кадгерин-связанной межклеточной адгезии ведут к опухолевой прогрессии и метастазированию. Рядом авторов отмечена взаимосвязь между выраженностью и распределением е-кадгерина и плохим прогнозом для различных опухолей [10, 11, 17, 18, 20].

Различие гисто- и органогенеза карцином может предполагать и многообразие форм ЭМТ в зависимости от их локализации и гистологического строения. Рядом авторов были выделены 2 типа ЭМТ в зависимости от выраженности ее проявлений: неполное ЭМТ, при которой теряются признаки эпителия без приобретения мезенхимальных, полное ЭМТ, при которой обнаруживаются все признаки эпителиальных и мезенхимальных изменений. [5].

Особенностью ЭМТ является ее обратимость. Под влиянием различных стимулов, возможно как ускорение ЭМТ, так и обратный процесс [12]. Однако, ЭМТ в карциномах аноректальной области не изучена. Целью нашего исследования является изучение некоторых особенностей возможной ЭМТ в наиболее часто встречающихся типах карциномах аноректальной области.

Материал и методы

Гистологически и иммуногистохимически были изучены 20 случаев аноректального рака, из которых 14 имели строение аденокарциномы и 6 - плоскоклеточного рака с преобладанием умеренной степени дифференцировки.

Фрагменты опухоли фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим на слизь.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием антител к Е-кадгерину (Clone NCH-38, IR059 RTU FLEX), панцитокератину (clone AE1/AE3), цитокератинам 19 (Clone RCK 108, IR615 RTU FLEX), 20 (Clone Ks20.8), виментину (Clone V9, IR 630 RTU FLEX), гладкомышечному актину (Clone 1A4, IR611 RTU FLEX) по стандартной методике.

Результаты

В иммуногистохимических реакциях с антителами к е-кадгерину нами было выявлено, что в высокодифференцированных аденокарциномах

окрашивался весь исследованный срез фрагмента опухоли с незначительными участками снижения интенсивности окрашивания. В умереннодифференцированных аденокарциномах наблюдались поля неоднородного окрашивания, но в целом опухоль была окрашена позитивно. В низкодифференцированных аденокарциномах присутствовали участки с негативной экспрессией е-кадгерина. В этих опухолях можно было выделить участки как более дифференцированные, так и менее дифференцированные. В менее дифференцированных участках отмечалось отсутствие экспрессии е-кадгерина.

Плоскоклеточный ороговевающий рак показал положительную экспрессию е-кадгерина. Только в нескольких случаях по краю опухоли отмечались небольшие группы клеток со сниженной экспрессией е-кадгерина. Плоскоклеточный неороговевающий рак в большинстве исследований продемонстрировал положительное окрашивание в реакциях с антителами к е-кадгерину, однако окрашивание было более неоднородно по сравнению с ороговевающим раком. Небольшие участки новообразования, где группы раковых клеток были более мелкими, состоящими иногда из клеток веретенообразной формы, не окрашивались. Таким образом, чем ниже была дифференцировка, тем менее была выражена экспрессия е-кадгерина в ткани опухоли вплоть до полного отсутствия.

В клетках аденокарцином и плоскоклеточного рака отмечалась неоднородность экспрессии цитокератина 19, которая отличалась по интенсивности. Высокодифференцированные карциномы показали выраженную реакцию к цитокератину 19. Среди умереннодифференцированных аденокарцином местами наблюдалось снижение выраженности экспрессии цитокератина 19, а в группе низкодифференцированных аденокарцином отмечались участки слабовыраженной реакции. Было выявлено, что при уменьшении степени дифференцировки опухолей наблюдалось уменьшение интенсивности экспрессии цитокератина 19.

В аденокарциномах отмечалась неравномерная экспрессия цитокератина 20. Окрашивание в реакциях выявлялось как в центральных, так и в периферических участках опухолей. В высокодифференцированных аденокарциномах экспрессия цитокератина 20 была более выраженной и равномерной, чем в умереннодифференцированных, а в низкодифференцированных участках опухоли нередко отсутствовали.

Одним из маркеров, характерных для мезен-

химальных клеток является виментин. Поэтому в настоящем исследовании было изучено распределение виментина в плоскоклеточных раках и аденокарциномах. Во всех случаях злокачественных неоплазий отмечалась выраженная положительная реакция в стромальном компоненте опухоли, однако эпителиальные клетки были виментин-негативны.

В реакциях с антителами к гладкомышечному актину отмечалась выраженное окрашивание стенок сосудов. Основной массив опухоли как в плоскоклеточных раках, так и в аденокарциномах показал негативное окрашивание эпителиальных опухолевых клеток к гладкомышечному актину, за исключением мелких сосудов в толще новообразования.

Выводы:

В настоящем исследовании был изучен возможный процесс ЭМТ в раках аноректальной области. В карциномах прямой кишки были выявлены признаки очаговой и неполной ЭМТ, что проявлялось снижением экспрессии в опухолевой ткани е-кадгерина, а также цитокератинов 19 и 20. Обнаружена взаимосвязь между степенью дифференцировки рака аноректальной области и выраженностью экспрессии е-кадгерина. Чем ниже была дифференцировка, тем меньше отмечалась экспрессия е-кадгерина в ткани опухоли вплоть до полного ее отсутствия в единичных участках, как в аденокарциномах, так и в плоскоклеточном раке. Также при снижении степени дифференцировки опухолевых клеток снижалась выраженность экспрессии цитокератинов 19 в аденокарциномах и плоскоклеточных раках, и цитокератина 20 в аденокарциномах, особенно в мелких комплексах по краю опухоли. Во всех случаях карцином отмечалась выраженная положительная реакция стромального компонента опухоли в реакциях к виментину и положительная реакция в стенках сосудов к гладкомышечному актину, однако эпителиальные клетки были виментин- и актин-негативны. Таким образом, в аденокарциномах и плоскоклеточных раках аноректального отдела обнаружены признаки ЭМТ и взаимосвязь выраженности их со степенью дифференцировки опухоли.

Библиография

1. Hay E.D. Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in the developing chick embryo. In: Fleischmajer R., Billingham R.E., eds. Epithelial-mesenchymal interactions. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins; 1968: 31—55.
2. López-Novoa J.M., Nieto M.A. Inflammation and

EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol. Med.* 2009; 1 (6—7): 303—14.

3. Lee K., Nelson C.M. New insights into the regulation of epithelial-mesenchymal transition and tissue fibrosis. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2012; 294: 171—221.
4. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Лавров Д.В. Сопоставление частоты, распространенности и особенностей эпителиально-мезенхимальной трансформации в раке желудка кишечного типа и в раке толстой кишки. Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. 2011; 15 (2): 123—8.
5. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Кудряшов А.Г., Гульков Ю.К., Малашкевич А.С., Сургай Н.Н. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения. *Клиническая онкология.* 2012; 5 (1): 163—7.
6. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии. *Архив патологии* 1, 2015, с.75-83
7. Paliwal P1, Arora D, Mishra AK. Epithelial mesenchymal transition in urothelial carcinoma: twist in the tale. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012 Oct-Dec;55(4):443-9.
8. Thompson E.W., Newgreen D.F. Carcinoma invasion and metastasis: a role for epithelial-mesenchymal transition? *Cancer Res.* 2005; 65: 5991—5.
9. Бабиченко И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. Москва 2008, с.109
10. Kim SA1, Inamura K1,2, Yamauchi M1, Nishihara R1,3, Mima K1, Sukawa Y1, Li T1,4, Yasunari M1, Morikawa T5, Fitzgerald KC6, Fuchs CS1,7, Wu K3, Chan AT7,8, Zhang X7, Ogino S1,6,9, Qian ZR1. Loss of CDH1 (E-cadherin) expression is associated with infiltrative tumour growth and lymph node metastasis. *Br J Cancer.* 2016 Jan 19;114(2):199-206.
11. Myung-Giun Noh,1 Se-Jeong Oh,1 Eun-Jung Ahn,2 Yeong-Jin Kim,2 Tae-Young Jung,2 Shin Jung,2 Kyung-Keun Kim,3 Jae-Hyuk Lee,1 Kyung-Hwa Lee, and Kyung-Sub Moon. Prognostic significance of E-cadherin and N-cadherin expression in Gliomas *BMC Cancer.* 2017; 17: 583.
12. Jordan NV1, Johnson GL, Abell AN. Tracking the intermediate stages of epithelial-mesenchymal transition in epithelial stem cells and cancer. *Cell Cycle.* 2011 Sep 1;10(17):2865-73
13. Dumanskiy Y.V.1, Kudriashov A.G.1, Vasilenko I.V.2, Kondratyuk R.B.2, Gulkov Y.K.2, Chystiakov R.S.3 Markers of epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2013 Dec; 35(4):325-7
14. Guarino M1. Epithelial-mesenchymal transition and tumour invasion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(12):2153-60.
15. Son H., Moon A. Epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. *Toxicol. Res.* 2010; 26 (4): 245—52.
16. Gil J., Stembalska A., Pesz K.A., Sasiadek M.M.

Cancer stem cells: the theory and perspectives in cancer therapy. *J. Appl. Genet.* 2008; 49 (2): 193—9.

17. Tsai J.H., Donaher J.L., Murphy D.A., Chau S., Yang J. Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell.* 2012; 22 (6): 725—36.

18. Kong D., Li Y., Wang Z., Sarkar F.H. Cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)-phenotypic cells: are they cousins or twins? *Cancers (Basel).* 2011; 3: 716—29.

19. Samavarchi-Tehrani P., Golipour A., David L., Sung H.K., Beyer T.A., Datti A. et al. Functional genomics reveals a BMP-driven mesenchymal-to-epithelial transition in the initiation of somatic cell reprogramming. *Cell Stem Cell.* 2010; 7 (1): 64—77.

20. Gunasinghe N.P., Wells A., Thompson E.W., Hugo H.J. Mesenchymal-epithelial transition (MET) as a mechanism for metastatic colonisation in breast cancer. *Cancer Metastas. Rev.* 2012; 31 (3—4): 469-78.

ÎNGRIJIREA PACIENŢILOR CU DEFECTE FACIALE ŞI REABILITARE PROTETICĂ

EXPERIENŢA SECŢIEI DE PROTEZARE OROMAXILOFACIALĂ PENTRU ANII 2007 – 2017

**Rodica Mindruța-Stratan, doctor în medicină, conferențiar cercetător,
șef secție Protezare Oromaxilofacială, IMSP Institutul Oncologic
*rmindruta@gmail.com***

Rezumat: Majoritatea pacienților necesită reabilitare protetică facială după ce au suferit o intervenție chirurgicală ablativă pentru tumorile regiunii capului și gâtului. Acești pacienți sunt cel mai bine tratați având consultul specializat și o abordare multidisciplinară care implică chirurgii specialiști în oncologie și reconstrucție oromaxilofacială. Planificarea pre- și post-chirurgicală facilitează un efort mai concertat între diferite discipline, astfel încât eradicarea bolii și rezultatul post-operator apare favorabil. O proteză permite, de asemenea, supravegherea postoperatorie și apariția recurenței. Factorul estetic a unei proteze faciale poate fi îmbunătățită prin planificarea tratamentului anterior de chirurgie planificată, de comun acord cu chirurgul, având în discuție structurile anatomice care ar trebui să fie eliminate și care ar trebui să fie prezervate în timpul intervențiilor chirurgicale ablativă. Așteptările estetice și funcționale ale pacientului trebuie să fie evaluate și, în multe cazuri, modificate înainte de începerea tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: protezare oromaxilofacială, reabilitare post-chirurgicală, abordare multidisciplinară în reabilitare post-chirurgicală, tumori a regiunii capului și gâtului.

Care of patients with facial defects and prosthetic rehabilitation

Experience of Oromaxillofacial Prosthesis Service for the years 2007 – 2017

Summary: Most patients requiring prosthetic facial rehabilitation have undergone ablative surgery for head and neck cancers. These patients are best treated by a multidisciplinary approach involving the surgeons performing ablative and reconstructive surgery and the maxillofacial prosthodontist. Presurgical and postsurgical planning facilitates a more concerted effort between the various disciplines so that eradication of the disease and postsurgical outcome emerge favorably. In some instances, prosthetic rehabilitation is more desirable and has the potential to produce a better aesthetic result than surgical reconstruction. A prosthesis also allows for the surveillance of recurrent disease. Aesthetics of a facial prosthesis may be enhanced through treatment planning with the surgeon as to which anatomic structures should be removed and which should be spared during ablative surgery. The patient's aesthetic and functional expectations need to be evaluated and in many instances, modified before treatment.

Key words: Oromaxillofacial prosthetics, post-surgical rehabilitation, multidisciplinary approach in post-surgical rehabilitation, tumors of the head and neck region

Уход за пациентами с дефектами лица и протезирование. Опыт службы оромаксиллофациальной протезирования за 2007 - 2017 годов

Резюме: Большинство пациентов, которые подверглись оперативному лечению онкологических образований

голове и шеи, нуждаются в протезировании лицевого дефекта. Эти пациенты лучше всего рассматривать путем мультидисциплинарного подхода, вовлекающего хирургов, которые специализированы в онкологии, выполняющих включительно и восстановительные операции. Предхирургическое и постхирургическое планирование облегчается более совместным обсуждением между различными дисциплинами, так лечение болезни и постхирургический результат протекают более благоприятно. В некотором количестве случаев, протезное восстановление желательнее и имеет потенциал производить лучший эстетический результат чем хирургическая реконструкция. Протез дает также возможность учитывать наблюдение текущей болезни. Эстетический результат лицевого протеза может быть увеличен, если планирование лечебных мероприятий происходит предоперационно в мультидисциплинарном консилиуме, беря во внимание и эстетические и функциональные ожидания пациента.

Ключевые слова: челюстно - лицевой протез, послеоперационная реабилитация, многодисциплинарный подход в послеоперационной реабилитации, опухоли области головы и шеи

Introducere :

Majoritatea pacienților necesită reabilitare protețică oromaxilofacială după ce au suportat o intervenție chirurgicală ablativă pentru tumorile diagnosticate în regiunea capului și gâtului. Cazurile sunt planificate pentru tratamentul complex printr-o abordare multidisciplinară care implică chirurșii care efectuează tratamentul chirurgical în scop ablativ și reconstructiv la necesitate și specialistul protezist cu competență oromaxilofacială. Planificarea etapelor prechirurgicale și postoperatorii sunt coordonate de specialiștii responsabili înainte de intervenția chirurgicală. Această coordonare facilitează eforturile specialiștilor de diferite discipline, astfel încât tratamentul chirurgical și rezultatul postoperator de reabilitare să atingă eficiența dorită.

Materiale și metode : Protezarea oromaxilofacială este o specialitate dedicată corecției și managementului defectelor dobândite, defectelor postchirurgicale după ablatia tumorii, traumatisme, defecte congenitale sau modificări de creștere și dezvoltare a masivului facial. În mod ideal, pacienții ar trebui să fie referiți la specialistul protezist maxilofacial anterior de planificarea procesului de tratament. Această sesizare precoce permite timp și posibilitate pentru o evaluare și consultare corespunzătoare, aprecierea opțiunilor de tratament și de reabilitare protețică, proces care poate fi discutat cu pacientul și familia acestuia. La fel, o informatei prețioasă, cum ar fi imaginile și modelele preoperatorii, pot fi adunate la începutul procesului de tratament.

Rezultate:

Opțiuni de reconstrucție chirurgicală și protețică.

Defectele de la nivelul capului și gâtului cauzate de cancer, după un tratament chirurgical ablativ, traume și malformații congenitale duc la multiple dificultăți funcționale și psihologice pentru pacienți și pentru cei din jurul lor. Tehnici de reconstrucție chirurgicală, protețică și de reabilitare, sau o combinație

a celor două pentru a corecta distorsionarea facială poate îmbunătăți funcția, auto-încrederea, și bunăstarea psihologică a pacientului. Localizarea anatomică, mărimea și cauza defectului, în legătură cu vârsta, starea de sănătate a pacientului și dorințele lui, sunt luate în considerație pentru a determina metoda de reconstrucție chirurgicală și reabilitare protețică. În unele cazuri, este posibilă reabilitarea protețică să fie preferată primar din cauza complexității tratamentului chirurgical cu scop reconstructiv, complicații anticipate postradioterapie și valoarea plasată pe imaginea estetică. Unul dintre cele mai mari avantaje ale protezării oromaxilofaciale, versus reconstrucția chirurgicală este capacitatea de a efectua supravegherea periodică a zonei cicatriciale postchirurgicale. Prin utilizarea unei proteze, este posibilă vizualizarea directă a zonelor recurente care pot fi evidențiate din perioada perioperatorie până în al treilea an de supraveghere. Cu metoda de reconstrucție chirurgicală, capacitatea de a efectua supravegherea zonei cicatriciale postchirurgicale este semnificativ redusă.

Fabricarea protezelor faciale

Protezele faciale sunt folosite pentru a înlocui, acoperi și modifica aspectul deformat sau lipsa structurilor anatomice. În plus, protezele pot avea funcția de suport a dispozitivelor cum ar fi ochelari de vedere, încălzirea aerului care intră în defectele faciale și protejarea țesuturilor. De asemenea, protezele joacă un rol important în restaurarea imaginii faciale și reintegrarea pacientului în societate. Totuși, protezele au limitări și nu pot restabili perfect aspectul estetic și funcția. O proteză bine efectuată este destinată să treacă testul «*magazin alimentar*», adică va permite unei persoane să meargă într-un loc public fără a atrage atenția asupra sa. Este important pentru pacienți și cei din jurul lor să aibă așteptări realiste. Protezele faciale sunt fabricate personalizat și frecvent din elastomeri de silicon, deoarece materialul posedă caracteristica de a fi inert, rezistent, durabil și este folosit cu ușurință în manipulare. Crearea unei proteze este

un proces complex care necesită multe ore de munca. Numărul de întâlniri variază cu complexitatea defectului și a așteptărilor pacientului. Procesul implică următoarele etape metodologice efectuate inclusiv în secția de protezare OMF: efectuarea amprentei zonei afectate; crearea modelului zonei afectate; sculptarea unei proteze din ceară; crearea unui model a formei sculptate; turnarea matriței modelului fabricat într-un material de bază intrinsec colorat pentru a se potrivi cu tonul general al pielii pacientului și colorarea și caracterizarea extrinsecă pentru a îmbunătăți detaliile și a crea o proteză care se potrivește cu pielea adiacentă.

Mulți pacienți găsesc prima etapă (*efectuarea amprentei zonei afectate*), cea mai stresantă, deoarece amprenta este făcută la prima întâlnire cu medicul protezist, într-un fel este impresionantă, deoarece reprezintă faza incipientă a relației doctor/pacient. În plus, țeșturile supuse amprentării pot totuși să fie sensibile grație perioadei precoce postchirurgicale sau radioterapeutice. Adesea, amprenta acoperă ochii sau nasul și poate duce la o senzație claustrofobă pentru pacient. Această problemă este gestionată cel mai bine de către medicul protezist, care construiește o ambianță pozitivă și o relație de încredere cu pacientul, explicând în prealabil procedura care urmează a fi efectuată, asigură pacientul că materialele de amprentare sunt sigure, vorbind cu pacientul, în timpul procesului de fabricare a protezei și la fel, permite pacientului timp suficient pentru vindecare și remodelarea țesuturilor înainte de a face amprenta. Vindecarea adecvată este importantă nu numai pentru confortul pacientului dar și pentru a se asigura că amprenta făcută la prima etapa este corectă și corespunde defectului, pentru a produce o potrivire adecvată protezei. În general, fabricarea protezelor începe la 6 – 8 săptămâni după operație sau la finalizarea tratamentului radioterapeutic. Această perioadă este recomandată, iar determinarea reală a vindecării adecvate se face clinic. Corelarea tenului și a caracteristicilor pielii adiacente defectului poate fi solicitantă și complicată la expunerea pacientului luminii soarelui sau unei afecțiuni dermatologice. Prin urmare, trebuie să se ia în considerare tenul obișnuit al pacientului. Dacă pacientul are un bronz recent, arsuri solare sau erupții cutanate, amestecul de nuanțe de bază și extrinseci pentru colorare ar trebui să fie amânată până ce aceste condiții cutanate sunt rezolvate. De asemenea, pacienții trebuie încurajați pentru a utiliza o protecție, pentru a evita aceste probleme și pentru a reduce riscul patologiilor cutanate.

Retenția protezelor faciale.

Protezele faciale pot fi reținute cu două fețe bandă, porțiuni de angajare a protezei în aria curburilor anatomice în defect, adezivi medicali, implanturi

osteointegrate sau o combinație a acestora. Adezivii sunt utilizați pe scară largă în cazul în care este necesar să fie reaplicată proteza în timpul zilei pentru că retenția este redusă în caz de umiditate, transpirație și cutaneu dificil. Din aceste motive, un membru al familiei sau un îngrijitor ar trebui să fie educat pentru a ajuta la îmbrăcarea și scoaterea protezei (Fig. 1). În plus, există o perioadă de învățare în care pacientul devine familiarizat cu proprietățile retentive ale protezei, anticipează timpul pentru care o proteză este protejată de adeziv, durabilitatea, și identificarea activitățile care pot desprinde proteza. Este recomandabil ca pacientul să învețe să poarte proteza înainte de a ieși în public.

Scopul principal al chirurgiei radicale ablative este controlul patologiei. După rezecția chirurgicală, atenția trebuie să se concentreze pe pregătirea ariei de defect postoperator pentru îmbunătățirea reabilitării protetice. Zonele mici de țesut care nu sunt susținute de os sau cartilaj ar trebui eliminate, deoarece acestea devin dificile și nu pot fi capturate cu exactitate într-o amprentă și interferează cu adaptarea marginilor unei proteze. Poziționarea și plasarea corectă a unei proteze este facilitată de un spațiu negativ sau de un defect concav. Protezele faciale pot fi folosite pentru a înlocui pierderile structurilor anatomice în aria auriculară, nazală și orbitală. În plus, o proteză facială poate fi folosită pentru a acoperi defecte, inclusiv ale obrazului și ale frunții. Principiile unei reabilitări protetice de succes includ, evitarea plasării marginii protezei peste țesuturile mobile, implicării țesutului subcutanat, dacă este posibil. Defectele auriculare (Fig.2.) pot fi asociate cu malformații congenitale, traume sau defecte postchirurgicale ablative. Decizia de a reconstrui defectul chirurgical sau protetic se bazează pe mărimea și complexitatea defectului. Reconstrucțiile mari pot fi dificile în această arie. Dacă reabilitarea

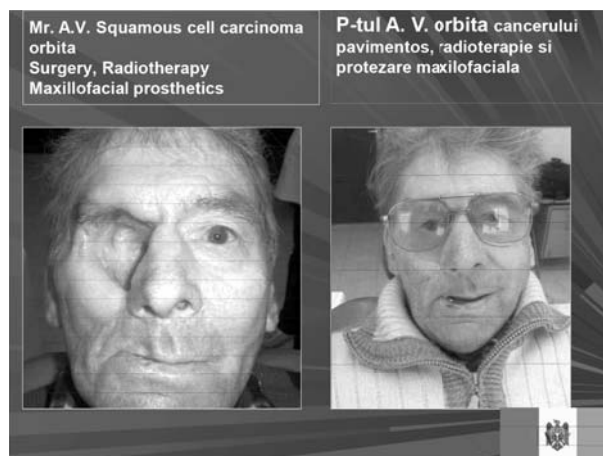


Fig.1. Considerațiuni chirurgicale pentru defecte auriculare, nasale și orbitale

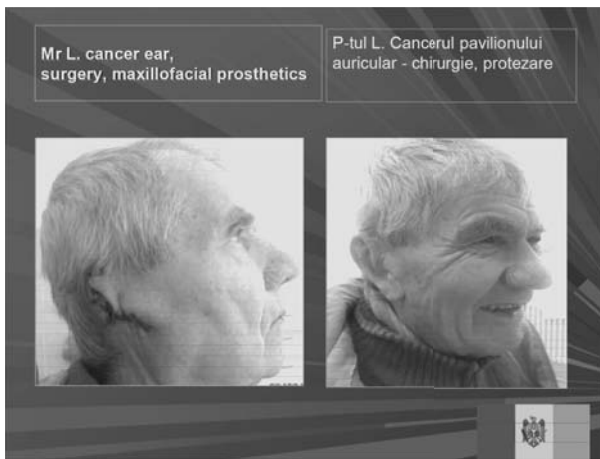


Fig.2.

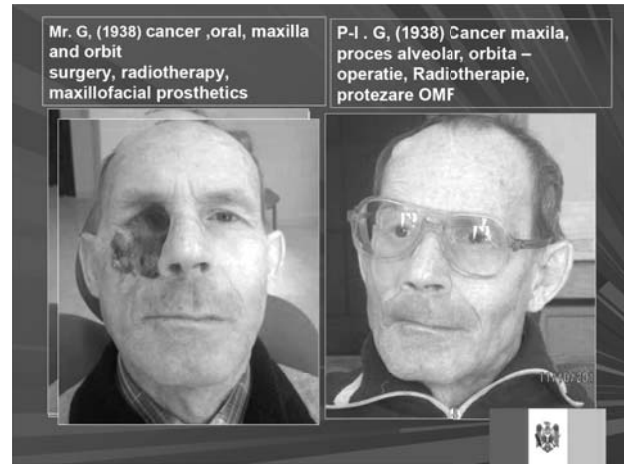


Fig.4.

protetica este opțiunea preferată de tratament, conservarea tragusului poate ajuta la ascunderea și alinierea marginii anterioare a unei proteze. Păstrarea jumătății inferioare, când este posibil, poate servi un punct de reper bun pentru fabricarea de proteze și asistarea cu suport vertical. Defectele nazale pot fi reconstruite chirurgical cu lambouri de piele regionale de pe zonele adiacente. Este posibil ca acest rezultat să nu se potrivească cu culoarea sau textura pielii din jur. Prin urmare, în unele cazuri o proteză poate oferi mai mult un rezultat estetic (Fig.3). Înainte de a lua o decizie cu privire la cel mai opțional tratament, trebuie luată în considerare retenția protezei la expunerea fluxului de aer umed, care scade eficiența adezivilor, reducând astfel reținerea și durata uzurii. În timpul rezeccării oaselor nazale, tehnicile chirurgicale trebuie să evite distorsionarea conturului și a poziției feței, a buzei și a pliurilor nazolabiale.

Defectele orbitale cauzate de chirurgia ablativă pot fi împărțite în 2 grupe. Primul grup este enuclea-

rea sau evocare în care bulbul este îndepărtat și restul mușchilor oculari și conținutul orbital este lăsat intact. Acest tip de defect este reabilitat cu o proteză oculară. Al doilea grup este exenterarea orbitei cu îndepărtarea întregului ochi și țesuturilor înconjurătoare (Fig.4). Acest tip de defect este adesea reconstruit cu fabricarea unei proteze orbitale care înlocuiește ochiul și structurile înconjurătoare.

Discuții: Tratamentul final trebuie să conțină o componentă protetică, spațiu suficient pentru o proteză estetică. Determinarea acestui spațiu este facilitat prin evaluarea preoperatorie cu o dimensiune standard a protezei oculare și evaluarea marginilor postchirurgicale. Defectele mici nu pot permite un spațiu adecvat pentru poziționarea corespunzătoare sau reglarea componentei oculare din proteza orbitală, această ne-corespundere poate distorsiona planul orizontal al marcajului ocular. În unele cazuri poate fi necesar de a elimina un țesut suplimentar pentru a oferi spațiu. Este preferabil să se folosească grefe de



Fig. 3.

Groningen # of treated patients [2010 – 2017] 10 fte		Chisinau Numar total de paienti tratati [2010 -2017] 1,5 echivalent profesioniști	
■ -ocular	125	Ocular	318
■ -auricular	195	auricular	4
■ -maxillary	125	Maxilar	38
■ -nasal	112	Nazal	4
■ -facial	20	Faciala	12
■ -combined	21	Combinate	5
■ -orbital	63	Orbital	5
■ -consulted	1200	Consultati	88
■ Recall patients	1355	Monitorizarea pacienti	218

Fig.5.

piele de separare pentru căptușeala osoasă a defec-telor în această zonă. Acest tip de grefă permite mai mult spațiu și furnizează o bază de țesut bun pentru proteză și retenție a protezelor.

În perioada 2010–2017 în cadrul secției de pro-tezare oromaxilofacială au fost fabricate proteze, în comparație cu UMC Groningen, Olanda (Fig.5):

Rezultatele elucidate mai sus au fost obținute gra-ție colaborării multidisciplinare eficiente între chirur-gii secțiilor chirurgie cap și gât 1 și 2, specialiștilor CCD IOM și ale colaboratorilor secției de Protezare Oromaxilofaciala, Luca Valentina, Ludmila Chen-chedi, Pavel Dulgheru, Ivan Vilcu și a efortului perso-nal al mentorilor noștri, Prof. Robert van Oort, Harry Reintsema, Anton Strabbing, Groningen, Olanda.

Referinte bibliografice:

1. Lemon JC, Kiat-amnuay S, Gettleman L, et al. Facial prosthetic rehabilitation: preprosthetic surgical te-

chniques and biomaterials. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:255–62.

2. Parr GR, Goldman BM, Rahn AO. Maxillofacial prosthetic principles in the surgical planning for facial de-fects. *J Prosthet Dent* 1983; 46:323–9.

3. Parr GR, Goldman BM, Rahn AO. Surgical consi-derations in the prosthetic treatment of ocular and orbital defects. *J Prosthet Dent* 1983;49:379–85.

4. Salinas TJ. Prosthetic rehabilitation of defects of the head and neck. *Semin Plast Surg* 2010;24(3):299–308.

5. Roumanas ED, Freymiller EG, Chang TL, et al. Im-plant-retained prostheses for facial defects: an up to 14-year follow-up report on the survival of implants at UCLA. *Int J Prosthodont* 2002;15: 325–32.

6. Guttal SS, Patil NP, Shetye AD. Prosthetic reha-bilitation of a midfacial defect resulting from lethal mid-line granuloma-a clinical report. *J Oral Rehabil* 2006;33: 863–7.

7. Thawley SE, Batsakis JG, Lindberg RD, et al. Com-prehensive management of head and neck tumors. *St Louis (MO): Elsevier; 1998. p. 526–7.*

REZULTATE TARDIVE DUPĂ IMPLEMENTAREA METODEI DE PLASTIE DUPĂ AMPUTAREA LABEI ANTERIOARE A PICIORULUI

*Mereuță Ion, d.h.ș.m., prof. universitar, *Butucel Dumitru, cercetător științific,

*Dăscăliuc Ion, d.m., *Mura Sergiu, d.m., conf. cercetător,

**Șveț Veronica, asistent universitar, **Butucel Petru, student

*IMSP Institutul Oncologic, **IP USMF “N. Testemițanu”

e-mail: dumitrubutucel@mail.ru

Rezumat

Metoda de plastie după amputarea labei anterioare a piciorului constă în aceea că se croiește un lambou dorsal prin incizia pielii suficient după lungime și lățime în dependență de răspândirea procesului patologic, se efectuează incizia țesuturilor moi la nivelul capetelor distale ale oaselor metatarsiene cu păstrarea arterei *dorsalis pedis*, se decolează lam-boul de la oase prin răzuire, se tăie și se prelucrează oasele la acest nivel sub un unghi, apoi se croiește lamboul plantar cu înlăturarea radicală a focarului patologic, se ligaturează arterele pe partea plantară, se răzuiesc și se netezesc oasele la 2 cm proximal de la nivelul tăierii lor, iar marginile se prelucrează cu cuțitul electric, se efectuează hemostaza definitivă, se drenează plaga, după care se formează bontul cu suturi de catgut la nivelul țesuturilor moi, iar la nivelul tegumentelor bontul se suturează cu suturi de mătase, apoi membrul inferior se imobilizează până la nivelul gambei.

Utilizând metoda dată este posibilă înlăturarea radicală a tumorii cu păstrarea funcției de sprijin a membrului inferior ceea ce contribuie la reabilitarea precoce și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: rezultate tardive, amputare, laba piciorului, tumoare, reabilitare.

Summary. Late results after implementation of method of plasty after anterior amputation of the foot paw.

The method of plasty after the anterior amputation of the foot paw consists in that a dorsal flap is cut through the inci-sion of the skin sufficient in length and width depending on the spread of the pathological process, it is performed by the incision of soft tissues at the distal ends of the metatarsal bones with the *dorsalis pedis* artery preserving, take off the flap from the bone by scraping, cut and process the bone at this level at an angle, and is cut flap plantar by radical removing of the the pathological focus, than is ligated the arteries on the plantar surface were are scraped and smooth the bones at 2cm proximal from their cutting, and the edges are processed with the electric knife, definitive haemostasis is performed, Definitive haemostasis is performed, the wound is drained, then formed abutment with catgut sutures to soft tissue and sutured to the skin abutment with silk sutures, and the leg was immobilized to legs level.

Using the given method it is possible to remove the tumor radically by maintaining the support function of the inferior limb, which contributes to the early rehabilitation and improvement of the quality of life of these patients.

Key word: late results, amputation, the foot paw, tumor, rehabilitation.

Резюме. Отдаленные результаты внедрения метода пластики после ампутации переднего отдела стопы.

Метод пластики после ампутации переднего отдела стопы состоит в том что выкраивается тыльный лоскут достаточный по длине и ширине в зависимости от распространенности патологического процесса путем иссечения кожи, мягких тканей на уровне дистальных концов плюсневых костей с сохранением *a. dorsalis pedis* Лоскут отделяется от костей, кости перепиливаются на этом уровне под углом и обрабатываются, после чего выкраиваются подошвенный лоскут с радикальным удалением патологического очага, перевязываются сосуды подошвенной стороны, сглаживаются кости проксимальные на 2 см от края распила, края обрабатываются электроножом, проводится окончательный гемостаз, рана дренируется, после чего образуется культя сшиванием кетгутом мягких тканей, кожные края сшиваются шелком, затем конечность иммобилизуется до голени.

Используя данный метод возможно радикальное удаление опухоли с сохранением опорной функции нижней конечности что способствует ранней реабилитации и улучшению качества жизни этих больных.

Ключевые слова: отдаленные результаты, ампутация, стопа, опухоль, реабилитация.

Introducere

Sunt cunoscute multiple metode de amputare a părții anterioare a labei piciorului [3, 4, 5, 6, 7], care sunt aplicate în traumatologie, endocrinologie, chirurgie vasculară etc. Este cunoscută metoda de amputare a părții anterioare a labei piciorului după Sharpe [1], care constă în incizia tuturor țesuturilor moi ale părții dorsale a labei piciorului la 2 cm distal de baza oaselor metatarsiene. Lamboul plantar este croit după lungime și lățime suficientă pentru acoperirea tăieturii oaselor metatarsiene. Lamboul plantar se separă de la oase prin mișcări de răzuire a cuțitului de amputare, scheletând astfel oasele metatarsiene (fig.1). Eliberând oasele metatarsiene de țesuturile moi, periostul pe fiecare din ele se taie circular și se mișcă cu răzătorul distal. Oasele metatarsiene sunt tăiate strict perpendicular în partea lor proximală, iar marginile lor sunt netezite cu răzătorul. Artera dorsală plantară și arterele plantare sunt legate și cusute, nervii lamboului dorsal și celui plantar se taie. Marginile cutanate ale lambourilor formate sunt suturate cu mătase.

Dezavantajul acestor metode constă în faptul că la unele categorii de pacienți nu întotdeauna este posibilă prepararea lamboului plantar după lungime și lățime, luând în considerație suprafața afectată, și amputarea plantei la acest nivel, păstrând funcțiile static-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin.

În scopul reabilitării precoce și ameliorării calității vieții pacienților a fost elaborată și implementată metoda de plastie după amputarea labei anterioare a piciorului [1].

Scopul lucrării: Studiarea rezultatelor tardive după implementarea metodei chirurgicale de păstrare a funcției de sprijin a membrului inferior în cazul amputării labei anterioare a piciorului.

Materiale și metode

Au fost studiate rezultatele tardive la 38 pacienți

cu tumori local-avansate ale părții anterioare a labei piciorului pe partea plantară (fig.2), care au fost tratați chirurgical în secția „*Tumori ale aparatului locomotor a IMSP Institutul Oncologic*”, în perioada anilor 2005-2015 după metoda de plastie după amputarea labei anterioare a piciorului.

Esența metodei chirurgicale de păstrare a funcției de sprijin a membrului inferior în cazul amputării labei anterioare a piciorului constă în rezecarea (tăierea) cât mai economă a oaselor metatarsiene, iar material pentru acoperirea capetelor oaselor amputate servește lamboul dorsal al labei piciorului, croit suficient după lungime și lățime.



Fig. 1



Fig.2



Fig. 3

Metoda se efectuează în modul următor: croirea *lamboului dorsal* suficient după lungime și lățime (fig.3) prin incizia pielii, țesuturilor moi la nivelul capetelor distale ale oaselor metatarsiene cu păstrarea arterei *dorsalis pedis*, decolarea lamboului de la oase prin răzuire, tăierea și prelucrarea oaselor la acest nivel sub unghi, croirea *lamboului plantar* cu înlăturarea radicală a focarului patologic și formarea bontului, ligaturarea arterelor părții plantare, răzuirea și netezirea oaselor la 2 cm proximal de la tăietura lor, prelucrarea lor cu cuțitul electric. Hemostază minuțioasă, drenaj cu panglici de cauciuc, formarea bontului cu suturi de catgut la țesuturile moi, ulterior suturi la marginile cutanate ale lambourilor cu mătase. Pansament aseptice. Imobilizare.

Exemplu: Bolnavul P.N.A., 59 ani, fișa de observație nr.16447, s-a aflat la tratament chirurgical cu d-cul: *Recidivă a carcinomului pielii plantei drepte cu concreșterea oaselor*. La internare acuza prezența neoformațiunii ulcerate a pielii părții plantare a labei piciorului drept. Din anamneză: se socoate bolnav timp de 3,5 ani. A fost operat repetate ori (excizia tumorii, electroexcizia recidivelor, electroexcizia recidivei cu autodermoplastie + TGT postoperatorie) – în total 7 ori. Status localis: pe pielea plantei drepte se determina o formațiune ulcerată de 8,0 cm, multi-no-



Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

dulară, alocuri acoperită cu cruste, imobilă, dureroasă. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. La examenul Ro-grafic se determină concreșterea tumorii în oasele metatarsiene. Intervenția chirurgicală a fost efectuată după metoda descrisă mai sus. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Plaga cicatrizată per primam. La examenul histologic nr. 67986-91/12 – *Carcinom pavimentos keratinizat*, care infiltrază țesuturile moi adiacente și țesutul osos.

Rezultate

Pacienții incluși în studiu (38 pacienți) pe parcursul de la 2 la 10 ani nu au avut recidive sau creștere în continuu. Funcția de sprijin a membrului inferior este păstrată. Calitatea vieții este ameliorată.

Discuții și concluzii:

Metoda propusă de plastic după amputarea labei anterioare a piciorului permite înlăturarea radicală a tumorii păstrând funcțiile statico-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin, ceea ce contribuie la o reabilitare precoce a acestor bolnavi și o ameliorare a calității vieții lor (fig. 4, 5, 6).

Bibliografie

1. Dăscăliuc I., Mereuță ., Butucel D., Capitan V., Mura S., Ștepa S. *Metodă de plastic după amputarea labei anterioare a piciorului*. Brevet de invenție nr.709, 2013.06.04.
2. ОПЕРАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. Под редакцией В.В.Кованова. Москва. „Медицина”, 1978. стр. 274.
3. А.П. Лябах, О.Э. Михневич, Ю.В. Поляченко. *Ампутации переднего отдела стопы у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы*. ГУ «Институт хирургии и трансплантологии АМН Украины». Киев, Международный эндокринологический журнал. 5(17) 2008.
4. Амбросимова О.С. *Профилактика развития вторичных некрозов у больных сахарным диабетом 2 типа после «малых» операций на стопе*.// Автореф: канд. дис. -М; —2006.— 24с.
5. Sanders EJ, Dunlap G. 1992. *Transmetatarsal amputation. A successful approach to limb salvage*. Journal-of

the American* Pediatric Medical Association 82(3): 129-35.

6. Hodge MJ, Peters TG, Efrid WG. 1989. *Amputation of the distal portion of the foot*. Southern Medical Journal 82:1138-1142.

7. Mueller M, Sinacore D. 1994. *Rehabilitation factors following transmetatarsal amputation*. Physical Therapy 74(11): 1027-33.

Referință la „Rezultate tardive după implementarea metodei de plastic după amputarea labei anterioare a piciorului”.

Metoda propusă de plastic după amputarea labei anterioare a piciorului este actuală, originală și practică. Datorită faptului că este croit lamboul dorsal al labei piciorului este posibilă înlăturarea radicală a focarului patologic pe partea plantară cu rezecarea economă a oaselor metatarsiene cu păstrarea funcției de sprijin a membrului inferior, ceea ce contribuie la o reabilitare precoce a bolnavilor și ameliorare a calității vieții lor.

Rezultatele tardive demonstrează că metoda poate fi aplicată cu succes în tumorile local-avansate ale părții plantare a labei piciorului cu păstrarea funcției de sprijin a membrului inferior fără pericol de creștere în continuu sau recidivă a tumorii.

Referință la „Rezultate tardive după implementarea metodei de plastic după amputarea labei anterioare a piciorului”.

Sunt cunoscute multiple metode de amputare a părții anterioare a labei piciorului, care sunt aplicate în traumatologie, endocrinologie, chirurgia vasculară etc. Este cunoscută metoda de amputare a labei piciorului după Sharpe, care nu întotdeauna poate fi aplicată în tumorile aparatului locomotor cu localizare pe partea plantară a labei piciorului (*partea anterioară*), fără dereglarea funcției statico-dinamice a membrului inferior.

Rezultatele tardive demonstrează că metoda de plastic propusă după amputarea labei anterioare a piciorului permite înlăturarea radicală a tumorii, păstrând funcțiile stati-

co-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin, ceea ce contribuie la o reabilitare precoce a acestor bolnavi și o ameliorare a calității vieții lor și poate fi apli-

cată nu numai în tumorile aparatului locomotor, dar și în cazul afectării părții plantare a labei piciorului de diferite origini.

ASPECTE CLINICO-GENEALOGICE A CANCERULUI PULMONAR.

**Șutkin Vladimir, Stratan Valentina, Imianitov Evghenii* N, Brenișter Sergiu, Martalog Valentin, Bîlba Valeriu, Eftodii Victor, Prepelița Cornel, Doruc Sergiu, Prisacari Tamara.
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova
ICS în Oncologie „N.N.Petrov”, Sankt-Petersburg, Federația Rusă*.**

Rezumat:

Natura ereditară a cancerului este studiată mai mult în cazurile unor neoformațiuni maligne, cum ar fi tumorile embrionare la copii (retino -și nefroblastoamele), cancerul colorectal, cancerul sistemului reproductiv feminin (cancerul glandelor mamare, cancerul ovarian); cancerul tiroidian medular. Din aceste poziții problemele cancerului pulmonar rămân a fi încă necercetate. Este important de a stabili acei factori noi, care ar permite înțelegerea structurii predispoziției genetice față de această boală și elaborarea de recomandări fundamentate științific pentru consultarea medico-genetică a familiilor tipice, ca o modalitate de profilaxie primară a cancerului pulmonar. În mare măsură, studiul efectuat contribuie la înlăturarea acestei discrepanțe.

Cuvinte cheie: cancerul pulmonar, aspecte clinice, aspecte genealogice

Summary: Clinical and genealogical aspects of lung cancer.

Hereditary nature of cancer is most studied in such malignant neoplasms as embryonic tumors in children (retino- and nephroblastoma); colorectal cancer; cancer of the organs of the female reproductive system (breast, ovarian cancer), medullary thyroid cancer. Lung cancer problems from this perspective is not developed. It is important to establish new factors that would make it possible to understand the structure of genetic predisposition to this disease and develop scientifically based recommendations for medical genetic counseling of specific families as one of the methods of primary prevention of lung cancer.

Key words: lung cancer, clinical aspects, genealogical aspects

Резюме: Клинико-генеалогические аспекты 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), медулярный рак щитовидной железы. Проблема рака легкого с этих позиций остается не разработанной. Представляется важным установить новые факторы, которые позволили бы понять структуру генетического предрасположения к данному заболеванию и разработать научно-обоснованные рекомендации для медико-генетического консультирования конкретных семей, как одного из способов первичной профилактики рака легкого.

Ключевые слова: рак легких, клинические аспекты, генеалогические аспекты

Introducere. Pornind de la conceptele actuale privind originea apariției neoformațiunilor maligne se poate spune că o transformare malignă a celulelor are cu certitudine o origine genetică. Deși cauzele concrete ce au provocat un tip sau altul de îmbolnăvire, precum și mecanismele prin care se dezvoltă boala pot fi diferite. La bază stă dereglarea funcționării normale a aparatului genetic al celulei, ceea ce duce la perturbarea procesului de proliferare a celulelor, intensitatea sintezei anumitor albumine, structurii

receptorilor membranei celulare, precum și la alte schimbări.

Posibilitatea moștenirii bolilor de acest tip, precum și existența unei predispoziții genetice spre acestea face ca cercetările în studierea cazurilor concrete de îmbolnăvire din considerente genetice să devină extrem de actuală. Cu atât mai mult, că în ultimul timp frecvența proceselor tumorale în lume este în continuă creștere.

De aceea, prezintă un interes cert analiza genea-

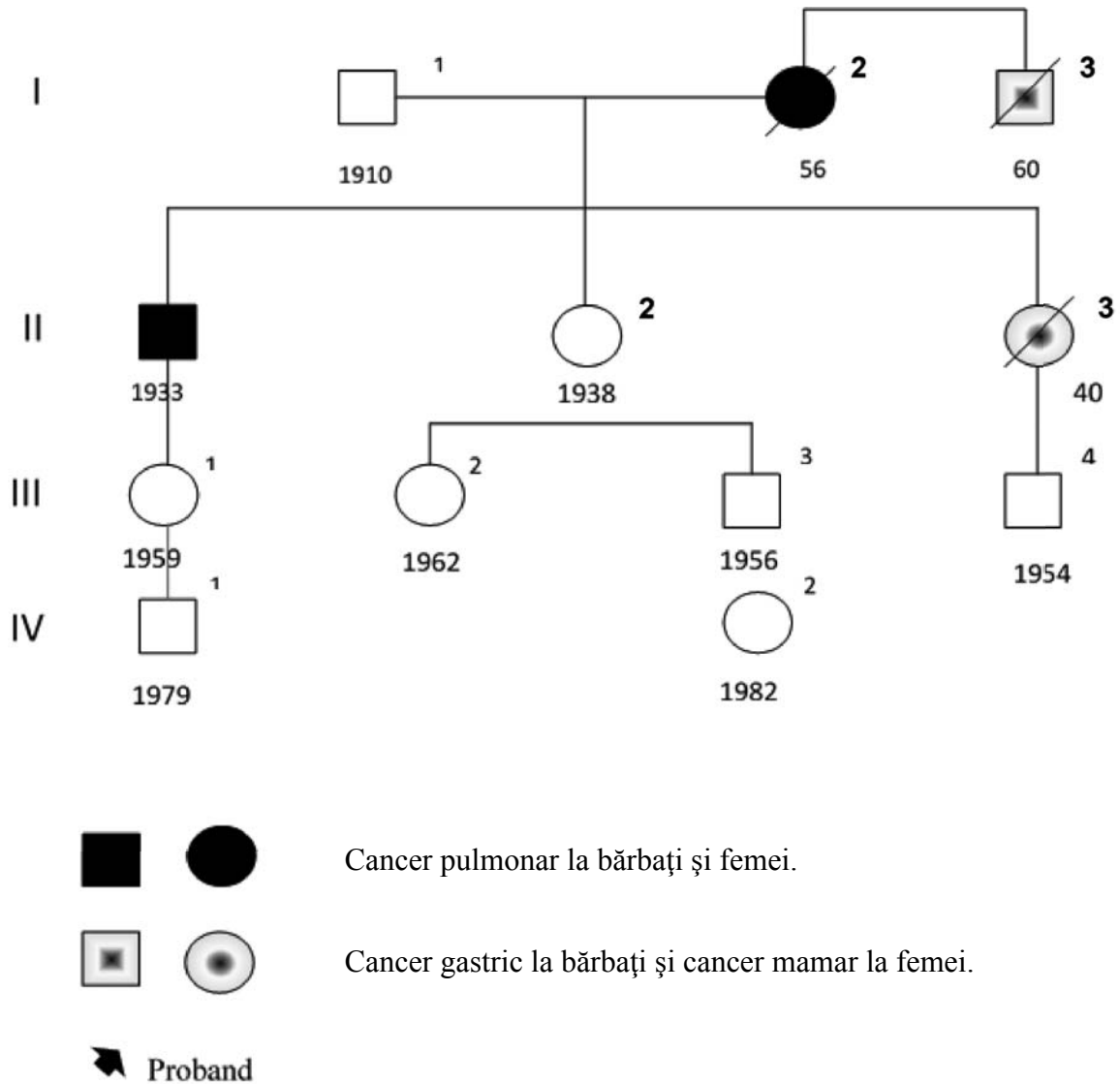


Fig. 1 Arborele genealogic al probandului afectat de cancer pulmonar.

II (1) Pacientul Ia., în vârstă de 54 de ani, la 21/01/87 a fost operat de cancer periferic al lobului superior al plămânului stâng la Institutul de Cercetări Științifice în Oncologie „N.N. Petrov”. Histologie nr. 130669 - adenocarcinom.
 I (2) Mama probandului a murit la vârsta de 56 de ani de cancer pulmonar verificat histologic - Adenocarcinom.
 I (3) Unchiul probandului a murit la vârsta de 60 de ani de cancer gastric.
 II(3) Sora probandului a murit la vârsta de 40 de ani de cancer mamar.
 1,2 Numerele de cod ale registrului genealogic
 1933 Anul nașterii
 56 Vârsta

logică în familiile de probanzi cu anumite tipuri histologice de tumori maligne.

Material și metode. Drept material pentru prezentul studiu au servit datele cercetărilor clinice și genealogice ale bolnavilor de cancer pulmonar („probanzi”), care s-au aflat la investigare și tratament staționar în Institutul Oncologic din R. Moldova cât și în Institutul de Cercetări Științifice în Oncologie „N.N. Petrov”. Analiza a inclus date referitoare la 127 de probanzi, bolnavi de cancer pulmonar, rudele lor de sânge care au avut în anamneză cancer pulmonar. Diagnosticul a fost verificat morfologic la toți probanzii,

iar la rudele acestora – la circa 52,3%. Rezultatele cercetărilor clinico-genealogice complexe au fost înregistrate pe un card special elaborat pentru pacienți și membrii familiilor acestora (fig. 1). Din cei 127 de probanzi, la 70 dintre ei a fost depistat cancer pavimentos, la 33 – cancer glandular, la 24 probanzi – cancer pulmonar nediferențiat.

E necesar de menționat faptul că materialele genealogice au fost colectate în general prin metoda anamnetică (adică în baza informațiilor oferite personal de către probanzi, precum și a celor disponibile în discuții cu rudele apropiate ale acestora). Materi-

alul genealogic pentru cercetare a inclus toate datele despre rudele de gradul I ale probanzilor (953 – părinți, frați, surori și copii, percepți de obicei ca „familii nucleu”) și a rudelor de gradul II (572 – bunici, bunei, mătușe, unchi, nepoate, nepoți), numărul total al cărora a constituit 1525 de oameni. Însă, luând în considerare scăderea esențială a gradului de informare în acumularea datelor de la probanzi despre rudele de gradul II, ultimii au fost excluși din analiza efectuată în continuare.

Astfel, după cum rezultă din literatura de specialitate, practic pînă în prezent analiza moștenirii de cancer pulmonar – ca unică formă nosologică, cu atât mai mult analiza unor structuri histologice ale sale nu a fost efectuată. Raționalitatea efectuării unor asemenea cercetări a fost dictată din următoarele considerente:

1. Lipsa de date concludente privind tipul de moștenire al cancerului pulmonar și a structurilor lui histologice.

2. Acumularea în familii a diverselor structuri histologice de cancer pulmonar, care dictează necesitatea de interpretare genetică - cu alte cuvinte, soluționarea problemei privind prezența sau absența de heterogenitate genetică a structurilor de îmbolnăviri indicate.

Pentru testarea conformității moștenirii cancerului pulmonar și structurilor lui histologice cu ipotezele simple (Mendel) au fost examinate doua grupuri de familii de probanzi în funcție de tipul de căsătorie a părinților acestora după criteriul „afectat de cancer pulmonar” – A (affected) sau „neafectat” – N (normal).

La efectuarea analizei segregării se ia în calcul mai întâi așa-numita „frecvență de segregare” a simptomului (îmbolnăvirii) în familii, așa cum este folosită, de obicei, frecvența de „infecțări” (adică, suferă de aceeași boală) între frații probanzi. Totodată, tipul înregistrării familiei, determină metoda de calcul a parametrului de segregare. În cazul nostru, caracterul colectării materialului de familie practic se apropie de „înregistrare completă” a celor afectați, (ceea ce corespunde „undercrop” trunchierii incomplete a selectării familiilor presupuse segregării), în legătură cu aceasta, datele au fost analizate prin criteriul neparametric.

Au fost obținute estimările frecvențelor de segregare (SF - segregation frequency) a cancerului pulmonar și formelor sale histologice pentru cele trei tipuri de căsătorie a probanzilor: ambii părinți sunt sănătoși (N x N), unul dintre părinți este bolnav (Nx A), ambii părinți sunt bolnavi (Ax A).

După cum s-a menționat mai sus, prin analiza segregării se verifică ipoteza despre moștenirea men-

deliană simplă a bolii studiate. În acest scop, importanța empirică studiată în materialul disponibil despre familie se compară cu importanța teoretică a acestei variabile așteptat în cazul unui sau altui model concret de moștenire monogenică cu penetranța completă a genotipului „mutant”. De exemplu, în cazul unei moșteniri autosomal recesive în căsătoria a doi părinți sănătoși se așteaptă 25% de probanzi afectați între frați, iar în familiile cu un singur părinte afectat suferă de aceeași boală 50% dintre frați. În familiile cu părinții afectați dimensiunea parametrului segregării variază între 50-100%, în funcție de frecvența genei mutante la populație.

Având în vedere existența diferitelor devieri care au loc din cauza metodei de colectare a informațiilor despre probanzi, precum și din cauza lipsei de date suficiente pentru determinarea tipului de clasificare a simptomului analizat, datele au fost analizate conform criteriului neparametric χ^2 . (Fogel F., Motulsky A., 1990). A fost efectuată testarea relațiilor segregătioniste în familiile cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar în funcție de structura histologică a tumorii. Metodele statistice aplicate se bazează ori pe parametrii de distribuție normală (criterii parametrici) ori pe evaluarea veridicității raționamentelor probabilistice ale criteriilor neparametrice. În efectuarea analizei genetice cel mai potrivit criteriu este cel al acceptabilității χ^2 , care ne permite să comparăm frecvența observațiilor în două (sau mai multe) clase discrete cu valorile lor teoretice așteptate (Fogel, F., A. Motulski, 1990). Formula cea mai frecvent utilizată este urmă-

toarea:
$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k \frac{(a_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$
, unde: E – numărul scontat; O – numărul supravegheat.

În studiul de față a fost efectuată prelucrarea computerizată a datelor, folosind programul CONTAB software NWA STATPACK, ver. 3.1, Northwest Analytical Inc., Portland, Oregon, 1984) prin metoda multipoli

$$\chi^2 \text{ după formula: } \chi^2 = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^k \frac{(a_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

cu corectarea de continuitate. Diferențele au fost considerate veridice la $p < 0,05$.

Analiza genético-matematică a fost efectuată la catedra de genetică a Universității din Sankt-Petersburg.

Rezultate. Au fost analizate 127 de familii de probanzi cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar în funcție de structura histologică a tumorii.

Cancer pavimentos. Au fost examinate 70 de familii genealogice ale probanzilor cu cazuri de îmbolnăvire de cancer pulmonar pavimentos. Dintre aces-

Tabelul 1.

Raporturile de segregare în familii de probanzi cu cazuri de cancer pulmonar.

Tipul căsătoriei, histologia	Sănătos x sănătos			Bolnav x sănătos			Bolnav x bolnav		
	N	n copii		N	n copii		N	n copii	
		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)		Bărbați (b:s)	Femei (b:s)
Cancer pavimentos	17	27:9	1:16	48	51:40	9:45	5	4:3	0:4
Cancer glandular	6	6:6	2:3	24	21:10	12:19	3	2:2	1:3
Cancer anaplazic	4	5:2	2:1	19	28:16	5:17	1	1:1	0:0
În total:	27	38:17 43:37	5:20	91	100:66 126:147	26:81	9	7:6 8:13	1:7

Notă: b – bolnavi; s - sănătoși.

tea au corespuns cerințelor pentru efectuarea analizei 70 de familii (tabelul 1).

Pentru cinci familii de tipul „*părinte bolnav*×*părinte bolnav*” nu a fost posibilă prelucrarea statistică din cauza numărului insuficient de materiale, deși acestea au fost luate în considerare la formularea posibilelor ipoteze despre moștenirea acestui tip de îmbolnăvire.

Pentru 17 familii de tipul „*părinte sănătos*×*părinte sănătos*” este posibilă efectuarea analizei, ținându-se cont de segregarea în rude bolnave și sănătoase ale descendenților probandului.

În total au fost înregistrați 53 de descendenți, dintre care 36 de bărbați și 17 femei. Deși, un așa raport dintre genuri față de acest număr de selecții la sigur nu diferă de cel teoretic așteptat $1:1$ ($\chi^2 = 3,5$ sau $2,8$ cu corectarea de continuitate $p > 0,05$) o asemenea preponderență a bărbaților în selecție poate vorbi despre o schimbare din cauza modalității de înregistrare a datelor.

Trezește interes repartizarea bolii în grupurile de bărbați și femei. Astfel, la bărbați s-a constatat un raport de 27 de bolnavi și 9 sănătoși, ceea ce diferă statistic de raportul teoretic de „ $1:1$ ” ($\chi^2 = 6,02$ sau $4,88$, cu corectarea de continuitate, $p < 0,05$) și în același timp, nu diferă de raportul de „ $2:1$ ” și aproape coincide în mod ideal cu raportul teoretic de „ $3:1$ ”. Concomitent, în grupul de femei este doar o bolnavă și 16 sănătoase. Pentru efectuarea unei analize statistice competente nu există material suficient. Cu toate acestea, putem presupune diferența între raportul studiat de „ $1:1$ ” și o posibilă analogie cu raportul o bolnavă/2 sănătoase sau o bolnavă/3 sănătoase.

Apariția copiilor bolnavi în căsătoriile de tipul „*părinte sănătos* × *părinte sănătos*” permite renunțarea imediată la ipoteza privind trăsătura autosomal dominantă de moștenire a bolii în favoarea ipotezei de moștenire autosomal recesivă. În acest caz, pot fi

descrise genotipurile presupuse ale părinților și descendenților, după cum urmează:

PP: Aa x Aa

1: 1AA:2Aa:1aa, sau

PP: Aa x AA

1: 1AA:1Aa, unde

„A” – alela dominantă, care determină fenotipul sănătos, iar „a” – alela recesivă, ce determină existența bolii.

Segregarea teoretică în descendenți bolnavi și sănătoși va oscila în limitele de la „*4 sănătoși/0 bolnavi*” (în cazul în care căsătoria este de tipul „Aa×AA”) până la „*3 sănătoși/1 bolnav*” (în cazul în care căsătoria este de tipul „Aa×Aa”). Aceasta nu coincide cu segregările cercetate de noi, ceea ce impune respingerea presupunerii despre interacțiunea alelei după tipul dominanță – recesivitate, gândindu-ne la un caracter mai complicat al moștenirii.

Analiza a 48 de familii genealogice de tipul „*părinte sănătos*×*părinte bolnav*”, a arătat că printre cele 48 de perechi de părinți prezența sau absența bolii se distribuie aleatoriu, indiferent de sex (32 de bolnavi: 16 sănătoși la bărbați și corespunzător un coraport invers la femei ce nu diferă de coraportul echiprobabil $1:1$, $\chi^2 = 2,1$, $p > 0,05$). Este necesar de a sublinia importanța acestui rezultat pentru un număr concret de selecții.

În căsătoriile de acest tip au fost analizați 145 descendenți și de probanzi, raportul între sexe a constituit 91 de bărbați și 54 de femei. Pentru acest eșantion nu a fost depistată nici o deviere semnificativă a segregării studiate după sexe de la echiprobabilitate ($1:1$).

La descendenții-bărbați, raportul dintre cei bolnavi și cei sănătoși a constituit 51:40. Din punct de vedere statistic diferă semnificativ de la $3:1$ ($\chi^2 = 6,4$, $p < 0,05$) și nu se deosebește de raportul teoretic de $2:1$ sau $1:1$.

În același timp, la descendenții femeii, raportul dintre cei bolnavi și cei sănătoși a constituit 9:45, ceea ce diferă semnificativ de la 1:1 ($\chi^2 = 12,1$, $p < 0,01$) și nu se deosebește atât de cea de 1:2 cât și de cea de 1:3 ($\chi^2 = 3,16$ și $\chi^2 = 0,68$ respectiv).

Totalitatea datelor examinate pentru cazurile de îmbolnăvire de cancer pulmonar pavimentos poate înainta următoarea ipoteză privind moștenirea acestei boli. Se poate presupune prezența alelei autosomal recesive a genei care controlează apariția acestei boli. Cu toate acestea, frecvența diferită a îmbolnăvirii la bărbați și femei ne face să presupunem dependența manifestării acestei alele în stare heterozigotă de sexul probandului.

Se poate presupune prezența genelor modificatoare, limitate de sexul probandului, care, în mod diferit, pot suprima acțiunea alelei dominante „A”, care determină rezistența la boli. La bărbați, efectul unui astfel de modificator poate duce la un grad ridicat de suprimare a alelei „A” în stare heterozigotă. În același timp la femei, gradul de suprimare este exprimat mult mai slab. Anume aceasta determină ridicarea aproape de trei ori (de 2,6 ori) a frecvenței bărbaților bolnavi în eşantionul supus analizei. Astfel, în cazurile de heterozigotă a acestei alele la bărbați aproape sigur că se vor îmbolnăvi când aceștia vor ajunge la o anumită vârstă. În schimb, femeile heterozigote la această alelă sunt aproape întotdeauna sănătoase.

Exemplu: RR: Aa (femeie sănătoasă) × Aa (bărbat sănătos).

FI: bărbați 1AA: 2Aa: 1aa
 S

femei 1AA: 2Aa: 1aa

De asemenea, ne putem imagina, că alela „a” în stare heterozigotă determină predispoziția individului purtător la îmbolnăvire, a cărei apariție este provocată de acțiunea unor factori externi. Mai mult decât atât, presupunând că un șir de factori pot acționa specific, crescând probabilitatea apariției îmbolnăvirii la aproape 100%, cu ușurință pot fi explicate datele prezentate aici prin influența, spre exemplu, a fumatului. Heterozigoții fumători se vor îmbolnăvi, dar întrucât, în linii generale, femeile fumează mai rar, acestea vor intra, în cea mai mare parte, în clasa „celor sănătoși”.

Trebuie de remarcat tendința de scădere a natalității în căsătoriile în care sunt mai multe persoane bolnave (tab.2).

Având în vedere că vârsta bolnavilor de multe ori depășește vârsta de 40 sau chiar și de 50 de ani, putem presupune o creștere a mortalității descendenților în căsătoriile de tipul „bolnav × bolnav”.

Tabelul 2.

Frecvența nașterilor în căsătorii diferite.

Tipul de căsătorie	Numărul mediu al descendenților
Bolnav x bolnav	2,25 (e puțin pentru prelucrare statistică)
Bolnav x sănătos	3,02±0,9
Sănătos x sănătos	4,2±1,3

Cancer glandular. Au fost analizați 33 de arbori genealogici cu cazuri de cancer pulmonar glandular. Dintre care 2 arbori genealogici de tipul „părinte bolnav x părinte bolnav” și 5 de tipul „părinte sănătos x părinte sănătos” nu au fost supuși prelucrării statistice, din cauza numărului redus al eşantionului, deși datele au fost luate în considerare la verificarea diverselor tipuri de ipoteze.

La tipul „părinte bolnav x părinte sănătos” a fost raportate 24 cazuri de arbori genealogici. Au suferit de aceeași boală 16 tați și doar 8 mame (din punct de vedere statistic nu diferă de raportul 1:1). În aceste căsătorii au fost analizați 62 de descendenți (31 de bărbați și 31 de femei). Din cei 31 de frați ai probandului 21 au suferit de aceeași boală și 10 au fost sănătoși. Din punct de vedere statistic aceasta în mod autentic nu diferă de raportul de 1:1 ($\chi^2 = 1,35$). La femei segregarea reală între persoane bolnave și sănătoase a constituit de 12:19, ceea ce, de asemenea, nu diferă de raportul echiprobabil. Cu toate acestea, comparația segregării între frați și surori a identificat diferențe semnificative ($\chi^2 = 4,15$ $p < 0,05$). Astfel, frecvența îmbolnăvirii la frați este mai mare decât la surori. Aceste date nu contravin ipotezei moștenirii monogenice autosomal recesive a simptomului cu penetranță incompletă, în funcție de sex. Preponderența fraților bolnavi și, concomitent, lipsa de surori bolnave poate să demonstreze faptul că mecanismul de control asupra sensibilității și rezistenței la acest tip histologic de cancer pulmonar, în principiu, nu diferă de cazurile de cancer pavimentos descrise mai sus. Acest lucru se poate datora atât factorilor interni (diferențele hormonale, prezența modificatorului - S, în funcție de sexul probandului ș.a.), ce sporesc riscul apariției bolii cât și prezenței unor factori specifici, care acționează semnificativ asupra genului masculin (de exemplu, fumatul).

Cancerul nediferențiat. Au fost analizați 24 de arbori genealogici ai probandilor cu cancer pulmonar nediferențiat. Din punct de vedere statistic au fost analizate doar datele potrivit arborilor genealogici de tipul „părinte bolnav x părinte sănătos” ($n = 19$), în cazul a 66 de descendenți (44 de bărbați și 22 de femei). Acest lucru nu diferă de raportul de 1:1 (cu asemenea volum al eşantionului).

Segregarea în persoane bolnave și sănătoase atât în grupul de bărbați (28:16) cât și în grupul de femei (5:17), de asemenea, nu se deosebește de raportul de 1:1 cu asemenea volum al eșantionului. Cu toate acestea, compararea segregării la bărbați și la femei relevă diferențe foarte semnificative ($\chi^2 = 9,82$ (8,25), $p < 0,01$). Astfel, datele din nou ne permit să constatăm despre creșterea numărului de îmbolnăviri în rândul bărbaților, comparativ cu cel al femeilor. Din nou, cea mai acceptabilă este ipoteza moștenirii monogenice autosomal recesive a simptomului în cazul acțiunii unei gene modificador, în funcție de sexul probandului și/sau acțiunii factorilor semi-specifici externi care modifică penetranța alelelor genei, care este un indiciu de control asupra bolii.

Examinând datele unificate, putem presupune, de asemenea, că predispoziția la apariția cancerului pulmonar (indiferent de structura histologică a lui) se moștenește conform modelului prezentat anterior în text și că la o parte din populație, îmbolnăvirea se realizează într-o formă sau alta concretă.

Analiza datelor după grupele de sânge nu a scos în evidență careva diferențe în repartizarea lor la bolnavii de cancer pulmonar cu una sau alta structuri histologice ($\chi^2 = 9,4$) ($U = 6$; χ^2 tabl. = 13,3).

Investigarea grupei de sânge la probanzii bolnavi de cancer pulmonar a arătat că repartizarea grupelor de sânge ABO și Rh (rezus) antigene la probanzi corespunde distribuirii acestor grupe și Rh antigenilor populației, iar riscul relativ este aproape de 1, ceea ce indică asupra lipsei asocierii între cancerul pulmonar și markerii studiați. Necesită remarcat faptul că creșterea numărului eșantionului poate duce la transformarea unor tendințe examinate aici în distincții semnificative, care ar preciza caracterul posibil al

moștenirii acestei boli periculoase. De exemplu, compararea datelor privind segregarea în căsătorii „*bolnav* × *sănătos*” la femei cu cazuri de adenocarcinom (12 bolnavi × 19 sănătoși) diferă semnificativ de segregarea analogică a cazurilor de cancer pavimentos (9 bolnavi × 45 sănătoși) ($\chi^2 = 4,02$, $p < 0,05$), (tab.2). Aceasta poate demonstra diversele mecanisme de control asupra acestor tipuri de îmbolnăviri la femei, ceea ce prezintă interes pentru cercetarea ulterioară.

Modelul propus este cea mai simplă presupunere, care nu contravine datelor analizate. Nu se exclude faptul că creșterea volumului eșantionului va identifica contradicții care vor impune căutarea unor explicații mult mai complexe.

Concluzie:

La etapa actuală cea mai probabilă ipoteză a moștenirii cancerului pulmonar este tipul de moștenire autosomal recesiv pe fundalul acțiunii genelor modifikatoare, limitate în funcție de sexul probandului. Aceste gene reduc în mod considerabil rezistența bărbaților heterozigoți în fața acestei boli. În același timp, prezența unor astfel de factori puternici care provoacă boala (cum ar fi fumatul), care, de asemenea, sunt restricționați în funcție de sex, pot de la sine să crească în mod semnificativ frecvența îmbolnăvirilor de cancer pulmonar a bărbaților heterozigoți, dacă vom presupune că o singură alelă a rezistenței la boală (A) nu este suficientă pentru a rezista acțiunii acestor factori. Nu se exclude, de asemenea, posibilitatea controlului sensibilității față de boală concomitent cu ambele mecanisme.

Bibliografie:

1. Фогель Ф., Матульский А. Генетика человека/ Пер. с англ. -М.:Мир.1990.-366 с.

OPTIMIZAREA DEPISTĂRII PRECOCE A CANCERULUI COLORECTAL

Cotorobai Vitalie – șef secție IMSP IO CCD - Sud, doctorand
IMSP Institutul Oncologic din Moldova

v.kotorobai@yahoo.com, tel. 079431176

Rezumat

Conform datelor actuale din literatura de specialitate, se poate estima că anual la peste 50% dintre pacienții diagnosticați cu cancer colorectal (CCR), care altfel ar deceda datorită complicațiilor neoplaziei, li s-ar putea prelungi supraviețuirea dacă afecțiunea lor ar fi prevenită sau cel puțin diagnosticată mai precoce într-un stadiu curabil. Detectia precoce a CCR crește substanțial șansele de tratament și de supraviețuire. Peste o treime din decesele prin CCR ar putea fi evitate printr-un program adresat persoanelor care prezintă risc crescut de dezvoltare a CCR.

Cuvinte-cheie: cancer colorectal, diagnostic precoce, supraviețuire

Summary: OPTIMIZATION EARLY DETECTION OF COLORECTAL CANCER.

According to current literature, it can be estimated that more than 50% of patients diagnosed with colorectal cancer

(CRC), who would otherwise die due to complications of neoplasia, could survive their survival if their condition would be prevented or at least diagnosed earlier in a curable stage. Early detection of CRC significantly increases the chances of treatment and survival. Over one third of deaths CRC could be avoided through a program aimed at people who are at high risk of developing CRC.

Key words: colorectal cancer, early diagnosis, survival

Резюме. ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Согласно данным современной литературы, можно предположить, что ежегодно более 50% пациентов с диагнозом колоректального рака (КРР), которые умерли бы из-за осложнений неоплазии, могли выжить, если бы их заболевание было предотвращено или, по крайней мере, диагностировано на ранней стадии. Ранняя диагностика КРР значительно повышает шансы на лечение и выживание. Более одной трети всех случаев смерти КРР можно было бы избежать с помощью программы, направленной на людей, которые имеют высокий риск развития КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, ранняя диагностика, выживание

Introducere. Cancerul colorectal reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ negativ asupra morbidității și mortalității populației de pe glob. În ultimii 20 de ani, în toată lumea se evidențiază o creștere exponențială a bolnavilor cu cancer colorectal, cu circa 1 mln. cazuri noi și circa 500.000 decese anual, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea țărilor din lume. Riscul de a dezvolta cancer colorectal crește cu vârsta, în 90% cazuri pacienții au o vârstă ≥ 55 ani. Tendințele epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova (RM) sunt similare cu cele din Europa și majoritatea țărilor din lume. Din anul 2008, când cancerul colonic și cel rectal s-a apreciat ca o singură nozologie, cancerul colorectal s-a plasat pe locul I în structura maladiilor oncologice din RM.

Scopul: Identificarea datelor cu privire la incidența cancerului colorectal în Republica Moldova pentru evidența metodelor care ar diagnostica în stadii precoce CCR astfel sporind substanțial șansele de tratament și de supraviețuire a pacienților.

Materialie și metode: Materialul cercetat a con-

stituit datele oficiale cu privire la cancerul colorectal din Republica Moldova, conform datelor oficiale. Metodele de analiză aplicate – matematica, statistica, de calcul a erorii standard și semnificației statistice a diferențelor înregistrate (valoarea pragului „p”). Per total, în cercetare au fost incluse datele a 7699 cazuri de cancer colorectal înregistrate în Cancer Registru.

Rezultate: În ultimii ani, rata crudă a incidenței, în cancerul colorectal ocupa prima poziție printre tumorile maligne înregistrate în Republica Moldova, tot odată numărul cazurilor noi înregistrate, este într-o continuă creștere în ultimii 4 ani (2013-2016).

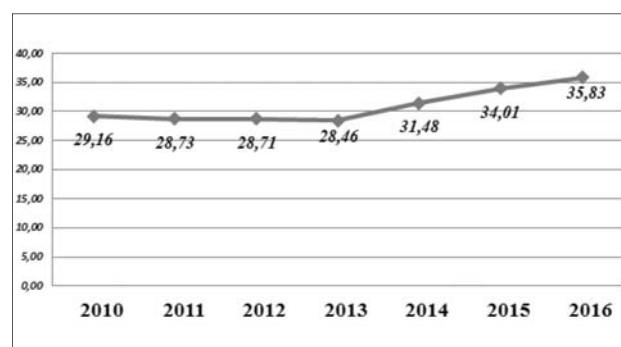


Fig. 1. Dinamica incidenței CCR în RM (per 100 mii populație).

Tabelul 1.

Dinamica indicatorilor seriei cronologice (2010-2016)

Anul	Incidența (rata crudă)	Modificarea absolută		Indicele de dinamică		Ritmul de dinamică		Valoarea absolută a unui procent din ritmul de dinamică	
		fix	mobil	fix (%)	mobil (%)	fix (%)	mobil (%)	fix	mobil
2010	29,16			100	100				
2011	28,73	-0,42	-0,42	98,6	98,6	1,4	-1,4	-0,29	0,29
2012	28,71	-0,44	-0,02	98,5	99,9	1,5	-0,1	-0,29	0,20
2013	28,46	-0,7	-0,25	97,6	99,1	2,4	-0,9	-0,29	0,28
2014	31,48	2,33	3,02	108	110,6	-8	10,6	-0,29	0,28
2015	34,01	4,85	2,53	116,6	108	-16,6	8	-0,29	0,32
2016	35,83	6,67	1,82	122,9	105,4	-22,9	5,4	-0,29	0,34

Tabelul 2.

Dinamica incidenței (rata crudă) cancerului colorectal conform grupelor de vârstă

Grupe de vârstă	Anii						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<29	1,63	0,74	0,89	1,33	0,60	1,23	0,95
30-39	3,93	3,26	3,36	4,39	4,28	4,15	4,52
40-49	15,98	11,07	15,22	12,18	14,90	14,28	14,84
50-59	57,12	48,96	53,09	47,08	48,35	53,86	48,05
60-69	130,42	129,92	116,01	114,32	136,06	145,23	144,81
70-79	147,31	158,35	155,79	162,60	164,72	174,62	189,25
>80	81,42	113,66	83,27	85,96	92,47	82,89	144,91

Modificarea absoluta (fixă) a incidenței (rata crudă) are o valoare pozitivă, fiind inclusă în intervalul 2,3 - 6,7 pentru anii 2014-2016, în 2016 rata incidenței este mai înaltă cu 6,67 comparativ cu anul 2010 și cu 1,82 mai mare decât în anul 2015. A crescut de 1,2 ori comparativ cu anul 2010. Ritmul de creștere a constituit 22,9% (tabelul 1).

Anume această grupă de pacienți reprezintă vârsta tânără, când persoanele sunt încadrate active și productive în plan profesional, social și familial.

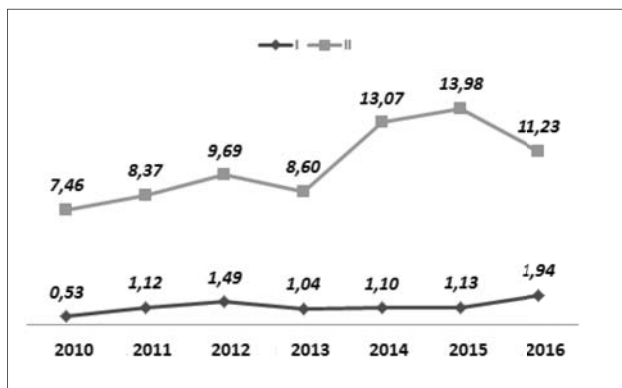


Fig. 2. Dinamica diagnosticului precoce (stadiul I și II) a CCR în RM (per 100 mii populație)

Diagnosticul în stadiile precoce a CCR pentru seria cronologică indicată, observăm că începând cu anul 2013, CCR înregistrează o creștere constantă până în anul 2016 inclusiv, când atinge valoarea maximă pentru perioada analizată de 1,94/100.000 populație, o așa incidență dovedește o creștere față de anul 2015 de 1,7 ori, iar față de anul de referință (2010) o creștere de 3,6 ori. Vârsta medie a cazurilor analizate a fost inclusă în intervalul 63,1 (2010) – 65,2 (2016) ani. Datele desfășurate sunt prezentate în tabelul 2.

Astfel se observă o creștere alarmantă, pentru perioada analizată, în rândul pacienților incluși în grupa de vârstă 30-39 ani, astfel din anul de referință (2010) până în 2016 datele au înregistrat o creștere de 15%.

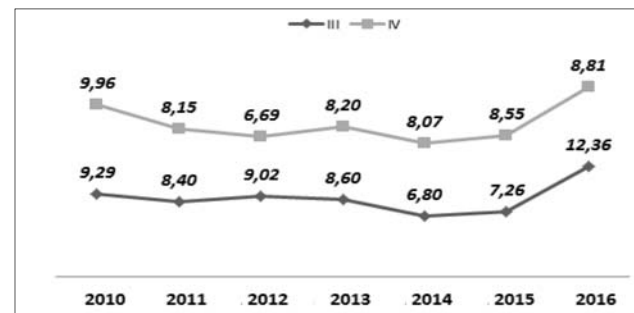


Fig. 3. Dinamica diagnosticului tardiv (stadiul III și IV) a CCR în RM (per 100 mii populație)

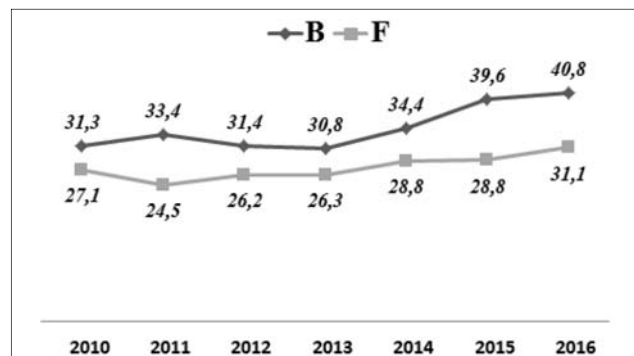


Fig. 4. Dinamica diagnosticului CCR conform genului (per 100 mii populație)

Discuții: Dinamica incidenței pacienților conform genului. Astfel pentru perioada analizată, creșterea este continuă începând cu anul 2013 pentru bărbați (de la 30,8 per 100 mii bărbați) până la 40,8 per 100 mii bărbați în anul 2016. O curbă ascendentă este înregistrată și în cazul femeilor diagnosticate

cu tumoră malign colorectală, însă începând cu anul 2011 (24,5 per 100 mii femei), iar în 2016 incidența în rândul femeilor atinge valoarea de 31,1 per 100 mii femei. Raportând la anul de referință (2010) atunci sporul pentru bărbați a fost de +30,3% raportat la anul 2016, iar în cazul femeilor sporul a fost +14,7%. Sumar avem o creștere de 45% a cazurilor noi de cancer colorectal pentru perioada analizată în Republica Moldova.

Criteriile de selecție a pacienților incluși în programele de screening care are menire de diagnosticarea precoce a CCR este următorul:

Grupul 1. Cetățenii asimptomatici de la 45 ani până la 70 ani inclusiv vor efectua examinarea materiilor fecale la *"sângele ocult"* – așa zis hemocult test, (1 dată la 2 ani). Acest test este un instrument (un mecanism) de selecție. Ulterior, cei cu rezultatul testului (+), vor fi trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea colonoscopiei. Persoanele cu rezultatul testului (-), vor repeta acest test fiecare 2 ani până la 70 ani inclusiv. Se va folosi testul IFOBT (FIT) (Immunological faecal occult blood test). Este o metodă imunochimică de apreciere a cantităților minime de hemoglobină umană în masele fecale (ng/ml). La bază stă reacția de aglutinare "antigen-anticorp" între hemoglobina umană intactă din proba de mase fecale și anticorpul anti-hemoglobină umană din reactiv. Este (+) în 1-5% din pacienți, din care la 20-30% se determină ulterior polipi, în 2-10% – cancer colorectal.

Grupul 2. Rudele de gradul I ai pacienților cu patologiiile colorectale, cu risc sporit pentru dezvoltarea patologiilor oncoproctologice - screening în familiile ereditare agravate. Acești cetățeni nu vor efectua examinarea materiilor fecale la *"sângele ocult"*, dar vor fi direct programați și ulterior trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea colonoscopiei (1 dată la 2 ani) până la 70 ani inclusiv. Grupul de risc pentru screening-ul cancerului colorectal constă în: 1. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu sindroamele: "Lynch", "Peutz-Jaghers", "Gardner"-risc cel mai înalt. 2. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu cancer colorectal. 3. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu cancer primar multiplu. 4. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu polipoză familială. 5. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu polipoză juvenilă. 6. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu boala "Crohn". 7. Rudele de gradul I (asimptomatice) ale pacienților cu colită ulceroasă nespecifică. Rudele asimptomatice mai în vârstă ca pacienții sus-numiți vor începe screening-ul din anul

diagnosticării patologiei la pacient și va continua până la 70 ani inclusiv. Rudele asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din punctul 1 vor începe screening-ul la o vârstă cu 10 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și va continua până la 70 ani inclusiv. Rudele asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din punctele 2-7 vor începe screening-ul la o vârstă cu 5 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și va continua până la 70 ani inclusiv.

Concluzii.

Cancerul colorectal este maladia oncologică care are cea mai mare incidență în rândul tumorilor maligne la nivel mondial, Republica Moldova nu este o excepție, incidența pentru anul 2016 fiind maximă pentru ultimii ani 35,83 la 100 mii populație, alcătuind 12,8±0,4% din numărul total de cancere înregistrate (ocupă prima poziție) în Republica Moldova (2016).

1. Modificarea absolută (fixă) a incidenței are o valoare pozitivă, fiind inclusă în intervalul 2,3 - 6,7 pentru anii 2014-2016, în 2016 rata incidenței este mai înaltă cu 6,67 comparativ cu anul 2010 și cu 1,82 mai mare decât în anul 2015. A crescut de 1,2 ori comparativ cu anul 2010. Ritmul de creștere a constituit 22,9%
2. În urma analizei se observă o creștere, pentru perioada analizată, în rândul pacienților incluși în grupa de vârstă 30-39 ani, astfel din anul de referință (2010) până în 2016 datele au înregistrat o creștere de 15%.
3. Dinamica incidenței pacienților conform genului înregistrează o creștere continuă începând cu anul 2013 pentru bărbați (de la 30,8 per 100 mii bărbați) până la 40,8 per 100 mii bărbați în anul 2016, o curbă ascendentă este înregistrată și în cazul femeilor diagnosticate cu tumoră malign colorectală, însă începând cu anul 2011 (24,5 per 100 mii femei) iar în 2016 incidența în rândul femeilor atinge valoarea de 31,1 per 100 mii femei.
4. Incidența în stadiile precoce a cancerului colorectal (I și II), pentru seria cronologică indicată, începând cu anul 2013, cancerul colorectal înregistrează o creștere până în anul 2016 inclusiv, când atinge valoarea maximă pentru perioada analizată de 1,94/100.000 populație, o atare incidență dovedește o creștere față de anul 2015 de 1,7 ori, iar față de anul de referință (2010) o creștere de 3,6 ori.

Bibliografie:

1. Ya.S. Tsimmerman Colorectal cancer: state-of-the-art, Vagner Perm state medical academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia, 616.348/35-006.6 (4) 2012, C. 5-19.

2. Александров В.Б. Колоректальный рак // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М., 2010. – С. 418–432.
3. Aleksandrov V.B. Cancer of the rectum. – M., 2006.
4. Zalit N.Yu., Prorokov V.V., Ananyev V.S. et al., Morbidity and primary multi focality of colorectal cancer // Klin. med. – 2006. – N 2. – P. 15–19.
5. Dong S.M., Traverse G., Johnson C. et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets // J. Natl. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 858–865.
6. <http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/?rxid=b2ff27d7-0b96-43c9-934b-42e1a2a9a774>
7. Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul cancerului colorectal. Chisinau 2017
8. Cancer Registru IMSP IO, Republica Moldova, Chisinau, 2016

МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ И КАРЦИНОМ СТЫКОВОЙ ЗОНЫ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ.

**Богданская Нина, доктор хабилитат медицинских наук,
Дойкова Наталья доктор медицинских наук,
Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилитат медицинских наук**

Rezumat: Particularitățile morfoimunohistochimice a epitelului de acoperire și a carcinoamelor zonei joncționale în regiunea anorectală

Studiul histologic și imunohistochimic caracterelor epitelului de acoperire și carcinoamelor din regiunea anorectala demonstrează faptul că, în zona trecerii epitelului unistratificat prizmatic în pluristratificat pavimentos nekeratinizat și pe urmă în cel keratinizat, există o așa numită zonă joncțională. În această zonă sunt prezente caractere cât unui epiteliu unistratificat prizmatic, atât și mai multor tipuri epitelului pluristratificat metaplastic. În mare majoritate carcinoamele de acest tip erau corespunzătoare imunohistochimic epitelului din zona joncțională, însă au expresia și localizația citokeratinelor variată.

Cuvintele cheie: regiunea anorectală, epiteliul joncțional, carcinom, imunohistochimie

Summary: Morphoimmunohistochemical particularities of coverage epithelium and carcinomas of junctional zone in anorectal region.

The study of histological and immunohistochemical particularities of the coverage epithelium and carcinomas of the anorectal region demonstrated, that in the zone of transition, from simple prismatic epithelium to stratified squamous non-keratinized and later to keratinized epithelium, exists a junctional zone in which coverage epithelium has features of both simple prismatic epithelium as well as different types of stratified metaplastic epithelium. The majority of carcinomas of respective region correspond immunohistochemically to the existing epithelium in the zone, however may vary in expression intensity and localization of various cytokeratins.

Key words: anorectal region, junctional epithelium, carcinoma, immunohistochemistry

Резюме: Изучение гистологических и иммуногистологических особенностей покровного эпителия и карцином аноректальной области показало, что в области перехода однослойного призматического эпителия в многослойный плоский неороговевающий, а дальше в ороговевающий существует стыковая зона, в которой покровный эпителий имеет признаки как однослойного призматического, так и разных типов метапластического многослойного эпителия. В большинстве своем карциномы этой зоны по иммуногистохимическим признакам соответствуют эпителию, присутствующему в стыковой зоне, однако могут отличаться по выраженности экспрессии и локализации разных цитокератинов.

Ключевые слова: аноректальная область, стыковой эпителий, карцинома, иммуногистохимия

Введение

В ряде полых и трубчатых органов однослойный и многослойный плоский покровные эпителии стыкуются друг с другом, и в этих участках

формируется своеобразный эпителий, названный нами «стыковым» [1]. Термин «переходный» эпителий, используемый целым рядом авторов [2, 3], по нашему мнению, не совсем удачен, так как он

применяется также для обозначения других типов эпителия разных органов, в том числе уротелиального эпителия. В то же время морфоиммуногистохимические особенности и гистогенез стыкового эпителия, а также карцином этой локализации изучен недостаточно [4, 5, 6].

Нами были исследованы гистологические и иммуногистохимические особенности покровного эпителия и карцином стыковой зоны аноректальной области.

Материал и методы.

Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое изучение нормального эпителия стыковой зоны аноректального отдела в 20 случаях. Исследование проводилось на постоперационном материале у больных, которым была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки по поводу рака (опухоль располагалась на несколько сантиметров выше стыковой зоны), а также на трупном материале.

У 45 больных были изучены гистологические особенности карцином стыковой зоны аноректальной области, из которых 20 случаев были исследованы иммуногистохимически. Изучение проводили на постоперационном и биопсийном материале.

Вырезанные фрагменты постоперационного материала и биоптаты фиксировались в 10% формалине и заливались в парафин. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также ализариновым синим. Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием антител к цитокератинам 17 (Clone E3, IR620 RTU FLEX), 18 (Clone DC10, IR618 RTU FLEX), 19 (Clone RCK108, IR615RTU FLEX), 20 (Clone Ks 20.8), панцитокератину clone AE1/AE3 (который взаимодействует с цитокератинами №2,4,5,6,8,9,10,14,15,16,19)

Результаты исследования

Согласно нашим исследованиям, в аноректальной области между покровным однослойным призматическим эпителием колоректального типа и многослойным плоским неороговевающим эпителием, переходящим в многослойный плоский ороговевающий эпителий, существует своеобразная зона, названная нами стыковой. Данная зона представлена разными типами покровного эпителия: многослойным призматическим, многослойным кубическим, местами однослойным призматическим. При этом многослойный призматический эпителий можно обнаружить не во всех случаях. Переход однослойного призматического эпителия тазовой зоны в многослойный

кубический происходит постепенно, а многослойного кубического в многослойный плоский резко.

В стыковой зоне с разными типами многослойного эпителия могут встречаться очаги однослойного призматического эпителия колоректального типа. Среди однослойного призматического эпителия обнаруживаются очаги многослойного эпителия.

Таким образом, эпителий стыковой зоны неоднороден по форме и строению. Выявленные разные типы многослойного эпителия в стыковой зоне позволяют с большей вероятностью относить их к метапластическому эпителию разной степени зрелости.

Метапластический процесс происходит стадийно. Он начинается с появления преимущественно в базальных участках групп клеток, расположенных многослойно. На начальных этапах на поверхности этого эпителия сохраняются призматические клетки колоректального типа, в дальнейшем появляется кубический эпителий. Постепенно многослойно расположенные клетки замещают весь эпителиальный пласт, так происходит формирование многослойного кубического эпителия. Разнородность эпителия наблюдается горизонтально на протяжении слизистой кишки (в виде мозаики), так и вертикально, в толще слоев эпителия слизистой.

Иммуногистохимически выявлены следующие особенности эпителия разных зон анальной области. Во всех типах эпителия был выявлен панцитокератин (clone AE1/AE3).

Цитокератин 20 не определялся в многослойном плоском ороговевающем и неороговевающем эпителиях. В стыковой зоне окрасился призматический эпителий и не окрасился многослойный метапластический эпителий. В однослойном призматическом эпителии окрашивался призматический эпителий, а также эпителий крипт.

Экспрессия цитокератинов показала некоторые топографические особенности. В реакциях к цитокератину 20 обнаружилось преимущественное окрашивание клеток поверхностных отделов крипт, в то время как глубокие слои крипт имели слабое окрашивание, или оно практически отсутствовало.

Цитокератин 19 в многослойном плоском ороговевающем эпителии прямой кишки не определялся. В многослойном плоском неороговевающем эпителии в отдельных участках окрашивались только базальные клетки. Можно было наблюдать четкую границу между многослойным плоским ороговевающим и неороговевающим эпителиями. В стыковом эпителии экспрессия ци-

токератина 19 обнаружена как в призматическом эпителии, так и в участках многослойного метапластического эпителия. В однослойном призматическом эпителии окрасились все типы клеток. Экспрессия цитокератина 19 наблюдалась в эпителии вне зависимости от зоны его расположения в криптах, хотя реакция в поверхностных участках крипт была более выраженной.

Цитокератин 18 не обнаруживался в клетках многослойного плоского ороговевающего и неороговевающего эпителиев. В стыковой зоне выявлялся в призматических клетках крипт. В однослойном призматическом эпителии отмечена положительная экспрессия на цитокератин 18 во всех клетках.

Цитокератин 17 был слабо выражен в отдельных базальных клетках многослойного плоского эпителия и стыкового эпителия, а также в глубоких участках крипт.

Постепенность перехода эпителия стыковой зоны заключается в появлении в однослойном призматическом покровном эпителии и в эпителии крипт участков многослойно расположенных клеток, обладающих теми же иммуногистохимическими характеристиками, что и многослойный эпителий стыковых зон, в результате чего стыковая зона способна к расширению в сторону однослойного призматического эпителия колоректального типа.

Выявленные нами гистологические и иммуногистохимические особенности эпителия стыковой зоны аноректальной области способствуют более детальному изучению гистогенеза, возникающих здесь карцином.

Исследованный материал был получен от 45 больных, из которых было 14 женщин и 31 мужчин. Средний возраст пациентов с карциномой аноректальной зоны составил 59,6 лет. В изученной группе, мужчины заболели чаще чем женщины, однако статистически достоверной разницы в возрастном диапазоне между мужчинами и женщинами отмечено не было: средний возраст мужчин – 61,1 год, женщин – 58,9 лет.

Морфологически были выявлены плоскоклеточные карциномы-16 и аденокарциномы – 29, с преобладанием умеренной степени дифференцировки. Из них были отобраны 6 случаев плоскоклеточного рака и 14 – аденокарцином для проведения иммуногистохимического анализа.

Согласно проведенным исследованиям были обнаружены иммуногистохимические различия в разных типах карцином, развивающихся в стыковой зоне анального отдела прямой кишки.

В плоскоклеточном неороговевающем раке

цитокератин AE1/AE3 экспрессировался в большинстве опухолевых клеток, что подтверждает их эпителиальную природу.

Цитокератин 17 выявлялся лишь в части раковых клеток.

Цитокератин 18 отсутствовал в опухолевых клетках.

Экспрессия цитокератина 19 была обнаружена в большинстве раковых клеток.

Цитокератин 20 не был выявлен в опухолевых клетках.

В аденокарциномах экспрессия цитокератина клон AE1/AE3 была обнаружена во всех опухолевых клетках.

Цитокератин 17 полностью отсутствовал во всех раковых клетках.

Экспрессия цитокератина 18 выявлялась в большинстве опухолевых клеток, наиболее интенсивно окрашивались менее дифференцированные участки опухоли.

Цитокератин 19 выявлялся в раковых клетках неравномерно, преимущественно в апикальных участках железистых структур.

Цитокератин 20 выявлялся во всех случаях аденокарцином, однако распределение и его интенсивность отличалась в различных опухолях. Так, в муцинозной аденокарциноме и ряде других аденокарцином, экспрессия цитокератина 20 была ярко выражена во всех клетках. В других аденокарциномах экспрессия этого цитокератина была неоднородна и преимущественно выявлялась в апикальных участках железистых структур.

Проведенное иммуногистохимическое изучение плоскоклеточных раков и аденокарцином стыковой зоны аноректальной области показало отличия между ними в некоторых иммуногистохимических маркерах. Так, цитокератин 18 не выявлялся в плоскоклеточных раках. В то же время он определялся во всех случаях аденокарцином. Данный признак может служить критерием для определения гистологической формы в сложных случаях дифференциальной диагностики, особенно в низкодифференцированных опухолях. Также в плоскоклеточных карциномах отсутствовал цитокератин 20, однако он определялся в большинстве аденокарцином. Следует отметить различие его экспрессии в разных типах аденокарцином. Так в муцинозной аденокарциноме наблюдалась выраженная экспрессия цитокератина 20 в большинстве опухолевых клеток. В то же время в ряде обычных аденокарцином присутствие его было неоднородным, преимущественно в апикальных участках железистых структур. Наименее выраженная экспрессия этого цитокератина наблюда-

лась в низкодифференцированных участках опухоли.

Заклучение

Проведенные исследования показали, что стыковой эпителий является самостоятельным третьим видом эпителия между взаимодействующими классическими – многослойным плоским и однослойным призматическим эпителиями. Стыковой эпителий имеет характерные структурные особенности: нижняя часть пласта состоит из варьирующего числа многослойно расположенных клеток, верхняя зона представлена кубическим эпителием, местами муцинсодержащими клетками, а также клетками типа призматического эпителия. В стыковой зоне в ряде случаев наряду с разными типами многослойного эпителия могут встречаться участки однослойного призматического эпителия.

Проведенное иммуноморфологическое исследование с использованием антител к панцитокератину AE1/AE3, цитокератинам 17, 18, 19, 20 показало, что разные типы эпителия аноректальной области: многослойный плоский эпителий ороговевающий и неороговевающий, однослойный призматический эпителий и эпителий стыковой зоны отличаются не только гистологическими признаками, но и выраженностью экспрессии разных цитокератинов. При этом разные цитокератины обнаруживаются в различных зонах исследованных эпителий. В эпителии стыковой зоны присутствуют иммуногистохимические признаки как многослойного плоского, так и однослойного призматического эпителия.

В большинстве своем исследованные карциномы по иммуногистохимическим признакам соответствовали эпителию, присутствующему в стыковой зоне, однако отличались между собой

по выраженности экспрессии и расположению разных цитокератинов.

Иммуногистохимическое изучение раков аноректальной зоны позволяет наиболее точно определить гистогенез и структуру карцином, способствует уточнению прогноза, а также выбору метода и тактики лечения раков этой области.

Библиография

1. Черный АП, Яковлева И.А., Богданская Н.И., Яковлева Н.И. Концепция о стыковых эпителиальных зонах. Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Simpozion Național dedicat memoriei prof. I.V.Bohman. Știința 2008, p.42-43
2. Daniel Leonard, M.D., David Beddy, M.D., and Eric J. Dozois, M.D. Neoplasms of Anal Canal and Perianal Skin. Clin Colon Rectal Surg. 2011 Mar; 24(1): 54–63.
3. Mcnair AJ1, Guasch G. Epithelial transition zones: merging microenvironments, niches, and cellular transformation. Eur J Dermatol. 2011 May; 21 Suppl 2:21-8.
4. Eric J Yang, Matthew C Quick, Suchanan Hanamornroongruang, Keith Lai, Leona A Doyle, Frank D McKeon, Wa Xian, Christopher P Crum and Michael Herfs. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. Modern Pathology (2015) 28, 994–1000; doi:10.1038/modpathol.2015.54; published online 15 May 2015
5. Gurzu S1, Jung I, Bara T, Bara T Jr, Serester O. Immunohistochemical and molecular features of primary clear cell-adenocarcinoma of the rectum, as predictive factors for individualized therapy. Rom J Morphol Embryol. 2014 ;55(2 Suppl):629-33.
6. Imai Y1, Yamagishi H, Fukuda K, Okamura T, Ono Y, Ban S, Inoue T, Ueda Y. Expression of cytokeratin 20 indicates invasive histological phenotype in poorly differentiated colorectal adenocarcinoma. Anticancer Res. 2014 Jan;34(1):159-67.

CANCERUL MAMAR ASOCIAT CU DIABET ZAHARAT TIP 2. CARACTERISTICI IMUNO-GENETICE ȘI CLINICO-MORFOLOGICE.

Diana TCACIUC- d.ș.m., cercetător științific
Larisa SOFRONI- d. h.ș.m., confer. cercetător
Laboratorul științific "Tumorile organelor reproductive"
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat: Cancerul glandei mamare (CGM) și diabetul zaharat tip 2 (DZ) sunt patologii predominante în structura morbidității oncologice și endocrine, ale căror incidență este în creștere la nivel global, cu impact sociomedical considerabil. S-a realizat un studiu complex cu determinarea modificărilor imuno-genetice și a particularităților clinico-morfologice ale pacienților cu CGM și DZ tip 2. S-a studiat corelația între prezența mutației majore a genei BRCA1 și influența determinismului imuno-genetic asupra formelor clinico-morfologice și tipurilor imuno-histochemice ale tumorilor maligne la pacientele cu CGM și DZ.

Cuvinte-cheie Cancer mamar, diabet zaharat tip 2

Summary : Breast cancer associated with diabetes mellitus type 2. Immun, genetic, clinical and morphological characteristics.

Breast Cancer (BC) and Diabetes Mellitus Type 2 (DM) are predominant pathologies in the oncological and endocrine morbidity structure, whose incidence is increasing globally, with considerable sociomedical impact. An extensive study was conducted to determine the immunogenetic changes and the clinical and morphological peculiarities of BC and DM type 2 patients. The correlation between the presence of the major mutation of the BRCA1 gene and the influence of immunogenic determinism on clinical and morphological forms and immune types -histochemical malignancies in patients with CGM and DZ.

Key words Breast Cancer, type 2 diabetes

Абстракт: Рак молочной железы при ассоциированном сахарном диабете 2 типа. Иммуногенетические и клиничкоморфологические характеристики.

Рак молочной железы (РМЖ) и диабет типа 2 (СД) являются преобладающими патологиями в структуре онкологической и эндокринной заболеваемости, частота заболеваемости которых возрастает во всем мире со значительным социальным воздействием. Было проведено комплексное исследование с определением иммуногенетических изменений и клиничко-морфологических особенностей пациентов с РМЖ и СД. Рассмотрена корреляция между наличием высокопенетрантной мутации гена BRCA1 и влиянием иммуногенетического детерминизма на клинические, морфологические формы и молекулярные типы злокачественных опухолей у пациентов с РМЖ и СД.

Ключевые слова: Рак молочной железы, сахарный диабет типа 2

Scopul studiului: Determinarea particularităților imuno-genetice și clinico-morfologice la pacientele cu CGM asociat cu DZ.

Material și metode: Au fost investigate 246 paciente cu CGM, dintre care 107 - cu CGM asociat cu DZ tip 2. Au fost studiate particularitățile imunității celulare (CD3, CD4, CD8, CD16), prezența mutației înalt-penetrante 5382insC în gena BRCA1, caracteristicile clinice, particularitățile morfopatologice ale tumorilor și subtipul imunohistochimic al acestora.

Rezultatele obținute:

1. Caracteristicile imuno-genetice ale pacientelor cu cancer mamar asociat cu diabet zaharat tip 2

Stabilirea interdependenței dintre evoluția CGM în asociere cu DZ tip 2 cu modificările sistemului imun prezintă o problemă importantă în patogenia acestor maladii. Este cunoscut faptul, că atât în CGM, cât și în DZ tip 2 sistemul imun se caracterizează printr-o depresie marcantă, care apare pe fundalul scăderii numărului celulelor totale. Analizând datele obținute, se poate de constatat o imunodepresie antitumorală vădită ale pacientelor cu CGM asociat cu DZ tip 2 vs omoloagele nondiabetice: CD16 (14,3±0,72 vs 21,2±0,56) (p<0,01), precum și imu-

nodeficiență generală, notată prin CD4 (27,4±1,8 vs 35,7±0,15) (p<0,01) și CD8 (14,3±0,2 vs 19,3±0,3) (p <0,01) (tabelul 1)

Se poate de constatat, că pacientele cu CGM asociat cu DZ tip 2 prezintă o stare imuno-deficitară, care se caracterizează prin insuficiența lanțului T-limfocitar general și T-limfocitar antitumoral, indusă de perturbările în cantitatea limfocitelor totale CD3, limfocitelor helper-efectoare CD4, limfocitelor supresoare-citotoxice CD8 și limfocitelor CD16.

Actualmente este recunoscut faptul, că mutațiile în genele BRCA1 și BRCA2 care afectează linia germinală sunt responsabile pentru apariția cancerelor ereditare: mamar și ovarian. Frecvența factorului ereditar cu mutații genetice în neoplasmelor mamare este de 8-12%. La pacientele incluse în studiu s-a determinat mutația înalt-penetrantă 5382insC a genei BRCA1.

Analizând rezultatele obținute, am constatat prezența mutației majore 5382insC în gena BRCA 1 la 21,87% paciente cu CGM și DZ tip 2 și de 2 ori mai puțin, doar la 11,36 % paciente fără diabet zaharat (p<0,01) (tabelul 2).

Analiza factorială prin metoda ANOVA cu para-

Tabelul 1.

Caracteristica generală a statusului imun a pacientelor din studiu

Lotul pacientelor	Indicii relativi limfocitari CD (%), M±m				
	CD3	CD4	CD8	CD16	Limf.total
Lotul I (n=107)	47,84±0,07	27,4±0,15	14,3±0,12	14,3±0,27	21,5±0,4
Lotul II(n=139)	48,11±0,04	35,7±0,04	19,3±0,13	21,2±0,56	27,3±0,5
Valoarea p	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,005

Tabelul 2.

Prezența mutației majore 5382insC în gena BRCA1 la pacientele lotului de studiu

Loturile de studiu	Prezența mutației în gena BRCA1 N abs. (%)	Indicii corelării CGM, DZ tip 2 cu mutația 5382insC în gena BRCA1
CGM asociat cu DZ	14(21,87%)	r=0,93
CGM fără DZ tip 2	5 (11,36%)	r=0,34
Total	19 (17,59%)	p<0,005

metrizarea limitată prin σ a prezentat o corelare dependentă pentru mutația în gena BRCA1 5238insC în lotul pacientelor incluse în studiu.

La pacientele cu CGM și DZ tip 2 se denotă un grad înalt de corelare al CGM cu prezența mutației genetice BRCA1 5382insC ($r=0,93$), în comparație cu pacientele cu CGM fără DZ tip 2 – care posedă un grad scăzut de corelare ($r=0,34$), ($p<0,005$).

Dependența factorială obținută, demonstrează că caracteristicile genetice depistate prin mutația înalt-penetrantă 5382insC în gena BRCA1 corelează atât cu cancerul mamar, cât și cu diabetul zaharat tip 2 (figura 1).

Analiză cumulativă a datelor obținute au stabilit că asocierea dintre stigmatele genetice exprimate prin activarea genei BRCA1 la pacientele cu cancer mamar asociat cu diabetul zaharat sunt puternic asociate între ele.

Formele clinice și răspândirea procesului malign la pacientele incluse în studiu.

Formele clinice ale cancerului mamar și răspândirea loco-regională a procesului malign au o importanță deosebită pentru stabilirea diagnosticului și aprecierea tacticii de tratament a pacientelor. Pacien-

tele lotului de studiu au prezentat următoarele forme clinice ale cancerului mamar: forma nodulară (cu prezența unei tumori) a fost depistată la majoritatea pacientelor din ambele loturi -78,5% paciente din lotul I vs 88,49% - paciente din lotul II ($p>0,05$) (tabelul 3). Creșterea multicentrică (două și mai multe tumori) a fost depistată de 2 ori mai frecvent la pacientele care sufereau și de diabet zaharat - 9,35%, față de cele fără DZ- 4,32% ($p<0,01$), (figura 2). Formele difuze (potențial mai agresive) ale cancerului glandei mamare au fost, de asemenea, de 2 ori mai frecvent înregistrate la pacientele în lotul I - 10,28% vs 5,04% - în lotul II ($p<0,01$), (figura 3). Cancer de tip Paget a fost înregistrat în 1,87% cazuri lotul I vs 2,16% - paciente lotul II ($p<0,01$).

În așa fel, putem constata, că formele clinice ale CGM cu un potențial de evoluție mai agresiv (forme cu creștere multicentrică și difuze) s-au depistat mai frecvent la pacientele cu CGM și DZ, față de pacientele fără DZ.

Caracteristica morfopatologică și imunohistochimică a tumorilor maligne la pacientele cu cancer mamar asociat cu diabetul zaharat tip 2.

Examenul morfopatologic furnizează diagnos-

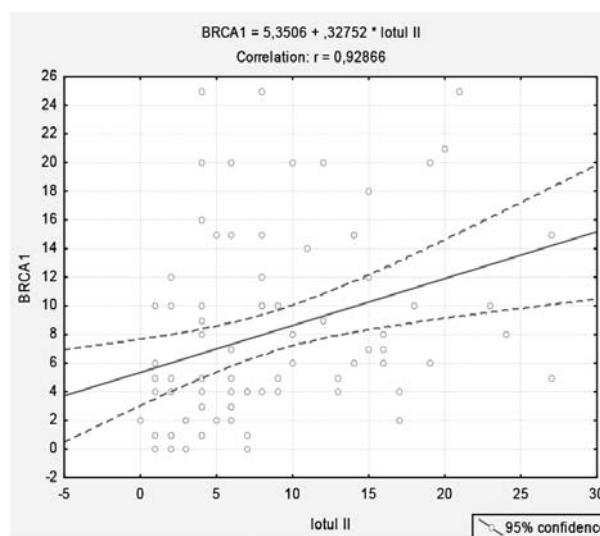
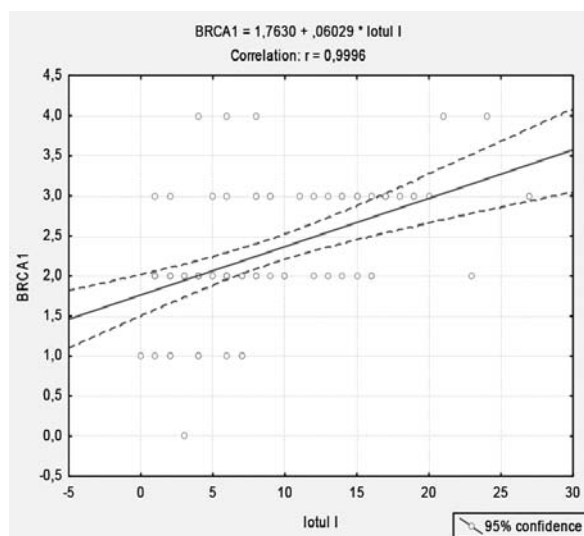


Figura 1 Corelarea grafică a prezenței mutației 5382insC în gena BRCA1 la pacientele cu CGM asociat cu DZ tip 2 (lotului I) vs nondiabetice (lotul II)

Tabelul 3.

Formele clinice ale cancerului mamar la pacientele incluse în studiu

Lotul pacientelor		Forma clinică			
		Nodulară	Difuză	Paget	
Lotul I (n=107) 84(78,5%)		Unicentrică	Multicentrică	11(10,28%)	2(1,87%)
		10(9,35%)			
A	BRCA1 5382insC +	5(35,71%)	5(35,71%)	4(28,57)	0
B	BRCA15382insC -	37(74,0%)	6 (12,0%)	7(14,0%)	0
P _{A-B}		<0,01	<0,01	<0,01	-
Lotul II (n=139)		123 (88,49%)	6 (4,32%)	7 (5,04%)	3 (2,16%)
C	BRCA1 5382insC +	1 (20,0%)	3(60,0%)	1(20,0%)	0
D	BRCA1 5382insC -	30(76,92%)	3 (7,69%)	6 (15,38%)	0
P _{C-D}		<0,01	<0,01	<0,05	-
P _{I-II}		>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
Corelarea cu prezența mutației BRCA1 (r)		r=0,45	r=0,98	r=0,95	r=0,51

ticul de certitudine, care include descrierea tipului morfologic al tumorii, gradul de diferențiere, gradul de patomorfoză, starea țesutului tumoral adiacent, starea ganglionilor limfatici regionali, etc.

Analizând formele morfopatologice ale CGM la pacientele incluse în studiu, am obținut următoarele date: (tab. 4.)

Carcinomul nespecific ductal a fost depistat cu

frecvență înaltă în ambele loturi de studiu: 61 paciente (57%) lotul I vs 110 cazuri (79,13%) - în lotul II, cu preponderență semnificativă la pacientele nondiabetice (p<0,01).

Carcinomul lobular s-a depistat de 2 ori mai frecvent - **în 13 cazuri** (12,14%) la pacientele lotul I vs 7 cazuri (5,03%) – în lotul II (p<0,01) (figura 4, 5).

Formele mixte - asocierea carcinom ductal și lo-



Fig. 2 Forma clinică de creștere multicentrică. Tumor cu destrucție. CGM asociat cu DZ



Fig. 3 Forma clinică edem-inflamatorie. CGM asociat cu DZ tip 2

Tabelul 4.
Caracteristica morfologică a tumorilor corelată
cu prezența mutației BRCA1 5382insC

Lotul de paciente	Forma morfologică			
	Invasiv Ductal NST	Lobular	Ductal+ Lobular	Medular
Lotul I	61 (57,0%)	13 (12,1%)	11 (10,2%)	5 (4,67%)
grupul A	0	6 (42,85%)	4 (28,57%)	0
grupul B	35 (70,0%)	4 (8,0%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)
p_{A-B}	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
Lotul II	110 (79,1%)	7 (5,03%)	6 (4,31%)	4 (2,88%)
grupul C	0	3 (60,0%)	1 (20,0%)	0
grupul D	28 (71,79%)	3 (7,69%)	4 (19,25%)	1 (2,56%)
p_{C-D}	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
p_{I-II}	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05
(r)	0,94	0,97	0,94	0,78
P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05

bular și tubulo-lobular - s-au depistat la fel de 2 ori mai frecvent - în 11 cazuri (10,28%) în lotul I vs 6 cazuri (4,31%) - în lotul II ($p<0,01$).

Formele morfologice rare ale cancerului mamar: carcinomul medular a fost apreciat la 5 pacienți (4,67%) din lotul I și la 4 (2,88%) - din lotul II ($p<0,05$), carcinomul mucinos a fost depistat de 2,5 ori mai frecvent - în 7 cazuri (6,54%) în lotul pacienților cu diabet, față de lotul pacienților nondiabetice - 4 cazuri (2,88%), ($p<0,01$), carcinom tubular și pa-

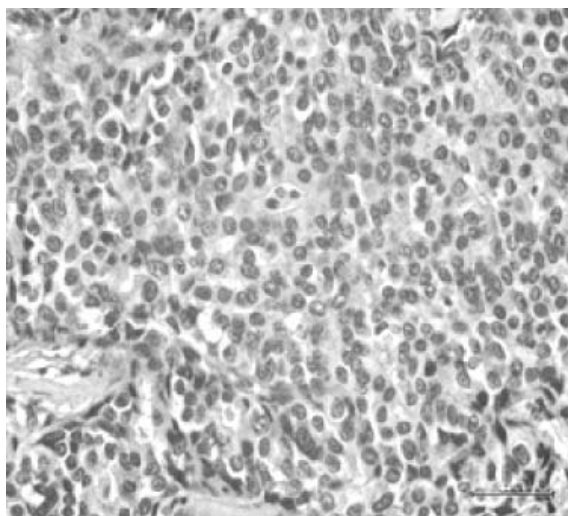


Fig. 4. Carcinom lobular invaziv la pacientă cu CGM și DZ (colorarea H/E, 200 mcr×40)

Tabelul 4.
Caracteristica morfologică a tumorilor corelată
cu prezența mutației BRCA1 5382insC (continuare)

Lotul de paciente	Forma morfologică			
	Mucinos	Tubular	Papilar	Pat.gr. IV
Lotul I	7 (6,54%)	1 (0,93%)	1 (0,9%)	8 (7,47%)
grupul A	2 (14,2%)	0	0	2(14,2%)
grupul B	3(6,0%)	0	0	0
p_{A-B}	<0,05	-	-	<0,01
Lotul II	4 (2,88%)	1(0,72%)	1 (0,72%)	6 (4,31%)
grupul C	0	0	0	1 (20,0%)
grupul D	2 (5,12%)	0	1 (2,56%)	0
p_{C-D}	<0,01	-	>0,05	<0,05
p_{I-II}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
(r)	0,93	0,43	0,47	0,76
P	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05

pilar s-au înregistrat în ambele loturi: 0,93%- în lotul I și 0,72%- în lotul II, fără diferență statistic semnificativă ($p>0,05$). Carcinomul mucinos (cu caracter de agresivitate locală) a fost depistat de 3 ori mai frecvent în lotul A de pacienți 14,28%, față de lotul B - 6,0% cazuri ($p<0,01$), (figura 6, 7).

Formele mixte (ductal-lobulare) s-au depistat de 2,3 ori mai frecvent - în 28,57% în grupul A, față de numai 12,0% - în grupul B ($p<0,01$).

Examenul imunohistochimic relevă tipul mole-

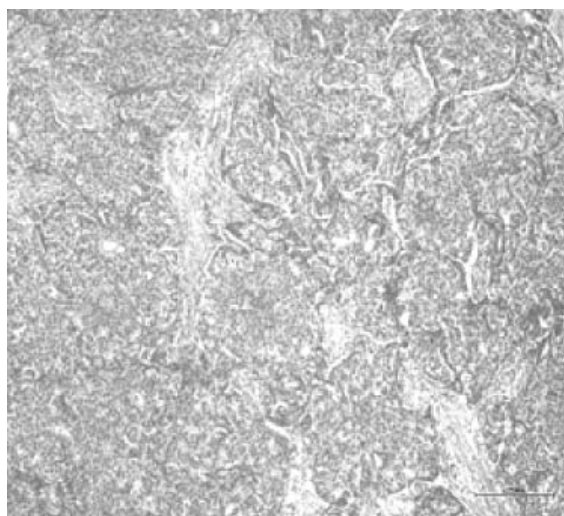


Fig. 5. Carcinom lobular invaziv la pacientă cu CGM și DZ (colorarea H/E, 200 mcr×10)

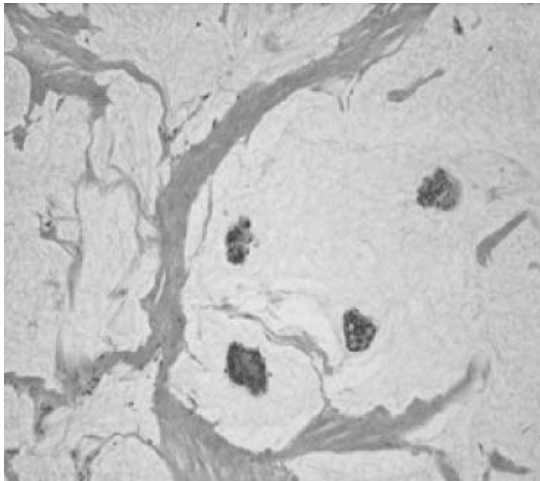


Figura 6. Carcinom mucinos la pacientă cu CGM și DZ tip 2 (colorarea H/E, 200 mcr×10)

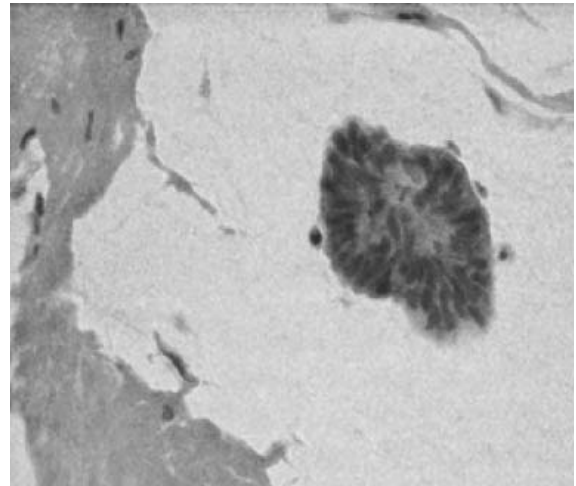


Figura 7. Carcinom mucinos la pacientă cu CGM și DZ tip 2 (colorarea H/E, 200 mcr×40)

cular al cancerului mamar, care reprezintă caracteristicile biologice de importanță ale tumorilor maligne. După cum s-a menționat, diagnosticul histopatologic furnizează o serie de indici morfologici cu valoare prognostică majoră, dar investigația imunohistochimică mai poate evalua factorii cu valoare predictivă asupra tratamentului, precum receptorii de estrogen (RE), receptorii de progesteron (RP) și HER2/neu.

Cu scopul stabilirii particularităților biologice ale tumorilor, procedeu obligatoriu în individualizarea tratamentului, s-au apreciat RE, RP și proteina HER2/neu la pacientele lotului de studiu.

Pentru repartizarea pacientelor conform profilului imunohistochimic am utilizat clasificarea moleculară a cancerului glandei mamare (St. Gallen 2015):

1. RE+/RP+/ HER2/neu - negativ (tip luminal A)
2. RE+/RP+/ HER2/neu +pozitiv (tip luminal B)

3. Subtipul HER2/neu + pozitiv (HER2/neu + pozitiv)

4. Subtipul RE- /RP- / HER2/neu -negativ (triplu negativ)

La pacientele investigate în cadrul studiului am stabilit, că tipul luminal A (RE+/RP+/ HER2/neu - negativ) a fost stabilit la 42,05% paciente cu CGM și DZ în comparație cu 56,83% - la cele nondiabetice.

Tipul luminal B (RE+/RP+/ HER2/neu +pozitiv) a fost depistat la 11,21% cazuri în lotul I, în comparație cu 15,17% - în lotul II. La pacientele cu CGM și DZ a fost stabilit subtipul HER2/neu + pozitiv practic la fiecare a patra pacientă – în 25,23% și, semnificativ, mai rar în lotul pacientelor fără DZ - numai în 16,54% cazuri. În toate loturile de paciente am căpătat diferență semnificativă ($p < 0,05$). Subtipul triplu negativ (RE- /RP- / HER2/neu -negativ) a fost stabil

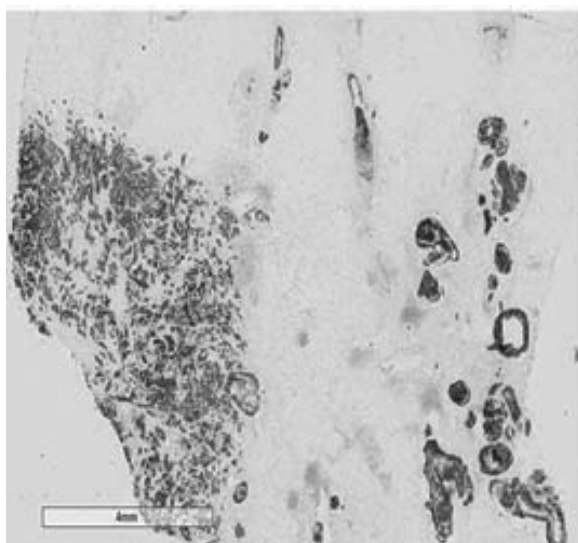


Fig. 8

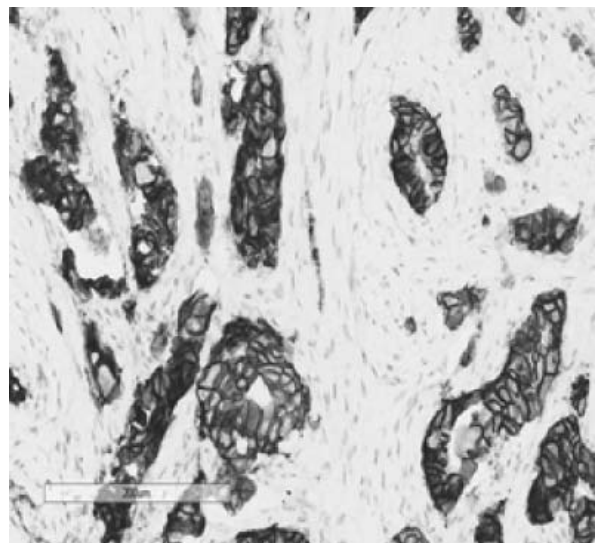


Fig. 9

Expresia markerului imunohistochimic HER2/neu – grad înalt de expresie 3+ la pacientă cu CGM asociat cu DZ tip 2. (X100, X200) DAB;

Tabelul 5.

**Repartizarea pacientelor conform profilului imunohistochimic,
corelată cu prezența mutației BRCA1 5382insC (St. Gallen, 2015)**

Profilul imunohistochimic	Lotul I (n=107)	Lotul II (n=139)	BRCA1 (r)	P
RE+/RP+/ HER2/neu – Tip luminal A	45 (42,05%)	79 (56,83%)	0,82	<0,05
BRCA1 5382insC +	1 (7,14%)	2 (40,0%)	0,89	<0,01
BRCA1 5382insC -	25 (50,0%)	22 (56,41%)	0,51	>0,05
RE+/RP+/ HER2/neu + Tip luminal B	12 (11,21%)	21 (15,1%)	0,85	<0,05
BRCA1 5382insC +	4 (28,57%)	1 (20,0%)	0,49	>0,05
BRCA1 5382insC -	9 (18,0%)	9 (23,07%)	0,79	<0,05
RE-/RP-/ HER2/neu + HER2 pozitiv	27 (25,23%)	23 (16,54%)	0,83	<0,05
BRCA1 5382insC +	5 (35,71%)	1 (20,0%)	0,76	<0,05
BRCA1 5382insC -	8 (16,0%)	4 (10,25%)	0,77	<0,05
RE- /RP-/ HER2/neu – Triplu negativ	23 (21,49%)	16 (11,51%)	0,96	<0,01
BRCA1 5382insC +	4 (28,57%)	1 (20,0%)	0,81	<0,05
BRCA1 5382insC -	8 (16,0%)	4 (10,25%)	0,82	<0,05

în 21,49% paciente cu cancer mamar și diabet zaharat și de 2 ori mai puțin – numai la 11,51% - la pacientele nondiabetice ($p < 0,01$), (figura 8, 9).

Dacă concluzionăm cele relatate mai sus, putem constata predominarea formelor imunohistochimice cu un grad de agresiune sporit la pacientele cu cancer mamar și diabet zaharat asociat (*HER2/neu + pozitiv* cu expresia negativă al RE și RP și *RE- /RP-/Her2-triplu negativ*), față de pacientele fără diabet zaharat, care au prezentat subtipurile moleculare cu un potențial mai puțin agresiv (*RE+/RP+/Her2*).

Analiza corelațională dintre profilul imunohistochimic cu prezența mutației în gena BRCA1 denotă o corelație semnificativă cu indicii de corelare $r = 0,79 - 0,82$ la pacientele ambelor loturi ($p < 0,01$), (tabelul 5).

Concluzii: Cancerul mamar asociat cu diabetul zaharat tip 2 evoluează pe un teren imun precar, are o susceptibilitate genetică înaltă și prezintă forme clinico-morfologice și imunogenetice mai agresive, ce conditionează o tactică personalizată de tratament.

Bibliografia

1. Biroul Național de Statistică, Ocrotirea sănătății, Morbiditatea populației la 100 000 locuitori pe Raioane/Regiuni, Clase de boli, Ani și Indicatori, actualizat în decembrie 2016
2. Sofroni Larisa, Stratan Valentina, Tcaciuc Diana. Statusul hormonal al pacientelor cu tumori maligne primar-multiple ale organelor hormonal dependente. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale nr.3(48)/2015. P.173-178
3. Tcaciuc D., Sofroni L Diabetul zaharat la pacientele cu cancer mamar: particularități de conduită și tratament. Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Chișinău, 2008, p. 197-200
4. Tcaciuc Diana, Anuța Eugen Particularitățile clinico-morfopatologice ale pacientelor cu cancer mamar și diabet zaharat tip 2 In: Info-med. Nr. 28(2), 2016. p. 108-117. ISSN 1810-3936
5. American Diabetic Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus Diabetes Care 35 Suppl 1 2015 S64–S71.
6. Antoniou A ș. a. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations de-

tected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2013; p. 72

7. ASCO/CAP HER2 Test Guideline Recommendations Summary of Guideline Recommendations 2007/2013

8. Attner B ș. a. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden. *2012 Cancer Causes & Control* p. 769–777

9. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor P. 2011 Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer Research* p. 152–155

10. Bao PP et al. Association of Type 2 Diabetes Genetic Variants with Breast Cancer Survival among Chinese Women. *PloS one.*2015;10:0117419.

11. Baron JA, et.el., 2011 Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*

12. Barone BB et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*2012;300:2754-64. *CrossRefMedlineWeb of Science*

13. Bartella V.et al., “New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer,” *Cellular Signalling*, 2012 vol. 24, no. 8, pp. 1515–1521, *Cancer trends progress report. Breast cancer screening.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, National Institutes of Health; 2016

14. Carmichael AR, Bates T Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast cancer* 2012, p. 85–92.

15. Carstensen B, Witte DR, Friis S Cancer occurrence in Danish diabetic patients: duration and insulin effects. *Diabetologia* 2012, p 948–958

16. Chan BT-Y & Lee AV 2013 Insulin receptor substrates (IRSs) and breast tumorigenesis. *Journal of Mammary Gland Biology & Neoplasia* 13 415–422

17. Chen H. et al., “Risks of breast and endometrial cancer in women with diabetes: a population-based cohort study” 2013,vol. 8, no. 6, Article ID e67420,.

18. Chen J.-Y et al. “The impact of type 2 diabetes

mellitus on mortality in hospitalized female cancer patients in Taiwan,” *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2013, p. 134-139

19. Chen WW et al. The impact of diabetes mellitus on prognosis of early breast cancer in Asia. *Oncologist* 2012; p. 485–491

20. Gu Y et al. “Cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes treated with human insulin: a cohort study in Shanghai,” 2013 vol. 8, no. 1, Article ID e53411

21. Guariguata L et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; p.137–149.

22. Guillausseau PJ et al. 2012 Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 34 (Suppl 2) S43–S48.

23. Gunter MJ et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2013 p. 48–60.

24. Handelsman Y et al., “Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement,” *Endocrine Practice*, 2013. vol. 19, no. 4, p. 675–693,

25. Hardefeldt P. J., S. Edirimanne, and G. D. Eslick, “Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis.” *Endocr. Relat. Cancer*, 2012.vol. 19, no. 6, pp. 793–803

26. IDF Diabetes Atlas 2016. 7th ed. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. Available from www.diabetesatlas.org. Accessed 20 noiembrie 2016

27. Inoue M et al Diabetes mellitus and the risk of cancer. *Archives of Internal Medicine* 2014 p.1871–1877

28. Jia XQ et al. Indispensability of Chemotherapy in Estrogen Receptor-Negative Early Breast Cancer in Elderly Women with Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol The.* 2015;p. 248–54

29. Jiralerspong S et al. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Ann Oncol* 2013;24:2506–14.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE PACIENTELOR CU CANCER ENDOMETRIAL STADIILE I-III - CU RISC INTERMEDIAR ȘI CRESCUT.

Tripac Irina*, d.m., **Sofroni Dumitru***, d.h.ș.m., profesor, **Ancuța Eugen****,
Guțu Lilian*, d.m., **Ciobanu Veronica***, d.m., **Balan Roman***, d.m., **Rosca Serghei***, d.m.,
Eșanu Nicolae*, **Goroșenco Eugeniu***
Institutul Oncologic, Republica Moldova*
Spitalul Cuza Vodă, Iași, Romania**
Tel. +37369178909 Email: i_iacovlev@yahoo.com

Rezumat: Particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc intermediar și crescut.

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă. În studiul clinic se preconizează de stabili particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Cuvintele cheie: cancerul endometrial, familiile cu risc oncologic sporit, tratament complex, tumorile maligne la femei.

Резюме: Клинические и параклинические особенности пациентов с высоким и повышенным раком эндометрия.

Клинический аспект проблемы заключается в реальных возможностях клинического и параклинического мониторинга комбинированного лечения рака эндометрия путем применения методов, включая хирургическое лечение, одновременную химиолучевую терапию и адъювантную химиотерапию. Ожидается, что клиническое исследование установит клинические и параклинические особенности пациентов с высоким и повышенным раком эндометрия. Ключевые слова: рак эндометрия, комплексное лечение, злокачественные опухоли у женщин.

Summary: clinical and para-clinical particularities of patients with high and intermediate risk of endometrial cancer.

The clinical aspect of the problem lies in the real possibilities of clinically and paraclinically highlighting and monitoring of the combined treatment of endometrial cancer by applying methods including surgical treatment, concurrent chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. The clinical trial is expected to establish the clinical and paraclinical particularities of patients with high and elevated endometrial cancer.

Keywords: endometrial cancer, complex treatment, malignant tumors in women.

Introducere:

În ultimul timp, se atestă tendința creșterii ferme a morbidității de formațiuni maligne și a mortalității cauzate de acestea. Anual se înregistrează până la 10 mln. de cazuri noi de maladii oncologice și peste 16,2 mln. de oameni mor de cancer [1,2].

Problema fundamentală în tratamentul cancerului constă în adresarea tardivă a pacientului la medic și ca urmare, depistarea stadiilor avansate ale procesului, în momentul când tratament radical a cancerului este deja imposibil. La momentul actual, practic la 70% din pacienți, cancerul organelor genitale feminine este inițial depistat la stadiile III-IV, când tratamentul este deja neefectiv [3].

Este important să menționăm, că doar 10% din tumorile maligne sunt provocate în mod nemișlocit de factorii ambientali, în timp ce un rol important în dezvoltarea cancerului îl joacă factorul genetic [6].

Cancerul endometrial este, la nivel mondial, a șa-

sea malignitate în rândul femeilor, cu o incidență estimată de aproximativ 288 000 de cazuri noi în 2008. În țările dezvoltate, cancerul endometrial este a patra cauză de deces la sexul feminin. Anual, se înregistrează aproximativ 7400 de cazuri noi în Marea Britanie și 88 068 în Uniunea Europeană [1]. Peste 90% din cazuri apar la femei cu vârsta peste 50 de ani, vârsta mediană de debut pentru acest tip de cancer fiind de 63 de ani. În Marea Britanie, incidența la femeile înaintate în vârstă (între 60 și 79 de ani) a crescut cu >40% între 1993 și 2007; același fenomen s-a observat în majoritatea țărilor europene [2,3,4].

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă.

Pentru prima dată în Republica Moldova se pre-

conizează de a compara rezultatele tratamentului radioterapeutic cu radioterapia asociată cu chimioterapie concomitentă sau secvențială administrată pacientelor cu cancer endometrial, iar pe baza studiului prezent se va efectua încă un pas spre rezolvarea multitudinii întrebărilor ridicate de cancerul endometrial local-avansat. În studiul clinic se preconizează a stabili particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Materiale și metode: În acest studiu prospectiv sunt incluse datele clinice și paraclinice acumulate de la 176 de paciente cu cancer endometrial (CE). Pacientele au fost examinate și tratate în secția ginecologie, mamologie, radio-ginecologie a IMSP IO din Republica Moldova în perioada anilor 2015-2017, vârstă cărora varia între 40-79 de ani.

În primul rând, au fost înregistrate pacientele oncologice. Pentru înregistrarea informației clinice a fost elaborată o fișă de înregistrare specială, care include: datele de identitate, caracteristicile clinice și paraclinice. Toate aceste 176 de paciente au fost tratate în secția ginecologie și în alte secții ale IMSP IO din Moldova.

În conformitate cu criteriile stabilite au fost formate 2 grupe de studiu și o grupă de control de paciente cu cancer endometrial I-III st. cu risc intermediar și crescut:

Grupul 1. Paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexe bilaterale, urmat de o cură chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², urmat de tratamentul radioterapeutic combinat concurent cu 2 cure chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², cu interval de 21 zile, urmat de o cură cu Cisplatină 50 mg/m² (în total 4 cure cu interval de 3 săptămâni).

Grupul 2. Paciente cu CE neoperabil ce vor urma tratamentul radioterapeutic combinat și chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m² (4 cure cu interval de 3 săptămâni).

Grupul 3. Control 100 de paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexe bilaterale și tratamentul radioterapeutic combinat. Confirmarea diagnosticului s-a făcut în baza extraselor din fișele medicale ale rudelor, care s-au tratat în IO. Studiul cancerului reprezintă un proces continuu și sistematic de colectare a datelor cu privire la apariția și caracteristicile neoplasmelor.

Descrierea investigațiilor clinico-instrumentale folosite în lucrare:

1. Pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului, inclusiv pentru determinarea extinderii procesului tumoral, s-au folosit metodele: clinice, instrumentale, citologice, morfopatologice.

2. Metode de procesare statistică.

Metoda de examinare clinică a variat în funcție de localizarea procesului: în glandele mamare, endometru, ovare și segmentul drept al colonului. Examenul clinic a inclus inspecția, care a constituit primul pas în examenul clinic: palparea glandelor mamare și a nodulilor limfatici periferici, examenul vaginal al organelor genitale pelviene și al organelor genitale externe, tușeul rectal.

Metodele instrumentale, în funcție de localizarea tumorilor, au inclus următoarele investigații:

Examenul ecografic al organelor genitale interne s-a efectuat în regim de timp real cu ultrasonograful de tip SAL-77A, produs de firma „Toshiba” (Japonia), dotat cu un set de transductori sectoriali și liniari cu frecvență de la 3,5 până la 7,5 MHz. Investigațiile s-au realizat în Departamentul USG Organelor Interne al IMSP IO. În prezentul studiu s-a realizat ultrasonografia glandelor mamare, precum și ultrasonografia transvaginală și transabdominală a organelor pelviene interne.

Chiuretajul diagnostic al cavității uterine s-a efectuat în funcție de rezultatele examenului ultrasonografic (grosimea M-eco) și la rudele pacientelor, care prezentau acuze de metroragie.

Pentru investigația citologică s-au prelevat frotiuri de pe colul uterin, din canalul cervical, din cavitatea uterină. Investigațiile citologice pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat în laboratorul citologic al IMSP IO. Fixarea preparatelor s-a efectuat prin metoda Leishman, iar colorația – după Romanowski.

Caracterul morfopatologic al tumorii a fost studiat în Laboratorul Științific Morfopatologie al IMSP IO. Formele morfopatologice ale tumorilor maligne la pacientele investigate au fost identificate în conformitate cu clasificarea histologică a OMS (1984), ediția a II-a.

Fixarea preparatelor prin metoda standard și colorația lor s-a efectuat în majoritatea cazurilor cu hematoxilina – eozină, iar în unele cazuri – în adenocarcinom înalt diferențiat mucinos suplimentar - cu muciracmin și albastru de alcian după Stidmen, Carmin Best.

Metodele procesării statistice.

Analiza statistică a materialului s-a realizat prin gruparea și sistematizarea datelor primare, calcularea mediei aritmetice și a erorii standard a valorii medii. În aceste operații s-a utilizat componenta „Excel” din suita Microsoft Office.

Orice test diagnostic poate confirma sau infirma prezența unei sau altei maladii, de aceea, pentru a verifica veridicitatea răspunsului, rezultatele testului au fost comparate cu rezultatele unui alt test cu o semnificație diagnostică mult mai superioară, cu așa-zi-

sul „Standard de aur” (în prezenta lucrare - cu examenul histopatologic postoperatoriu). În comparație cu „standardul de aur” testul ne oferă 4 variante de răspuns: veridic pozitiv (VP), fals pozitiv (FP), fals negativ (FN) și veridic negativ (VN).

La acest nivel se mai completează formularele de raportare pentru tumorile diagnosticate sau tratate în secția respectivă.

Datele înregistrate pentru fiecare pacient includ:

1. secția în care s-a tratat pacientul
2. datele despre pacient
 - a. nume/prenume
 - b. codul numeric personal
 - c. data nașterii
 - d. sex
 - e. domiciliul (localitate) stabil/flotant
3. caracteristicile tumorii
 - a. data diagnosticului
 - b. temei pentru înregistrare (metoda cea mai specifică prin care s-a confirmat diagnosticul de cancer)
 - c. topografia tumorii (localizarea tumorii)
 - d. morfologia tumorii (rezultatul anatomopatologic)
 - e. lateralitatea tumorii (pentru organele perechi)
 - f. stadiul tumorii
 - g. tratamentele aplicate și data inițierii tratamentului.

Rezultate:

În prealabil, în studiul clinic la etapă inițială s-a preconizat de a stabili particularitățile clinice și paraclinice la pacientele cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut cu realizarea următoarelor sarcini:

1. Stabilirea criteriilor clinico-morfologice de includere a pacientelor în grupul de studiu.
2. Formarea grupurilor de studiu în conformitatea cu criteriile stabilite.
3. Definitivarea protocolului de tratament al cancerului endometrial st. I-III cu risc intermediar și crescut.
4. Crearea algoritmului de tratament al cancerului endometrial st. I-III cu risc intermediar și crescut.

În conformitate cu datele obținute, a fost elaborată strategia de creare a registrului familiilor cu anamneza ereditară agravată, care presupune nu numai crearea unei baze de date, dar și folosirea operativă a acestor date în cadrul monitorizării persoanelor cu risc sporit de cancer ereditar și familial.

În rezultatul cercetărilor efectuate a fost definitivat chestionarul pacientelor cu cancer endometrial st. I-III cu risc intermediar și crescut, și creat algoritmul de tratament al cancerului endometrial st. I-III cu risc intermediar și crescut.

În rezultatul cercetărilor efectuate după criteriile stabilite de includere a pacientelor în studiul clinic

(criteriilor clinico-morfologice: subtipul histologic, aspectul histologic de gradul 3, invazia miometrului $\geq 50\%$) au fost incluși la această sub-etapă 21 paciente.

În conformitate cu criteriile stabilite au fost formate 2 grupe de studiu și o grupă de control de paciente cu cancer endometrial st. I-III cu risc intermediar și crescut:

Grupul 1. Paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral, urmat de o cură chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², urmat de tratamentul radioterapic combinat concurent cu 2 cure chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m², cu interval de 21 zile, urmat de o cură cu Cisplatină 50 mg/m² (în total 4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 2. Paciente cu CE neoperabil ce vor urma tratamentul radioterapic combinat și chimioterapie cu Cisplatină 50 mg/m² (4 cure cu interval de 3 săptămâni)

Grupul 3. Control. 100 de paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral și tratamentul radioterapic combinat.

Datele din literatura de specialitate atestă, că funcția reproductivă joacă un rol important în geneză cancerului, în general, și al cancerului endometrial, în particular.

În acest context, studiul particularităților funcției reproductive la pacientele cu cancer al organelor reproductive feminine prezintă interes în privința vârstei menarhei și a caracterului ciclului menstrual. S-a constatat, că un ciclu menstrual neregulat, îndelungat, dureros mărește riscul apariției proceselor maligne.

Manifestările caracterului neregulat al ciclului menstrual și comparația frecvenței acestor manifestări la rudele de gradul I în raport cu grupul de risc sunt prezentate în tabelul 1.

Conform datelor privitor statutului social s-a constatat că 27 femei (54,7 \pm 4,4%) sunt pensionare, iar din cele 105 femei apte de lucru 75 (32,3 \pm 4,4%) nu erau angajate în câmpul muncii; 97 femei (41,8 \pm 5,0%; $p < 0,001$) paciente proveneau din mediul urban, iar 135 femei (58,2 \pm 4,2%; $p < 0,001$) – din mediul rural. În așa mod, s-a constatat o incidență mai mare a patologiei la femeile ce provin din spațiul rural comparativ cu cel urban.

Începutul vieții sexuale la o vârstă sub 18 ani a fost înregistrat la 152 femei, ceea ce constituie 65,5 \pm 3,9%; $p < 0,001$ din numărul total de cazuri; un debut sexual peste 30 sau absența vieții sexuale s-a depistat la 18 paciente (7,7 \pm 6,4%).

Durata menstruațiilor a fost normală în 91,8 \pm 1,9%, iar în 8,2 \pm 6,3% s-au înregistrat menstruații de o du-

Tabelul 1.

Caracterul ciclului menstrual la pacientele cu CE conform stadiilor.

Stadia	I T1bN _x M ₀ (n ₁ =6)	II T2N _x M ₀ (n ₂ =2)	III T3N _x M (n ₃ =0)
	Abs.	Abs.	Abs.
Ciclul regulat	-	-	-
Ciclul neregulat	3	2	-
Polimenoree	2	1	-
Hipermenoree	1	1	-
Proiomenoree	-	-	-

Tabelul 2.

Caracteristica la pacientele cu CE conform stadiilor

Caracteristici	Grupul 1 (n ₁ =35)	Grupul 2 (n ₂ =25)	Grupul 3 (n ₃ =16)
Tip histologic			
Adenocarcinom	34(97,1)	24 (97,1)	15 (97,1)
Carcinom clarocelular	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)
Gradul de diferențiere			
G1	0	0	0
G2	31 (88,5)	16 (64)	12 (75)
G3	4 (11,5)	9 (36)	4 (25)
Vârsta, ani			
<30	0	0	0
31-40	0	0	0
41-50	8 (22,8)	17 (30)	23 (18,86)
51-60	10 (28,5)	8 (14,2)	2 (5)
61-70	15(42,8)	9 (16)	1 (4)
>70	2 (5,71)	2 (3,56)	0
Dimensiunile tumorii			
<0,5	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
0,5-1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
1-1,5	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
1,5-2,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
Toata cavitatea	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
Trecerea pe canalul cervical	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltrarea parametrilor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	10 (46,8)	11 (47)	6 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	12 (51,2)	8 (50,87)
Statutul ganglionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	0	0	0
Negativi	2 (10,5)	1(2,9)	1 (2,9)
Neapreciați	23 (89,5)	24 (97,1)	15 (97,1)

rată peste 7 zile. Cercetând datele despre intensitatea sângerărilor menstruale, am constatat, că aceasta a fost normală în 92,7±1,8%; în 3,0±6,4% s-a depistat hipomenoree; iar în 4,3±6,4%, p>0,05 s-a atestat hipermenoree. Intervalul intermenstrual de 21-35 zile a fost constatat în 92,7±1,8%; iregulare în 6,5±6,4% și în 2 cazuri s-au atestat un interval de peste 35 zile (0,9±6,7%). Majoritatea pacientelor au prezentat o instalare a postcoitală a metroragiilor în, alcătuind 81,9±3,1%, pe când în 18,0±6,5% acestea au apărut de la sine. De remarcat, că în 94,4±2,4% a fost depistat sindromul algic, acesta fiind absent doar în 5,6±6,4%.

Structura morfopatologică a tumorilor ereditare ale organelor genitale feminine.

Există diferite opinii cu privire la gradul de diferențiere al tumorilor ereditare. Conform unor date din literatură, histologic cancerul ereditar după gradul de diferențiere diferă de cancerul din populația generală. Specialiștii în domeniu remarcă, că în cancerul ereditar al organelor hormonodependente frecvența cancerului mediu și slab diferențiat este mult mai înaltă [201]. Alții au raportat despre cancerul endometrial ereditar, care se caracterizează printr-un grad de diferențiere mai înalt [58]

În prezenta lucrare s-a studiat gradul de diferențiere a cancerului endometrial, diagnosticat la rudele de gradul I, în diferite grupuri de risc oncologic.

La rudele din grupul cu risc sporit de cancer ereditar au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 20 (51,2±8,00%) și înalt - 13 (33,3±7,55%) cazuri.

În grupul cu risc mediu au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 9

(56,3±12,81%) și redus - 5 (31,3±11,97%) cazuri.

La femeile din grupul cu risc redus au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 11 (55,0±11,41%) și redus - 6 (30,0±10,51%) cazuri (Fig. 1).

Din studiul realizat s-a constatat prezența adenocarcinoamelor de un grad mediu și înalt de diferențiere la rudele din grupul cu risc oncologic sporit.

Așadar, diferențierea de un grad înalt a fost prezentă numai la rudele din grupul cu risc sporit, în celelalte grupuri fiind prezente doar adenocarcinoame moderat și slab diferențiate.

Analizând frecvența gradului de diferențiere a cancerului endometrial, conform criteriului χ^2 în ra-

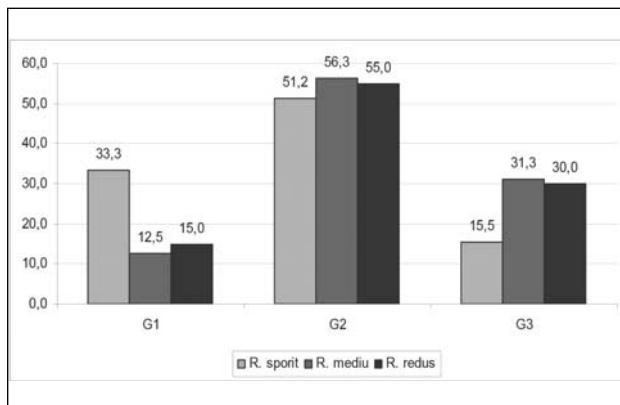


Fig. 1. Frecvența gradului de diferențiere a CE în conformitate cu grupul de risc, %.

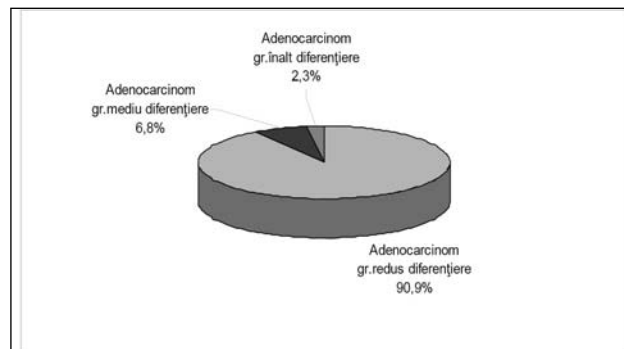


Fig.2. Structura materialului histologic în funcție de gradul de diferențiere al adenocarcinomului la paciențele cu cancer endometrial cu risc crescut și intermediar, %.

port cu nivelul de risc, au fost depistate diferențe statistice concludente între lotul cu risc înalt și lotul cu risc mediu de evoluție a cancerului (Tabelul 3.5).

Au fost studiate particularitățile morfopatologice a cancerului endometrial în diferite grupe de risc.

Metode de investigație: histologic și histochimic au fost examinate 44 preparate de material postoperatoriu (inclusiv 32 – preparate de uter cu anexe, extirpate la paciențe cu cancer ereditar al endometriului și 12 - preparate de uter cu anexe, extirpate la paciențe cu cancer primar multiplu), a fost examinat țesutul din tumorile endometriului, gradul de invazie, s-a realizat analiza histologică retrospectivă a preparatelor din organele extirpate anterior la femeile cu cancer primar multiplu (6 cazuri de asociere a cancerului endometrial și ovarian, 5 cazuri de asociere a cancerului endometrial și al glandei mamare). Studiul a demonstrat, că predominau formele de diferențiere de grad mediu și redus (90,9% și 6,8%, respectiv). La o singură pacientă s-a depistat adenocarcinom cu un grad înalt de diferențiere pe fond de adenomatoză cu

creștere în limitele endometriului. La celelalte paciențe s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La paciențe cu cancer primar multiplu, concomitent cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometriului, s-a depistat adenocarcinom mucinos al ovarelor, cancer infiltrativ al glandei mamare.

Concomitent au fost examinate histologic și histochimic țesuturile tumorii endometriului, fondul pe care au apărut tumorile, gradul de invazie al tumorii, s-a realizat analiza retrospectivă a preparatelor histologice din tumorile extirpate anterior la pacientele-probanzi cu cancer primar multiplu (9 cazuri de asociere a cancerului endometrial cu cancer ovarian, 7 cazuri de asociere a cancerului endometrial și al glandei mamare).

Studiul a demonstrat, că la pacientele-probanzi din familiile cu cancer endometrial ereditar s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau forme de diferențiere de grad mediu și redus (88,9% și 11,1%, respectiv). La toate pacientele s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La pacientele cu can-

Tabelul 3.5.

Frecvența gradului de diferențiere a cancerului endometrial în conformitate cu risc, %

	Risc sporit (n ₁ =39)		Risc mediu (n ₂ =16)		Risc redus (n ₃ =20)		χ^2_1	P _{1,2}	χ^2_2	P _{1,3}	χ^2_3	P _{2,3}
	Abs.	P ₁ ±Es ₁ , %	Abs.	P ₂ ±Es ₂ , %	Abs.	P ₃ ±Es ₃ , %						
G1 (înalt)	13	33,3±7,05	2	12,5±8,54	3	15,0±8,19	34,61	****	22,33	****	0,42	*
G2 (mediu)	20	51,2±8,00	9	56,3±12,81	11	55,0±11,41	0,46	*	0,26	*	0,03	*
G3 (jos)	6	15,4±5,78	5	31,3±11,97	6	30,0±10,51	8,08	***	7,11	***	0,06	*

* p>0,05 ** p<0,05 ***p<0,01 **** p<0,001

cer primar multiplu, ca regulă cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometrului s-au depistat 9 cazuri de chistadenocarcinom seros al ovarelor, 3 cazuri de cancer infiltrativ al glandei mamare și 4 cazuri de cancer ductal infiltrativ al glandei mamare.

Discuțiile:

Aspectul clinic al problemei, constă în posibilități reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea metodelor, care includ tratamentul chirurgical, chimioradioterapie concurentă și chimioterapie adjuvantă. Studiul a demonstrat, că la pacientele cu cancer de corp uterin, la care s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau formele de diferențiere de grad mediu și înalt (62,5% și 25%, respectiv). La o singură pacientă s-a depistat adenocarcinom cu un grad redus de diferențiere pe fond de adenomatoză. La celelalte paciente s-a depistat cancer cu invazie în miometru.

Concluzie:

Pentru prima dată în Republica Moldova se preconizează de a compara rezultatele tratamentului radioterapeutic cu radioterapia asociată cu chimioterapie concomitentă sau secvențială administrată pacientelor cu cancer endometrial, iar pe baza studiului prezent se va efectua încă un pas spre rezolvarea multitudinii întrebărilor ridicate de cancerul endometrial local-avansat. În studiul clinic au fost stabilite particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Bibliografie.

1. <http://globocan.iarc.fr>. (12 July 2013, date last accessed).
2. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen for endometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 4–5.
3. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endo-

metrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 160–167.

4. Clark TJ, Volt D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1610–1621.

5. Pecorelli S. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103–104.

6. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.

7. Randall ME, Filiaci VL, Muss H et al. Randomised phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.

8. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007; 18: 409–420.

9. Oza AM, Elit L, Tsao MS et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2011;

10: 3278–3285. 23. Colombo N, McMeekin DS, Schwartz PE et al. Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. *BJC* 2013; 108: 1021–1026.

11. Fader AN, Drake RD, O'Malley DM et al. Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 2009; 115: 2119–2127.

12. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784–796.

ROLUL STATUTULUI IMUN ÎN PRONOSTICUL CANCERULUI LARINGIAN

Țîbîrnă Gheorghe, Darii Valentina, Stratan Valentina,
Clipca Adrian, Doruc Andrei, Clim Constantin,
Mîndruța – Stratan Rodica, Cojocaru Corneliu,
Tarnaruțcaia Rodica, Țîbîrnă Andrei

Rezumat

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 3,6-3,8%, anual fiind diagnosticate 140-160 cazuri primare de îmbolnăvire. Ponderea bolnavilor depistați în cazuri avansate constituie 75-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 1,9-2,2%. În perioada anilor 1980-2016 în Institutul Oncologic au fost tratați peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, chirurgical, crioterapeutic, laseroterapie (st. I-II), combinat și complex în diferită succesivitate (st. IIIa-IIIb). A fost efectuată analiza statistică, durata perioadei fără recidive și metastaze la 1101 pacienți cu cancer laringian local avansat st. IIIa, IIIb supuși diferitor variante de tratament combinat. Se planifică de a elabora scheme de tratament imunomodulator, fortificând imunitatea prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, ameliorând rezultatele tratamentului la distanță.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, rezecție de laringe, laringectomie, tratament combinat, complex, radioterapie, imunoterapie.

Summary

The role of immunological aspects in prognosis of larynx cancer

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 3.6-3.8%, being diagnosed 140-160 of new cases annually. 75-80% of patients are detected in the late stages and mortality is about 1.9-2.2%. In between 1980 and 2016 in our Institute were treated over 2000 patients with laryngeal cancer (stages I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa). Patients with st I-II were treated by radiotherapy, surgery, cryotherapy and laser-therapy, and patients with st IIIa-IIIb received combined and complex treatment in different sequences. The free period of local recurrence and distal metastases were statistically analyzed at 1101 patients with locally advanced laryngeal cancer in st. IIIa and IIIb who received different types of combined treatment. We plan to establish a new scheme of immunomodulator treatment to enforce the immunity of the body by using immunostimulant drugs in order to achieve better results of the treatment at the distance.

Keywords: larynx cancer, larynx resection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy

Резюме:

Роль иммунологического статуса в прогнозировании рака гортани

Заболеваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 3,6-3,8%. Ежегодно диагностируются 140-160 первичных больных. Число больных выявленных в запущенных стадиях составляет 75-80%, а смертность достигает уровня 1,9-2,2%. В период 1980-2016 в Институте Онкологии лечились больше 2000 больных раком гортани в стадиях: I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. Было проведено: радиотерапия, хирургическое лечение, криотерапия, лазеротерапия (в ст. I-II) и комбинированное лечение в различной последовательности лучевого, хирургического компонентов (в ст. IIIa-IIIb). Был проведен статистический анализ, длительность безрецидивного периода 1101 больных местно распространенным раком гортани IIIa-IIIb ст. подвергшихся комбинированному методу лечения. Будут выработаны схемы иммуномодулярного лечения, стимулируя иммунитет с помощью иммунопрепаратов, улучшая отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, ларингэктомия, комбинированный, комплексный метод лечения, радиотерапия, иммунотерапия.

Imuno-oncologia ca știință modernă pornește de la premiza că sistemul imun este cel mai puternic mecanism prin care organismul recunoaște și combate procesul tumoral. În ultimii ani, pe lângă mijloacele terapeutice de bază de tratament oncologic ce vizează direct tumora: chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic, combinat și complex, se remarcă o apariție pe scena cancerului a imunoterapiei, utilizată în tratamentul melanomului, cancerului pulmonar, cancerului mamar, renal, colorectal, gastric etc. La etapa

de debut este aplicarea imunoterapiei în tratamentul cancerului căilor aerodigestive superioare, care aduce mult optimism și speranțe.

Sistemul imun este o rețea anatomică și funcțională complexă de celule și țesuturi, care operează sincron pentru a preveni sau neutraliza agresiunile biologice asupra organismului. Istoric, interesul în imunologia cancerului rezidă din percepția activității potențiale a sistemului imun ca o armă împotriva celulelor canceroase. Termenul de „glonț magic” utili-

zat pentru a descrie numeroase viziuni asupra terapiei cancerului a fost introdus de Paul Ehrlich la sfârșitul secolului XIX ca o referire la anticorpii care anihilează atât microbii cât și celulele tumorale.

Căzută la vremea ei în desuetudine, teoria a fost reluată pe o nouă spirală a cunoașterii prin elaborarea în anii 1970 de către Burnet și Thomas a teoriei „*supravegherii imunitare*”, care este ilustrată de cazurile rare, dar științific validate de vindecare totală a bolii canceroase, situații de excepție în care sistemul imunitar joacă un rol fundamental.

Experiența ne-a demonstrat că, de foarte multe ori, o stare pre-canceroasă sau un proces canceros cu evoluție lentă se dezvoltă și se generalizează rapid în urma unui stres care deprimă mecanismele apărării imunitare.

Deși în mod natural mecanismele imunitare ar trebui să ofere protecția organismului față de „*non-self*” sau „*selful alterat*” de regulă la pacienții cu tumori maligne, inclusiv la cei cu tumori aerodigestive superioare se constată insuficiența mecanismelor de apărare, atât locale, cât și generale.

Mecanismele imunitare care acționează la nivelul organismului prezintă o componentă înnăscută și una dobândită. În cadrul componentei înnăscute acționează celulele NK (*natural killer*) ce sunt reprezentate de limfocite granulate mari (circa 15% din totalitatea limfocitelor sanguine) lipsite de receptori antigenici tipici, dar posedând în schimb receptori *lecitin-like* și *insulin-like* și care participă la distrugerea celulelor *non-self* din organism.

În cadrul componentei imunitare înnăscute, un rol esențial este jucat de monocite-macrofage, monocitele trecând prin diapedează din vas în țesuturi, unde, ajungând la nivelul zonei de injurie tisulară își manifestă acțiunea pe două căi: clasică și alternativă.

Stimularea căii clasice este realizată de o multitudine de mediatori nespecifici ai procesului inflamator ca și de către stimuli asociați agresiunii tisulare precum hipoxia, lezarea matricii extracelulare și citokine precum interferonul (INF γ).

Stimularea clasică determină inducerea unui fenotip celular asociat cu inducerea apoptozei celulelor stromale, distrugerea de către proteaze a matricii extracelulare și fagocitarea elementelor distruse prin aceasta devenind celule prezentatoare de antigen, element esențial pentru punerea în mișcare a mecanismului imunității dobândite, realizate prin intermediul limfocitelor T și B.

Calea alternativă indusă de o serie de citokine și TGF-B induce un fenotip celular implicat mai puțin în destrucție și mai mult în stimularea și coordonarea proceselor reparatorii realizate prin secreția de fibronectină, transglutaminase, citokine, anumiți factori

de creștere (bFGF) ducând la instituirea unei stări biologice locale caracterizată printr-un răspuns imun celular imediat redus, prin apoptoză redusă ca și prin promovarea angiogenezei, stare caracteristică inflamațiilor cronice.

Acest tip de inflamație cronică este adesea evidențiată la nivelul tumorilor neoplazice și se consideră că monocitele care suferă calea de activare alternativă pot contribui la dezvoltarea procesului de carcinogeneză.

În cadrul celulelor prezentatoare de antigen un rol esențial este jucat de celulele dendritice, puse de curând în evidență, prezente la nivelul țesuturilor ca celule imature, cu proprietate de a îngloba proteinele înconjurătoare și de a le prelucra, prezentându-le la suprafața celulelor sub forma complexelor de histocompatibilitate, migrând în același timp de la țesuturi la ganglionii limfatici, sesizând sub aspect imunitar limfocitele T care ajung la nivelul leziunii și încercând să distrugă celulele neoplazice.

Răspunsul imunitar dobândit se obține prin activarea de către macrofagi și celule dendritice a limfocitelor T și B cu persistența memoriei imunitare și amplificarea răspunsului imunitar, a eliberării și acumulării tisulare a anticorpilor și limfocitelor T.

Acțiunea principală a limfocitelor B este legată de secreția de anticorpi. La cancerul căilor aerodigestive superioare două clase de imunoglobuline ar fi interesate în relația dintre tumoră și gazdă. Sistemul IgA pare să exercite o acțiune inhibitoare asupra capacității sistemului celular imun de a distruge tumora, în timp ce sistemul IgE pare să exercite o acțiune favorabilă în apărarea gazdei.

Nivelele crescute de IgA în anumite situații pot împiedica gazda să acționeze împotriva antigenelor străine precum celulele neoplazice.

Un nivel crescut al IgA a fost evidențiat la pacienții cu leziuni pre-canceroase a laringelui, precum și la pacienții cu cancer de cap și gât, reprezentând un indicator de pronostic nefavorabil. Nivelul IgA este ridicat în hepatopatiile alcoolice, situație întâlnită frecvent la pacienții cu cancer de căi aerodigestive superioare, în malnutriție. S-a observat că nivelul seric al IgA și nivelul complexelor imune crește odată cu vârsta. Mai mulți autori au sugerat că sistemul biologic al IgE poate prezenta unul din mijloacele de apărare a organismului împotriva bolii neoplazice. Pacienții cu cancer de cap-gât la care se evidențiază un nivel seric ridicat al IgE prezintă un pronostic mult mai favorabil [1, 3, 14].

Celulele T legate de imunitatea tisulară se împart în celule T helper și celule T citotoxice asigurând modularea răspunsului imunitar și apărarea la nivel tisular în fața agresiunii *non-selfului* și a *selfului* mo-

dificat. Cu toate acestea, tumorile maligne, inclusiv cancerul căilor aerodigestive superioare dezvoltă o serie de mecanisme, care le ajută să elucideze efectele supravegherii imunologice antitumorale.

Majoritatea antigenilor nu sunt capabili de declanșarea reacțiilor imune, declanșate de un al doilea semnal, denumit de pericol. Sub aspect evolutiv organismul uman și-a dezvoltat un răspuns imunitar eficient la alte agresiuni, decât procesul neoplazic, precum infecțiile, unde sistemul imunitar este stimulat nu de antigen, ci de endotoxine și de substanțele eliberate de celulele apoptozice sau lezate, adică răspunsul imunitar se produce ca urmare a reacției inflamatorii care, în acest caz reprezintă semnal de pericol.

Multe din tumorile canceroase nu prezintă aspecte inflamatorii și moartea celulară nu prezintă componenta histologic majoră la nivelul acestora, adică este absent „*semnalul de pericol*”, sistemul imunitar ignorând procesul neoplazic. Pentru tumorile căilor aerodigestive este caracteristică absența antigenilor asociați tumorii sau cantitatea redusă a acestora.

Secreția de molecule HLA solubile (sHLA) ca și de FAS-ligand solubil, care se produce în cazul unor tumori canceroase, induce apoptoza celulelor T și NK din circulația sanguină. FAS-ligand solubil induce apoptoza limfocitelor în-vitro și probabil că este responsabil de procentul ridicat al apoptozei limfocitelor T și a celulelor dendritice la pacienții cu cancer. De asemenea celulele canceroase elaborează o serie de substanțe ce induc apoptoza limfocitară: EMAP II (epithelial monocite activating peptide II), factorul transformant de creștere BVEGF, care toate prezintă efecte imunosupresive. Din această cauză pacienții cu cancer prezintă o imunodeficiență sistemică centrată pe prezența tumorii.

Tumora este frecvent infiltrată de celule dendritice și limfocite T, celulele NK lipsesc de regulă la nivelul tumorii iar limfocitele prezintă o scădere a funcționalității mult mai exprimată la cele de la nivelul situsului tumoral. Se observă infiltrarea tumorii de către macrofage asociate tumorii care secretă molecule, ce inhibă apărarea în situ a gazdei, producând în același timp factori de promovare a creșterii tumorale.

Adesea se observă un număr redus de celule dendritice, element fundamental la celulele prezentatoare de antigen, element asociat cu scăderea supraviețuirii pacientului.

Numărul celulelor dendritice circulante este de asemenea redus și se constată o scădere a capacității funcționale a acestora. Această scădere poate fi rezultatul producerii de VEGF de către țesutul tumoral și efectului acesteia mediat de citokine asupra formării și activării celulelor dendritice.

Relațiile dintre procesele imunitare și terapia an-

ticanceroasă este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însăși imuno-supresoare. Efectele imunodepresive postoperatorii (evaluate la intervenții cu o durată de aproximativ 4 ore) se mențin timp de 1-3 săptămâni. Efectele iradierii terapeutice sunt mult mai prelungite, unii autori susținând că au găsit imuno-depresie chiar și la 11 ani de la iradiere.

Istoric s-au făcut numeroase încercări de a influența în sensul creșterii, răspunsul imunitar general la pacienții cu cancer prin imunoterapie nespecifică. În anul 1890, William Coley, un chirurg din New York a observat vindecarea cancerului unui pacient după două atacuri de erizipel. Coley a injectat la peste 900 pacienți cu cancer culturi de streptococ (oferite de Robert Koch) și a obținut conform afirmațiilor sale vindecări în circa 10% cazuri [1, 3, 4].

Cancerul de laringe constituie o localizare particulară a cancerului căilor aeriene superioare. Incidența mondială a cancerului laringian, este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100 000 de locuitori,

Italia cu 6,3
Ungaria – 6,2
Brazilia – 6
Franța – 5,9
Tailanda – 4,1
India – 3,8
China – 3,7
Anglia – 2,3
Costa-Rica – 2,2
Japonia – 1,9

În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 3,6; în 2016 – 4,0 cazuri la 100 000 populație. Considerând cancerul de laringe ca o formă vizuală, rămâne totuși o localizare dificilă în diagnosticul precoce. În 75-80% cazuri bolnavii sunt depistați în stadii local avansate (st. III-IV), când tratamentul chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostomia permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unor limite rezonabile de siguranță oncologică.

În perioada anilor 1980 – 2016 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din Republica Moldova s-au tratat peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Au fost analizate unele date la 1959 pacienți, dintre care 1432 bărbați și 19 femei. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%).

Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă a bolnavilor

Vârsta (ani)	Cifre absolute	%
30-39	83	4,2
40-49	426	21,7
50-59	990	50,5
60-69	383	19,0
70 în sus	77	3,9
În total	1959	100,0

La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (*factori de risc*): fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procesele patologice de lungă durată netratate (*laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș.a.*). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15– 20 ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenței afecțiunii și a mortalității ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel în SUA în 1993 s-au înregistrat 12 600 cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11 600, iar în 2002 acest număr s-a redus pînă la 8 900. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epitelioame spino-celulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74,3%), cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,3%), cancer nediferențiat (0,8%). Tumori maligne conjunctive s-au considerat în 0,6% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în tabelul 2.

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	Cifre absolute	%
Cr pav.keratinizat	1452	74,3
Cr pav. Nekeratinizat	478	24,3
Cr nediferențiat	17	0,8
Tumori maligne conjunctive	12	0,6
În total	1959	100,0

În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 78%, regiunea glotică – 18% și sub-

glotică – 4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este indicată în tabelul 3.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	Regiunea supraglotică	Regiunea glotică	Regiunea subglotică
St. I	23	49	10
St. IIa	121	168	26
St. IIb	97	33	7
St. IIIa	775	68	17
St. IIIb	364	30	16
St. IV	168	5	2
În total	1538 (78%)	353 (18%)	78 (4%)

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 în stadiile I-II s-au efectuat: tratament 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 12 pacienți au fost cu cancer laringian stadiul I, durata vieții la 3- 5 ani fiind 96-98%. 515 pacienți – cu cancer laringian stadiul II. Durata vieții la 3-5 ani constituind 86- 93%. *Varianta chirurgicală de tratament.* Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate este indicat în tabelul 4.

Tabelul 4

Variantele operațiilor efectuate

Volumul operației	Cifre absolute	%
Hordectomie	161	12,0
Rezecție laterală a laringelui	46	3,4
Rezecție anterolaterală	35	2,6
Laringectomie tipică	631	46,9
Laringectomie extinsă superioară	242	18,0
Laringectomie extinsă inferioară	20	1,5
Laringectomie extinsă anterioară	45	3,4
Laringectomie extinsă posterioară	81	6,0
Laringectomie extinsă laterală	21	1,7
Laringectomie combinată	61	4,5
În total	1343	100

În cancerul laringian st. I – st. II s-au efectuat operații de rezecții de laringe: verticală, laterală, lateroanterioară. Toate operațiile au fost efectuate prin laringofisură, incizia fiind pe linia mediană de la osul hioid până la cartilajul cricoid.

Hordectomia – variantă a rezecției laterale, indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale, cu păstrarea mobilității coardei.

Rezecția laterală a laringelui - este indicată în cancerul st. I-II localizat în porțiunea medie a coardei vocale sau a vestibulul laringian.

Rezecția antero-laterală - este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare. Mobilitatea laringelui nu trebuie să fie afectată.

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 1101 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb. Metoda principală de tratament a formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal. Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice și variante de laringectomii extinse (lărgite) în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I., 1976, Ogoșova E.S., 1977, Tîbîrnă Gh., 1982 [17,18,15].

Laringectomia tipică. Indicație pentru această operație a servit extinderea procesului tumoral, care a afectat două și mai multe regiuni ale laringelui.

Laringectomiile extinse s-au efectuat în caz de extindere a tumorii în organele și țesuturile adiacente. Au fost realizate următoarele variante de laringectomii extinse: superioară, anterioară, inferioară și posterioară (tabelul 4).

Laringectomia extinsă superioară. Drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui, stadiile IIIa – IIIb cu extindere în baza limbii, spațiul periglolic.

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicație pentru această variantă a fost extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiului preepiglolic, istmul glandei tiroide, țesuturile moi ale suprafeței anterioare a gâtului.

Varianta inferioară a laringectomiei extinse. Acest tip de laringectomie a fost efectuat în cancerul regiunii subglotice cu extindere în trahee.

Varianta laterală a laringectomiei extinse. Este indicată în cazurile, în care procesul tumoral se extinde pe plăcile faringoepiglifice și aritenoepiglifice, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform.

Varianta posterioară a laringectomiei extinse – a fost efectuată în cazul extinderii procesului tumoral pe cartilajele aritenoide, pe regiunea postcricoidă, pe hipofaringe și 1/3 superioară a esofagului.

Laringectomia combinată – s-a efectuat diferite variante ale combinațiilor descrise mai sus în cazul procesului tumoral ce depășea limitele laringelui și afecta 2-3 organe învecinate (rădăcina limbii, faringele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului).

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local-avansat un loc important îl ocupă excizia radi-

cală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă, mai ales, la cancerul vestibular al laringelui cu un potențial de metastazare locală foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 118 de cazuri și excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

Operația Cryle - este indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrecscute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale [10, 18].

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modifiți suspecți – s-a efectuat excizie celulară în teacă facială.

Toate operațiile au fost realizate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondul premedicației adecvate. Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicațiile postoperatorii au fost de origine generală și locală.

Tabelul 5

Complicații postoperatorii generale

<i>Caracterul complicațiilor</i>	<i>Cifre absolute</i>	<i>%</i>
Pneumonie	77	7,0
Insuficiență cardiovasculară	44	4,0
Traheobronșită	82	7,4
Insuficiență hepatorenală	5	0,5
Tulburări ale circulației sangvine cerebrale	11	1,1

Tabelul 6

Complicații postoperatorii locale

<i>Caracterul complicațiilor</i>	<i>Cifre absolute</i>	<i>%</i>
Necroza marginală a lambourilor cu dehiscenta suturilor	154	14,0
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	112	10,2
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastie	67	6,1

Complicațiile de ordin general mai frecvent întâlnite au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lambourilor cu dehiscenta suturilor (14,0%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine

stătător (10,2%); dihiscenta suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastie (6,1%). 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 preoperatoriu (radioterapie; hipertermie+radioterapie) [2, 5, 11]. Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, radioterapiei, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. IIIa – 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. IIIb – 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.

Macro-preparatele 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 variau între 0,3–0,5 și 1,0–1,5 cm. Incidența metastazelor era influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituind 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferite în raport cu tumora.

Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează creșterea tumorii în cartilajul osificat (fig. 1).

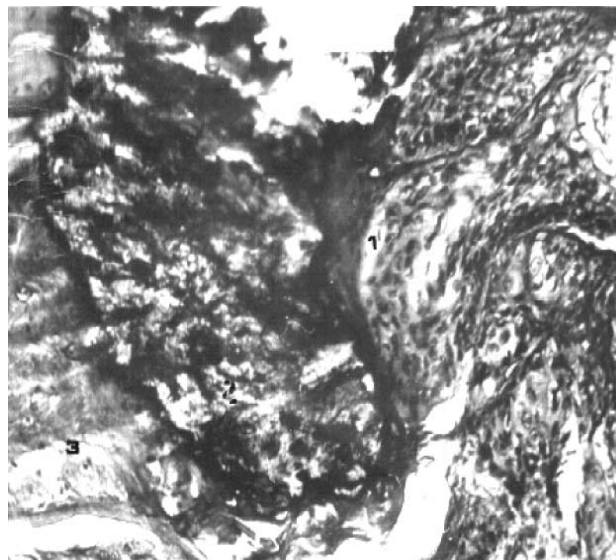


Fig. 1 Concreșterea cancerului spino-celular în cartilajul tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gama terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul "Rocus" cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5×6 cm, 6×6 cm, 8×10 și chiar 10×12 cm, doza unică de 2 Gy × 5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gy. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea, extinderea procesului tumoral și particularitățile anatomice ale pacientului.

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

Radioterapia preoperatorie începe odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Intervalul între cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Intervalul de 2 săptămâni 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 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și laringelui și se creează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii [8].

Radioterapia postoperatorie se începe imediat după cicatrizarea plăgii. Câmpul de iradiere cuprindea loja postoperatorie, rădăcina limbii și zonele metastazării regionale.

Pentru obținerea hipertermiei locale a fost folosit aparatul *Volna-2*, care generează câmp electromagnetic cu o frecvență de 915 MHz. Pentru hipertermia leziunii tumorale s-au 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 pirometrul. În timpul hipertermiei în tumoare temperatura atingea 41°-42°C și se menținea la acest nivel pe parcursul 1-2 ore. Indicii temperaturii în leziunea tumorală se determinau cu ajutorul indicatoarelor cu semiconductori, montați în ace injectabile. Hipertermia se efectua de 5 ori pe săptămână, înainte de radioterapie și intervalul de timp nu depășea o oră.

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci și rezultatele investigațiilor histologice. În acest scop s-a examinat materialul postoperatoriu prin comparația cu materialul colectat prin biopsie înainte de începerea tratamentului. S-a constatat că radioterapia preoperatorie contribuie la:

- regresia tumorii prin distrucția sectoarelor ei periferice;
- lichidarea inflamației în stroma tumorală și în țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și încapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sangvine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibă alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (fig. 2).

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

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

În gr. III (hipertermie + radioterapie) – patomor-

foză 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.

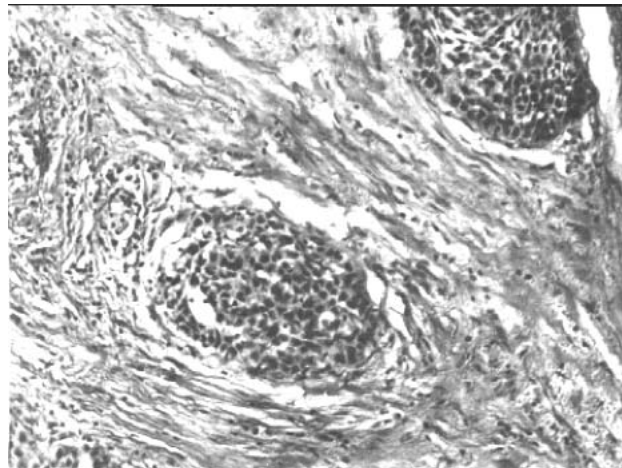


Fig. 2 Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy ($\times 170$)

Criteriul de bază de stabilire a eficacității tratamentului bolnavilor oncologici 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 focarului 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 de 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă rămâne de a selecta și a propune varianta optimă a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost efectuată

Tabelul 7

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
Gr. I	189	57	3	3	-	-	48,9	48,9	56,5	54,5
Gr. II	165	80	5	5	5	-	44,6	39,9	54,0	49,6
Gr. III	66	17	2	-	1	-	67,3	67,3	72,2	69,8
Gr. IV	57	22	4	2	-	-	52,5	52,5	58	58
Gr. V	116	20	8	4	-	-	72,0	72,0	79,3	74,7
Gr. VI	124	32	4	2	2	-	67,3	67,3	74,2	69,8
Gr. VII	186	102	6	-	6	-	37,7	37,7	41,8	37,1
Gr. VIII	198	126	-	6	-	6	29,6	22,3	30,3	26,2

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 diferitor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandarea OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în *tabelul 7*.

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 grupa 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 + evidare ganglionară cu scop profilactic și laringectomie. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali (25-28% cazuri) și recidivele locale (15-18%) în zona focarului 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 de 1-2 ani este rezultativ. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian lucrăm asupra proiectului: Optimizarea tratamentului multi-modal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice (2015-2018). Au fost tratați 69 pacienți cu cancer laringian: 9 - st. II; 60 - local avansat: 47 - st. IIIa, 10 -st. IIIb, 3 - IVa. A fost efectuat tratament combinat: chirurgical + radioterapeutic în diferită succesivitate - 60; Intervențiile chirurgicale: laringectomii tipice -47 și variante de laringectomii extinse -13; În 10 cazuri au fost efectuate operații la căile limfatice cervicale uni-momentan cu focarul primar. În 46 cazuri a fost aplicată sutura mecanică a defectului postoperator. În 14 cazuri – faringostomă plană. La 26 pacienți au fost studiați indicii imunității celulare și umorale la momentul depistării diagnosticului, în timpul tratamentului și după tratamentul multi-modal. În evaluarea statutului imun a fost studiat nivelul T-limfocitelor, B-limfocitelor, (anticorpilor monoclonali CD8-T-keler, CD19 B-limfocite, CD5 T-limfocite, CD3 T-celule, CD4, CD16 kileri naturali, HLADR B,T celule activate) și imunoglobulinele de tip A,G,M. Pacienții au fost divizați în 4 grupe: grupul I până la 50 ani, grupul II 50-60 ani, grupul III după 60 ani și grupul IV – grupul de control.

Rezultatele obținute confirmă, că pacienții cu cancer laringian local avansat (st IIIa, IIIb, IVa) și

după 60 ani au schimbări pronunțate în statutul imun. Se determină scăderea T-limfocitelor, B-limfocitelor, T kileri naturali, imunoglobulinelor, care ar prezenta de fapt o luptă a organismului cu antigenii tumorali în comparație cu grupul de control. Pacienții cu indicii statutului imun subpresat și scăzut necesită fortificarea și corecția statutului imun prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, îmbunătățind rezultatele tratamentului imediat și la distanță.

În cadrul tratamentului multi-modal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia rămân principalele metode de tratament [9,12,15,17,18]. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante. Chimioterapia nu și-a câpătat încă statutul ei ca tratament aparte în cancerul laringian. Ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne preconizăm elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumorici reieșind din particularitățile anatomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multi-modal. Fortificarea imunității prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare.

Concluzii:

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian.
2. Fortificarea imunității pacienților supuși tratamentului multi-modal prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare.
3. În cancerul laringian st. I – II este indicat de a efectua operații economice – rezecții de laringe.
4. În cancerul laringian local avansat: st. IIIa – IIIb – IVa - de efectuat laringectomii tipice, extinse și combinate.

Bibliografie

1. Antoniadis K, Lasaridis N, Vahsevanos K, Hadjipetrou L, Antoniadis V, Karakasis D. Superiorly based and island masseter muscle flaps for repairing oropharyngeal defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2005 Oct;33(5):334-9.
2. Arriaga M.A., Kanel K.T., Johnson I.T. Medical complications in total laryngectomy incidence and risk factors. *Ann. Otol Rhinol Laryngol* 1990, 99 611/615.
3. Alina Bacalbașa. Cancerul laringian. Editura didactică și pedagogică, 2004.324p.
4. Coppen C, de Wilde PC, Pop LA, van den Hoogen FJ, Merckx MA. Treatment results of patients with a squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Oral Oncol*. 2006 Sep;42(8):795-9. Epub 2006 Mar 10.
5. Cotulbea S; Lupescu S; Drăgănescu V; Complicațiile laringectomiei totale și tratamentul lor. Studiu retrospectiv pe 110 cazuri. *Otorinolaringologia* 1999, 3-4, 65-71.
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. *An Otol Rhinol Laryngol.*, 2005. Apr. 114 (4) 314-22.

7. David J. Terris, Melanie W. Seybt, Maysoun Elchoufi, Edward Chin. *Cosmetic Thyroid Surgery: Defining the Essential Principles.* *Laryngoscope* 117: July 2007, 1168-1172.

8. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, Chan K, Wu AJ, Wolden SL, Pfister DG, Shaha A, Shah JP, Kraus DH, Wong RJ, Lee NY. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 15;73(4):1096-103. Epub 2008 Aug 15.

9. Kociaturk S., Han U. et al., *A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma.* *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011 Apr;132 (4): 581-3.

10. Moureanu P. *Adepathies cervicales metastatiqu-es.* *ORL*, Coordination tranBa Huy P. Ed. Marketing/Elipses1996.

11. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura

medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj –Napoca, 2001.

12. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.

13. Pou A., Vrahec I., Jorden I., Wilson D. *Prevalens of Herpez simplex in a malignant Laringeal Lesions.* *The Laryngoscope* 110: 2000: 194-196.

14. Scopeliti M. Voutsas IF, Klimentzon P. et al., *The immunologically active site of prothymosin alpha i-s located of the carboxy-terminus of the polypeptide. Evaluation of its in vitro effects in cancer patients.* *Cancer Immunol Immunother.* 2013. Oct., 55 (10) 1247-57.

15. Țîbîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.

16. Виноградов В. В., *Новый взгляд на этапность комбинированного лечения рака гортани и гортано-глотки Т3-4N1-3M0.* *Вестник оториноларингологии* (№ 1. 2010 С. 15-18).

17. Огольцова Е.С. *Опухоли верхних дыхательных путей.* Москва, 1997.

18. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, 1995.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CANCERULUI BUZEI INFERIOARE ÎN CONDIȚII DE AMBULATOR

Gheorghe Țîbîrnă, academician, prof. univ., Andrei Doruc, dr. șt. m.,
 Andrei Țîbîrnă, dr.șt.m., conf. univ.,
 Tudor Rotaru, d.ș.m., conf. univ., Daniela Rotaru
 USMF ”N. Testemițanu”, Institutul Oncologic al R. Moldova

Rezumat

În urma cercetărilor pacienților cu cancer a buzei inferioare local răspândit au fost cercetați 432 de pacienți prin metoda criogenă. Vârsta cea mai vulnerabilă s-a determinat la bolnavii din decada a 5 și a 6. Bărbații au fost diagnosticați în 87% și femeii în 31%. Nu a fost înregistrat cu recidive locale după radioterapie în cancer al buzei inferioare în st. I, în stadiul II au fost înregistrați 1 pacient cu recidivă loco-regională, în st. III s-au înregistrat 8 pacienți. Prin metoda criogenă au fost tratați 432 pacienți cu cancer al buzei inferioare. S-a constatat, că metoda asigură un efect bun cosmetic și funcțional la majoritatea pacienților. Rezultatele obținute de noi ne permit să recomandăm utilizarea acestei metode și în condițiile de ambulatoriu, respectând indicațiile și cerințele către metodologie.

Cuvinte-cheie: buza inferioară, cancer, crioterapia.

Резюме: Диагностика и лечение рака нижней губы в амбулаторных условиях.

Клинические исследования по вопросу криогенного метода лечения местно-распространенного рака нижней губы. В результате исследования было отмечено, что наиболее подверженными этой форме рака были люди старше 50 – 60-ти лет. Из 432 больных, нашей клинической группы 87% составляли мужчины и 31% - женщины.

Не было отмечено ни одного случая местного рецидива после радиотерапии при 1 стадии заболевания, в группе пациентов со 2 стадией заболевания был зарегистрирован 1 случай местного рецидива, а при 3 стадии было 8 случаев рецидива. Криогенному методу лечения местно-распространенного рака нижней губы было подвержено 432 пациента. В результате лечения были полученные удовлетворительные косметические и функциональные результаты у большинства пациентов, что позволило нам рекомендовать применение этого метода для лечения в амбулаторных условиях, строго соблюдая показания и требования, предъявляемые этому методу.

Ключевые слова: нижняя губа, рак, криотерапия.

Summary: The diagnosis and treatment of inferior lip cancer in ambulatory conditions

After the clinical research of patients with local-spreading of inferior lip cancer, it was studied by cryogenic method to 432 of patients. The most vulnerable ages have been recorded to the patients at the 5 and 6th decades. Man are the

most often diagnosed in 87% and for women in 31%. There was no any local recurrence registration of inferior lip cancer after radiotherapy in stage I, in stage II one patient detect with local-regional relapse, and in stage III it was 8 patients. By cryogen method was treated 432 of patients with inferior lip cancer. It was found, that this method assures a good cosmetic and functional effect for majority of patients. Our results recommended for using this method in ambulatory conditions, respected the indication and requirements to the methodology.

Key words: inferior lip, cancer, cryotherapy.

Introducere: În oncologia contemporană ca principiu de bază în tratamentul cancerului buzei inferioare s-a luat schema consecutivă: tratamentul focarului primar – tratamentul metastazelor regionale. Tot mai multă atenție specialiștii acordă metodei criogene de tratament al cancerului buzei inferioare, mai ales în formele recidivante și radiorezistente. Metoda se bazează pe distrucția celulelor canceroase din focarul primar sub acțiunea directă a factorului criogen.

Scopul lucrării: Cercetarea metodei criogenă ca fiind o metodă eficientă în cancerul buzei inferioare și nu cedează în fața metodei radioterapeutice, în unele cazuri are și unele avantaje, mai ales din punct de vedere economic.

Materiale și metode: Între anii 1985-2016 în Centrul Consultativ de Diagnostic, și în secția ”Chirurgia Tumori Cap și Gât” al Institutului Oncologic din Moldova prin metoda criogenă au fost tratați 432 de pacienți cu cancer al buzei inferioare.

Bărbații au constituit 87,7%, femeile - 14,1%, pacienții după 50 ani - 31,7%, iar după 60 ani 37,9%. Cifrele nu contravin datelor prezentate de alți cercetători (tab. 1).

Aceste date vorbesc despre o creștere a numărului

de pacienți în vârstă, în legătură cu majorarea longevității vieții.

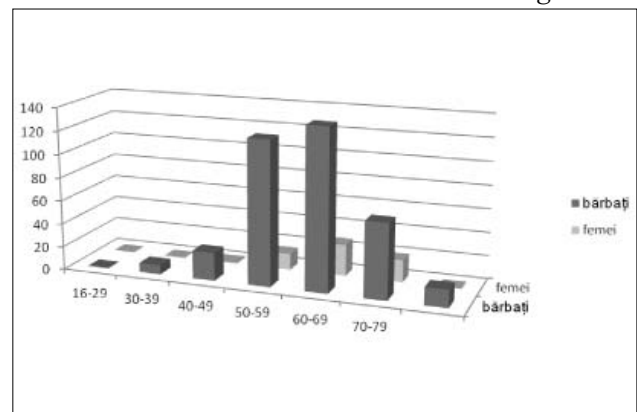
Gradul de răspândire a tumorilor au fost estimate conform stadializării clinice, aprobate în 1956 și după sistemul TNM (1962, 1976, 1981) -Gh. Țîbîrnă, 2003 (tab. 2).

În tab. 2 sunt evidențiați și pacienții cu metastaze în ganglionii limfatici regionali.

Din 432 pacienți metastaze submandibulare s-au depistat la 9 (2,08%) pacienți.

Recidivele după radioterapia de contact aveau un caracter local.

Diagrama 1



Tabelul 1

Sexul	Vârsta, ani							total
	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 și m.m.	
Bărbați	-	8	24	123	137	64	15	371
Femei	-	-	1	14	27	19	-	61
Total	-	8	25	137	164	83	15	432

Tabelul 2

Repartizarea pacienților cu cancer al buzei inferioare conform stadializării clinice și după sistemul TNM

Stadiile clinice	T	NI	N2a	N2b	N3	Mo	Total pacienți
I	164	-	-	-	-	-	164 37,9%
II	248	6	-	-	-	-	254 58,7%
III	9	3	-	-	-	-	12 2,7%
Recidive nerăspândite	2	-	-	-	-	-	2 0,46%
TOTAL	423	9					432

Tabelul 3

Repartizarea pacienţilor după formele histologice şi formele clinice

Forma histologică	Formele clinice			Total pacienţi	%
	papilară	ulceroasă	infiltrativ ulceroasă		
Cancer pavimentos cornificat	10	29	379	418	96,7
Cancer pavimentos neconfirmat	-	14	-	14	3,2
Nr. total	10	43	379		
%	2,3	9,95	87,7	432	100

Nici un pacient nu a fost înregistrat cu recidive locale după radioterapie în cancer al buzei inferioare în st. I, în stadiul II au fost înregistraţi 1 pacient cu recidivă loco-regională, în st. III s-au înregistrat 8 pacienţi, ceea ce confirmă datele despre radio-rezistenţa acestor tumori ale buzei inferioare.

La toţi 432 bolnavi din lot diagnosticul a fost confirmat morfologic.

Cea mai mare parte din pacienţi (96,7%) au fost afectaţi de cancer pavimentos cornificat, ceea ce nu intră în controversă cu datele altor autori (Paces, 1971; Gh. Ţibîrnă, 1978; Paces, 1983).

Din formele clinice, cea mai frecventă s-a dovedit a fi forma infiltrativ-ulceroasă (87,7%), după care urmează forma ulceroasă (9,95%) şi papilară (2,3%).

Cancerul pavimentos necornificat s-a observat în exclusivitate în formele ulceroase.

Având în vedere, că vârstă vulnerabilă este după 60 de ani, evident că aceşti pacienţi sufereau şi de maladii asociate grave cum sunt: boală ischemică cardia-

că, insuficienţă cardio-vasculară, maladiile sistemice, diabet zaharat, HTA etc.

Câmpul operator se dezinfectează cu sol. Lugol, se marchează pe piele cu verde de briliant zona de acţiune în limitele necrozei presupuse. În cavitatea bucală pe mucoasă marcarea se face prin microincizii cu bisturiul. Aceste repere sunt necesare mai ales în repetarea ciclurilor de crioacţiune. După primul ciclu se recomandă a face biopsia prin ciupire cu ajutorul conhotomului.

Distrugerea celulelor canceroase în rezultatul crioacţiunii depinde de regimurile temperatură-timp. Parametrii de bază fiind nivelul t° etc. Este foarte important de a stabili dependenţa în dimensiunile zonelor de îngheţ şi gradul de necroză a ţesuturilor. La limita externă a zonei presupuse de destrucţie t° nu trebuie să depăşească t° „critică”, valorile căreia sunt specifice pentru anumite ţesuturi: astfel, pentru piele t° critică este de -25° , pentru ţesuturile limbii e de -18° (Şentali V.V. şi coautorii, 1983).



În tratamentul tumorilor localizate (1-3 cm) cu scopul de a dirija procesul criodestrucției noi apreciem profunzimea necrozei după formula:

$$Ln = \frac{B}{\beta} Li$$

în care: **Ln** – profunzimea necrozei;

B – coeficientul proporționalității, care caracterizează viteza înaintării procesului de necroză în profunzime;

β – coeficientul proporționalității, care caracterizează viteza înghețării;

Li – profunzimea înghețării țesuturilor.

Timpul, necesar pentru obținerea profunzimii necesare necrozei îl calculăm după formula:

$$t = \left(\frac{Ln}{B}\right)^2$$

Această metodă matematică permite aprecierea cu exactitate a parametrilor de bază, permite dirijarea procesului de destrucție (Suceveanu V., Țibîrnă Gh., Doruc A. Brevet de raționalizare Nr.207, 1985).

Criodestrucția o efectuăm cu aparate criogene portative tip CR-02 și CA-02 (fig. 1), utilizând inele de protecție corespunzătoare diametrului tumorilor.

Pentru obținerea unui efect clinic maximal, dar cu condiția unei traumatizări minimale a țesuturilor din jur (osos, cartilagos și muscular) noi foloseam 2-3 criosonde, căutând punctele optime de aplicare și reglând timpul de expoziție.

$$r = \frac{a^2 + b^2}{4a} \text{ (pentru 2 sonde)}$$

Punctul optim de aplicare îl apreciem după formula:

$$r = \frac{a^2 + 3b^2}{3a^2 + b^2} * \frac{a}{2} \text{ (pentru 3 sonde)}$$

unde: **r** – distanța de la limita tumorii până la punctul optim de aplicare;

a – lungimea tumorii;

b – lățimea tumorii.

Distanța dintre 2 sonde, notate prin 1 o calculăm după formula:

$$1 = \frac{a^2 - b^2}{3a^2 + b^2} * a \text{ (pentru 3 sonde cu diametrul}$$

de 3 cm

$$1 = \frac{a^2 - b^2}{2a} \text{ (pentru 2 sonde cu diametrul de}$$

2 cm

Timpul de expoziție necesar pentru obținerea profunzimii necrozei Ln îl calculăm după formula:

unde **b** – coeficientul de proporționalitate.

În practica coterapiei noi folosim 2 metodici de aplicare: prin pulverizare și combinare (pulverizare+contact).

Criopulverizarea o practicăm în cancer local-avansat al buzei inferioare fără infiltrarea adâncă, în afecțiune primară, în forme multiple și forme exofite neobișnuite de dimensiuni mari.

Dezghetarea avea loc în mod natural la t⁰ camerei. În funcție de mărimea tumorii, de gradul ei de avansare efectuăm 4-5 cicluri de înghețare-dezghetare.

Ca exemplu prezentăm un caz clinic.

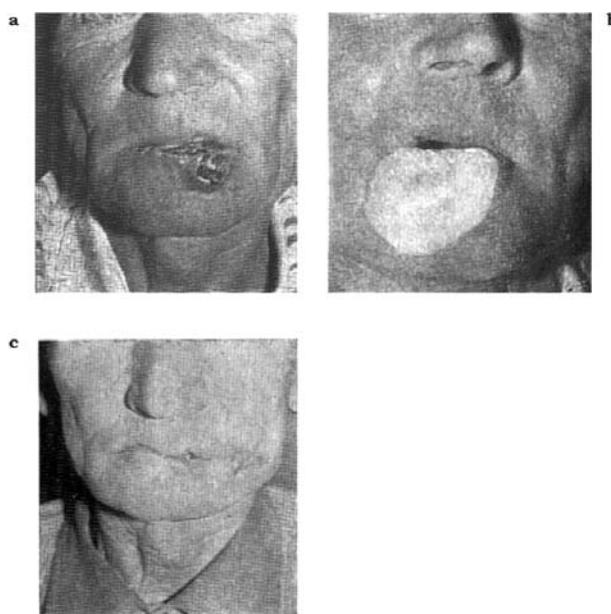


Fig. 2. Pacientul V. cu cancer exofit al buzei inferioare st. III.

a. Tumoare masivă exofită, care invadează totalmente buza inferioară cu invadarea pielii regiunii submentoniere și mucoasa cavității bucale, dimensiunile – 8,5 cm.

b. A treia zi după criodestrucție. Cu ajutorul a două criosonde cu diam. de 3 cm și distanța între ele de 5 cm. Se vizualizează linia de demarcație.

c. După 6 ani de la criodestrucție. Fără recidive și metastaze.

La 10.02.1979, a fost aplicată metoda criogenă prin metoda de contact în 3 cicluri cu expoziție de 10 min fiecare (fig. 2 b). Necrotomia – la a 12-a zi. Cicatrizare secundară. În prezent sănătoasă. Folosește ectoproteză (fig. 2 c).

În afara recidivelor locale în 9 cazuri după operațiile criodestructive au evoluat metastaze în ganglionii regionali cervicali cu preponderență în primul an după operație. Din aceste considerente am efectuat extirparea țesutului celular cervical „în teacă” în 8 cazuri și operația Cryle – într-un caz.

Metodica criogenă deschide noi perspective în tratarea pacienților cu cancer local-avansat și agravanți de vârstă înaintată sau de diverse maladii asociate, circumstanțe ce exclud aplicarea metodelor tradiționale. Pentru majorarea eficacității acestei metode sunt necesare următoarele măsuri:

Elaborarea indicațiilor și contraindicațiilor precise pentru a nu discredita metoda;

Dezvoltarea mijloacelor pentru amplificarea efec-

tului distructiv cum ar fi ultrasunetul și hipertermia;

Cercetarea mai profundă a circumstanțelor de metastazare după crioterapia tumorilor local-avansate;

Cercetări în ce privește reacția generală a organismului la crioacțiunea locală, în special includerea sistemului imun antitumoral și examinarea statutului imun al organismului în cancer local-avansat;

Elaborarea în continuare a regimurilor optime de crioterapie.



Vizualizarea tumorii primare forma ulcero-infiltrativă.



Vizualizarea tumorii primare forma ulcero-infiltrativă.



Efectuarea operației "Evidare ganglionară cervicală superioară bilaterală"



Etapile formării lamboului delto-pectoral sub anestezie locală.



Pacinetul C., 71 ani. Internat în secția Departamentul Tumori Cap și Gât cu diagnosticul: Cancerul buzei inferioare st. IIIa T₃N₁M₀, Stare după Cro + electroexcizia tumorii primare și evidare ganglionară cervicală superioară. *Histologia* Nr. 34643-44/2005: "Carcinom pavimentos keratinizat".

Studierea procesului de metastazare după criodestrucția cancerului buzei inferioare.

Metastazarea în cancerul buzei inferioare are loc

preponderent pe căi limfatice (în ganglioni limfatici cervicali).

Vasele limfatice formează o rețea în stratul submucoasei buzei inferioare, de unde limfa se scurge în ganglionii submandibulari, submentali, apoi în cei cervicali superficiali și profunzi.

Pe lângă aceasta, vasele limfatice au o rețea bine dezvoltată cu anastomoze, care intersectează linia mediană și se îndreaptă spre ganglionii submandibulari. Acest fapt are o importanță deosebită pentru localizarea focarului primar, în caz de localizare a cancerului buzei inferioare mai aproape de 1/3 medie a buzei, metastazele se pot dezvolta în ganglionii limfatici cervicali din ambele părți. Metastaze la distanță se dezvoltă extrem de rar (0,5 %), preponderent în plămâni.

Cancerul buzei inferioare este, de regulă, pavimentos cornificat (95% după datele autorului A. Racov, 1952).

Conform datelor Centrului Oncologic al AS URSS (Cozlov, 1971) din 417 pacienți cu cancer al buzei inferioare, st. I-II, tumorile primare vindecate total doar în 6 cazuri au fost depistate metastaze în ganglionii limfatici cervicali (1,4%).

Din 86 bolnavi de cancer al buzei inferioare la st. I metastaze la 0,5 an după criodestrucție s-au dezvoltat numai într-un singur caz (Cozlov, 1971). În cancererele la st. II metastazele se dezvoltă mai frecvent, fapt care explică procentul de vindecare mai mic în studiile mai multor cercetători.

La momentul actual problema indicațiilor, termenelor și volumului operațiilor de extirpare a căilor de metastazare rămâne a fi discutabilă.

Necesitatea extirpării metastazelor depistate nu se discută, însă rămâne o problemă tactică în ce privește extirparea profilactică, (în caz de ganglioni limfatici clinic negativi).

Majoritatea chirurgilor-oncologi, bazându-se pe propria lor experiență, susțin părerea lui A. Racov (1949), că ganglionii regionali în cancerul buzei inferioare trebuie extirpați indiferent de stadiul, forma clinică și starea ganglionilor (Goldștein, 1971; Fiodorova, 1959; Iahontov, 1961 ș.a.).

Alți autori socot, că ganglionii limfatici nemodificați clinic necesită doar monitorizarea dinamică (Fediușih, 1955; Sopilnac, 1959, Paces, 1971; Falileeva, 1971; ș.a.).

S-a constatat, că rata invadării cu metastaze a ganglionilor limfatici extirpați a constituit 35%, conform datelor Institutului Oncologic din Leningrad această rată a constituit 26% (Racov, 1949).

Din 1220 pacienți cu cancer al buzei inferioare, metastaze limfatice regionale au fost confirmate histologic în 132 (10,8%) cazuri (Gh. Țibîrnă și coaut., 1978, Institutul Oncologic din Republica Moldova).

Din 132 pacienți tratați prin metoda radioterapeutică metastaze în primul an la st. I s-au dezvoltat la 13 (9,8%) pacienți, la st. II – 32 (24,2%) pacienți, la st. III – la 74 (51,2%), la st IV – la 13 (9,1%) pacienți (Gh. Țibîrnă și coaut, 1978; Tobolinovskaia, 1993).

Metastaze în ganglionii limfatici regionali pot fi depistate nu numai în tumori primare sau recidive, dar și după vindecarea acestora, în unele cazuri aceste metastaze, în majoritatea lor covârșitoare apar solitare, în ganglionii submandibulari sau cervicali (așa-zise metastaze „latente”). Pot să apară peste câțiva ani după vindecarea focarului primar.

Metoda de bază în tratamentul metastazelor este cea chirurgicală.

În funcție de gradul de răspândire a metastazelor se efectuează diverse tipuri de operații: operația Vannah, excizia facială „în teacă” varianta superioară sau obișnuită, operația Cryle.

La momentul implementării în practica noastră a metodei criogene în tratamentul cancerului buzei inferioare ne-am propus ca scop să aflăm dacă această metodă nu duce la creșterea incidenței de metastazare în ganglionii limfatici cervicali.

Astfel, din 432 de pacienți metastazele regionale s-au depistat în 9 cazuri (1,7%), dintre care 22 (1,8%) – în timpul tratamentului și 7 (0,7%) la 3 ani după tratament (tab. 6).

Peste o lună după vindecarea focarului primar 25 pacienți cu cancer al buzei inferioare la st. I, 76 – la st. II și 7 – în recidivă au fost supuși operației de extirpare facială „în teacă” a țesutului celular adipos cervical, în ganglionii plasați în acest țesut morfologic s-a depistat hiperplazia limfoidală cu histiocitoză.

Tabelul 4

Incidența metastazării în cancerul buzei inferioare

Răspândirea tumorii	Numărul de bolnavi	Numărul de bolnavi cu metastaze depistate		Total bolnavi %
		în timpul tratamentului	după tratament	
Stadiul I	164	-		164 37,9%
Stadiul II	248	-	6	254 58,7%
Stadiu III	9		3	12 2,7%
Recidive nerăspândite	2	-		2 0,46%
Total	423		9	432

În baza rezultatelor studiului am ajuns la concluzia, că în stadiul I și II forma superficială-exofită a cancerului buzei inferioare extirparea profilactică a țesutului celular cervical nu este obligatorie, dar este necesară monitorizarea acestor pacienți de către specialistul-oncolog.

Alegerea unei tactici adecvate de extirpare a țesutului adipos va depinde de vârsta și starea generală a pacientului, de caracterul și gradul de agresivitate a maladiilor asociate.

Dintre cei 9 bolnavi cu metastaze depistate – 9 au fost supuși operației de extirpare a țesutului adipos.

Decese nu au fost înregistrate.

Analizând rezultatele tardive în tratamentul cancerului buzei inferioare, s-a ajuns la concluzia, că termenul favorabil pentru extirparea țesutului adipos este de 4-8 săptămâni după operația la focarul primar. Tratamentul criogen nu implică necesitatea modificării termenelor, prevăzute în cadrul tratamentului chirurgical al metastazelor.

Metastaze la distanță în cancerul buzei inferioare

Tabelul 5

Supraviețuirea pacienților cu cancer al buzei inferioare în funcție de gradul de răspândire al procesului tumoral

Răspândirea tumorii	3 ani				5 ani				10 ani			
	Nr. abs	vii	sănătoși	%	Nr. abs	vii	sănătoși	%	Nr. abs	vii	sănătoși	%
St.I	164	162	162	99,2	149	138	138	95,6	113	113	113	85,4
St.II	248	205	205	82,6	198	148	148	74,7	183	113	113	61,7
St III	9	8	8	88,8	5	3	3	60	5	3	3	60
Recidive localizate	2	1	1	50								
Total	432	376	376	87,2	352	289	289	82,1	301	229	229	76,3

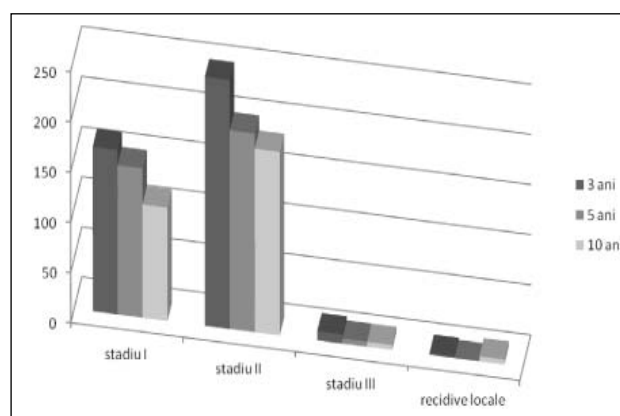
Tabelul 6

Supraviețuirea la cancerul buzei inferioare st. I-II după tratamentul prin metoda criogenă și R-terapie de contact

Autor, anul	Roentgen-terapie de contact	Supraviețuiți la 3 ani st. I-II	Autor, anul	Criodestrucție	Supraviețuiți la 3 ani
Peliman G., 1953	Roentgen-terapie	92,7%	V. Sentali, 1978	Criodestrucție	100%
Plint E., 1966	Roentgen-terapie	97,4%	A. Paces, T. Tabolnovschi, 2000	Criodestrucție	100%
Țișenco L., Miișciuc R., 1975	Roentgen-terapie	89,6%	Țibîrnă Gh. și coautorii 2011	Criodestrucție	100%

Diagrama 2

Supraviețuirea pacienților cu cancer a buzei inferioare în funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral



oare practic se înregistrează foarte rar. Conform datelor, prezentate de V. Șentali (1978), G. Tobolinschi (1980), dintre 115 pacienți cu cancer al buzei inferioare st. I-II nu s-a depistat nici un caz de recidive și metastaze.

Ameliorarea rezultatelor tratamentului cancerului buzei inferioare se datorează în mare măsură perfecționării metodelor de tratament și diagnosticului precoce. Se știe că eficacitatea tratamentului depinde în mod indirect de gradul de răspândire a tumorii. Deci, cu cât mai devreme se depistează cancerul, cu atât eficiența tratamentului este mai mare.

La bolnavii primari vindecați și monitorizați nu s-a înregistrat nici o recidivă (tab. 7).

Prin metoda criogenă au fost tratați 432 pacienți cu cancer a buzei inferioare st. I cu vârste între 50 și 80 ani, dintre care 371 bărbați și 61 femei. 9 (2,3%) dintre acești pacienți au fost supuși în diferite termene după tratamentul focarului primar exciziei faciale „în teacă” varianta superioară a țesutului celular cervical.

Din tabelul 7 și diagrama 2 reiese că metoda criogenă de tratament a focarului primar al cancerului buzei inferioare a fost efectuată în procesele localizate (st I, II 412 de bolnavi primari ce constituie 95,3%). Supraviețuirea la 5 ani 82,1%.

Prin metoda criogenă au fost tratați 432 de pacienți cu recidive localizate după radioterapie, dintre care 371 bărbați și 61 femei.

În cadrul tratamentului combinat dintre 424 pacienți cu st. II-III a cancerului buzei inferioare și cu recidive localizate au fost supuși exciziei țesutului celular cervical 9 (2,4%) pacienți. Numai în 9 cazuri s-au depistat metastaze în ganglionii submandibulari, și laterocervicali: la st. II – 6 cazuri, la st. III – 3 cazuri.

Pentru comparație prezentăm 2,9 % de metastaze regionale după radioterapie (Gh. Tîbîrnă, 1978, 1998; A. Paces, 1985; V. Sentali și coaut, 1996).

Astfel, metoda criogenă de tratament a cancerului buzei inferioare nu contribuie la dezvoltarea metastazelor regionale la stadiul II al maladiei, pe când la stadiul III se recomandă excizia profilactică a țesutului celular cervical.

După tratamentul focarului primar cele mai adecvate termene pentru etapa a 2-a sunt 4-9 săptămâni, în caz de necesitate ambele etape (crioacțiunea în focarul primar și excizia țesutului celular) pot fi efectuate concomitent.

În baza datelor, putem trage concluzia, că în tratamentul cancerului buzei inferioare metoda criogenă după eficiență nu cedează în fața metodei radioterapeutice, ba chiar are și unele avantaje, mai ales din punct de vedere economic.

Complicațiile. În pofida faptului, că majoritatea bolnavilor aveau o vârstă înaintată și multiple maladii asociate grave, metoda criogenă nu a provocat complicații, nu s-a înregistrat nici un caz de agravare a stării generale sau de acutizare a maladiei asociate. Prin înlăturarea sindromului algic starea pacienților chiar se ameliorează.

Așadar, metoda criogenă nu are contraindicații de vârstă înaintată (peste 70 de ani) a pacienților cu maladii asociate grave.

Au fost înregistrate astfel de complicații ca hemoragie capilară în 21 cazuri în rezultatul traumatizării mucoasei cu cristale de gheață în timpul ciclurilor de înghețare-dezghetare. 6 pacienți au făcut hemoragii capilare după desprinderea crustei în a 21-a zi după crioacțiune. Procese inflamatorii s-au înregistrat în 35 de cazuri, în scopul profilaxiei proceselor inflamatorii se recomandă prelucrarea plăgii cu cristale de $KMnO_4$ și o atitudine cruțătoare față de țesuturi în timpul necrotomiei, mai ales în cazurile de recidive postradiaționale.

Toate complicațiile enumerate mai sus s-au înregistrat la grupul de pacienți cu recidive postradiaționale.

În rezultatul criodestrucției am obținut o rată de vindecare de 100% la toți pacienții (432) cu recidive și cu cancer primar al buzei inferioare la st. I-II.

Cicatrizarea la pacienți cu st. I a avut loc la 3-4 săptămâni, numai în localizarea comisurală – la 4-5 săptămâni. Metoda criogenă are un efect cosmetic și funcțional favorabil.

Rezumat. Metoda criogenă a fost folosită pentru tratamentul focarului primar al cancerului buzei inferioare la st. I-II și III la 432 pacienți.

S-a constatat, că metoda asigură un efect bun cosmetic și funcțional la majoritatea pacienților.

Rezultatele obținute în condițiile de ambulator ne permit să recomandăm utilizarea acestei metode, respectând indicațiile și cerințele metodologice.

Excizia țesutului adipos celular cu scop profilactic se recomandă să se efectueze la 4-8 săptămâni după tratamentul focarului primar prin metoda criogenă.

Metoda s-a dovedit a fi de o eficiență înaltă, astfel avem tot temeiul să afirmăm că criodestrucția este o metodă de elecție în tratamentul focarului primar a cancerului buzei inferioare la st. I-II și în tratamentul recidivelor localizate în condiții de ambulator.

Cancerul pielii regiunii capului și gâtului și al buzei inferioare constituie 23,5% din celelalte cancere ale acestei regiuni, în prezent, pentru tratamentul lor se folosește metoda radioterapeutică și combinată.

În ultimele decenii tot mai mulți cercetători și cliniciști au început să se intereseze de acțiunea temperaturilor joase asupra țesuturilor tumorale, ceea ce a contribuit la apariția și dezvoltarea unei metode noi de tratament – crio-chirurgia.

Această metodă este avantajoasă prin faptul, că are:

- eficiență înaltă
- este simplă în utilizare
- este economă
- nu provoacă complicații serioase
- nu provoacă reacții negative ale organismului,

De aceea poate fi recomandată și folosită la pacienții în vârstă cu maladii asociate grave și în condiții de ambulator.

Lucrarea se bazează pe investigații clinice în aplicarea metodei criogene de tratament în condiții de ambulator.

În majoritatea cazurilor nu s-au putut folosi metodele tradiționale din cauza maladiilor asociate grave și a vârstei înaintate.

Conform obiectivelor trasate am elaborat o metodă specială și am perfecționat tehnica aplicării tratamentului criogen în forme localizate ale bazaliomelor și cancerului pielii capului și gâtului, cancerului buzei inferioare I-II st. în condiții de ambulator.

În investigațiile noastre ne-am bazat pe rezultatele cercetărilor de mai mulți ani, efectuate în Centrul Oncologic Unional de pe lângă AȘ a fostei URSS și pe datele bibliografice de specialitate (I. Pustânschii, A. Paces, 2010).

Studierea dependenței parametrilor externi ale crioacțiunii și efectele acestei acțiuni în țesuturile biologice ne-au permis să determinăm parametrii optimați de temperatură-timp pentru acțiunea asupra tumorilor pielii și buzei inferioare.

Temperatura inițială a fost de -160° – -180°C , timpul de expoziție depindea de tipul tumorii, localizarea ei, gradul de răspândire, și varia între 1,5 și 5,5 min.

În investigațiile noastre am utilizat aparatul criogen, elaborat și construit în Institutul de Cercetări a Temperaturilor Joase de pe lângă AŞ a fostei URSS în colaborare cu Centrul Oncologic Unional din or. Moscova: KA-02, KA-02MT, KAM-01, KAVM-01 (T. Ptuha, 1977).

Noi am perfecționat această metodă prin elaborarea unei sonde speciale cu canulă de argint pentru a mări viteza de înghețare și respectiv eficiența tratamentului.

Observările clinice au demonstrat, că timpul optimal de expoziție este de 1,5-2,5 min. pentru cancerul buzei inferioare și 4,0-5,5 min. pentru recidive. Pentru a argumenta necesitatea criodestrucției în câteva cicluri repetate de înghețare-dezghetare am studiat schimbările morfologice în țesuturile tumorale, ce au loc la acțiunea temperaturilor joase. Cercetările morfologice au fost efectuate în colaborare cu departamentul de patomorfologie al Institutului Oncologic din Republica Moldova (I. A. Iacovleva, N. Bogdan-scaia, A. Cernâi).

Reieșind din cele expuse mai sus, am elaborat o metodă specială a tratamentului criogen al formelor localizate de bazaliom, a cancerului pielii capului și gâtului, a cancerului buzei inferioare la st. I-II, în condiții de ambulator. Au fost folosite 2 tipuri de crioacțiune: de contact și prin pulverizare.

În cancerul buzei inferioare st. I, formă ulcerosă, s-a folosit metoda de contact a crioaplicării, cu timpul de expoziție de 3,5-4,5 min., unde tratamentul include 3 cicluri de înghețare-dezghetare, marja de securitate fiind de 1,5 cm.

După părerea noastră, criodestrucția nu are contraindicații pentru aplicarea acestei metode în condiții de ambulator.

Bibliografie:

1. A.Paces, «Опухоли головы и шеи»; 1971 стр 46.
2. Gh. Țibîrnă, 1978 "Tumorile capului și gâtului" p. 83.
3. Gh. Țibîrnă "Atlas. Chirurgia oncologică în imagini" 2011, p. 67.
4. Gh. Țibîrnă, V.Cernat, V.Stratan "Criochirurgie în oncologie" 2013 p. 135; 294.
5. Gh. Țibîrnă "Ghid clinic de oncologie" 2004 p. 179

PROFILUL EPIDEMIOLOGIC, CITOGENETIC ȘI MOLECULAR AL LEUCEMIEI MIELOIDE CRONICE

Vasile Musteață – dr.șt.med., conf. univ.

Disciplina Hematologie, Departamentul Medicină Internă, IP U.S.M.F. „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

Tel.: +37322 205508, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Rezumat.

Leucemia mieloidă cronică (LMC) reprezintă cel mai frecvent înregistrat proces mieloproliferativ malign cronic al sistemului de hematopoieză, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere. Acest studiu de cohortă a înglobat 126 bolnavi cu diferite faze ale LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004 – 2016. Din datele studiate rezidă creșterea progresivă a prevalenței LMC în dinamică de la 2,11% (2004) până la 4,16% (2014). Vârsta bolnavilor a oscilat între 14 și 81 ani, media de vârstă fiind $45,1 \pm 2,13$ ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă. În majoritatea cazurilor ($69,0 \pm 5,07\%$) diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul LMC, urmate ulterior de diagnosticarea maladiei respective în perioada de 3 – 5 luni ($17,9 \pm 4,20\%$ de cazuri). În 72,7% de cazuri Ph-cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR-ABL p210 în celulele sangvine a pus în evidență variațiile mari ale acesteia: 21.84 – 100% IS. În 26,3% de cazuri peste 12–18 luni de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. Răspunsul molecular complet a fost atins în 15,7% de cazuri. Identificarea Ph-cromozomului și transcriptelor genei himerice BCR-ABL a contribuit la încadrarea bolnavilor de LMC în programele internaționale GIPAP și TIPAP, ce a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, facilitând, ca repercusiune, creșterea semnificativă a indicatorului speranței la viață, reabilitarea lor fizică, profesională și socială.

Cuvinte cheie: leucemia mieloidă cronică, prevalența, cariotip, real-time PCR, gena himerică BCR-ABL, inhibitorii tirozinkinazei, răspunsul molecular.

Summary. Epidemiologic, cytogenetic and molecular profile of chronic myeloid leukemia

Chronic myelogenous leukemia (CML) is the most common chronic myeloproliferative malignancy of hematopoietic system resulting from a stem cell malignant transformation, with maintaining the ability of differentiation. This cohort study comprised 126 patients with different phases of CML who had been treated and followed up at the PMSI Institute of Oncology during 2004 – 2016 years. According to the studied data a prevalence of CML increased: 2004 – 2.11‰, 2010 – 3.40 ‰, 2014 – 4.16‰ has been determined. The patient age ranged from 14 to 81 years (average – 45.1 ± 2.13 years), that indicates the predominant involvement of the workable population. The diagnosis was asserted within the first 3 months after the onset in $69.0 \pm 5.07\%$ of patients, and within the following 3 – 5 months in $17.9 \pm 4.20\%$ of patients. Ph-positive marrow cells rate exceeded 70% in 72.7% of patients. The real-time quantitative PCR revealed the wide range of BCR-ABL p210 transcript: 21.84 – 100% IS. The complete cytogenetic response was obtained within 12 – 18 months after the therapy with tyrosine kinase inhibitors in 26.3% of cases. The complete molecular response was achieved in 15.7% of cases. The identification of Ph-chromosome and BCR-ABL gene transcripts contributed to the approval of CML patients for GIPAP and TIPAP, that has considerably improved the short- and long-term results of treatment, leading to the substantial increase of life expectancy, their physical recovery, professional and social rehabilitation.

Key words: chronic myeloid leukemia, prevalence, karyotype, real-time PCR, BCR-ABL chimeric gene, tyrosine kinase inhibitors, molecular response.

Резюме. Эпидемиологический, цитогенетический и молекулярный профиль хронического миелолейкоза

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) представляет наиболее частый злокачественный миелопролиферативный процесс системы гемопоэза, возникающий в результате злокачественной трансформации стволовой клетки с сохранением способности к дифференцировке. Данное когортное исследование включило 126 пациентов с ХМЛ, которые находились на учёте и лечении в ПМСУ Онкологический Институт с 2004 по 2016 г.г. Распространённость ХМЛ выросла в динамике: 2004 г. – 2,11%, 2010 г. – 3,40 ‰, 2014 г. – 4,16%. Возраст больных варьировал в пределах от 14 до 81 года (медиана возраста – $45,1 \pm 2,13$ лет), что указывает на преимущественное поражение работоспособного населения. В большинстве случаев ($69,0 \pm 5,07\%$) диагноз установлен в первые 3 месяца от начала ХМЛ, с последующей диагностикой в период 3–5 месяцев у $17,9 \pm 4,20\%$ больных. В 72,7% случаев Ph-хромосома была обнаружена в 70% клеточных элементов костного мозга и более. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени выявила широкие пределы транскрипта p210 химерного гена BCR-ABL. Полный цитогенетический ответ был получен в течение 12–18 месяцев от начала лечения ингибиторами тирозинкиназы в 26,3% случаев. Полный молекулярный ответ достигнут в 15,7% случаев. Идентификация Ph-хромосомы и транскриптов химерного гена BCR-ABL позволила включить пациентов с ХМЛ в программы GIPAP и TIPAP, что значительно улучшило непосредственные и отдалённые результаты лечения, способствуя тем самым значительному увеличению показателя вероятной продолжительности жизни, их физическому восстановлению, профессиональной и социальной реабилитации.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, распространённость, кариотип, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, химерный ген BCR-ABL, ингибиторы тирозинкиназы, молекулярный ответ.

Introducere

LMC este identificată ca o patologie oncologică mieloproliferativă cronică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemopatii maligne, constituind 15–20% de cazuri din toate leucemiile la adulți [2,3,4,6,15,16]. Determinarea cromozomului Philadelphia t(9; 22) și genei himerice de fuziune BCR-ABL, cu transcripte p210 și rareori p190, conturează LMC la nivel citogenetic și molecular [2,4,5,7,8,9,10,16,18,22,23]. Se produce o translocare de material genetic între cromozomii 9 și 22, ce rezultă în scurtarea brațului lung al cromozomului 22 și în lansarea perturbărilor genetice, care întemeiază originea LMC. Cercetările moleculare demonstrează variații în breakpoint-ul cromozomului 22 între diferiți pacienți cu LMC, dar este tot acel punct de ruptura la un pacient cu LMC. Gena de fuziune BCR-ABL codifică o proteină himerică cu activitatea tirozin kinazică excesivă, care constituie verigă cheie în patogenia maladiei. Analiza literaturii mondiale de specialitate a relevat că incidența LMC în Europa și America de

Nord variază între 0,6–2 cazuri la 100 000 de adulți anual [2,3,5,6,7,15,16,18,23]. Morbiditatea de LMC în Republica Moldova este estimată la 0,6 cazuri la 100 000 de populație [5,13,14]. În România LMC are o incidență anuală de 200 cazuri noi [1,3,12]. Aproximativ 1500 de pacienți au fost înrolați în registrul maladiilor hematooncologice, iar dintre aceștia aproximativ jumătate sunt incluși în programul de tratament cu imatinib mesylate [1,12]. În anul 2004 în SUA au fost diagnosticate 4600 cazuri noi de LMC. Până în prezent nu au fost înregistrate aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii. S-a observat creșterea morbidității prin LMC în funcție de vârstă, cu incidența maximă plasată între 25–50 de ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă. LMC evoluează în 3 faze consecutive: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,8,9,10,15,16,22,23]. În faza cronică hemopatia malignă respectivă este asimptomatică în 15–40% de cazuri, se constată ocazional prin analiza sângelui periferic (leucocitoză, devierea leucogramei

în stânga) și examenul cu ultrasunete al abdomenului (splenomegalie, hepatomegalie), ce rezidă deseori în retard diagnostic.

În calitate de subiecte actuale de Sănătate Publică în cadrul leucemiilor se poate considera depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității la populația aptă de muncă și a gradului de dizabilitate și incapacitate temporară de muncă, accesibilitatea parțială a investigațiilor de diagnostic citogenetic și molecular. Ne-cătând la realizările semnificative în chimioterapia cancerului, nu sunt elaborate definitiv și sistematizate opțiunile eficiente de management al pacienților în diferite faze ale LMC în funcție de gradul modificărilor hematologice, citogenetice și moleculare. Aceste relatări au servit argumente importante pentru realizarea studiului în domeniul epidemiologiei și diagnosticului LMC.

Scopul studiului: Cercetarea aspectelor epidemiologice, citogenetice și moleculare ale LMC, evaluarea importanței acestora în managementul bolnavilor de LMC în Republica Moldova.

Materiale și metode de cercetare:

A fost realizat studiul descriptiv, clinico-analitic, de cohortă. Studiul respectiv a înglobat 126 bolnavi cu diferite faze ale LMC, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2004–2016. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de O.M.S. în anul 2008 [21]. Diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sângelui periferic. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 114 (90,5 ± 2,32%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9,5 ± 2,02%) cazuri. În cadrul examenului de cariotipare la fiecare pacient au fost analizate nu mai puțin de 20 plăci meta-fazice ale celulelor medulare, obținute în culturile directe și nictemerale nestimulate. Cercetarea molecular-citogenetică s-a executat cu utilizarea metodei FISH interfază pe mostrele măduvei osoase. Semnalul mixt anormal, detectat în nucleie, a indicat prezența translocației t(9; 22) (q34; q11). În scopul determinării cantitative a expresiei genei himerice BCR-ABL de tip p210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului și în procesul monitorizării chimioterapiei LMC a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real. ARN-ul a fost extras imediat după recepția probei. Într-o primă etapă s-a efectuat nested/multiplex PCR pentru 8 produși de transcripție comuni. Limita de detecție a metodei: cel puțin o celulă pozitivă la 100 000 celule normale. Au fost investigați 5 produși de transcripție (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2) printr-un test PCR cantitativ. Aprecierea intensității expresiei

genei himerice BCR-ABL tip 210 și tip 190 a fost executată conform protocolului producătorului. Majoritatea pacienților (81 sau 64,3%) au fost calificați și aprobați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), 8 (6,3%) – pentru Tassigna® International Patient Assistance Program (TIPAP). GIPAP și TIPAP au servit ca unele dintre cele mai promițătoare și de lungă durată programe în domeniul terapiei anti-cancer axate la asigurarea tratamentului cu imatinib mesylate și nilotinib a pacienților cu procese neoplazice maligne [9,12,13,14,17]. În subplotul investigațional din cadrul GIPAP stadiul cronic al LMC a fost diagnosticat în 87,8% de cazuri, stadiul de accelerare și cel acut (criza blastică) – în 12,2%. Acești bolnavi au fost supuși medicației cu imatinib mesylate [9,10,15]. Din 21 (25,9%) bolnavi refractari la imatinib 10 (47,6%) au urmat medicație cu dasatinib și 8 (38,1%) – cu nilotinib, cu toleranța relativ satisfăcătoare. Monitorizarea răspunsului citogenetic la pacienții cu LMC s-a efectuat peste fiecare 6–12 luni de tratament prin examinarea repetată a celulelor medulare la Ph-cromozom (cariotipare, FISH) și transcriptul p210 a genei de fuziune BCR-ABL [5,9,10,15,16,22]. În subplotul de cercetare neîncadrat în GIPAP bolnavii au urmat monochimioterapie cu busulfan, hidroxycarbamidă și/sau α -interferon în faza cronică, monochimioterapie cu citarabină și chimioterapie combinată cu hidroxycarbamidă și 6-mercaptopurină în faza de accelerare și chimioterapie combinată după diferite scheme în faza acută în funcție de tipul morfocitochimic al crizei blastice.

Au fost aplicate următoarele metode de cercetare: epidemiologică, statistica descriptivă, clinico-analitică, comparativă, grafică, de cohortă, transfer de date [20]. La etapa de analiză sunt utilizate metodele statistice de comparație, de sinteză, prognozare, determinarea veridicității, analiza discriminantă. Studiul prezentat este desfășurat pe baza IMSP Institutul Oncologic din Moldova și a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”.

Rezultate și discuții:

Vârsta bolnavilor a oscilat între 14 și 81 ani, media de vârstă fiind 45,1 ± 2,13 ani, ce indică afectarea predominantă a populației apte de muncă.

Din datele studiate rezidă creșterea continuă, cu aproximație de 2 ori, a prevalenței LMC în dinamică de la 2,11% (2004) pînă la 4,16% (2014), ce se poate explica atît prin majorarea incidenței, cît și prin mărirea longevității vieții bolnavilor ca rezultat al diagnosticării perfecționate, managementului eficient, cu implementarea chimioterapiei moderne și individualizate.

Aplicarea metodei corelative ne-a permis să al-

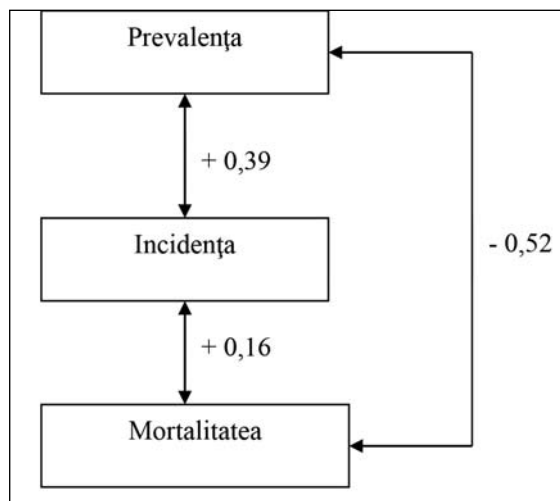


Figura 1. „Arborele” indicatorilor sănătății populației adulte prin leucemia mieloidă cronică din Republica Moldova

cătuim „arborele” indicatorilor sănătății populației adulte prin leucemia mieloidă cronică din Republica Moldova (Figura 1).

Din datele prezentate rezultă o corelație indirectă medie ($-0,52$) între indicatorii prevalenței și mortalității prin LMC. Creșterea incidenței influențează direct sporul prevalenței (coeficientul corelației $+0,39$). Prevalența se majorează atât din contul sporirii incidenței, cu diagnosticarea perfecționată a maladiei, cât și din contul implementării și aplicării metodelor mai eficiente de tratament, cu creșterea longevității pacienților.

În Republica Moldova vârsta bolnavilor a variat între 19 și 81 ani, media de vârstă fiind $46,1 \pm 2,13$ ani. În structura lotului investigațional au predominat cu decalaj grupurile de vârstă 30–39 ($17,9 \pm 4,20\%$), 40–49 ($27,4 \pm 4,89\%$) și 50–59 ($19,0 \pm 4,31\%$) ani, fiind persoane apte de muncă. Vârsta a oscilat între 25–60 ani la majoritatea pacienților incluși în studiu ($65,3\%$), ce validează în Moldova datele referințelor de specialitate despre afectarea preponderentă de LMC a populației apte de muncă [2,3,4,5,6]. Creșterea morbidității prin LMC în rândurile populației apte de muncă stârnește probleme medicale, sociale și economice față de sistemul de Sănătate Publică. Spre deosebire de rezultatele studiilor epidemiologice occidentale [5,6,7,15,17,23], în Republica Moldova în structura morbidității prin LMC s-a constatat prevalarea sexului masculin ($55,1 \pm 7,11\%$). Studiarea structurii morbidității în funcție de plasarea domiciliului (urban sau rural) a relevat rata superioară a populației urbane ($51,2 \pm 5,45\%$). Au fost observate unele diferențe geografice de repartizare a pacienților cu LMC. Au predominat pacienții din raioanele de Nord ($32,1 \pm 5,10\%$) și Centru ($29,8 \pm 4,99\%$) a

Moldovei. S-a constatat rata scăzută a bolnavilor din raioanele de Est ($17,9 \pm 4,18\%$).

Perioada de la apariția semnelor clinice până la prima adresare la medic a variat între o zi și 14 luni (media $2,3 \pm 0,35$ luni). Majoritatea pacienților ($72,6 \pm 4,89\%$) s-au adresat la medic în perioada de până la 3 luni de la debutul maladiei. Perioada, prima adresare la medic–adresare în IMSP Institutul Oncologic a fost cuprinsă între o zi și 5 luni, media fiind $0,4 \pm 0,10$ luni. În majoritatea cazurilor ($69,0 \pm 5,07\%$) diagnosticul a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul LMC, urmate ulterior de diagnosticarea maladiei respective în perioada de 3–5 luni ($17,9 \pm 4,20\%$ de cazuri).

Prin analiza discriminantă s-a constatat că cel mai des sunt lacune menționate pe parcursul acordării serviciilor medicale care au fost atribuite efectuării neregulate, necalitative și interpretării incorecte a analizelor generale ale sângelui periferic ($13,1\%$ și $42,9\%$ de cazuri, cu coeficient de corelație canonică respectiv $0,277$ și $0,400$). Un indicator important, care ar putea influența diagnosticarea precoce a LMC și reflectă adresabilitatea bolnavilor, se poate considera numărul anual al vizitelor la medicul de familie. Majoritatea pacienților ($52,4 \pm 5,45\%$) s-au adresat la medicul de familie în scopul controlului profilactic sau în legătură cu alterarea stării sănătății numai 1–2 ori pe an, ce a creat premise pentru diagnosticarea tardivă a LMC. Numai $27,4 \pm 4,87\%$ de pacienți au fost examinați de medicul de familie cu efectuarea analizei generale a sângelui mai mult de 2 ori pe an. Manifestările clinice și hematologice ale maladiei la bolnavii respectivi nu au fost pronunțate, ce sugerează gradul scăzut de avansare a procesului leucemic. Din datele relatate rezultă că depistarea tardivă a LMC se datorează adresabilității întârziate a pacienților la nivelul asistenței medicale primare. Vizitele sistematice ale medicului de familie cu executarea hemoleucogramei și a examenului ultrasonografic al abdomenului (pentru depistarea splenomegaliei), în special la persoanele cu risc potențial crescut de îmbolnăvire, pot facilita depistarea precoce a LMC și, prin urmare, la eficientizarea tratamentelor și restabilirea capacității de muncă. Constatările respective pot indica existența anumitor rezerve nefolosite în plan de stabilirea precoce a diagnosticului la nivelul asistenței medicale primare cu funcție de portar.

A fost analizată concepția diagnostică de trimitere la adresarea primară la medic (Figura 2).

În pofida adresabilității oportune anterioare scăzute a pacienților la nivelul asistenței medicale primare, în majoritatea cazurilor ($85,7 \pm 3,82\%$) concepția diagnostică de trimitere „leucemie cronică” a fost formulată corect. În celelalte $2,4\%$ și $3,6\%$ de cazuri

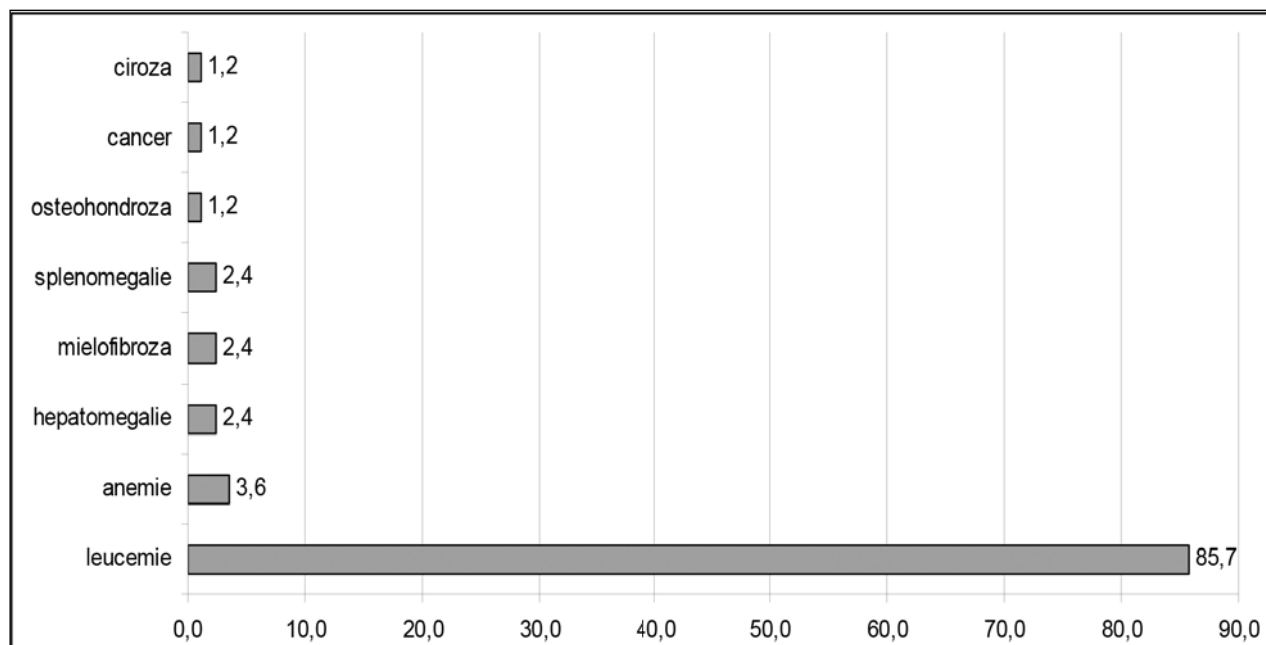


Figura 2. Concepția diagnostică de trimitere la adresarea primară la medic

a mai figurat diagnosticul hematologic respectiv de mielofibroză și anemie la trimiterea la nivelul asistenței medicale spitalicești.

Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromozom a variat între 20–100%. În cadrul studierii cariotipului în calitate de exemple de diagnostic ISCN sunt identificate: 46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20], 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20]. În majoritatea absolută de cazuri (72,7%) Ph cromozom a fost depistat în peste 70% de elemente celulare ale măduvei osoase.

Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice BCR/ABL p210 în celulele sanguine a pus în evidență variațiile mari ale acesteia: 21.84–100% IS. Prin multiplex PCR a fost detectat produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr).

În majoritatea cazurilor (69,8%) transcriptele genei himerice BCR/ABL au fost identificate în peste 65% de elemente celulare ale măduvei osoase.

În țările în decurs de dezvoltare managementul LMC a fost realizat prin implementarea programelor GIPAP și NOAT (ulterior TIPAP), care au fost demarate în Republica Moldova respectiv în anul 2007 și 2013 de Novartis Pharma AG ca programe de donație și înglobează pacienții cu diferite faze ale LMC, leucemie acută limfoblastică și tumori gastro-intestinale stromale (GIST) maligne [9,10,13,17]. IMSP Institutul Oncologic s-a calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP și NOAT. GIPAP și NOAT sunt programe de anvergură în domeniul terapiei anti-cancer centrate la asigurarea tratamentului cu imatinib mesylate și nilotinib a pacienților cu LMC [9,13,14,17]. În aceste programe internaționale sunt încadrate peste 290 instituții medicale de referință

specializate în hemato-oncologie. De la data lansării, GIPAP a asigurat tratamentul cu imatinib mesylate la mai mult de 10000 bolnavi din peste 80 țări, care nu au avut alt acces la acest medicament bine tolerabil și eficient. GIPAP și NOAT constituie programe internaționale non-profit, bine monitorizate și adaptabile. Pentru pacienți este disponibil accesul gratuit și sigur la medicație de primă linie în tratamentul unor neoplazii maligne, care contribuie la răspunsul clinico-hematologic rapid, citogenetic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și la ameliorarea calității vieții. Actualitatea și necesitatea stringentă în aceste programe este determinată de creșterea prevalenței LMC și resursele financiare limitate ale țărilor cu nivelul de trai scăzut pentru achiziționarea remediilor costisitoare.

Pe fundal de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei la bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă, analiza citogenetică repetată a măduvei osoase a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom pînă la 5–35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore.

În 26,3% de cazuri peste 12–18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de Ph-cromozom. Răspunsul molecular complet a fost atins în 15,7% de cazuri.

La majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională s-a obținut răspunsul citogenetic minor (Ph-cromozom 60–100%), ce s-a confirmat prin examinarea citogenetică a măduvei osoase în procesul includerii lor în programul GIPAP.

Spre deosebire de chimioterapia convențională pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei s-a

ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a îngăduit reluarea activității profesionale la cei încadrați în câmpul muncii (ECOG-WHO scor = 0). Diferență statistic autentică ($p < 0,05$) a fost constatată între nivelul ameliorat al calității vieții după chimioterapie cu inhibitorii tirozinkinazei (82,5% de pacienți, cu media scorului $1,1 \pm 0,22$) și chimioterapie convențională (9,5% de pacienți, cu media scorului $2,5 \pm 0,06$).

Concluzii:

1. LMC reprezintă cel mai frecvent înregistrat proces mieloproliferativ malign cronic al sistemului de hematopoieză, cu dezvoltare predominantă la persoanele de sex masculin apte de muncă, cu prevalarea populației urbane în spectrul morbidității, în special din raioanele de Nord și Centru a Moldovei.

2. Diagnosticul de LMC este stabilit preponderent în faza cronică tardivă, ce poate fi explicată prin adresabilitatea întârziată a bolnavilor și lipsa screeningului la nivelul asistenței medicale primare.

3. Examinările la Ph cromozom și transcriptele p210 și p190 ale genei himerice BCR-ABL sunt obligatorii pentru diagnosticarea și supravegherea în dinamică a bolnavilor de LMC.

4. La majoritatea pacienților analiza RT-PCR a relevat expresia transcriptului p210 al genei himerice BCR-ABL, precum și produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr).

5. Diagnosticul corect precoce, aplicarea și monitorizarea chimioterapiei individualizate oportune cu inhibitori tirozinkinazei optimizează managementul LMC, ce asigură controlul eficient al bolii la nivelul citogenetic/molecular, contribuie la evitarea tratamentelor inadecvate, reducerea numărului zilelor de spitalizare, a gradului de dizabilitate și incapacitate temporară de muncă.

6. Identificarea Ph-cromozomului și transcripțiilor genei himerice BCR-ABL a contribuit la încadrarea bolnavilor de LMC în programele internaționale GIPAP și TIPAP, ce a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, facilitând, ca repercusiune, creșterea semnificativă a indicatorului speranței la viață, reabilitarea lor fizică, profesională și socială.

Bibliografie

1. Agerpres. Știri externe. 2010, 22 octombrie.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al., Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2006; 108 (6):1809–1820.
3. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., Leucemia mieloidă cronică. In: Coliță D., "Medicină Internă. Hematologie.

Partea a II-a". București: Editura medicală, 1999: 48–68.

4. Castagnetti F., Palandri F., Amabile M. et al., Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. *Blood*, 2009; 113 (15): 3428–3434.

5. Corcimar I., Leucemia granulocitară cronică. In: Corcimar I., "Hematologie". Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178–189.

6. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., Chronic myelogenous leukemia. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773–786.

7. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al., Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer*, 2006; 106(6): 1306–1315.

8. Dressman M.A., Malinowski R., McLean L.A. et al., Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571). *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 2265–2271.

9. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph+ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23 (16S): 3216.

10. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017; 28 (4): iv41–iv51.

11. Kosmidis P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.

12. Marincovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.

13. Musteață V., Corcimar I., Sofroni M. et al., GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2008; 2 (16): 226–228.

14. Musteață V., Corcimar I., Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2008; 43 (3): 154–155.

15. Niederwieser D., HSCT for chronic myeloid leukemia in adults. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.

16. O'Brien S., Radich J.P., Deininger M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014: 1–96.

17. Ramos J.D., Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1–5.

18. Richard R.E., Linenberger M., Chronic myeloid leukemia. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178–189.

19. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Fleming D.A. et al., Chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard to ionizing radiation. *Radiation Research*, 2007; 167: 222–232.

20. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.

21. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al.,

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2008.

22. Timothy P. Hughes, David M. Ross, Junia V. Melo. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1–66.

23. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015*. *Mayo Clinic Proceedings*, 2015; 90 (10): 1440–1454.

ASPECTE GENERALE ALE RADIOTERAPIEI EXTERNE ȘI BRAHITERAPIEI ÎN PLANIFICAREA ȘI TRATAMENTUL CANCERULUI DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Urechi Virgil – șef secție Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat:

Au fost studiate și prezentate aspecte generale ale radioterapiei externe și brahiterapiei în planificarea și tratamentul cancerului de col uterin local avansat în Republica Moldova. Totodată s-a descris problema cancerului de col uterin, fiind foarte actuală, menținând pozițiile de top în rândul principalilor indicatori, în majoritatea statelor lumii, Republica Moldova nefiind o excepție. Conform unui raport realizat și publicat de OMS datele sunt extrem de critice pentru circa 70-80% din statele aflate în curs de dezvoltare, maladia devenind o problemă socială, tendința morbidității fiind în creștere.

Cuvinte-cheie: radioterapie externă, brahiterapie, cancer de col uterin local avansat.

Summary. General aspects of external beam radiotherapy and brachytherapy in planning and treatment of locally advanced cervical cancer in the Republic of Moldova

There have been studied and presented general aspects of external beam radiotherapy and brachytherapy in the planning and treatment of locally advanced cervical cancer in the Republic of Moldova. It also describes the cervical cancer problem, that is a very current one, maintaining top positions among the main indicators in most countries of the world, with the Republic of Moldova not being an exception. According to a report produced and published by the WHO, data are extremely critical for about 70-80% of developing countries, the disease becoming a social problem, the trend of morbidity rising.

Key words: external beam radiotherapy, brachytherapy, locally advanced cervical cancer.

Резюме. Общие аспекты дистанционной лучевой терапии и брахитерапии в планировании и лечении местно-распространённого рака шейки матки в Республике Молдова

В Республике Молдова были изучены и представлены общие аспекты дистанционной лучевой терапии и брахитерапии при планировании и лечении местно-распространённого рака шейки матки. Также, была описана проблема рака шейки матки, которая является очень актуальной на данный момент, сохраняя высокие позиции среди основных показателей в большинстве стран мира, при этом Республика Молдова не является исключением. Согласно докладу, подготовленному и опубликованному ВОЗ, данные чрезвычайно критичны для примерно 70-80% развивающихся стран, заболевание становится социальной проблемой, сохраняя тенденцию роста заболеваемости.

Ключевые слова: дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, местно - распространённый рак шейки матки.

Introducere. Cancerul de col uterin este al treilea cancer în ordinea frecvenței observat la femei, cu un număr estimat de 529 828 de cazuri noi și 275 128 de decese raportate în anul 2008 la nivel mondial. Peste 85% dintre cazurile înregistrate la nivel mondial apar în țările în curs de dezvoltare, unde cancerul de col uterin este responsabil de 13% dintre canceretele din

populația feminină [1]. În țările în curs de dezvoltare, rata mortalității standardizate în funcție de vârstă este de 10/10 000 – de peste trei ori mai mare decât în țările dezvoltate [2]. Ocupă locul 2 în lume, după răspândire, în ceea ce privește neoplaziile maligne ale organelor reproductive ale femeilor, fiind depășit doar de cancerul glandei mamare. Apare mai frecvent

între vârsta de 35 – 65 [5, 9, 13] ani și reprezintă principala cauză de mortalitate pentru femeile cuprinse între vârsta de 15 - 45 ani [4, 5, 9]. Potrivit datelor furnizate de Centrul Național de Management în Sănătate, pe parcursul ultimilor 10 ani, cancerul de col uterin a fost cauza deceselor a 1.673 de femei, cele mai multe fiind înregistrate în raioanele din centrul Republicii Moldova. Datorită implementării în practică a screeningului cancerului de col uterin - se atestă o ușoară descreștere a ratei mortalității în ultimii ani, datorită depistării maladiei în stadiile incipiente. 213 femei, în anul 2006, au decedat din cauza cancerului colului uterin, în 2007 – 163, în 2008 – 166, iar în 2014 și 2015 – în jur de 150 de femei. Conform datelor literaturii, supraviețuirea generală timp de 5 ani ajunge până la 50 %, variind de la 15 la 80%, fiind dependentă direct de stadiul maladiei, oricum, un procent impunător de paciente decedează de la progresarea ulterioară a maladiei [3, 6, 8, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20]. Conform datelor a diferiți cercetători, rata cancerului de col uterin local avansat este cuprinsă între 41.2 % și 70 %. [2, 7, 10].

Scopul: Analiza datelor ce vizează aspecte generale ale radioterapiei externe și brahiterapiei în planificarea și tratamentul cancerului de col uterin local avansat pentru evaluarea situației în Republica Moldova pe această dimensiune.

Materialie și metode: Materialul cercetat a constituit metode aplicate la nivel național (Republica Moldova) de tratament radioterapeutic al cancerului de col uterin local avansat. Materialul prezentat este aplicat conform protocoalelor clinice naționale în cadrul IMSP Institutul Oncologic din Moldova, în cadrul secției Radioterapie N4. Metodele identificate în prezentul studiu este indus de asocierea a 2 tipuri (metode) de radioterapie: radioterapia externă și brahiterapia.

Rezultate. Cancerul de col uterin local avansat, se consideră procesul tumoral care «iese» din limitele uterului, fiind contraindicație pentru tratament chirurgical planic [16, 17] . În aceste cazuri radio-

terapia asociată fiind opțiune importantă și unică în tratamentul acestei maladii. Radioterapia este metoda de bază în tratamentul cancerului de col uterin, poate fi utilizată în orice stadiu al maladiei dar ca metodă de sine stătătoare este aplicată în procesul tumoral local avansat, adică în stadiile II B – IV A.

Pe parcursul ultimelor decenii se discută pe larg actualitatea problemelor în radioterapie, cele mai principale fiind: creșterea eficacității tratamentului pacienților cu procese oncologice local avansate după program radical, prin implementarea metodelor moderne de radioterapie, atât ca monoterapie cât și în combinație cu radiomodificatori; îmbunătățirea calității vieții pacienților, după tratamentul radiant prin scăderea procentului de recidivare și metastazare a maladiei și reducerea toxicității postradice acute și tardive; elaborarea metodelor noi de brahiterapie; asigurarea calității tratamentului radiant.

Posibilitățile radioterapiei se măresc, prin aplicarea brahiterapiei, în rezultatul utilizării izotopilor radioactivi, așa ca Co-60 și Cesium-137, dar în ultimele decenii, tot mai des fiind utilizat Ir-192, ce ne dă posibilitatea să aplicăm doze mari pe volum mic de țesut, în timp scurt. Ca și radioterapia externă, de la convențională la conformă, brahiterapia de asemenea a trecut prin etape de modernizare, ajungând de la «*simple afterloading*» la «*remote afterloading*», ce a făcut însăși metoda de iradiere mai simplă, mai accesibilă și mai efektivă prin îmbunătățirea rezultatelor atât imediate cât și la distanță în tratamentul cancerului de col uterin local avansat.

Totodată, timpul scurt de iradiere este datorat faptului utilizării radioizotopilor cu doză înaltă de iradiație, la care se refera Co-60 și Ir-192, ce are o importanță majoră în planificarea brahiterapiei cu alegerea tipului de fracționare. Brahiterapia intracavitara folosind surse cu doză înaltă de iradiere HDR, este utilizată din ce în ce mai des, în diferite clinici ale lumii, datorită avantajelor, cum ar fi timpul scurt al tratamentului, fixarea rigidă, oferirea confortului pacienților dar și în unele cazuri lipsa necesității de spitalizare.



Fig. 1. Aparatul pentru radioterapia externă TERABALT



Fig. 2. Aparatul pentru radioterapia externă CLINAC DHX

Tratamentul radiant al cancerului de col uterin se efectuează prin asocierea a 2 tipuri de radioterapie: radioterapia externă și brahiterapia.

Radioterapia externă este utilizată ca prima etapă a radioterapiei asociate, acționând asupra zonelor regionale de metastazare și asupra focarului primar cu reducerea maximală în volum a acestuia, ce creează condiții și permite ulterior aplicarea brahiterapiei intracavitare.

Brahiterapia intracavitara se aplică ca a doua etapă a radioterapiei asociate, scopul ei fiind acțiunea pe restul de tumoare. Metodele de radioterapie externe pot fi împărțite în: convențională, conformațională și complexă.

Discuții. În Republica Moldova se utilizează 2 metode de radioterapie externă: convențională și conformațională. Metoda convențională de radioterapie externă se efectuează prin intermediul aparatului TERAGAM, instalat în IMSP IO în anul 2006 și modernizat până la TERABALT în anul 2009. Metoda conformațională sau 3D CRT se efectuează prin intermediul aparatului CLINAC DHX, instalat în IMSP IO în anul 2009.

Radioterapia convențională 2D RT se caracterizează prin metode relativ simple de iradiere, câmpurile fiind dreptunghiulare cu utilizarea blocurilor dreptunghiulare. Dimensiunile câmpurilor și adâncimea izocentrului se stabilesc la etapa de simulare, conform imaginilor create din 2 proiecții. Tratamentul se efectuează conform distanței sursa-piele sau distanței sursa-focar. Principiul de baza al radioterapiei conformaționale 3D CRT este de a delivra doza necesară în volumul țintă cu micșorarea ei în țesuturile înconjurătoare sănătoase. Acest tip de radioterapie se efectuează doar în rezultatul planificării tridimensionale.

Acceleratorul Linear CLINAC DHX este dotat cu sisteme colimator multi-lame (MLC). Acest colimator este reprezentat prin plăcuțe multiple, cu lățimea nu mai mult de 10 mm, care se situează strâns una lângă alta, câmpurile de iradiere de forma necesară

fiind create în urma combinației acestor plăcuțe cu blocuri de protecție speciale, blocând astfel iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare. Acceleratoarele Lineare de ultima generație permit efectuarea controlului acestui colimator multi-lame prin gestionarea lor la distanță utilizând calculatorul.

Metoda de radioterapie externă cea mai modernă se consideră cea complexă, din ea făcând parte așa metode ca iradierea cu intensitate modulată (IMRT) și radioterapie ghidată de imagini (IGRT), care în prezent se folosesc în țările dezvoltate. Metoda iradierii cu intensitate modulată se bazează deasemenea prin crearea câmpurilor de iradiere folosind colimatorul multi-lame, care se utilizează atât în metoda statică de iradiere cât și în cea dinamică. Metoda dinamică se realizează după tehnologia «*step-and-shoot*», fiecare câmp de iradiere de forma necesară fiind generat din timp. Tehnologia «*sliding window*» permite crearea câmpurilor de iradiere de forma necesară în timpul deplasării fasciculului, ceea ce înseamnă că în timpul ședinței de radioterapie externă, plăcuțele din colimatorul multi-lame sunt în permanentă mișcare. Acest tip de iradiere se consideră ca având nivelul cel mai înalt de conformaționalitate.

Pentru utilizarea în clinică a principiilor moderne de planificare a radioterapiei, conform recomandărilor Societății Americane a Oncologiei și Radiologiei Terapeutice (ASTRO) și a Asociației Americane a Fizicienilor Medicali (AAPM) din 2004, este nevoie de respectat un șir de condiții: prezența imaginii corecte a tumorii primare și a structurilor din jur, care e posibil de efectuat prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare; imobilizarea rigidă a pacientei pe masa de iradiere și luarea în considerație a posibilității mișcării fiziologice a volumului țintă și organelor înconjurătoare.

În planificarea radioterapiei externe conformaționale, conform recomandărilor Comisiei Internaționale a Unităților de Radiație și Măsurare (ICRU), este necesar de respectat volumele țintă și hotarele lor,

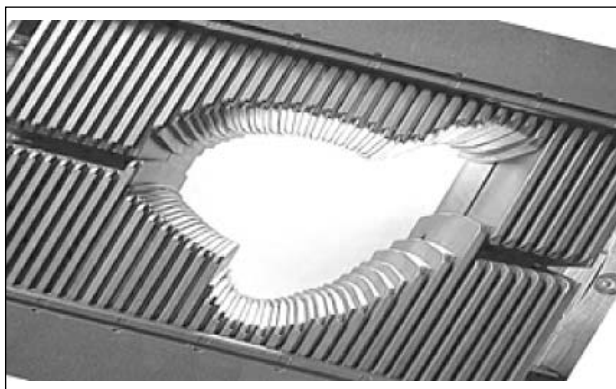


Fig. 3. Colimator multilame MLC

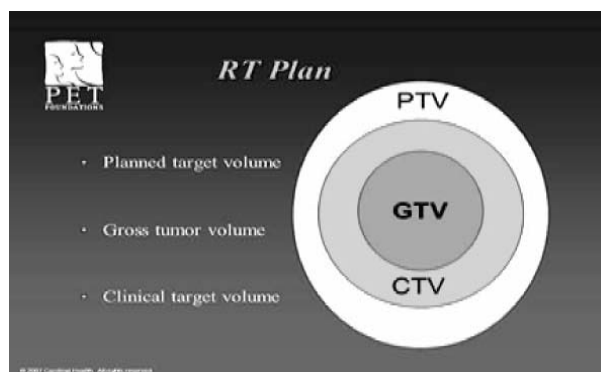


Fig. 4. Definiția volumelor tinta conform recomandărilor ICRU Nr. 50 și Nr. 62

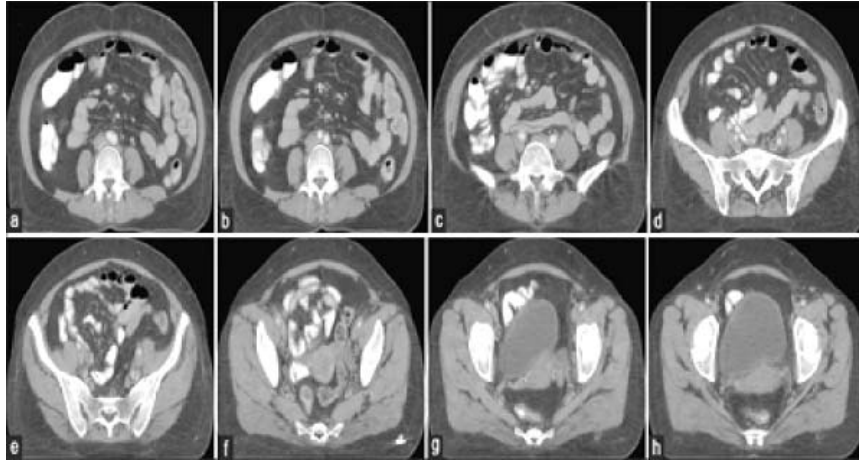


Fig. 5. Delinierea volumelor tinta

definiția acestor volume fiind prezentată în rapoartele Nr. 50 și Nr. 62.

GTV (gross tumor volume) - tumoarea propriu zisă, cu ganglionii limfatici regionali sau volumul care include tumoarea vizualizată prin orice metoda. Pentru acest volum este furnizată doza tumoricidă necesară. Este o noțiune clinică.

CTV (clinical target volume) - volumul țintă clinic, care include nu numai tumoarea, dar și zonele de răspândire sub-clinice (microscopice) a tumorii. Este o noțiune clinică.

PTV (planning target volume) - volumul țintă planificat, care este mai mare decât volumul țintă clinic și asigură expunerea la radiație a tuturor volumelor expuse mai sus. Acest volum a fost elaborat din considerentele mișcării organelor și a tumorii, în timpul tratamentului, din cauza respirației, umplerea vezicii urinare sau a rectului, erori în poziționarea pacientului. Este o noțiune geometrică.

OAR (organs at risk) - organele de risc.

PRV (planning organ at risk volume) - reprezintă volumul plasat pe organele susceptibile la radiație. Ele trebuie să fie maximal expuse în afara fascicolului, toleranța lor fiind dependentă de țesutul din care sunt formate.

Pentru volumele menționate mai sus este nevoie de calcularea dozelor conform histogramei doză-volum (DVH). Distribuția dozei trebuie să respecte următoarele criterii:

1. $\leq 5\%$ din OAR primește $\geq 60\%$ din doza planificată;
2. $\geq 95\%$ PTV primește $\geq 90\%$ din doza planificată;
3. $\leq 10\%$ PTV primește $> 120\%$ din doza planificată;
4. Doza maximă apare în interiorul PTV.

Metodele moderne de planificare a tratamentului radiant ne oferă posibilitatea de a furniza doza necesară către volumul țintă și de a minimiza iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare.

În dependență de parcul de aparataj de care dispun instituțiile, de metodele de planificare și realizarea a radioterapiei externe, fiecare clinică dispune de standardele sale de tratament. Totuși, se consideră, că radioterapia externă este utilizată ca prima etapă a radioterapiei asociate, creând condiții pentru a doua etapă a radioterapiei asociate – brahiterapia intracavitărie.

În anul 2006 a fost instalat dispozitivul de brahiterapie GammaMed Plus 3/24 HDR, la moment fiind

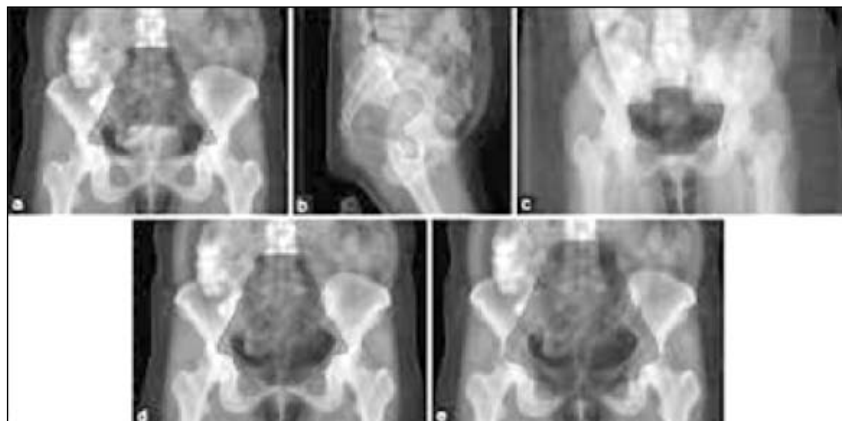


Fig. 6. Crearea planului de tratament

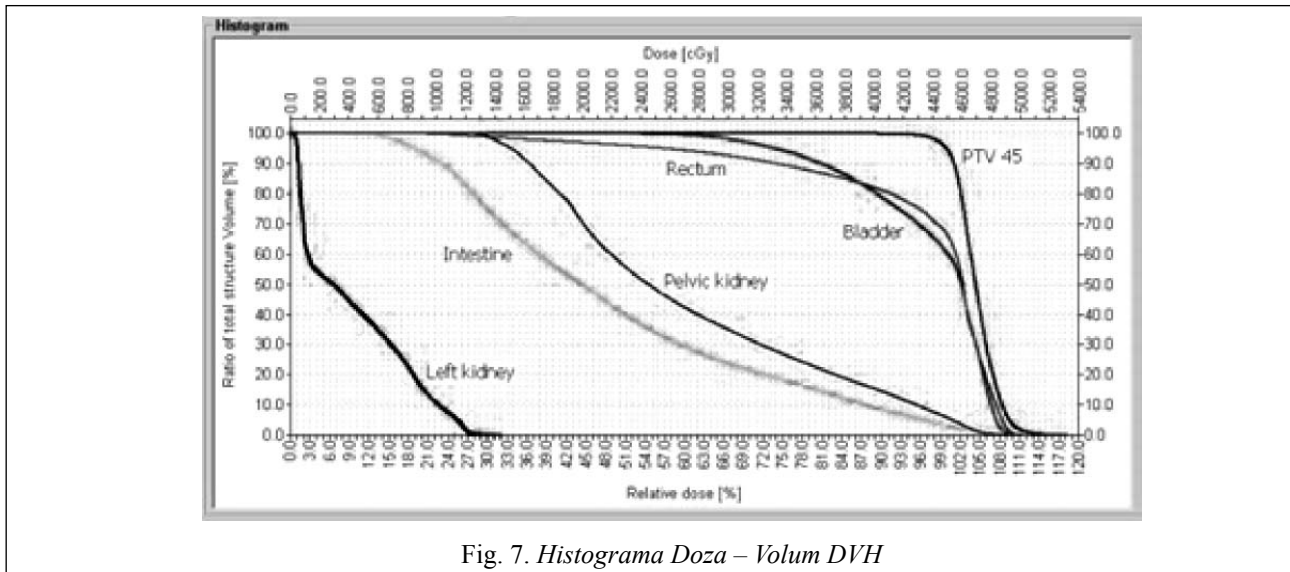


Fig. 7. Histograma Doza – Volum DVH

unicul aparat pentru brahiterapie, utilizat în Republica Moldova, dotat cu trei canale de livrare a sursei radioactive, sursa radioactivă Iridiu – 192, activitatea nominală 10 Ci, lungimea activă de 3,5 mm, lungimea totală 4,52 mm, diametrul activ de 0,6 mm, diametrul total de 0,9 mm, distanța de la capătul activ pînă la vîrf de 0,62 mm. Utilizarea Ir – 192 în radioterapie a început în anii 1960, astăzi fiind cel mai popular radioizotop folosit în brahiterapie, rata dozei înalte permite efectuarea procedurilor de tratament într-un timp foarte scurt.

Conform publicațiilor ICRU Raport Nr. 38, după rata dozei brahiterapia se împarte în 4 tipuri:

- LDR (doză mică de radiații, mai puțin de 2Gy/oră)
- MDR (doză medie de radiații, între 2-12Gy/oră)
- HDR (doză înaltă de radiații, mai mult de 12Gy/oră)
- PDR (dozare la impuls, periodic câte 1Gy/oră) – implică administrarea de impulsuri scurte de radiații, de obicei o dată pe oră, efectul biologic al acestui efect de radiație, fiind similar celui al LDR.

Conform recomandărilor raportului ICRU Nr. 38,



Fig. 8. Aparatul Gamma Med Plus HDR IR 192

planificarea se face conform a 2 imagini ortogonale și raportarea dozei se face la punctele de referință, care sunt următoarele: punctul A (zona triunghiului paracervical), punctul B (pereții pelvisului), punctul V (peretele posterior al vezicii urinare) și punctul R (peretele anterior al rectului).

Brahiterapia este o metodă importantă de terapie a cancerului de col uterin, care permite un tratament de o calitate înaltă, obținând doză maximă și omogenă în volumul țintă și doză minimă în țesuturile sănătoase, timp scurt de iradiere cu confort pentru pacientă.

După datele Organizației Mondiale ale Sănătății, succesul radioterapiei în 25% depinde de planificarea computerizată a tratamentului, în 25% de disponibilitatea instituției de aparataj modern, folosit în tratamentul radiant și în 50% de factorul medical, adică de calificarea personalului medical, implicat în tratament, radiosensibilitatea tumorii, nivelul de răspândire a procesului oncologic etc.

Concluzii: Radioterapia asociată cu scop curativ în cancerul colului uterin local avansat trebuie să fie reprezentată prin iradiere pelvină externă cu fotoni cu energie înaltă urmată de brahiterapie intracavitară, și trebuie administrată în doze mari (75 - 85 Gy, echivalent a câte 2 Gy pe fracție) într-un interval scurt de timp (pînă la 49 zile, dar nu mai mult de 56 zile), cu cele mai bune resurse tehnice aflate la dispoziție. În anul 2006 a fost instalat dispozitivul de brahiterapie GammaMed Plus 3/24 HDR, la moment fiind unicul aparat pentru brahiterapie, utilizat în Republica Moldova, dotat cu trei canale de livrare a sursei radioactive, sursa radioactivă Iridiu – 192, activitatea nominală 10 Ci, lungimea activă de 3,5 mm, lungimea totală 4,52 mm, diametrul activ de 0,6 mm, diametrul total de 0,9 mm, distanța de la capătul activ pînă la vîrf de 0,62 mm. Metodele moderne de planificare a tratamentului radiant ne oferă posibilitatea de a furniza

doza necesara către volumul țintă și de a minimiza iradierea țesuturilor sănătoase înconjurătoare.

Bibliografie:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [on-line] 2010; [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr)
2. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011; 22: 2675–2686.
3. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik IF., et al. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer // *Radiation and Oncology*. – 2000. – Vol. 54(3). – P. 221 – 228.
4. Ghid Național de tratament și îngrijiri în patologia colului uterin. Chișinău, 2010.
5. Grillo F, Vallée J, Chauvin P. Inequalities in cervical cancer screening for women with or without a gynaecological follow-up, in Paris, France. *Prev Med*. 2012;24.
6. Hareyama M., Sakata K., Oouchi A., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer*. – 2002. – Jan 1, 94(1). – P. 117 – 124.
7. Kitagawa, R., Katsumata, N, Shibata, T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505. // *J Clin Oncol*. - 2015. -1. - No33(19).- P.2129-35.
8. Nakano T., Kato S., Ohno T., et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. – 2005. – Jan 1, 103 (1). – P. 92 – 101.
9. Paladi Gh. *Ginecologie*. Chișinău, 1997.
10. Pan, D., Wei, K, Ling, Y, et. al. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis. // *Med Sci Monit*. - 2015. - No21. - P.882-889.
11. Rose P.G., Ali S., Watkins E., Thigpen J.T, et al. Gynecology Oncology Group. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecology Oncology Group Study // *J Clin Oncol*. – 2007. – Jul. 1, 25(19). – P. 2804 – 2810.
12. Sharma V., Mahantshetty U., Menon V., et al. A modified technique for high-dose-rate intracavitary brachytherapy in advanced cancer of the cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(4). – P. 246 – 248.
13. Vârtej P, Vârtej I. *Ginecologie endocrinologică (manual)*. București, 2003.
14. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2006г. – 226 с.;
15. Квеладзе В.В., Важенин А.В., Жаров А.В. и др. Отдаленные результаты многокомпонентного лечения больных местнораспространенным раком шейки матки // IV съезд онкологов и радиологов СНГ, Избранные лекции и доклады, г. Баку, 28 сентября – 1 октября 2006. – С. 304 – 307.
16. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. - 2001. - Т. 46, №1. - С. 48-51.
17. Крикунова Л.И. Сочетанная лучевая и комбинированная терапия рака эндометрия: Дис. ... докт. мед. наук. Обнинск. 1999г., с.70-76
18. Титова В.А., Нечушкин М.И., Харченко Н.В. Интервенционные радиотерапевтические вмешательства в органосохраняющем лечении злокачественных опухолей. // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть 1, Минск, 25-28 мая, 2004г.* – С. 133 – 134.
19. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Некоторые вопросы усиления радиочувствительности при лечении рака женской половой системы // в кн.: *Автоматизированная лучевая терапия рака органов женской половой системы*. – М.: Медицина, 2006. – С. 118 – 132.
20. Ткачев С.И. Современные тенденции в развитии лучевой терапии злокачественных новообразований // *Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Часть II, Минск, 25-28 мая, 2004г.* – С. 353.

ROLUL CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ

Irina Sagaidac, asistent universitar
Olga Cernetchi, profesor universitar

IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și ginecologie nr.2
tel. +37369340259 irinasagaidac@yahoo.com

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date actualizate privind etiologia și patogenia decolării premature de placentă normal inserată. Este demonstrat rolul deficiențelor imunologice în dezvoltarea acestei stări patologice. Scopul prezentei cercetări constă în aprecierea rolului citokinelor proinflamatorii în decolarea de placentă normal inserată. Studiarea profilului citokinic la gravidele cu abrupție placentă a pus în evidență o creștere semnificativă a nivelului IL-8 (de 2,4 ori), pe fondul reducerii IL-6 (de 1,7 ori), comparativ cu lotul-martor ($p < 0,05$), oferind un gradient proinflamator stării patologice vizate.

Cuvinte cheie: placenta, decolare prematură a placentei normal inserate, citokine

Summary. The role of inflammatory cytokines in premature abruptio placentae.

This article presents updated data on the etiology and pathogenesis of the premature abruptio of normal placenta. The role of immunological deficiencies in the development of this pathological condition has been proven. The purpose of this study was to evaluate the role of proinflammatory cytokines in the abruptio placentae. The study of the cytokine profile in pregnant women with abruptio placenta revealed a significant increase of IL-8 (2.4-fold), and IL-6 reduction (1.7 fold) compared to the control group ($p < 0,05$), providing a pro-inflammatory gradient of the targeted pathological condition.

Key words: placenta, abruptio of placenta, cytokines

Резюме. Роль воспалительных цитокинов в преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

В этой статье представлены актуальные данные об этиологии и патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Показана роль иммунологической недостаточности в развитии этого патологического состояния. Целью этого исследования явилась оценка роли провоспалительных цитокинов при отслойке плаценты. Изучение профиля цитокинов у беременных женщин при этом осложнении беременности показало значительное увеличение ИЛ-8 (в 2,4 раза) при уменьшении ИЛ-6 (в 1,7 раза) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), указывая на воспалительную основу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Ключевые слова: плацента, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, цитокины

Introducere. Dezlipirea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă una dintre cele mai stringente și prioritare probleme ale obstetricii contemporane, care condiționează un risc sporit de rezultate negative pentru femeie, făt și nou-născut, determinate de imprevizibilitatea complicațiilor survenite și aplicarea insuficientă a măsurilor pentru remedierea acestora. Frecvența DPPNI variază de la 0,4% la 1,4%. Cauzele DPPNI au fost studiate și relateate în literatura de specialitate, fiind estimat caracterul lor plurifactorial: întreruperile recurente de sarcină, paritatea 3 și mai multe nașteri în anamneză, sarcinile multiple, ruperea prematură a membranelor amniotice (RPMA), disfuncția hipertonică a miometrului, nașterile premature etc [8].

Deja a fost demonstrat că rolul principal în patogeniza DPPNI le revine trombofiliilor congenitale,

proceselor inflamatorii, patologiilor vasculare uterine și tulburărilor imunologice. În același timp, trebuie remarcat faptul că nu există un punct de vedere unic asupra cauzelor și mecanismelor de dezvoltare a DPPNI. Nivelul ei de cunoaștere sugerează că nici un factor nu poate fi considerat responsabil pentru dezvoltarea entității vizate, deși fiecare dintre ei, precum și în diverse combinații, își aduc aportul în seria de procese patologice care determină DPPNI.

În ultimii ani au fost efectuate numeroase studii care subliniază importanța răspunsului inflamator sistemic în dezvoltarea complicațiilor sarcinii, cum ar fi pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, sindromul insuficienței placentare, preeclampsia [3,8,9]. Factori care provoacă un răspuns inflamator sistemic sunt citokinele proinflamatorii, produsele de stres oxidativ, lipidele, neutrofilele și tromboci-

tele. Rolul protector al citokinelor proinflamatorii se manifestă local în focarul de inflamație. Totodată, sinteza lor generalizată provoacă deteriorări la nivel de țesut și de organ. Se presupune că această activare reprezintă o etapă inițială în patogeneza leziunilor endoteliale, în sinteza de anticorpi antifosfolipidici și molecule de adeziune, cu dezvoltarea ulterioară a trombofiliei și a insuficienței placentare în timpul sarcinii, inclusiv dezlipirea prematură a placentei normal inserate [5,7].

Defectele imunologice pot fi o cauză importantă a dezlipirii de placentă. Urmare lor se declanșează un răspuns inflamator matern excesiv, cu eliberarea sporită de citokine, și inițiază un lanț de evenimente, inclusiv o invazie superficială de trofoblast, remodelare defectuoasă a arterelor spiralate, infarcte placentare și tromboză. Activarea excesivă a sistemului imun poate sugera o expunere în trecut la antigeni majori [9].

Unii cercetători consideră că la baza mecanismului de declanșare a DPPNI stă un conflict imunologic între organismul mamei și țesuturile placentare ale fătului, ca rezultat urmând un proces de rejectare, care se poate manifesta clinic diferit la anumite termene de sarcină. În procesele de lezare a miometrului, un rol important în timpul sarcinii le revine factorilor umorali și reacțiilor de tipul hipersensibilității imediate. În aceste cazuri are loc inhibarea producerii de citokine de tip Th1 (IL-1 beta, TNF- α , IFN- γ), pe când sinteza de citokine Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) este crescută. Această transformare în profilul citokinelor, la rândul ei, modifică și direcția răspunsului imun local spre antigenii fătului, contribuind la dezvoltarea placentei. Totodată, dezechilibrul raportului Th1/Th2 poate cauza instalarea stărilor patologice în sarcină, cum ar fi preeclampsia, nașterea prematură și chiar decesele perinatale [1,2,4].

Este stabilit deja faptul că, pe parcursul gestației, au loc o serie de modificări ce vizează menținerea sarcinii, cu prevenirea respingerii produsului de concepție. În sarcina fiziologică, membrana deciduală are capacitatea de a secreta citokine de tipul Th2. Citokinele proinflamatorii au nu doar o acțiune embriotoxică directă, ci, de asemenea, sunt menite să limiteze invazia trofoblastului, perturbând evoluția sa normală. Unii cercetători consideră că cantitatea excesivă de citokine proinflamatorii conduce la activarea protrombinazei, care provoacă tromboza, ischemia și detașarea trofoblastului [5,6].

Se știe deja că IL-6 este sintetizată de o varietate de elemente celulare ca monocitele, macrofagele, sistemul limfoid, fibroblastele, celulele endoteliale, celulele mezenchimale. Creșterea nivelului IL-6 în sânge a fost observată în diverse forme ale afecțiunilor infecțioase și inflamatorii, în reacții alergice,

endocrinopatii, neoplazii. Conform datelor literaturii de specialitate, citokina proinflamatorie IL-6 poate fi secretată de trofoblast și, de rând cu alte citokine, este necesară pentru implantarea lui. La femeile cu avorturi recurente, IL-6 are rolul de stimulare a angiogenezei, activare a reacției de coagulare și limitare a producției citokinelor proinflamatorii în țesuturi. Totodată, interleukina 6 are un rol dual, fiind atât o citokină proinflamatorie, cât și o miokină antiinflamatorie [1,4,5].

În procesele complexe de dezvoltare și migrație a trofoblastului pe întreg parcursul sarcinii a fost demonstrat și rolul IL-8. Interleukina 8 contribuie la inducerea acumulării neutrofilelor în regiunile lezate în cadrul răspunsului inflamator al organismului. Datele unui studiu recent demonstrează că expresia IL-6, IL-8 și a receptorilor lor sunt alterate la nivelul patului placentar la femeile cu avorturi spontane [2,4]. Astfel, interleukinele menționate au fost detectate la nivelul stromei miometrului, epiteliului glandular, celulelor interstițiale trofoblastice extravilozose, celulelor musculare netede vasculare și celulelor endoteliale. Deci, dinamica lor poate reflecta, într-o oarecare măsură, evoluția sarcinii de pe poziții imunologice

Materiale și metode. Pentru a determina rolul citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă normal inserată, a fost planificat un studiu prospectiv de cohortă. Pentru cercetarea prospectivă au fost create două loturi: lotul de bază, care a cuprins 52 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 de săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu DPPNI, și lotul-martor din 52 de femei care au avut nașteri fără DPPNI.

DPPNI s-a înregistrat mai frecvent la gravidele cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 de ani (28,8% \pm 6,28%) și în grupa de vârstă 30-34 de ani (28,8% \pm 6,28%). Datele obținute sunt similare cu datele respective din lotul-martor ($p > 0,05$). Analiza parității gravidelor arată că mai mult de o jumătate din cazuri de DPPNI (53,9% \pm 6,91%) au avut loc la primipare, 30,77% \pm 6,4% – la secundipare și 15,4% \pm 5,0% din cazuri – la multipare. În 30 cazuri (57,7%), termenul de sarcină la care s-a produs dezlipirea de placentă a fost mai mare de 37 de săptămâni. Variația termenelor de sarcină în loturile de studiu nu a înregistrat diferențe statistice semnificative ($\chi^2=0,933$, $p > 0,05$).

Aproximativ $\frac{1}{4}$ dintre gestante cu DPPNI au avut sângerări vaginale pe parcursul sarcinii – 28,0% \pm 4,95% (\hat{I}_{95} : 1.692-2.938) din cazuri, în 11 cazuri sau 21.2% \pm 5,66% (\hat{I}_{95} : 1.358-2.598) s-a înregistrat iminența de avort (vs 3,84% \pm 2,66% în lotul-martor); în 14 cazuri sau 26.9% \pm 6,14% (\hat{I}_{95} : 1.659-1.659) s-a stabilit diagnosticul de iminență de naștere prematură. Diagnosticul de RPPA s-a stabilit

în 9 cazuri – $17,3\% \pm 5,2\%$ (\hat{I}_{95} : 0.453-1.343), $p > 0,05$.

Luând în considerație rezultatele cercetărilor despre expresia citokinelor în sarcină, ne-am propus să evaluăm valorile serice ale IL-6 și IL-8 la pacientele cu DPPNI ($n=30$), în comparație cu valorile citokinelor vizate obținute la gestantele din lotul-martor fără DPPNI ($n=30$).

Rezultate și discuții. Citokina chemoatractantă (sau IL-8) aparține familiei de chemokine α (CXCL8). Această chemokină este produsă de macrofage și de alte tipuri de celule, cum ar fi celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celulele musculare netede și cele endoteliale. Celulele endoteliale stochează IL-8 în veziculele de depozitare ale acestora. IL-8, cunoscută și sub denumirea de *factor chemotactic neutrofil*, induce chemotaxia în celulele-țintă, în special către neutrofile, dar și alte granulocite, determinând migrația lor și fagocitoza în focarul de infecție. IL-8 este cunoscută de asemenea ca un promotor puternic al angiogenezei. Datele ce reflectă valorile IL-8 la gestantele cu și fără DPPNI sunt prezentate în Figura 1.

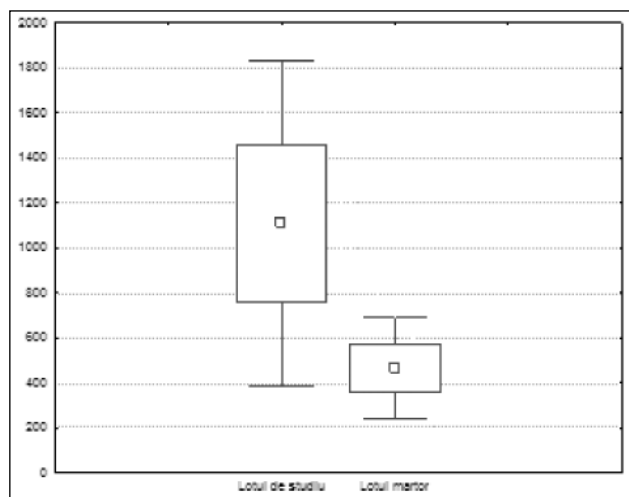


Fig. 1. Valorile medii ale IL-8 la pacientele incluse în studiu (pg/ml)

Rezultatele studiului denotă o diferență semnificativă a valorilor IL-8 între loturile de studiu – $p < 0,05$. Astfel, în lotul de studiu, valoarea medie a IL-8 a constituit 1108,43 pg/ml, iar în lotul-martor ea a fost de circa 2,4 ori mai mică – 467,84 pg/ml. Datele obținute demonstrează că în lotul de studiu a avut loc o expresie crescută de IL-8 la nivelul celulelor endoteliale din vecinătatea situsului inflamator. Fiind o proteină solubilă, IL-8 formează un gradient chemotactic în interiorul țesuturilor, ceea ce induce procesul de orientare a leucocitelor activate extravazate către zonele inflamate [9]. Aceste date sunt confirmate și de rezultatele studiului histologic al placentei, realizat în prezenta cercetare, care denotă prezența componentei inflamatorii în mecanismul dezvoltării DPPNI.

Prezintă interes cercetarea factorilor ce ar putea influența rezultatele obținute. În literatura de specialitate, acești factori sunt numiți “de confuzie”: obezitatea, prezența psoriazisului și/sau fibroza chistică. În ce privește obezitatea, în studiul nostru numai câte două paciente din ambele loturi au avut un indice a masei corporale mai mare de 30 kg/m^2 , ceea ce semnifică că obezitatea nu influențează creșterea valorilor citokinelor în lotul de studiu.

Având în vedere faptul că unii cercetători au prezentat valori crescute ale citokinelor la gravidele care erau în debut de travaliu cu scorul Bishop apreciat sub 6 puncte [2], în prezentul studiu au fost calculate valorile medii ale interleukinelor 8 la pacientele fără debut de travaliu. Astfel, în lotul de studiu, la pacientele cu DPPNI a fost înregistrată o valoare medie serică a IL-8 de 912,23 pg/ml, care este semnificativ mai mare decât valoarea medie serică a IL-8 la femeile din lotul martor care au născut pe cale naturală – 624,15 pg/ml. Aceasta denotă că valoarea serică a IL-8 nu este influențată de debutul travaliului.

IL-6 este o citokină multifuncțională cu rol-cheie în asigurarea răspunsului inflamator și în orientarea diferențierii celulelor T în imunitatea adaptivă. IL-6 este pe larg expresată în tractul reproductiv feminin și în țesuturile oului fetal, contribuie la implantarea embrionului, la dezvoltarea placentară și la adaptarea sistemului imun de a tolera sarcina. Datele literaturii privind expresia IL-6 în țesutul uterin, deciduă și placentă arată valori crescute ale acesteia în caz de infertilitate inexplicabilă, avort habitual, preeclampsie și naștere prematură [1].

În Figura 2 sunt prezentate rezultatele analizei statistice a valorilor serice medii ale IL-6 din ambele loturi de cercetare. Datele studiului nostru demonstrează că la pacientele cu DPPNI, valoarea serică a IL-6 a fost de cca 1,7 ori mai mică și a constituit 624,31 pg/ml, comparativ cu 1067,90 pg/ml în lotul-martor, $p < 0,05$. Acest fenomen poate fi explicat fie prin faptul că la gravidele cu DPPNI valoarea serică a IL-6 este diminuată, fie prin sporirea valorilor acestor interleukine la gravidele din lotul-martor, care se aflau în travaliu pe o durată de câteva ore.

Dat fiind faptul că în unele studii a fost atestată creșterea valorilor serice ale IL-6 prelevate din colul uterin al pacientelor cu ruperea prematură a pungii amniotice [128], am analizat valorile IL-6 numai prin prisma pacientelor la care s-a stabilit diagnosticul de RPPA. Analiza a 9 cazuri din lotul de studiu cu RPPA care a precedat DPPNI denotă că valoarea medie serică a IL-6 a constituit 739,65 pg/ml, Figura 3. Valoarea medie serică a IL-6 la gravidele cu ruperea prematură a pungii amniotice (pg/ml) fiind semnificativ mai mică decât valoarea serică în lotul-martor – 1350,25

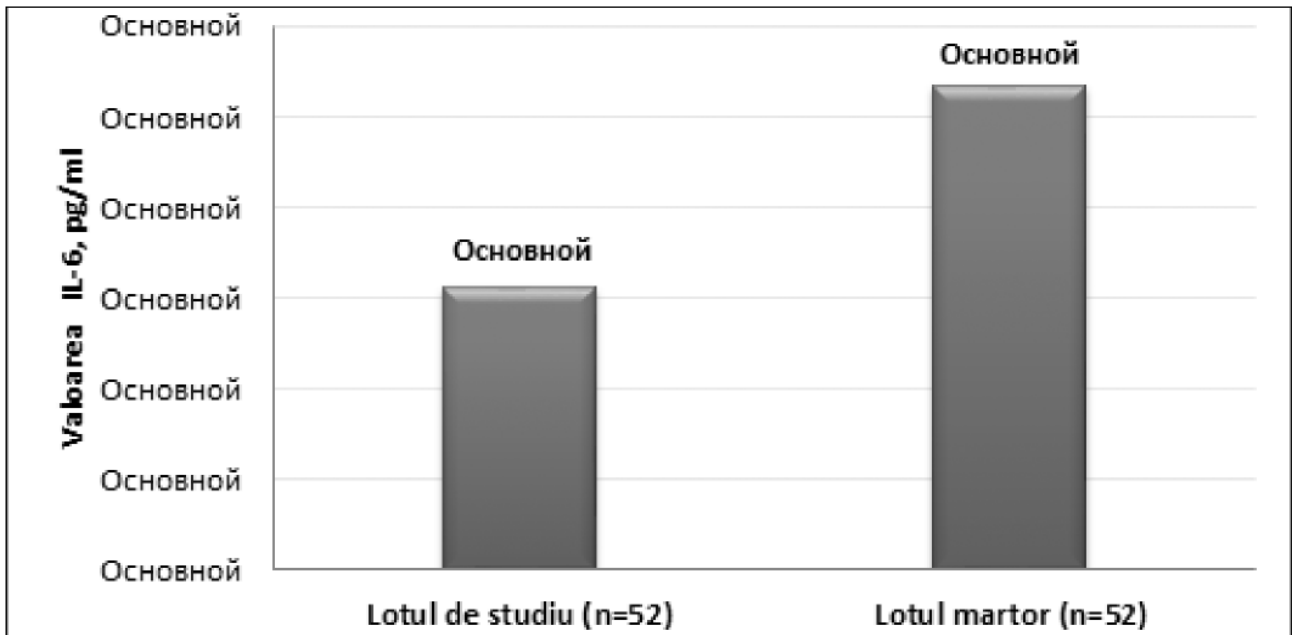
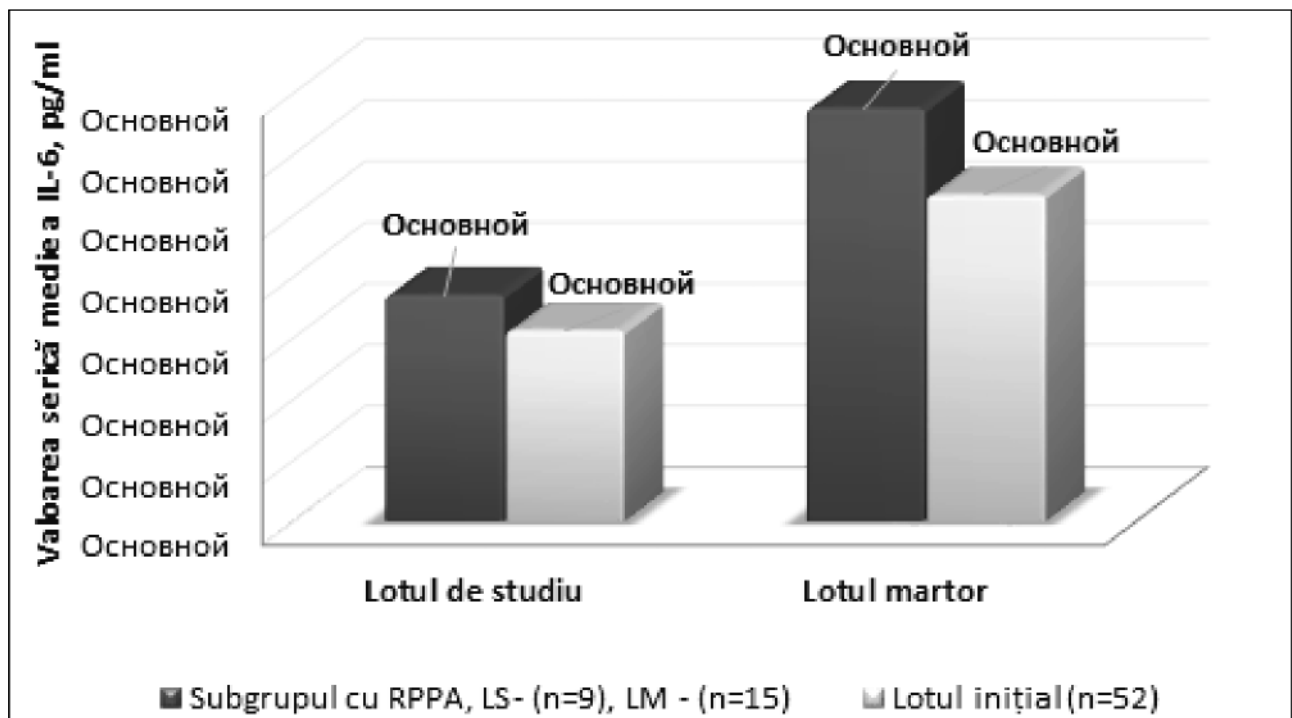


Fig. 2. Valoarea IL-6 la gravidele din cele două loturi de studiu (pg/ml)



pg/ml, totodată ambele valori citate fiind mai mari decât media pe loturile inițiale (n=52).

Aceste date confirmă ipotezele altor cercetători, precum că expresia IL-6 la pacientele cu ruperea prematură a pungii amniotice este în creștere. Rezultatele obținute denotă că ruperea prematură a membranelor amniotice nu influențează semnificativ dezvoltarea ulterioară a DPPNI.

Concluzie. Cercetarea răspunsului imunologic la pacientele cu DPPNI demonstrează o creștere semnificativă (de circa 2,4 ori) a nivelului de IL-8 și o expresie redusă (de 1,7 ori) a nivelului circulant de

IL-6 în sângele matern, ceea ce denotă o stare de imunodeficiență secundară, determinată de substratul inflamator și de complicațiile hemoragice ale dezlipirii de placentă.

Bibliografie

1. Greig P., Murtha A., Jimmerson C., Herbert W., Roitman-Johnson B., Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. In: *Obstet. Gynecol.*, 1997 Sep.; nr. 90(3), p. 465-469.
2. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B., Drahosova M., Hornychova H., Janku P., Prochazka M., Simetka O., Andrys C. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in

pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. In: J. Matern Fetal Neonatal Med., 2015 Jan.; nr. 28(2), p. 134-140. doi: 10.3109/14767058.2014.908179. Epub 2014 Apr 25.

3. Mukherjee S., Bawa A., Sharma S., Nandanwar Y., Gadam M. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruptio placentae. In: J. Nat. Sc. Biol. Med., 2014; nr. 5, p. 425-428.

4. Pitman H., Innes B., Robson S., Bulmer J., Lash G. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. In: Hum. Reprod., 2013 Aug.; nr. 28(8), p. 2075-2086. doi: 10.1093/humrep/det233. Epub 2013 Jun 5.

5. Prins J., Gomez-Lopez N., Robertson S. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. In: J. Rep. Immun., 2012 Sep.; nr. 95(1-2), p. 1-14. doi:10.1016/j.jri.2012.05.004. Epub 2012 Jul.

6. Richard A. McPetersen, Matthew R. Pincus. Immunology and immunopathology. In: Henry's Clinical Diagnosis and Manag. by Laboratory Methods-Saunders Elsevier 21st-Ed 2007:862.

7. Steinborn A., Seidl C., Sayehli C. et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. In: Clinical Immunol., 2004; nr. 110(1), p. 45-54.

8. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. In: Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2010, nr. 90(2011), p. 140-149.

9. Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р., Юлдашева О.С., Гафурова Ш.М., Тураева Г.Ю., Парпиева Д.А., Исмаилова З.У. Влияние цитокинов на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: Молодой ученый, 2015, № 21, с. 297-299.

MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ŞI TRATAMENTULUI TUMORILOR PULMONARE BENIGNE

Martalog Valentin, d.ş.t.m., conferenţiar universitar .,

Burdeniuc Daniela, medic – rezident oncolog.,

Romanenco Richarda, medic – rezident. IP USMF "Nicolae Testemiţanu",

Catedra Oncologie, Hematologie şi Radioterapie.

valentin.martalog@usmf.md

Rezumat: În articol sunt prezentate rezultatele diagnosticului şi tratamentului a 69 pacienţi cu tumori pulmonare benigne. Au fost descrise semnele clinice, rezultatele metodelor radiologice şi a bronhoscopiei în depistarea tumorilor benigne pulmonare. În lucrare este prezentat spectrul operaţiilor efectuate în formaţiunile benigne pulmonare. În baza rezultatelor morfologice s-a stabilit tipul tumorilor benigne pulmonare.

Cuvinte-cheie: tumori benigne pulmonare, diagnostic, tratament

The management in diagnosis and treatment of benign pulmonary tumors

Summary: The article presents the results of diagnosis and treatment of 69 patients with benign pulmonary tumors. There were described clinical signs, results of radiological and bronchoscopy examinations in detection of benign pulmonary tumors. In the study it is shown the spectre of surgeries performed. Based on the morphological results there were established the types of benign pulmonary tumors.

Key-words: benign pulmonary tumors, diagnosis, treatment

Менеджмент в диагностике и лечении доброкачественных опухолей легких

Резюме: В статье представлены результаты диагностики и лечения 69 пациентов с доброкачественными опухолями легких. Были описаны клинические признаки, результаты рентгенологических и бронхоскопических исследований при выявлении доброкачественных опухолей легких. В статье представлен спектр хирургических вмешательств, проводимых при доброкачественных легочных образованиях. На основании морфологических результатов были установлены типы доброкачественных опухолей легких.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли легких, диагностика, лечение

INTRODUCERE

Tumorile pulmonare benigne se întâlnesc rar şi ocupă aproximativ 7-10% din totalul tumorilor plămânului.

Formaţiunile pulmonare benigne sunt depistate mai frecvent în parenchim în comparaţie cu cele din arborele bronşic. În egală măsură sunt semnalate la

bărbaţi şi femei. Vârsta medie a bolnavilor cu tumori benigne pulmonare este 40-45 ani. (Перельман М. И. и др., 1981)

Tumorile benigne pulmonare sunt de origine mezenchimală, epitelială, neuroectodermală, disem-briogenetică cu localizare în parenchim sau arborele bronşic. Manifestările clinice depind de localizarea

tumorii și dimensiunile ei. În general, tumorile din parenchimul pulmonar decurg asimptomatic timp îndelungat și pot fi depistate numai radiologic. Simptomele respiratorii se întâlnesc mai des în tumorile benigne cu creștere endobronșică în rezultatul obstrucției bronhiilor sau a unei pneumonii secundare.

Diagnosticul paraclinic al tumorilor pulmonare benigne începe cu radiografia toracică. De cele mai dese ori, în descrierea radiogramelor se atestă prezența unei formațiuni, opacitate rotundă cu un contur clar, regulat, omogen. Tomografia computerizată permite o informație mai amplă despre formațiunile benigne pulmonare în ceea ce privește densitatea tumorii, legătura ei cu parenchimul pulmonar și monitorizarea lor în dinamică. [1]

Fibrobronhoscopia este o examinare obligatorie, care se practică la toți pacienții cu tumori pulmonare. Ea se efectuează cu bronhoscopul flexibil sau cu cel rigid. Fibrobronhoscopia permite vizualizarea arborelui traheobronșic până la nivelul subsegmentarelor și pune în evidență formațiunea tumorală, apreciind rezecabilitatea acesteia, gradul de obstrucție bronșică, stenoza completă sau incompletă, prezența unor fenomene supurative în lumenul bronhiilor. Adicional, prin bronhoscopie se efectuează examenul citologic al materialului obținut prin lavaj, periaj, ca și examenul histopatologic al piesei obținute prin biopsie. [2]

Tratamentul de elecție al tumorilor bronhopulmonare benigne este cel chirurgical. Tehnica operatorie este aleasă în funcție de fiecare caz în particular. Volumul intervenției chirurgicale frecvent se stabilește intraoperator. În formațiunile benigne din parenchimul pulmonar, de regulă, se efectuează operații economice: rezecție marginală, superficială, cuneiformă și segmentectomie, mai rar se recurge la lobectomie, bilobectomie și pneumonectomie. În tumorile benigne cu creștere în arborele traheobronșic lichidarea cau-

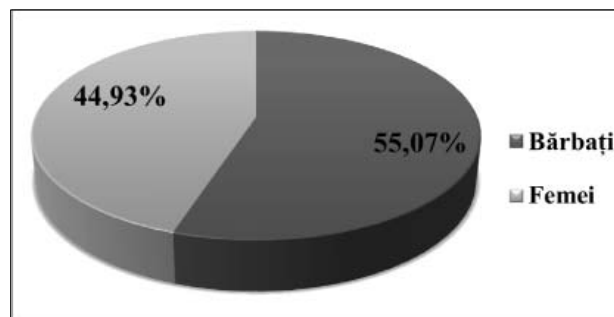


Fig.1. Caracteristica bolnavilor după sex

zei obstrucției reprezintă obiectivul principal pentru îmbunătățirea respirației, dilatarea și menținerea căilor aeriene. Există mai multe metode de tratament endoscopic: neodimium-yttrium-aluminum-garnet laser (Nd:YAG), electrocauterizarea, plasma coagulare cu argon (APC) și crioterapia. În formațiunile benigne cu creștere endobronhială sunt utilizate diferite variante de rezecții bronșice cu bronhoplastii sau lobectomie, bilobectomie și pneumonectomie. Prognosticul tumorilor benigne pulmonare este bun, recidivele fiind rare. [3,4,5,6]

Scopul: studierea informativității metodelor de diagnostic și tratament al tumorilor benigne pulmonare.

MATERIALE ȘI METODE

Lucrarea include analiza rezultatelor diagnosticului și a tratamentului chirurgical a 69 de pacienți cu tumori benigne pulmonare aflați în secția Chirurgie Toracoabdominală a IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2010 – 2015. Printre ei au fost 38 bărbați (55,07%) și 31 femei (44,93 %) (Fig. 1), cu vârsta cuprinsă între 17 și 72 ani. Vârsta medie a constituit 51,01 ani.

Repartizarea bolnavilor cu tumori benigne pulmonare după vârstă este prezentată în Fig.2.

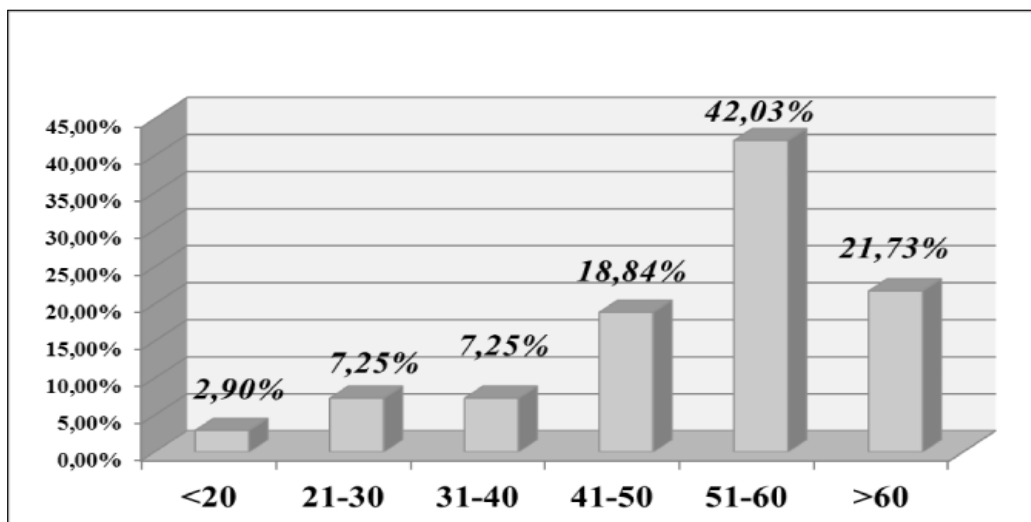


Fig.2. Distribuția pacienților cu tumori benigne pulmonare în dependență de vârstă

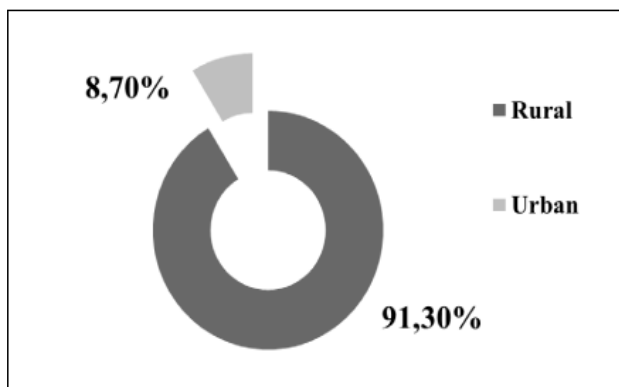


Fig.3. Repartizarea după mediul de proveniență

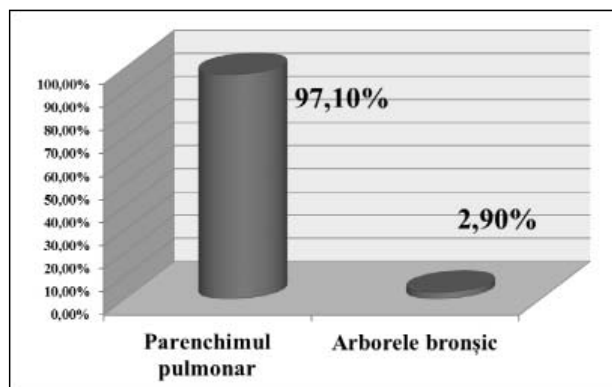


Fig.4. Distribuția tumorilor benigne pulmonare

Tumorile pulmonare benigne au fost depistate mai frecvent la vârsta de 51-60 ani (42,03%) urmate de cele cu vârsta de peste 60 ani (21,73%) și 41-50 ani (18,84%). În egală măsură, patologia a fost constatată la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 21-30 ani și 31-40 ani, respectiv (7,25%). Mai rar s-au depistat tumorile benigne pulmonare la persoanele tinere până la 20 ani (2,90%).

Distribuția bolnavilor cu tumori benigne pulmonare după mediul de proveniență este prezentată în Fig.3.

Pacienții cu tumori benigne pulmonare au fost preponderent din mediul rural (91,30%), în comparație cu cei din mediul urban care au alcătuit 8,70%.

În figura 4 este prezentată frecvența tumorilor benigne în parenchimul pulmonar și arborele bronșic.

Tumorile benigne au fost situate preponderent în parenchimul pulmonar – 67 pacienți (91,70%), în comparație cu cele localizate în arborele bronșic care au fost depistate doar în 2 cazuri (2,90%).

REZULTATE PROPRII ȘI DISCUȚII

Tumorile situate în parenchimul pulmonar timp îndelungat decurg asimptomatic. În același timp, cele cu creștere endobronșică se manifestă mai repede, printr-un tablou clinic mai bogat (tuse, hemoptizie, dispnee) care îl fac pe bolnav să se adreseze mai repede la medic. [7]

Pentru un diagnostic eficient, este necesar de a cunoaște manifestările clinice și proprietățile tumorilor pulmonare benigne. Diagnosticul începe cu colectarea minuțioasă a anamnezei și acuzelor prezentate de pacient. [8]

Diverse semne și simptome clinice au fost prezente la 35 (50,72%) din 69 de pacienți cu tumori pulmonare benigne. Restul 34 de bolnavi (49,28%) nu au prezentat acuze, iar tumorile pulmonare au fost depistate la radiografia medicală sau ocazional. Acuzele bolnavilor cu tumori pulmonare benigne sunt prezentate în tabelul 1.

Repartizarea bolnavilor în funcție de manifestările clinice

Din tabel se observă că tusea a fost semnalată la 23 pacienți (33,33%) urmată de dispnee – la 18 bolnavi (26,87%), sindromul algic – la 14 pacienți (20,29%) și fatigabilitatea care a fost depistată în 10 cazuri (14,5%). Mai rar a fost stabilită scădere ponderală și transpirații nocturne, câte 2 pacienți, respectiv 2,89% și febra – într-un caz (1,45%).

Diagnosticul instrumental al tumorilor pulmonare benigne începe cu examenul radiologic al cutiei toracice, aceasta fiind metoda de bază în depistarea unor formațiuni în plămâni deși are mai mult un rol orientativ în ceea ce privește diagnosticul de certitudine. Cel mai des în descrierea radiogramelor se atestă prezența unei formațiuni, opacitate rotundă cu contur clar, regulat, omogen. [9]

Rezultatele descrierii radiografiei și a radioscopiei toracelui a bolnavilor cu tumori pulmonare benigne sunt prezentate în Fig.5.

În baza examenului radiologic au fost stabilite următoarele concluzii:

- Cancer periferic – 15 cazuri (21,74%)
- Hamartom, tuberculom – 10 cazuri (14,49%)
- Cancer periferic, hamartom – 8 cazuri (11,60%)
- Hamartom, chist – 7 cazuri (10,14%)

Tabelul 1

Manifestările clinice	Numărul de pacienți	Raport procentual (%)
Tuse	23	33,33
Dispnee	18	26,87
Sindromul algic	14	20,29
Fatigabilitate (astenie)	10	14,52
Scădere ponderală	2	2,89
Transpirații nocturne	2	2,89
Febra	1	1,45

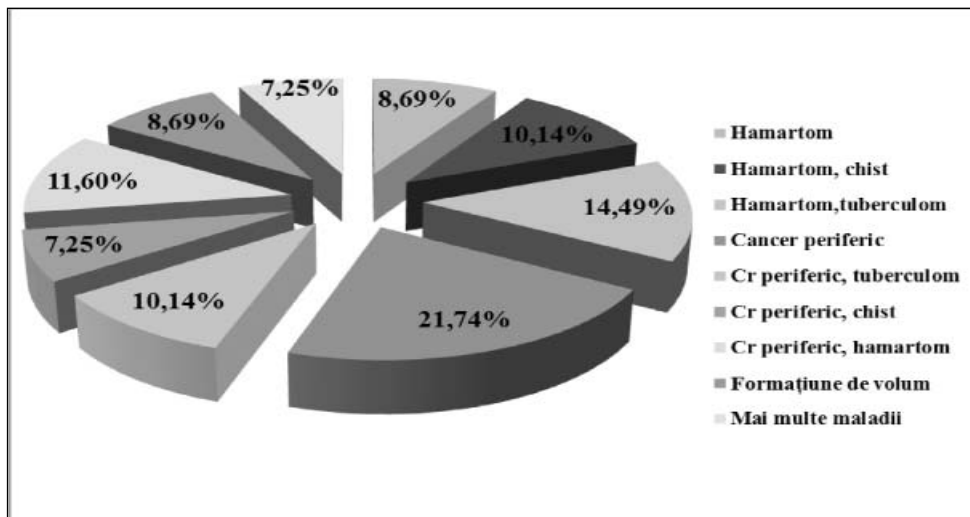


Fig. 5. Concluziile examenului radiologic al toracelui

- Cancer periferic, tuberculom – 7 cazuri (10,14%)
- Hamartom – 6 cazuri (8,69%)
- Formațiune de volum – 6 cazuri (8,69%)
- Cancer periferic, chist – 5 cazuri (7,25%)
- Mai multe maladii – 5 cazuri (7,25%)

Examenul CT a toracelui permite determinarea și localizarea formațiunilor, a relațiilor acestora cu structurile învecinate. Tumorile benigne pulmonare sunt descrise la CT ca fiind rotunde, nodulare, frecvent solitare, bine delimitate, omogene sau neomogene cu sau fără calcificări incluse. [10]

Tomografia computerizată a toracelui a fost efectuată la 18 (26,07%) din 69 pacienți cu tumori pulmonare benigne.

S-au identificat următoarele concluzii la CT:

- Opacitate rotundă cu contur clar, regulat, neomogen – 4 pacienți (22,22 %)
- Opacitate rotundă omogenă, contur boselat (neclar) – 6 bolnavi (33,33 %)

- Cancer periferic – 5 cazuri (27,78 %)
- Formațiune, caracteristică pentru un proces benign – 4 pacienți (22,22 %)

Fibrobronhoscopia permite vizualizarea arborelui bronșic, iar la necesitate prelevarea materialului (aspirat, lavaj, fragment din tumoare) pentru analiza citologică și histologică. Întrucât toleranța pacientului este bună, iar riscul unor eventuale complicații este minimal, fibrobronhoscopia se efectuează în orice patologie pulmonară. Bronhoscopia rigidă asigură și posibilitatea unei intervenții chirurgicale a tumorilor benigne cu creștere endobronșică. [11]

Fibrobronhoscopia diagnostică a fost efectuată la 8 (11,60%) din 69 pacienți cu tumori pulmonare benigne. Concluziile fibrobronhoscopiei sunt prezentate în Fig.6.

În baza fibrobronhoscopiei, bronșita cronică a fost stabilită la 4 pacienți (50,00%), formațiune în arborele bronșic – la 2 pacienți (25,00%) iar în 2 cazuri

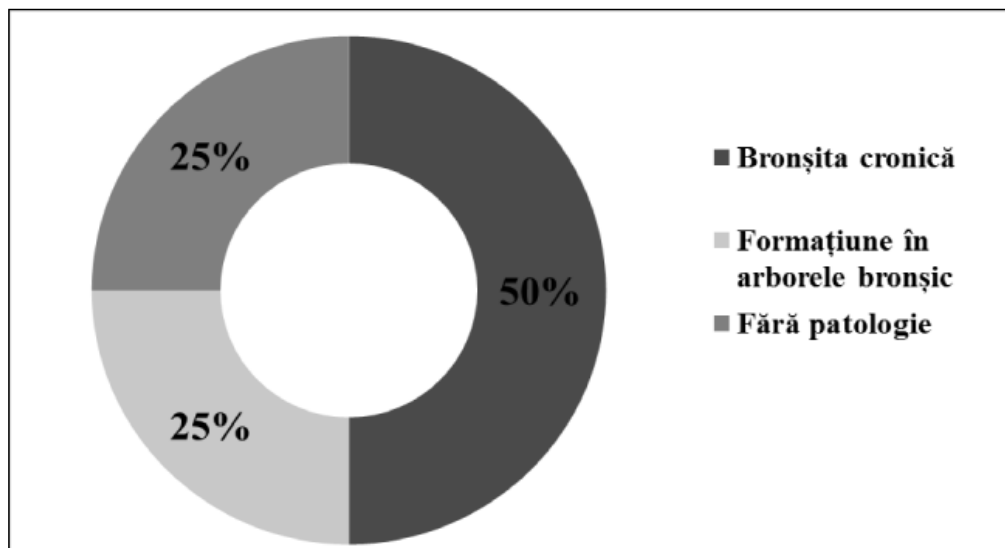


Fig. 6. Concluziile examenului bronhoscopic

(25,00%) patologie în arborele bronșic nu s-a depistat.

Tratamentul de elecție al tumorilor pulmonare benigne este cel chirurgical. De obicei în tumorile cu localizare în parenchimul pulmonar se efectuează operații economice ce permit păstrarea maximală a țesutului pulmonar, având drept consecință influență minimă asupra funcției respiratorii. În tumorile benigne endobronșice sunt utilizate tehnici de înlăturare a formațiunilor prin intermediul bronhoscopului rigid sau prin rezecții pulmonare.

Intervențiile chirurgicale utilizate în tumorile pulmonare benigne sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.
Tipul operațiilor efectuate la pacienții cu tumori benigne pulmonare

Denumirea operației	Numărul de pacienți	Raport procentual %
Enuclearea formațiunii	36	52,17
Rezecție marginală	23	33,33
Exereza formațiunii	5	7,25
Lobectomie	3	4,35
Bilobectomie	1	1,45
Fotocoagulare cu laser	1	1,45
Total	69	100

Cele mai frecvente operații utilizate în tumorile pulmonare benigne au fost enuclearea formațiunii din

parenchimul pulmonar – la 36 pacienți (52,17%) și rezecția marginală – în 23 de cazuri (33,33%). Mai rar a fost efectuată exereza formațiunii – la 5 bolnavi (7,25%) și lobectomia – la 3 pacienți (4,35%). Bilolectomia și fotocoagularea tumorii cu laser au fost utilizate la câte un bolnav (1,45 %).

În perioada postoperatorie au avut loc 6 complicații (8,7 %) din 69 de bolnavi operați de tumori benigne pulmonare (Fig.7.)

Din figură se observă că dehiscenta suturilor și seromul subcutanat al plăgii au fost depistate în câte 2 cazuri, respectiv (2,90%), urmate de hemoragia intrapleură – la 1 pacient (1,45%) și tromboembolia ramurilor mici a arterelor pulmonare (TEAP) – la un bolnav (1,45%).

Intervențiile chirurgicale au făcut posibilă stabilirea spectrului morfologic al tumorilor benigne pulmonare. Rezultatele examenului histopatologic al bolnavilor cu tumori benigne pulmonare sunt prezentate în tabelul 3.

În baza investigațiilor morfologice s-a stabilit că printre formațiunile pulmonare benigne hamartomul a fost cea mai des întâlnită tumoare care a fost descrisă la 53 (76,81%) din 69 de pacienți. Hemangiomul a fost depistat în 5 cazuri (7,25%), leiomiomul - la 4 bolnavi (5,80 %) iar neurofibromul a fost stabilit la 2 pacienți (2,90%). La câte un bolnav (1,45%) a fost depistat adenomul, fibromul, fibroleiomiomul, neurinomul și neuroleiomiomul.

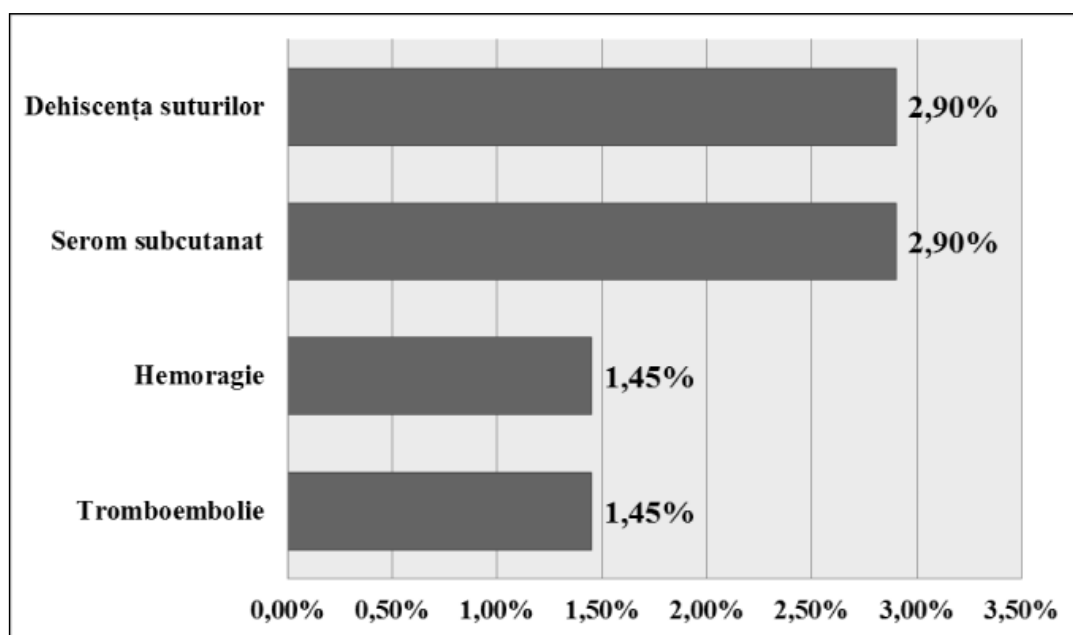


Fig.7. Complicațiile postoperatorii

Tabelul 3
Structura morfologică a tumorilor benigne
pulmonare.

Rezultatul histologic	Numărul de pacienți	Raport procentual %
Hamartom	53	76,81
Hemangiom	5	7,25
Leiomiom	4	5,80
Neurofibrom	2	2,90
Fibrom	1	1,45
Neurinom	1	1,45
Neuroleiomiom	1	1,45
Adenom	1	1,45
Fibroleiomiom	1	1,45
Total	69	100

CONCLUZII

1. Diverse semne și simptome clinice au fost prezente la 35 (50,72%) din 69 pacienți cu tumori pulmonare benigne. Printre cele mai frecvente semne clinice au fost tusea (33,33 %), dispneea (26,87 %) și sindromul algic (20,29 %).

2. Metodele imagistice stau la baza depistării formațiunilor pulmonare benigne și oferă informație despre localizarea, densitatea, dimensiunea și forma tumorii.

3. Tratamentul de elecție al tumorilor pulmonare benigne este cel chirurgical. Cele mai frecvente operații utilizate în formațiunile benigne pulmonare au fost rezecțiile pulmonare (98,55 %) în comparație cu cele endobronșice care au fost efectuate în 1,45 % din cazuri.

4. Intervențiile chirurgicale au făcut posibilă stabilirea spectrului morfologic al formațiunilor benigne pulmonare. Printre cele mai frecvente tipuri de tumori benigne pulmonare au fost hamartoamele - în 53 cazuri (76,81%) și hemangioamele - la 5 pacienți (7,25%). Leiomiomul a fost constatat în 4 ca-

zuri (5,80%) iar neurofibromul la 2 pacienți (2,90%). La câte un bolnav (1,45%) a fost depistat adenomul, fibromul, fibroleiomiomul, neurinomul și neuroleiomiomul.

LITERATURA

1. Sechel G., Alexandrescu D. S., Diaconu Ș., Fleanu A., Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov, Studiu retrospectiv computer tomografic pe 1218 cazuri privind patologia toracica, link: http://webbut.unitbv.ro/jmb/JMB%202011%20nr.1/02_03_original%20sechel.pdf

2. Borczuk AC., Benign tumors and tumorlike conditions of the lung. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:1133-48.

3. Courtney M, Townsend R, Jr, Beauchamp D, Evers BM, Mattox KL. Textbook of Surgery. 19th ed. Saunders: published by elsevier; 2001. Sabiston.

4. Martini, N., Beattie, EJ.Jr., Less common tumors of the lung, in General Thoracic Surgery, T.W. Shields, Editor. Lea & Febiger: Philadelphia, 780, 1983.

5. Morari, CA., et al., Primary intrapulmonary thymoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. The American Journal of Surgical Pathology, 19:304-12,1995.

6. Robinson PG, Shields TW. Benign tumors of the lung. In: Shields TW, editor. General Thoracic Surgery. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. pp. 1565-90.

7. Tinica Grigore, Ounounou Wa Ngobila, Suport de curs, Nodulul pulmonar solitar. UMF „G.T. Popa” Iași, 147 p.

8. <http://pulmones.ru/dobrokachestvennyie-opuholi-legkih>

9. Huston J, Muhm JR, Solitary pulmonary opacities: plain tomography. Radiology 163:4815, 1987.

10. Ahn JM, Im JG, Seo JW et al., Endobronchial hamartoma: CT findings in three patients. AJR Am J Roentgenol 1994;163:49-50.

11. Ruxandra Ulmeanu, F.D. Mihaltan, Bronhoscopie – ghid practic pentru incepatori – ISBN 973-39- 0392-2, Ed. Medicala, 1999, 108 pagini, format 20, 5x14, 5 cm.

REABILITAREA PROTETICĂ PE IMPLANTE ENDOOSOASE A PACIENȚILOR CU TUMORI ALE SINUSURILOR PARANAZALE.

**Viorel Ureche doctorand, Ilie Suharschi d.ș.m., Adrian Clipca d.ș.m.,
Gheorghe Țîbîrnă academician.**

IMSP Institutul Oncologic, laboratorul Științific Tumori Cap și Gât.

Academia de Științe al Republicii Moldova

tel. +373 79037976 viorelureche@hotmail.com

Rezumat. Tumorile capului și gâtului, conform datelor statistice, ocupă locul 8-9 în structura cancerelor de diverse localizări. Se dezvoltă, de regulă, pe fundalul unor stări cronice pre-tumorale, preponderent la bărbați cu vârsta 50-60-70 ani [1]. Divizarea cancerului organelor cavității bucale în forme anatomice are ca scop determinarea caracterului creșterii tumorii și alegerea unei metode de tratament cât mai adecvate. Tumorile maligne ale cavității nazale și sinusurilor paranasale constituie cca 0,5% din toate cancerele cunoscute și 80% dintre ele sunt cancere pavimentoase, melanoamele fiind foarte rare [3]. Analiza datelor din literatura de specialitate a arătat, că rezultate favorabile în cancere răspândite stadiu III se pot obține prin operații lărgite cu aplicarea electrobisturiului (I.D Langdon et al. 1977).

Operațiile lărgite sunt extrem de traumatice, mutilante, rezultă defecte extinse și necesită reabilitare plastică, protetică, psihică și socială. Reabilitarea protetică pe implanturi endoosoase a pacienților oncologici după rezecția totală a maxilarului superior permite restabilirea funcțiilor vitale ale organismului pacientului (respirația, masticția, deglutiția, fonația), în rezultat crește calitatea vieții pacientului.

Cuvinte chei: *proteza, implant, tumora, sinus paranasal*

”Implanto-prosthetic rehabilitation of patients with paranasal sinus tumors.”

Sumarry. Tumors of the head and neck region, according to statistical data, occupy the 8th-9th place in the cancers structure of various localizations. It usually develops against the background of chronic pre-tumoral states, predominantly in men aged 50-60-70 years [1]. Division of oral cancer into anatomical forms aims to determine the nature of tumor growth and to choose the most appropriate method of treatment. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses account for about 0.5% of all known cancers, and 80% of these are pavementous cancers, melanomas being very rare [3]. The analysis of literature data showed that favorable outcomes in stage III spread cancers can be achieved by widening the application of electrosurgery (I.D Langdon et al., 1977). Implanto-prosthetic rehabilitation of oncological patients after total resection of the upper jaw allows restoration of vital functions of the patient's organs (breath, mastication, swallowing, phonation), resulting in a higher quality of life for the patient.

Key words: *prosthese, implant, tumor, paranasal sinuses*

„ Протезирование на имплантате пациентов с опухолями околоносовых пазух.”

Резюме. Опухоли области головы и шеи, согласно статистическим данным, занимают 8-е - 9-е место, как структуры различных локализаций. Обычно развивается на фоне хронических предраковых состояний, преимущественно у мужчин в возрасте 50-60-70 лет [1]. Разделение рака полости рта на анатомические формы направлено на определение характера роста опухоли и выбор наиболее подходящего метода лечения. Злокачественные опухоли придаточных пазух носа и носовой полости диагностируются примерно 0,5% от всех известных видов рака, и 80% из них это плоскоклеточный рак, меланома будучи очень редко [3]. Анализ литературы показал, что благоприятные результаты на III стадии рака, распространения может быть достигнуто за счет расширения применения электрохирургии (Лэнгдон и др., 1977).

Расширенные операции чрезвычайно травматичны, приводят к большим дефектам и требуют пластической, протезной и социальной реабилитации. Протезирование на имплантаты в реабилитации онкологических больных после тотальной резекции верхней челюсти позволяет восстановление жизненно важных функций органов пациента (дыхание, жевание, глотание, речь), что приводит к более высокому качеству жизни пациента.

Ключевые слова, *опухоль, имплантат, протез*

Introducere. Tumorile capului și gâtului, conform datelor statistice, ocupă locul 8-9 în structura cancerelor de diverse localizări. Se dezvoltă, de regulă, pe fondul unor stări cronice pretumorale, preponderent la bărbați cu vârsta 50-60-70 ani și mai mult [1].

Tumorile maligne ale cavității nazale și sinusuri-

lor paranasale constituie cca 0,5% din toate cancerele cunoscute și 80% din ele sunt cancere pavimentoase, melanoamele fiind foarte rare[3].

La stadii inițiale clinica este, aproape, în exclusivitate asimptomatică. Doar la câteva luni după declanșarea cancerului pot apărea simptome ca dificultăți în respirație (unilateral), edem al feței, eli-

minări purulente din nas, dureri, deplasarea globului ocular, ultimul simptom fiind caracteristic mai mult cancerului sinusului etmoid. Respirația dificilă mai frecvent se dezvoltă în caz de tumori localizate în sinusul etmoidal și în meatul nazal mediu. În tumori ale sinusului paranasal respirația dificilă apare atunci când tumoarea prin peretele interior al sinusului invadează meaturile nazale. Înainte de a apărea respirația dificilă în cancerul sinusului maxilar se observă eliminări abundente din cavitatea nazală, la început seroase, mai târziu sanguino-purulente. Doar la apariția acestui simptom pacientul se adresează pentru consult. Tumorile sinusurilor maxilare se pot extinde către peretele anterior și invadează obrazul sau posterior către fosa pterigopalatină și spațiul masticator (fosa infratemporală), cauzând trismus, iar de aici către fosa cerebrală mijlocie. Inferior se extinde către planșeul maxilei, poate provoca pierderea dinților arcadei alveolare superioare sau o fistulă oro-antrală. În tumorile sinusurilor paranasale chirurgia radicală și radioterapia reprezintă tratamentul de elecție în prezent. Chirurgia și radioterapia obțin o supraviețuire la 5 ani de 50% în carcinoamele scuamoase maxilare, 60% pentru adenocarcinoamele etmoidale, 75% pentru neuroblastoamele olfactive și 30% în cazul melanoamelor sinusale [1,3,4].

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul clinic cât și pe explorările paraclinice, ce cuprind radiografia a sinusurilor anterioare ale feței, tomografia computerizată, RMN. Diagnosticul de certitudine nu se poate obține însă fără biopsie și analiza anatomo-patologică a fragmentului de țesut.

Material și metode. Laringologul suedez Ohngren a descris câteva grupuri de simptome în funcție de localizare concretă a tumorii și a elaborat o schemă

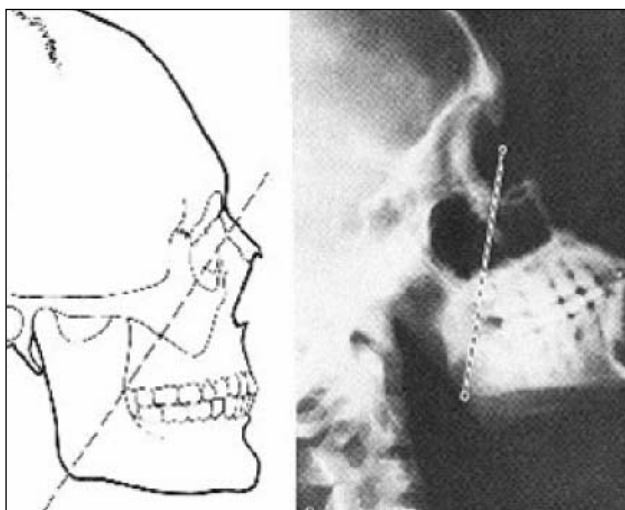


Fig. 1. Linia Ohngren împarte sinusul maxilar în două segmente: segmentul postero-superior și antero-inferior.

foarte importantă și necesară în plan de diagnostic curativ și de prognostic (fig.1).

Printr-un plan oblic, care trece prin punctele de la rădăcina nasului până la unghiul mandibulei, sinusul maxilar se împarte în două segmente: antero-inferior și postero-superior. Alt plan sagital, ce trece prin centrul sinusului maxilar, la rândul său împarte fiecare din aceste segmente în două părți: medială și laterală. Tumorile, localizate în unul din aceste 4 segmente își au simptomatologia lor. Debutul bolii este asimptomatic în toate segmentele, pentru că, o tumoare de dimensiuni mici, apărută pe mucoasa sinusului este un excitant slab și nu provoacă nici un fel de senzații.

Schema Ohngren ne ajută să concretizăm cu precizie localizarea tumorii și selectarea unui tratament corespunzător. Tumorile localizate în regiunea anterioară sunt accesibile diagnosticului și tratamentului la stadii mai puțin avansate și rezultatele tardive fiind mai favorabile [3,4].

Invazia tumorii în țesutul osos duce la tulburări în circulația limfei, iar în rezultat se dezvoltă edemul în plica vestibulului oral. Invazia în osul palatinal duce la aplatizarea boltei palatine. La invazia crestei alveolare, aceasta devine moale și mobilă la palpare, se distruge ligamentul dento-alveolar și apare mobilitatea progresantă a dinților. În scurt timp se asociază infecția secundară, tumoarea intră în proces de putrefacție, apare un miros fetid din cavitatea bucală și eliminări seroase și sanguinolente.

Radiografia este una din metodele radioimagistice importante în diagnosticul cancerului osului maxilar și a sinusurilor paranasale. Ea ne permite depistarea tumorii, determinarea formei tumorii, localizarea, gradul de răspândire, invazia în structurile învecinate.

Tabloul roentghenologic al osului maxilar depinde totalmente de localizarea concretă a tumorii (în cavitatea sinusului maxilar, pe creasta alveolară sau palatul dur).

Un alt semn îl constituie distrucția osului – pereții sinusului și marginea infraorbitală a osului maxilar. În stadii avansate se observă opacitatea ce reprezintă umbra tumorii, de diverse forme și dimensiuni cu sectoare de densitate neomogenă. Cel mai important și precoce semn al cancerului sinusului maxilar este opacitatea parțială sau totală a sinusului maxilar.

Tumorile maligne cu origine în sinusul maxilar, în funcție de gradul de invazie tumorală, pot necesita rezecție parțială sau totală a maxilarului superior cu sau fără exenterarea orbitei.(fig.2)

Prin secțiunea apofizei frontonazale a apofizei zigomatice, a suturii pterigomaxilare, a masivului incisiv și a palatului dur până la vălul palatin, se înlătură în bloc cu fragmentul al maxilei, ulterior în osul zigo-

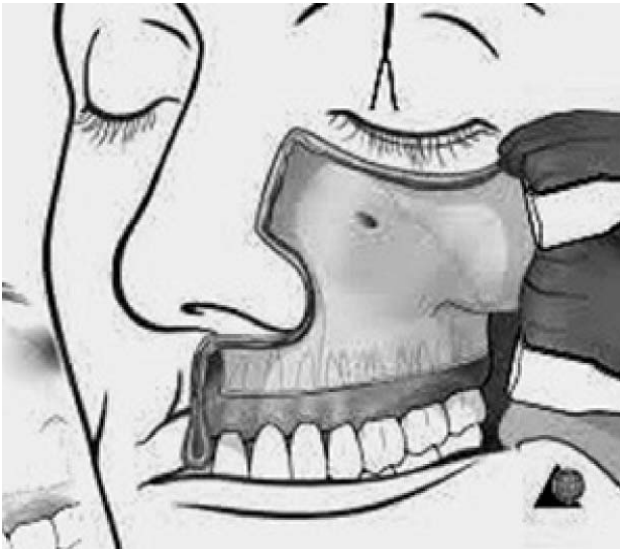


Fig.2 Acces transfacial la maxilarul superior după Weber-Ferguson.

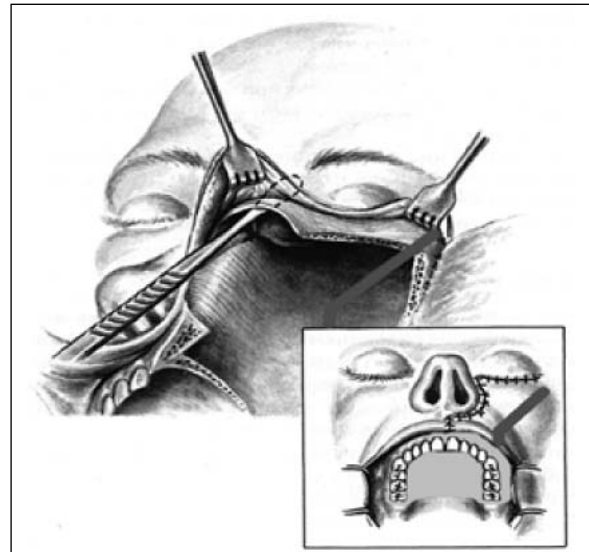


Fig.3. Înșurubarea implantului în osul zigomatic. Fixarea protezei obturatoare.

matic se înfiletează un implant lung ca suport pentru endoproteză, după care se fixează o proteză obturatorie temporară pe arcada dentară, ce va izola defectul format de cavitatea bucală [4] (fig. 3).

Dereglările funcționale împiedică reabilitarea acestor pacienți. Masticția este o parte importantă a acestui proces și poate să sufere grav în urma ablației tumorii. Starea pacientului de după operația largită trebuie să fie considerată ca o prioritate în planificarea unei lungi și complicate reconstrucții. Abordarea chirurgicală la pacienții din secția cap și gât trebuie să fie îndreptată spre funcționalitatea aparatului oro-maxilo-facial (masticție, fonație,degluțiție, vorbire, respirație) și spre detaliile estetice.

În ultimele decenii tomografia computerizată a găsit o aplicare largă în diagnosticul tumorilor cerebrale, după care s-a implementat în alte localizări, inclusiv și în diagnosticul tumorilor regiunii capului și gâtului. Tomografia computerizată permite obținerea imaginii tumorii ca atare și a structurilor adiacente, astfel obținându-se informație despre răspândirea tumorii în direcția orbitei sau în fosele pterigoidă și temporală sau în cutia craniană, țesuturile moi.

Tomografia computerizată ne ajută la planificarea intervenției chirurgicale, reabilitarea implanto-protețică a pacienților cu defecte ale maxilei în urma cancerului sinusurilor paranazale [2] (fig.4).

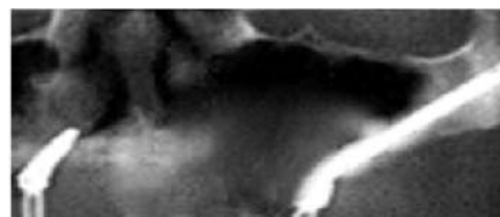
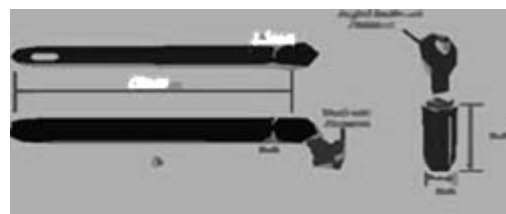
Tratamentul optim presupune plasarea implante-

Fig.4



Tomografia computerizată, cancer sinus maxilar stâng stadiul IV

Designul implantului zigomatic



Tomografia computerizată cu implantul în osul zigomatic

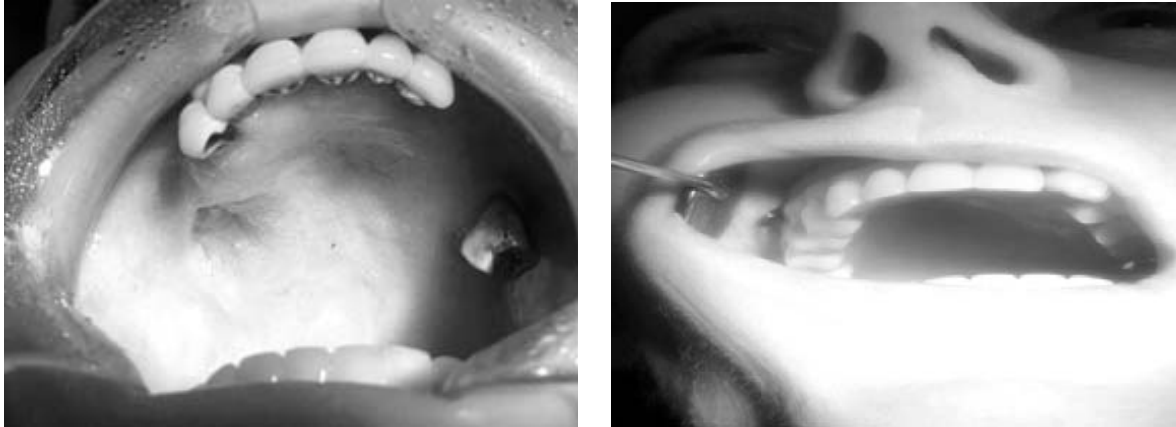


Fig.5, 6. Cancer rebord alveolar drept (stânga). Reabilitarea implanto – protetică (dreapta).

lor endoosoase în greșa osoasa (osul zigomatic, procesul alveolar restant), ce ajută la ancorarea protezei, implantele reduc, deasemenea, resorbția osoasa și redau un confort maxim pacientului.

Defectele palatului dur sînt cel mai bine reabilitate cu ajutorul obturatoarelor. Salvarea cît mai mult a țesuturilor maxilei, fără a compromite rezecția tumorii este foarte importantă. În reabilitarea protetică la maxilă obturatorul este plasat imediat după intervenția chirurgicală [4,6,7]. Proteza ajută la izolarea zonei rezectate, contribuie în actul de deglutiție, vorbire, respirație și nu în ultimul rînd în confortul și stabilitatea psihologică a pacientului. Tratamentul chirurgical, pentru a fi eficient, trebuie să se înscrie în cadrul principiilor oncologice, ceea ce presupune rezecții osoase largi, dincolo de limitele clinice, decelabile ale tumorii. Cu cît stadiul tumorii este mai puțin avansat, cu atît rezultatele tratamentului chirurgical și, bineînțeles asociat, sunt mai bune (fig.5,6).

Concluzii. Putem constata ce defecte majore de țesut apar în urma acestor intervenții chirurgicale. Acești pacienți, traumați din punctul de vedere funcțional și psihologic, necesită o reabilitare deosebit de dificilă prin utilizarea metodelor complexe de protezare. Calitatea vieții acestor pacienți depinde și de locul și natura maladiei și tratamentul acesteia. Vorbirea, masticția, deglutiția, respirația și aspectele faciale sunt grav afectate, ca urmare, favorizând un impact socio-psihologic negativ. În cazurile în care

pacientul suportă operații largite, combinate pentru înlăturarea tumorilor maligne din regiunea oro-maxilo-facială se recurge la confecționarea protezelor faciale. Și anume folosirea osului zigomatic ca bază osoasă pentru înșurubarea implantului endoosos, ca urmare fixarea protezei de acest implant.

Bibliografie

1. Țibîrnă Gh. A Ghid clinic de oncologie. Editura "Universul", 2003
2. Сухарский И. И. Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук «Оптимизация хирургического этапа дентальной имплантации на основании компьютерного моделирования».
3. Cojocaru C. "Tumorile cranioorbitale, aspecte contemporane de diagnostic și tratament chirurgical" Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, "Științe Medicale" N4 (13), 2007, p.143-147.
4. Ureche V. „, Tehnologii noi în tratamentul chirurgical cu fixarea protezei la maxilarul superior, la pacienți oncologici, cu defect osos al maxilei" Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, "Științe Medicale" N3(48) 2015, p.277-281.
5. Shaker KT. A simplified technique for construction of an interim obturator for a bilateral total maxillectomy defect. Int J Prosthodont. 2000;13 2:166–168
6. Dilek OC, Tezulas E, Dincel M. A mini dental implant-supported obturator application in a patient with partial maxillectomy due to tumor: case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103 3:e6–e10

REVISTA LITERATURII

ABORDAREA ISTORICĂ A TEORIEI METASTATICE ÎN CANCERUL MAMAR (REVISTA LITERATURII)

Vitalie Machidon – d.ș.m., conf. cercetător,
Larisa Sofroni - d.h.ș.m., conf.cercetător,
Diana Tcaciuc - d.ș.m., cercetător științific

Laboratorul științific „Tumorile Organelor Reproductive”
Institutul Oncologic, Republica Moldova

Rezumat: Metastazele au fost, sunt și rămân a fi cauza de bază în decesul pacienților oncologici. Lucrarea dezvăluie concepțiile formării metastazelor și preîntâmpinarea proceselor ce stau la temelia metastazării – unul din principiile de bază ale tratamentului tumorilor maligne. Este abordată istoria teoriilor metastatice a cancerului și, în particular, a cancerului mamar.

Cuvinte-cheie: cancer, metastază, cancer mamar metastazant.

The historical approach of metastatic theory to breast cancer

Summary: Metastases have been, and remain, the underlying cause of death in oncological patients. The paper uncovers the concepts of metastasis formation and the premonition of processes underlying metastasis - one of the basic principles of malignant tumor therapy. The history of metastatic theories of cancer and, in particular, breast cancer is addressed.

Key words: cancer, metastasis, metastatic breast cancer.

Исторический подход к теории метастазирования рака молочной железы

Резюме: Метастазы были и остаются основной причиной смерти у онкологических пациентов. В статье раскрываются концепции формирования метастазов и предчувствие процессов, лежащих в основе метастазов - одного из основных принципов злокачественной опухолевой терапии. Рассматривается история метастатических теорий рака и, в частности, рака молочной железы.

Ключевые слова: рак, теории метастазирования, метастатический рак молочной железы.

Introducere:

Datele statistice mondiale relevă despre dublarea morbidității globale prin cancer între anii 1975 – 2000. Se prevede că se va dubla din nou în anul 2020 și, practic, se va tripla către anul 2030. Numai în anul 2000 s-au înregistrat pe întreg globul pământesc în jur de 12 milioane cazuri de cancer și mai mult de 7 milioane de decese. Către anul 2030 se prognozează 20-26 milioane de cancere noi și 13-17 milioane de decese (12).

Conform datelor Agenției Internaționale de cercetări în oncologie în anul 2030 în rezultatul afecțiunilor neoplazice vor deceda 13,2 milioane de oameni pe an, această cifră depășește aproximativ de 2 ori cazurile de deces din anul 2008. Cancerul nu mai este o raritate nici într-o țară de pe „mapa mond” și nici chiar în țările dezvoltate economic (10).

În toată lumea rata mortalității către morbiditatea cancerului mamar (CM) este estimată aproximativ la

36%. CM deține locul 5 în decesele cauzate de cancer (la femei locul 1). Anual în lume de cancer mamar metastazant (CMM) decedează aproximativ 500.000 paciente (4). Numai în Europa, cancerul mamar este răspunzător de peste 100.000 decese pe an. CM rămâne în continuare pe prima linie în structura mortalității prin cancer la femei (7,1).

În Republica Moldova mortalitatea anuală în urma CM în 2016 a constituit 673 cazuri (8%). Dacă ne referim la mortalitatea din cele 1170 cazuri noi de CM luate la evidență în 2016, atunci a constituit 133 cazuri (11,4%).

Scurt istoric: Metastazele – sunt un product definitivat în urma evoluției în care acțiunea reciprocă între celulele tumorale și a microstructurilor din mediul înconjurător-adiacent, duc la schimbări care permit acestor celule de a depăși dezvoltarea programată. Astfel, celulele tumorale se stabilesc și se dezvoltă în țesuturi noi și, în final, duc la schimbări irevocabile

și provoacă moartea (3). Metastazele au fost, sunt și rămân principala cauză a decesului pacienților oncologici. Profilaxia dezvoltării metastazelor este unul din principiile de bază al tratamentului tumorilor maligne. Din aceste considerente ar fi logic de cunoscut procesele ce stau la baza metastazării. Necătând la faptul că în ultimul deceniu în acest domeniu s-au efectuat multiple cercetări, multe aspecte rămân încă neclare.

Cea mai importantă abordare a cancerului mamar metastazant este cea istorică, drept reflectare a modelului biologic de evoluție a CM, care a existat în diferite epoci. Modelul halstedian (Halsted, 1894) de evoluție a cancerului mamar susține că tumora apărută în țesutul glandular se extinde în adiacență pe cale limfatică. Acest proces are loc într-un mod ordonat și previzibil, interesând primar ganglionii limfatici regionali, ultimii fiind sursa metastazelor ulterioare la distanță. Ganglionii limfatici constituie o barieră eficientă în calea diseminării celulelor canceroase. Metastazarea pe cale sangvină era considerată nesemnificativă, iar CM era considerat o maladie loco-regională a cărei soluționare depinde strict de respectarea tehnicii de efectuare a mastectomiei. Procentul de recidive loco-regionale și a metastazelor la distanță era însă o problemă actuală pe atunci. Acest model nu putea explica fenomenul conform căruia un sfert din pacienți cu ganglioni axilari neafecțați, totuși dezvoltă metastaze la distanță.

În necesitatea de a corecta insuficiențele teoriei precedente a apărut o nouă concepție care susține că în momentul prezentării la medic pacientele au deja micrometastaze oculte și, deci, maladia este sistemică încă înainte de debutul clinic. Acest model este denumit sistemic și a fost susținut, în special de B.Fisher, începând cu anul 1979. În conformitate cu paradigma sistemică, diseminarea celulelor tumorale nu se produce în mod ordonat din „aproape în aproape”, ganglionii limfatici regionali afectați sunt, posibil, cauzele metastazelor la distanță. Autorii acestei teorii susțineau, că ganglionii limfatici regionali nu sunt o barieră eficientă în răspândirea celulelor tumorale și calea hematogenă de metastazare are o pondere importantă.

CM este o boala sistemică și, este puțin probabil, că varietățile tratamentelor loco-regionale de amploare să poată influența supraviețuirea. Această nouă concepție a fost în mare măsură confirmată de o lungă serie de trialuri clinice dintre care cele mai cunoscute sunt cele din cadrul NSABP, conduse de B.Fisher în SUA și cele din Milano ale lui U.Veronesi. Deși, mai aproape de realitate decât cel halstedian, modelul sistemic, reușește să explice, practic, toate aspectele evoluției CM.

Un al treilea model, foarte asemănător cu cel sistemic, dar mai nuanțat, a fost propus de Hellman și Harris în 1987, denumit ”spectrum”, adică, al întregului spectru de realități biologice ale cancerului mamar. Conform acestui model, la majoritatea pacienților metastazele ganglionare axilare preced metastazelor la distanță, invazia ganglionilor limfatici regionali nu este urmată permanent de dezvoltarea metastazelor la distanță. Metastazarea CM are loc într-un anumit moment al evoluției maladiei în funcție de creșterea și progresarea tumorală. În consecință, este puțin probabil, ca variantele tratamentului loco-regional să poată avea o influență majoră vizând supraviețuirea, dar pot fi semnificative la unele pacienți (8).

Ulterior au mai fost elaborate alte două modele care ar putea elucida fenomenul metastazării: modelul liniar și paralel. **În modelul liniar** tumora primară trebuie să treacă câteva etape de schimbări genetice ca, în rezultat, celulele canceroase să posede posibilitatea de diseminare și formare în organele îndepărtate a focarelor metastatice. Având în vedere agresivitatea sporită a malignității, a clonelor tumorale, metastazele pot disemina celule tumorale, astfel favorizând apariția noilor metastaze.

Modelul paralel de progresare explică diseminarea celulelor tumorale înainte de a se dezvolta tumora primară. Metastazele identificate clinic, genetic nu sunt identice tumorii primare. Ca urmare a acestor transformări, ce favorizează creșterea, celulele tumorale pot modifica s-au pierde capacitatea de a forma metastaze. Necătând la abordarea fundamental diferită a formării metastazelor, ambele modele nu au putut da clarități la mai multe întrebări de bază așa ca: când tumora primară începe a disemina celulele maligne; sunt capabile metastazele tumorii primare de a forma din celulele ei metastaze noi; sunt capabile celulele diseminate de a forma metastaze în cazul unei tumori primare în stadiul avansat; poate tumora primară susține și controla viața metastazelor cu ajutorul unor semnale; posibilitatea tumorii de a schimba timpul inițierii procesului de metastazare; înlăturarea tumorii primare influențează supraviețuirea sau nu, etc.

De menționat faptul, că în ambele modele de progresare intervalul de timp până ca tumora să cântărească 1 kg practic este același, se poate de afirmat că pentru pacient timpul acesta este nesemnificativ din punct de vedere biologic și clinic. Rezultatele mărturisesc, că formarea metastazelor se produce la etapa inițială a dezvoltării tumorii și că celulele tumorale diseminate tardiv, la fel sunt capabile de a dezvolta metastaze (2).

Recunoscută de majoritatea savanților în prezent

este teoria de „cascadă”, procedeu de metastazare pe cale limfogenă sau hematogenă, care combină etape succesive cu legături reciproce a fenomenelor:

I etapă - transformarea tumorală și invazia celulelor în țesuturile adiacente;

II etapă - stimularea proceselor peritumorale a neolimfogenezei și a neoangiogenezei;

III etapă - străbaterea celulelor canceroase în capilarile limfatice, în cele sangvine noi formate și pătrunderea lor în vase (intravazația).

IV etapă - deplasarea celulelor canceroase cu circuitul sangvin s-au limfatic până la bariera anatomică din apropiere în dependență de particularitățile acestora;

V etapă: faza definitivă - reținerea celulelor canceroase în diferite organe și în ganglionii limfatici în rezultatul adeziunii la endoteliu vascular, ieșirea celulelor canceroase din vase (ecstravazația), formarea și dezvoltarea secundară (metastatică) a formațiunii tumorale.

În baza postulatelor elucidate anterior este și firesc de afirmat, că formarea metastazelor în ganglionii limfatici poate fi tratată ca un substrat în diseminarea hematogenică în continuare a celulelor canceroase - în plămâni, ficat, oase și alte organe. Procesul de metastazare, în general, are un caracter neîntrerupt chiar și în cazul înlăturării tumorii primare. Izvorul metastazelor fiind limfa, sângele, ganglionii limfatici restanți și țesuturile care conțin celule tumorale.

O altă concepție abordată constă, că în momentul blocării ganglionului limfatic santinelă dispare funcționalitatea supapei vaselor limfatice aferente și are loc o diseminare multizonală a celulelor canceroase.

Astfel, a fost formulată concepția circuitului „mare” și „mic” în metastazarea cancerului. Din momentul afectării metastatice a ganglionului limfatic santinelă (total/parțial), procesul de metastazare poartă un caracter multizonal. Dilatarea vaselor limfatice aferente, eferente contribuie la dispariția supapelor care controlează circuitul limfei, fenomen ce stă la baza metastazării. Aceste procese sunt tratate ca o etapă a neolimfogenezei (13).

Atât malignitatea fenotipului tumoral, cât și potențialul de metastazare a tumorii sunt determinați de factori genetici. Compușii substratului biologic, în particular eczosomele, au influență de a stimula adeziunea și activitatea deplasării celulelor (17). În plus, celula canceroasă cardinal diferă de celula normală prin o mulțime (în jur de 5.000) de tulburări în genom și epigenom (15). Tumorile primare sunt compuse din populații de celule heterogene cu schimbări genetice ce permit de a înfrânge toate hotarele, de a se extinde, de a coloniza în diferite organe și sisteme (9, 5).

Discuții:

În literatura de specialitate sunt spiculați un șir de factori care, direct sau indirect contribuie la elucidarea problemei abordate cu semnificație diferită care merită de a fi dezvăluite. Ne referim doar la unele din ele.

La pacienți cu diseminarea procesului malign, celulele tumorale din metastaza formată pot migra din metastază și, posibil, repetat s-ar integra în procesul de metastazare. Invazia tumorală cu ajutorul urmașilor proprii (celule canceroase metastatice) sunt privite ca un mecanism suplimentar de progresare [6].

O altă temă de discuție sunt celulele tumorale stem - subpopulația tumorilor maligne, ce dețin capacitatea a celulelor stem și totodată sunt o potențială sursă de apariție, progresare și metastazare a tumorii (16). Clonele noi metastatice a tumorilor mamare apar în procesul evoluției clonei și în cazul administrării tratamentului neoadjuvant chimioterapic, fapt dovedit în premieră prin apariția metastazelor hematogene (14). Nu se exclude posibilitatea metastazării cancerului și prin spațiul perinevralgic, în rezultatul distrugerii tumorale a membranei nervoase, sau prin vasele sangvine care-l alimentează (19).

O problemă deosebită ce ar putea influența procesul de metastazare este și viteza de creștere a tumorii. G. E. Richards (1948) afirmă că tumora mamară crește aproximativ în fiecare trei luni cu un centimetru. V.P.Collins (1956) a evidențiat dublarea tumorii metastatice pulmonare (fără tratament) timp de 28 zile. S-a calculat că înainte ca tumora să fie detectată clinic (1cm) e nevoie de 3 ani, dar această perioadă poate dura de la 5 la 25 ani (18).

Perioada de timp necesară de la apariția primei celule tumorale și dezvoltarea cancerului pancreatic este de aproximativ 11,7 ani și de încă 6,8 ani e nevoie ca tumora să dea metastaze (10). Acești factori pun la îndoială termenul stabilirii diagnozei timpurii, lămuresc perioada latentă de durată în dezvoltarea recidivelor și a metastazelor.

Concluzii:

Problema abordată, indiscutabil, prezintă interes atât științific, cât și practic. Evaluarea pre-post terapeutică a pacienților cu cancer mamar metastatic reprezintă un aspect de maximă importanță ce trebuie tratat cu atenție deosebită. Trebuie de ținut cont, că CMM reprezintă o etnitate deosebit de heterogenă, iar diversele mijloace terapeutice aduc beneficii terapeutice diferite de la caz la caz. Metastazele la distanță deseori sunt ca niște cascade „fără trecere” pentru medici iar pentru pacienți un factor negativ al prognozei.

Bibliografie:

1. Aebi S.1., Davidson T.2., G.Gruber.3, M.Castiglione.4. 1.Department of Medical Oncology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland. 2.The Finisen Center, University Hospital, Copenhagen, Denmark. 3. Institute of radiation Therapy, Klinik Hirslanden,Zurich; 4. RGT, University of Geneva, Geneva, Switzerland./Клинические рекомендации ESMO по диагностике, адъювантной терапии и наблюдению при первичном раке молочной железы. //Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Стр.8. Москва, 2010.
2. Anja Bethge, Udo Schumacher, Andreas Wree, Gero Wedemann. Are Metastases from Metastases Clinical Relevant? Computer Modelling of Cancer Spread in a Case of Hepatocellular Carcinoma. PLoS ONE. 23/04/2012.
3. Anne C. Chiang, M.D., Ph.D., and Joan Massagué, Ph.D /Molecular Basis of Metastasis/http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0109/002.
4. **Джонстон С. и Дж. Стеббинг / Метастазирующий рак молочной железы / Насколько эффективны и безопасны вмешательства, применяемые для лечения метастазирующего рака молочной железы (PMЖ)?** 2002http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/lecture.
5. Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. Cell 2006;127:679-695.
6. Nguyen DX, Massague J. Genetic determinants of cancer metastasis. Nat Rev Genet, 2007;8:341-352. [ISI] [Medline] .
7. Popescu Felicia. /Câștigă bătălia cu cancerul de sân!./Îvinge Cancerul!// România, Revistă, Nr.2, FAB-S,Octombrie 2010.P. 14-16. //www.fabc.ro/.
8. Vitoc Cristina. Istoria naturala a cancerului mamar avansat loco- regional si metastazat // Radioterapie si Oncologie Medicala. Cluj-Napoca. 2000. Vol. VI.Nr.3-P.224.
9. Weinberg RA. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007.
10. http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=32287
11. http://abbottgrowth.ru/new.aspx?id=32833
12. http://www.solvay-pharma.ru/doctors/new.aspx?id=29561#top
13. Ганцев Ш.Х. /Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению. Креативная хирургия и онкология/ Ж.4,2010г., С.5-11,Медиа Группа "Здоровье" (Уфа) ISSN:2076-3093
14. М. К. Ибрагимова 1,2., М.М. Цыганов 1, П.В. Казанцева 1 / Метастатические клоны опухоли молочной железы возникают в процессе клональной эволюции при проведении предоперационной химиотерапии. Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия1. Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, г. Томск 2. Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии / Томск, 27-28 апреля 2017,С: 56-58.
15. Киселев Ф.Л./ О молекулярных механизмах возникновения опухолей / Ж.№4(1184), 2014г.,С.12-21. НИИ канцерогенеза Онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина.
16. Пучинская М.В./ Раковые стволовые клетки как возможный источник возникновения и прогрессирования опухолей. /УО «Белорусский государственный медицинский университет» Том: 62.Номер: 1 Год: 2016 Страницы: 14-23, Ж. Вопросы Онкологии. (Санкт Петербург).
17. **Самсонов Р.Б.^{1,2}, Коваленко И.М.², Василев Д.А.², Цырлина Е.В.², Дашян Г.А.², Шохат-Карвальо Х.³, Карасик Д.³, Берштейн Л.М.², Лютынский В.В.⁴, Малек Анастасия^{1,2}** /Стимуляция метастатической активности клеток рака молочной железы экзостомами плазмы. ¹ ООО «Онкосистема» ² ФГБУ «НИИонкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ³ Университет им. Бар-Илана, ⁴ ООО «Компания Альгимед» Том: 15Номер: 2 Год: 2016 Ст: 6-15 Ж: М. Росийский биотерапевтический журнал.
18. Тарутинова В.И. Молочная железа. /Рак и предраковые заболевания. Киев 2006.с-272-273. /
19. Hirai I., Kimura W., Ozawa K. et al. Perineural invasion in pancreatic cancer // Pancreas. 2002. V. 24. P. 15-25.

CONTRACEPȚIA HORMONALĂ LA FEMEILE CU BOALA FIBROCHISTICĂ A GLANDELOR MAMARE

Olga Cernetchi, profesor universitar

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra Obstetrică și ginecologie nr.2

tel.: +373 22 205710, ocernetchi@yahoo.com

Rezumat

Boala fibrochistică a glandelor mamare (mastopatia) reprezintă o stare patologică frecventă a femeilor de vârstă reproductivă. Întreruperile de sarcină favorizează dezvoltarea ei. Femeile de vârstă reproductivă cu BFC a glandelor mamare, care nu planifică sarcina, necesită metode moderne sigure de contracepție. În prezent nu există dovezi concludente privind riscul crescut de cancer mamar la utilizatoarele COC. În BFC este justificată patogenetic utilizarea COC monofazică cu preparate de progesteron, care are efect benefic asupra țesutului glandei mamare.

Cuvinte-cheie: boala fibrochistică, contraceptive orale combinate, acceptabilitate, hormoni sexuali.

Summary. Hormonal contraception in women with fibrocystic breast condition.

Fibrocystic breasts is a frequent pathological condition in women of reproductive age. Abortions favor its development. Women of reproductive age women with fibrocystic breasts, who do not plan a pregnancy, require modern and safe methods of contraception. There is no conclusive evidence of an increased risk of breast cancer in combined oral contraceptives (COC) users. In fibrocystic breasts the use of monophasic COCs with progesterone, is proven to have a beneficial effect on the mammary gland, being justified pathogenetically.

Key words: fibrocystic breast, combined oral contraceptives pills, acceptability, hormones.

Резюме. Гормональная контрацепция женщин страдающих мастопатии.

Мастопатии являются частым патологическим состоянием женщин репродуктивного возраста. Прерывания беременности способствуют ее развитию. Женщины репродуктивного возраста страдающие мастопатией, не планирующие беременность, нуждаются в современных безопасных методах контрацепции. В настоящее время нет убедительных доказательств повышенного риска рака молочной железы у использующих КОК. При мастопатии, применение монофазных КОК содержащих прогестерон, который оказывает благотворное влияние на ткани молочной железы, обосновано патогенетически.

Ключевые слова: мастопатия, комбинированные оральные контрацептивы, приемлемость, половые гормоны

În ultimii ani se înregistrează o creștere constantă a frecvenței maladiilor glandei mamare, caracteristică pentru toate zonele geografice ale lumii. Cea mai mare pondere între patologia benignă a glandelor mamare la femeile de vârstă reproductivă revine mastopatiilor sau bolii fibrochistice (BFC), al căror forme proliferative reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea tumorilor maligne. Printre factorii de risc pentru mastopatie, inclusiv a formei sale proliferative pot fi menționați: paritatea mică și nuliparitatea; frecvența înaltă a întreruperilor de sarcină (inclusiv la primipare); infertilitatea endocrină și peritoneal – tubară; asocierea cu procesele hiperplactice în alte organe ale sistemului reproductiv [1,4].

Studiile consacrate patogenezei bolii fibrochistice indică, preponderent la faptul, că această entitate este hormonal dependentă. Astfel, dezvoltarea bolii a fost asociată cu o frecvență mare de cicluri anovulatorii, cu insuficiența fazei luteale a ciclului menstrual sau cu expunerea în exces sau prelungită la anumiți hormoni (în special la estradiol, estronă și prolactină) și metaboliții lor. Frecvența anovulației la pacientele cu

afecțiuni benigne ale glandelor mamare variază de la 20 la 50% cazuri [9].

Se știe, că în timpul sarcinii structura și funcționalitatea țesuturilor suferă modificări semnificative. Activitatea mitotică a epitelului ducturilor lactice este mai pronunțată în primul trimestru de sarcină, iar a doua jumătate este dominată de procesele morfo-funcționale de diferențiere în glandele mamare. După suspendarea alăptării se înregistrează activarea apoptozei celulelor epiteliale, care poate avea un rol protector în dezvoltarea ulterioară a tumorilor. Avortul artificial contribuie la întreruperea proceselor fiziologice în glandele mamare, care determină baza dezvoltării hiperplaziei [5].

Mastopatiile sunt adesea asociate cu procesele hiperplastice în alte organe ale sistemului reproductiv (miomul uterin, endometrioza, hiperplazia endometrială, tumorile și formațiunile tumorale ale ovarelor). La pacientele cu mastopatie proliferativă miomul uterin este diagnosticat de 2-2,5 ori mai frecvent în comparație cu evoluția neproliferativă a maladii. Conform cercetărilor clinico-morfologice, majoritatea

pacientelor cu miom uterin prezintă semne histologice de modificări fibrochistice în glandele mamare [6].

Majoritatea femeilor cu mastopatie sunt în vârstă reproductivă și, prin urmare, problema alegerii unui contraceptiv sigur și fiabil este foarte relevantă pentru ele.

Mijloacele de contracepție hormonală dispun de un grad sporit de siguranță în prevenirea sarcinii nedorite. Printre acestea, cele mai frecvent utilizate sunt contraceptivele orale combinate (COC) și preparatele care conțin numai gestageni. La utilizarea corectă a COC, indicele Pearl este de 0,5-1,0 la 100 de femei. Mastopatia și alte maladii benigne ale glandei mamare nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea contraceptivelor hormonale. Conform recomandărilor OMS (ediția a treia, 2015), procesele benigne în glandele mamare, precum și antecedentele familiale de cancer de sân, reprezintă stări în care pot fi utilizate contraceptivele gestagene combinate (categoria de acceptabilitate 1). În plus, în unele studii, a fost stabilit efectul pozitiv al contracepției hormonale asupra evoluției mastopatiei, în special asupra intensității și duratei mastalgiei. Contracepția hormonală este contraindicată femeilor care suferă în prezent de cancer al glandei mamare (categoria de acceptabilitate 4) sau l-au avut în antecedente (categoria de acceptabilitate 3) [3].

Pe parcursul anilor problema riscului de cancer mamar după utilizarea COC este în vizorul mai multor cercetători. Până în prezent există trei studii majore de cercetare consacrate problemei utilizării COC și a riscului de apariție a cancerului glandelor mamare: The Oxford Study (1996), The woman's contraceptive and reproductive experiences (The Woman's CARE) (2002), The Pennsylvania Study (2006). În temeiul analizei rezultatelor acestor studii, s-a constatat că riscul de a dezvolta cancer de sân nu crește la administrarea COC timp de 10 sau mai mulți ani; utilizarea COC nu amplifică riscul de apariție a cancerului de sân în perimenopauză, chiar dacă este deja suficient de mare; antecedentele familiale ale cancerului mamar nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea COC; la femeile care au în anamneză utilizarea COC, se înregistrează o evoluție mai ușoară a cancerului de sân decât la femeile care nu utilizează aceste preparate; utilizarea COC în antecedente nu sporește rata mortalității cauzată de cancerul mamar [7].

În prezent, gestageni, care sunt în componența contraceptivelor hormonale, au o structură chimică și caracteristici farmacologice diverse, un spectru larg de interacțiune cu receptorii celulari. Astfel, ei pot fi divizați după cum urmează: derivați ai progesteronului,

derivați de 17-hidroxiprogesteron, derivați de 19-norprogesteron, derivați de 19-nortestosteron.

Derivații de 19-nortestosteron ca componente gestagene sunt utilizate în cele mai multe contraceptive hormonale moderne. Progestinele care fac parte din mijloacele de contracepție hormonală, posedă nu numai un efect progestagenic prin interacțiunea cu receptorul de progesteron, dar pot avea și alte efecte pozitive. Unele progestine interacționează cu receptorii glucocorticoizi (gestodenul), receptorii de aldosteron (gestodenul, drospironul), prevenind retenția de lichide în organismul feminin. Progestinele diminuează retenția de lichide și creșterea permeabilității capilare cauzate de estrogeni, reducând, de asemenea, intensitatea edemului. Ele determină, de exemplu, efectul clinic pozitiv la tumefierea și dolișitatea glandelor mamare la pacientele cu BFC sau în forma edematoasă a sindromului premenstrual [5].

La unele femei în timpul primelor luni ale administrării COC (așa-numita „perioadă de adaptare“) apar unele senzații nedorite, care sunt foarte diferite și depind atât de particularitățile individuale cât și de compoziția COC. Estrogenii naturali și sintetici pot condiționa tumefierile dolișe ale glandelor mamare din cauza retenției de lichide, edemului stromei conjunctive. Afectarea dureroasă a glandelor mamare în primele luni de utilizare a COC apare la 6-15% dintre femei. Printre motivele de abandon a COC mastodiiniile constituie 12-30%. Angorjarea și dolișitatea sânilor la pacientele cu BFC în primele luni de administrare se observă în 25-30% cazuri [7,10].

Cu toate acestea, contraceptivele orale combinate nu pot fi utilizate de către toate femeile. Și acest grup de paciente este foarte semnificativ. Astfel, ele sunt contraindicate în următoarele boli sau condiții (categoria de acceptabilitate 4): hipertensiunea arterială >160/100, diabetul zaharat cu durată mai mare de 20 de ani cu prezența nefropatiei și retinopatiei), tromboza venoasă profundă, embolie pulmonară în antecedente, intervenții chirurgicale majore, imobilizare prelungită, boală cardiacă coronariană, antecedente de accident vascular cerebral, afectarea valvelor cardiace (hipertensiune pulmonară, endocardită bacteriană subacută). Printre contraindicații la utilizarea contraceptivelor hormonale pot fi indicate și vârsta femeii peste 35 de ani și tabagismul (mai mult de 15 țigări pe zi), migrena cu simptome neurologice focale. În categoria de acceptabilitate 3, contraceptivele orale combinate pot fi administrate în alăptarea la sân (de la 6 săptămâni până la 6 luni de la naștere), perioada postpartum fără lactație (mai puțin de 21 de zile), antecedentele de cancer al glandei mamare fără manifestări în ultimii 5 ani, maladiile căilor biliare,

utilizarea preparatelor anticonvulsive, prezența factorilor de risc asociați pentru boli cardiovasculare (vârsta, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea) [3].

Efectele pozitive ale COC monofazice în mastopatii sunt determinate de normalizarea ciclului menstrual, reducerea frecvenței dezvoltării chisturilor ovariene foliculare, reducerea frecvenței și severității bolii inflamatorii pelvine; prevenirea hiperestrogenemiei relative ca o consecință a disfuncției organelor reproductive. Cu un efect inhibitor selectiv asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian, COC asigură suprimarea ovulației și previn fluctuațiile nivelurilor de hormoni sexuali, astfel eliminând concentrațiile de vârf nedorite de estrogen și stimularea cu estrogen în exces a organelor țintă.

Ca o sursă alternativă de contracepție hormonală la femeile cu BFC mamară servește dispozitivul intrauterin care eliberează levonorgestrel (de tipul „Mirena”), care este recomandat femeilor cu diferite afecțiuni patologice ale organelor pelvine. Efectul lor pozitiv se manifestă prin normalizarea funcției menstruale, micșorarea mărimii uterului în adenomioză și miomele uterine, ameliorarea simptomelor de dismenoree etc. Se presupune, că reducerea hemoragiilor uterine și proceselor patologice ale uterului prin inserția acestui dispozitiv, poate conduce la stabilizarea relațiilor hormonale în sistemul hipotalamus - hipofiză și organele țintă periferice ale sistemului reproductiv: ovare, uter și glande mamare.

O atenție deosebită merită administrarea contraceptivelor hormonale la femeile cu hiperandrogenemie. Mai mulți cercetători explică patogeneza proceselor hiperplastice în epiteliul glandei mamare prin hiperestrogenemie. Deși androgenii sunt antagoniști direcți ai estrogenelor, chiar și în cazurile de hiperandrogenemie s-a observat dezvoltarea tipică a proceselor hiperplastice în endometru și în epiteliul glandelor mamare ca și în hiperestrogenemie.

Procesul de aromatizare a androgenelor în estrogeni are loc în ovare și local în țesutul mamar, iar cantitatea sporită a androgenelor și activitatea exprimată a aromatazei determină un nivel ridicat de estrogeni. În plus, în marea majoritate a cazurilor de hiperandrogenemie există tulburări de ovulație, care, la rândul său, conduc la dezvoltarea defectuoasă a corpului galben și insuficiența fazei luteale, adică la o diminuare a secreției de progesteron. Astfel, pe fondul hiperandrogenemiei, se atestă simultan hiperestrogenemia și hipoprogesteronemia relativă [5,7].

Deci scopul principal al administrării COC în hiperandrogenemie constă în micșorarea sintezei gonadotropinelor, androgenelor, normalizarea ciclului menstrual, eliminarea efectului proliferativ al estrogenelor asupra endometrului și glandelor mamare.

Astfel, utilizarea contraceptivelor hormonale nu este contraindicată în BFC a glandelor mamare. Cu toate acestea, contracepția hormonală trebuie individualizată ținând cont de vârsta pacientei, factorii nocivi și comorbiditățile existente. Utilizarea lor permite de a evita avortul - un factor de risc pentru BFC, reduce intensitatea efectelor estrogenice asupra țesutului mamar, iar conținutul de progesteron contribuie la micșorarea manifestărilor clinice ale acestei maladii. Totodată, la înregistrarea unor reacții adverse după administrarea COC cum ar fi mastalgia, mastodinia, galactoreea, este recomandabil de a utiliza formele nehormonale de contracepție ca dispozitivele intrauterine [8].

Concluzii

1. Femeile de vârstă reproductivă cu BFC a glandelor mamare, care nu planifică sarcina, necesită metode moderne sigure de contracepție.
2. În prezent nu există dovezi concludente privind riscul crescut de cancer mamar la utilizatoarele COC.
3. În BFC este justificată patogenetic utilizarea COC monofazică cu preparate de progesteron, care are efect benefic asupra țesutului glandei mamare.

Bibliografie

1. Amin Amanda L., Purdy Anna et al. Benign Breast Disease. Surg. Clin. N. Am., 93 (2013);p. 299–308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2013.01.001>
2. Guerrieri ME, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. Minerva Ginecologica, 2012; nr.64(1), p.67-74.
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use -- 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015, 185 p.
4. Santen Richard J. Benign Breast Disease in Women, 2017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278994>
5. Schindler A.E. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview. Arch. Gynecol. Obstet., 2010; nr.11, p. 486-490.
6. Zaporozhan V.N., Tatarчук T.F., Dubinina V.G., Kosei N.V. Modern diagnostics and treatment of endometrial hyperplastic processes. Reproductive Endocrinology, 2012; nr.1(3), p.5–12.
7. Высоцкая И.,Летягин В.,Левкина Н. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы, 2014, №3, с.53-57.
8. Девятченко Ф., Сперанский Д. Л., Чухнин А. Г. Возможности негормональной терапии диффузной фиброзно-кистозной мастопатии. Лекарственный вестник, 2014, №4 (56), Том 8, с. 41-45.
9. Магометханова Д.М., Зайдиева З.С., Богданова Г.С. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез. Современный подход к профилактике и лечению. Consilium Medicum, 2016, №18 (6), с.63–66.
10. Татарчук Т.Ф., Калугина Л. В., Ефименко Т. Ф. Опыт лечения масталгии у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. Репродуктивная эндокринология, 2012, № 3 (5), с. 53 – 57.

REZULTATELE TRATAMENTULUI RADIANT AL CANCERULUI DE COL UTERIN CONFORM DATELOR LITERATURII

Urechi Virgil. – sef sectie Radioterapie N4 (brahiterapie), doctorand
IMSP Institutul Oncologic din Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat:

Au fost analizate datele literaturii de specialitate în domeniu cu privire la rezultatele tratamentului radiant al cancerului de col uterin. S-a descris și comparat eficacitatea utilizării în brahiterapie a surselor radioactive cu doze diferite de radiații cât și eficacitatea tratamentului pacienților cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR. Totodată planificarea 3D a brahiterapiei prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare ne va da posibilitatea de a calcula distribuția dozei mai confortabilă pentru organele de risc, reieșind din individualitatea anatomică, cu micșorarea expunerii la iradiere a organelor critice.

Cuvinte-cheie: radioterapie, cancer de col uterin, LDR, HDR.

Summary. Results of radiotherapy in cervical cancer according to literature

Has been analyzed the literature data in the field on the results of radiotherapy in cervical cancer. Was described and compared the efficacy of brachytherapy using of radioactive sources with different doses of radiation as well as the efficacy of treatment of patients with locally advanced cervical cancer using HDR and LDR. At the same time, 3D planning of brachytherapy through computerized tomography or nuclear magnetic resonance will allow us to calculate the more comfortable dose distribution for risk organs, based on anatomical individuality, with less exposure to irradiation of critical organs.

Key words: radiotherapy, cervical cancer, LDR, HDR

Резюме. Результаты радиотерапии при раке шейки матки согласно данным литературы

Были проанализированы литературные данные в данной области по результатам лучевой терапии рака шейки матки. Было описано и сделано сравнение эффективности брахитерапии с использованием радиоактивных источников с различными дозами радиации, а также эффективность лечения пациенток с местно-рапространенным раком шейки матки с использованием HDR и LDR. В то же время трехмерное планирование брахитерапии с помощью компьютерной томографии или ядерного магнитного резонанса позволит рассчитать более точное распределение дозы для органов риска, основанное на анатомической индивидуальности, с меньшим воздействием и облучением критических органов.

Ключевые слова: радиотерапия, рак шейки матки, LDR, HDR

Introducere. Datorita implementării în practică a abordărilor moderne în radioterapie, au fost obținute rezultate foarte bune în ceea ce privește tratamentul pacienților cu cancer de col uterin local avansat. Utilizarea în diferite clinici din lume a brahiterapiei cu diferite doze de radiații, conform mai multor studii randomizate prospective și retrospective, a demonstrat statistic eficacitatea echivalentă a utilizării metodelor atât HDR cât și LDR în ceea ce privește supraviețuirea generală, controlul local și toxicitatea postradica tardivă. Totuși, când este vorba despre tumori de dimensiuni mari al focarului primar, unii cliniciști preferă metoda LDR [5, 19, 31].

Scopul: Analiza datelor literaturii de specialitate din ultimii ani, cu privire la tratamentul radiant al cancerului de col uterin pentru evaluarea situației în domeniu la nivel internațional, prin identificarea studiilor concrete și randomizate publicate în surse de renume.

Materialle și metode: Materialul cercetat a constituit articole și publicații din literatura de specialita-

te din 48 surse bibliografice, prim metaanaliză și studii clinice randomizate din așa state ca Japonia, SUA, Federația Rusă, China etc. Aplicând metode uzuale de identificare și prezentare dinamică și descriptive a rezultatelor cercetării, comparative la nivel de stat dar și studii randomizate ce vizează radioterapia cancerului de col uterin.

Rezultate. Conform datelor literaturii, în mai multe lucrări a fost descrisă și comparată eficacitatea utilizării în brahiterapie a surselor radioactive cu doze diferite de radiații. Spre exemplu, după datele lui E. Tanaka și a coautorilor, utilizarea ¹⁹²Ir HDR și ¹³⁷Cs MDR, au avut statistic aceiași semnificație, în ceea ce privește rezultatele la distanță și toxicitatea postradica tardivă [32, 33].

Conform datelor lui M. Hareyama și a coautorilor, deasemenea nu s-a observat diferență statistică în rezultatul tratamentului pacienților cu cancer de col uterin local avansat prin utilizarea HDR, cu 69% de supraviețuire la 5 ani versus LDR - cu 87% [10].

Între anii 1982 și 1999 a fost efectuat un studiu

retrospectiv de către cliniciştii austrieci, care a fost ulterior publicat în 2001, unde au fost demonstrate rezultate mai bune prin utilizarea ^{192}Ir HDR în asociere cu telegamaterapie sau fotonoterapie în comparație cu utilizarea ^{137}Cs LDR sau ^{226}Ra LDR, în ceea ce privește supraviețuirea la 3 ani la pacientele cu cancer de col uterin st. II, în grupa unde a fost aplicată HDR - fiind de 78.9% în comparație cu grupa unde a fost aplicată LDR - fiind de 58.1% și în st. III - 53.8% versus 37.3% [16].

Au fost comparate datele, în ceea ce privește controlul local al maladiei și a supraviețuirii în primii 3 ani după tratament, în stadiile I - III, de către D.G. Petereit în 1999, unde s-a dovedit rezultate mai bune în grupa unde a fost folosită LDR cu 75% în controlul local și 58% în supraviețuirea la 3 ani în comparație cu HDR cu 44% în controlul local și 33% în supraviețuire la 3 ani, totuși recomandând ca utilizarea HDR să fie standard în tratamentul cancerului de col uterin în stadiile I - III, argumentând prin aceea că această metodă este mai confortabilă pentru pacienți și personalul medical fiind în afara pericolului iradierii [29].

Eficacitatea identică în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR a fost demonstrată în 2004 și prin cercetarea prospectivă randomizată de către P. Lertsanguansinchai și a coautorilor, cu 69.9% de supraviețuire la 3 ani fără semne de progresare [17].

În general, mulți autori recomandă utilizarea HDR în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin, indiferent de stadiu, printre ei aflându-se Narayan K. (2009) și Viani G.A (2009), care au demonstrat eficacitatea identică a utilizării atât HDR cât și LDR în stadiile II - IV, dar subliniind că toxicitatea postradica asupra vezicii urinare și a rectului este mai scăzută în grupa pacientelor unde a fost utilizată HDR [25, 36].

Conform datelor literaturii, sunt multe rezultate a cercetărilor efectuate în ceea ce privește comparația eficacității utilizării HDR și LDR în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin. În majoritatea cercetărilor, doza pe fracție, prin utilizarea HDR, era de 6, 7 sau 8 Gy a câte 4 - 6 fracții, planificate în punctul A. În multe lucrări se subliniază comparabilitatea semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea la 3 și 5 ani a pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, după tratamentul radiant asociat, unde s-a utilizat brahiterapia HDR sau LDR [2, 6, 7, 9, 11, 18, 23, 26, 27, 28, 30].

În majoritatea clinicilor din Japonia, în ultimii 20 de ani, brahiterapia intracavitară prin utilizarea ^{192}Ir HDR a înlocuit pe cea cu utilizarea sursei radioactive ^{60}Co HDR, fracționarea fiind de 6, 7.5 și 8 Gy 1 data în săptămâna, în număr de 4 fracții [1, 3, 13, 14, 23, 34, 35].

Conform rezultatelor unei cercetări retrospective efectuate de cliniciști din China, publicate în anul 2003, eficacitatea utilizării brahiterapiei HDR era identică cu cea LDR, fracționarea, utilizând HDR, fiind făcută în 2 variante: câte 7 Gy pe fracție, în număr de 3 fracții, 1 dată pe săptămână și câte 6 Gy pe fracție, în număr de 4 fracții, 1 data pe săptămână.

Supraviețuirea fără recidivare în primii 5 ani a fost de 67.8% și 74% în stadiul IIB; în stadiul IIIA - 46.9% și 54.7% și în stadiul IIIB - 44.8% și respectiv 50.4%. Toxicitatea postradica s-a manifestat prin rectite (1.0%), cistite (0.5%) și enterite (1.3%) [39].

Eficacitatea mai înaltă a utilizării brahiterapiei intracavitare cu surse radioactive LDR față de HDR, în tratamentul cancerului de col uterin stadiul III, a fost dovedită de către R. Ferrigno și coautori, într-un studiu retrospectiv, publicat în 2005, supraviețuirea fără recidivare la 5 ani fiind de 49% (LDR) față de 37% (HDR). Totuși autorii au presupus că așa rezultat, în lotul pacientelor unde a fost utilizată HDR, a fost datorat dozei insuficiente administrate, doza sumara fiind de 24 Gy în punctul A, doza fracției fiind de 6 Gy, în număr de 4 fracții. Frecvența toxicității postradice din partea rectului a fost de 2 ori mai joasă în lotul HDR - 8% fata de LDR - 16% [8]. O evaluare comparativă a planificării standard a brahiterapiei intracavitare HDR după imagini ortogonale în asociere cu radioterapia externă cu intensitate modulată (IMRT) a fost efectuată de către cliniciști americani în 2004, doza pe fracție, de la brahiterapie, fiind de 6.5 Gy, în număr de 2 fracții. Posibilitatea utilizării radioterapiei externe cu intensitate modulată, în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, a permis mărirea dozei în volumul țintă de 33.6 Gy la 64.2 Gy și de a micșora doza de radiație pe vezica urinara de la 16.6% până la 6.1%. A fost făcută concluzia că efectuarea radioterapiei externe cu intensitate modulată are un avantaj în planificarea distribuției dozei mai precise, ceea ce este foarte important pentru tumorile de dimensiuni mari [37].

Discuții. Discuțiile în ceea ce privește utilizarea brahiterapiei LDR sau HDR în Statele Unite ale Americii, pentru tratamentul cancerului de col uterin, au fost publicate prin intermediul a diferitor articole de către Nag S. în anii 1999, 2000 și 2002. După datele pe anul 1995, se utiliza în prioritate LDR, constituind 88%. Totuși pe parcursul a următorilor ani, cliniciștii americani au început să utilizeze mai des metoda HDR, cu regimul de fracționare de la 4 Gy la 10 Gy, numărul fracțiilor de la 5 - la 12. Diferențe statistice între LDR și HDR nu au fost, în ceea ce privește controlul loco-regional, supraviețuirea generală și fără recidivare [20, 21, 22]. În literatura rusă, sunt prezentate datele utilizării diferitor tipuri de surse radioac-

tive ca ^{60}Co , ^{192}Ir și ^{137}Cs , în tratamentul cancerului de col uterin în diferite stadii, de către Кравец О.А. (2010), Демидова Л.В. (2006), Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М. (2006), rezultatele supraviețuirii fără recidivare la 3 și 5 ani fiind satisfăcătoare [43, 42, 44]. Un indicator important în evaluarea eficacității tratamentului radiant asociat este apariția și gravitatea toxicității postradice. Desigur ca cistitele și rectitele cronice în anamneză, măresc frecvența apariției toxicității postradice din partea acestor organe. Deasemenea și prezența hidroureteronefrozei, provocate de cancerul de col uterin local avansat mărește riscul de apariție a toxicității postradice acute, ceea ce necesită medicație suplimentară.

Semnificații statistice, comparând sursele radioactive ^{60}Co , ^{192}Ir și ^{137}Cs în tratamentul cancerului de col uterin după metoda split-course, în lucrarea lui Переслегин И.А. și a coautorilor, publicată în 2003, nu au fost, în ceea ce privește toxicitatea postradică din partea vezicii urinare și a rectului. Este de menționat faptul că în lotul unde a fost aplicat ^{192}Ir nu s-au dezvoltat cistite și rectite ulcerose cât și fistule postradice [46]. De către alți autori din Federația Rusă, au fost comparate sursele radioactive ^{60}Co și ^{137}Cs , unde s-a demonstrat o frecvență redusă de 3 ori a toxicității postradice din partea vezicii urinare și lipsa toxicității postradice din partea rectului în lotul unde a fost utilizat ^{137}Cs la aparatul АГАТ - В, ceea ce este foarte important în continuarea calitativă a vieții pacientelor după tratament specific.

Au fost comparate rezultatele tratamentului radiant după metoda split-course, în ceea ce privește apariția toxicității postradice în lotul cu utilizarea sursei radioactive ^{192}Ir utilizând PDR, numărul de impulsuri fiind 10, doza pe fracție - 10 Gy, 1 data pe săptămână, în număr de 3 fracții cu doza sumara - 30 Gy cu lotul unde s-a utilizat ^{60}Co , 5 Gy pe fracție, de 2 ori pe săptămână cu doza sumara - 30 Gy. Frecvența apariției toxicității postradice a fost aproximativ de 2 ori mai mare în lotul unde a fost aplicat ^{60}Co - 60% în comparație cu ^{192}Ir - 35.2%, subliniind faptul că, în primul an de monitorizare, la 16% din paciente, caracterul toxicității în lotul cu utilizarea ^{60}Co a fost distructiv, iar în lotul unde a fost utilizat ^{192}Ir - toxicitatea postradica nu s-a observat, în același interval de monitorizare [40, 45].

După datele prezentate mai sus, putem concluziona că probabilitatea apariției toxicității postradice și gradul toxicității din partea vezicii urinare și a rectului depinde de mai mulți factori, cum ar fi: doza sumară absorbită, metoda de planificare și regimul de fracționare, volumul țesuturilor iradiate, maladiile concomitente ale organelor care nimeresc în zona de iradiere. Aplicarea radioterapiei externe cu 2 căm-

puri opuse mărește frecvența toxicității postradice din partea vezicii urinare și a rectului în comparație cu metodele, prin care organele de risc sunt protejate de iradiere, cum ar fi metoda «box» cu formarea de blocuri individuale. Altă metodă de radioterapie externă este cea conformă, care mărește intervalul terapeutic de expunere la iradiere fără a mari rata complicațiilor [3, 12, 24, 38, 41].

Concluzii. Utilizarea surselor radioactive ^{192}Ir HDR în tratamentul cancerului de col uterin local avansat reprezintă o direcție perspectivă. Planificarea 3D brahiterapiei prin intermediul tomografiei computerizate sau a rezonanței magnetice nucleare ne va da posibilitatea de a calcula distribuția dozei mai confortabilă pentru organele de risc, reieșind din individualitatea anatomică, cu micșorarea expunerii la iradiere a organelor critice. Sursele radioactive ^{60}Co și ^{137}Cs , unde s-a demonstrat o frecvență redusă de 3 ori a toxicității postradice din partea vezicii urinare și lipsa toxicității postradice din partea rectului în lotul unde a fost utilizat ^{137}Cs la aparatul АГАТ - В, ceea ce este foarte important în continuarea calitativă a vieții pacientelor. Efectuarea radioterapiei externe cu intensitate modulată are un avantaj în planificarea distribuției dozei mai precise, ceea ce este foarte important pentru tumorile de dimensiuni mari. Eficacitatea identică în tratamentul pacientelor cu cancer de col uterin local avansat, prin utilizarea HDR și LDR a fost demonstrată în 2004 și prin cercetarea prospectivă randomizată cu 69.9% de supraviețuire la 3 ani fără semne de progresare.

Bibliografie:

1. Arai T., Nakano T., Morita S. et al. High-Dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer uterine cervix. A 20 year experience // *Cancer*. – 1992. – 69. – P. 175 – 180.
2. Brenner DJ, Huang Y, Hall EJ. Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: equivalent regimens for combined brachytherapy and external irradiation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1991. – Nov, 21(6). – P. 1415 – 1423.
3. Chen SW., Liang JA., Yang SN., et al. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – May, 33(5). – P. 221 – 228.
4. Chen SW., Liang JA., Yeh LS., et al. Comparative study of reference points by dosimetric analyses for late complications after uniform external radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Oct 1, 60(2). – P. 663 – 671.
5. Coucke P.F., Maingon P., Ciernik IF., et al. A survey on staging and treatment in uterine cervical carcinoma in the radiotherapy cooperative group of the European Or-

aganization for Research and Treatment of Cancer // *Radiation and Oncology*. – 2000. – Vol. 54(3). – P. 221 – 228.

6. Erickson B., Eifel P., Moughan J., et al. Patterns of brachytherapy practice for patients with carcinoma of the cervix (1996-1999): a patterns of care study // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Nov 15, 63(4). – P. 1083 – 1092.

7. Falkenberg E., Kim R.Y., Meleth S., et al. Low-dose-rate vs. High-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The University of Alabama at Birmingham (UAB) experience // *Brachytherapy*. – 2006. – Jan-Mar, 5(1). – P. 49 – 55.

8. Ferrigno R., Nishimoto I.N., Novaes P.E. et al. Comparison of low and high dose rate brachytherapy in the treatment of uterine cervix cancer. Retrospective analysis of two sequential series // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – Jul 15, 62(4). – P. 1108 – 1116.

9. Fu K.K., Phillips T.L. High-dose rate versus low-dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1990. – 19. – P. 791 – 796.

10. Hareyama M., Sakata K., Oouchi A., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix: a randomized trial // *Cancer*. – 2002. – Jan 1, 94(1). – P. 117 – 124

11. Herrmann T, Christen N, Alheit HD. Gynecologic brachytherapy – from low-dose-rate to high-dose-rate // *Strahlenther Onkol*. – 1993. – Mar, 169(3). – P. 141 – 151.

12. Huang E-Y., Lin H., Hsu H-C., et al. High external parametrial dose can increase the probability of radiation proctitis in patients with uterine cervix cancer // *Gynecologic Oncology*. – 2000. – vol. 79, N3, Dec 1. – P. 406 – 410.

13. Inoue T. The trail of the development of high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer in Japan // *Jpn J Clin Oncol*. – 2003. – Jul, 33(7). – P. 327 – 330.

14. Kagei K., Shirato H., Nishioka T., et al. High-dose-rate intracavitary irradiation using linear source arrangement for stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Radiation and Oncology*. – 1998. – vol. 47 (2). – P. 207 – 213.

15. Khor T.H., Tuan J.K., Hee S.W., et al. Radical radiotherapy with-high-dose rate brachytherapy for uterine cervix cancer long-term results // *Australas Radiol*. – 2007. – Dec, 51(6). – P. 570 – 577.

16. Kucera H, Potter R, Knocke TH, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in definitive radiotherapy of cervical cancer // *Wien Klin Wochenschr*. – 2001. – Jan 15, 113(1-2). – P. 58 – 62.

17. Lertsanguansinchai P., Lertbutsayanukul C., Shotelersuk K., et al. Phase III randomized trial LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2004. – Aug 1, 59(5). – P. 1424 – 1431.

18. Lorvidhaya V., Tonusin A., Changwiwit W., et al. High-dose-rate afterloading brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2000. – Mar 15, 46(5). – P. 1185 – 1191.

19. Nag S. High dose rate brachytherapy: its clinical applications and treatment guidelines // *Technol Cancer Treat*. – 2004. – Jun. 3(3). – P. 269 – 287.

20. Nag S., Chao C., Erickson B., Fowler J., et al. American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2002. – Jan 1, 52(1). – P. 33 – 48.

21. Nag S., Erickson B., Thomadsen B., et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2000. – Aug 1, 48(1). – P. 201 – 211.

22. Nag S., Orton C., Young D., et al. The American Brachytherapy Society Survey of Brachytherapy practice for carcinoma of the cervix in the United states // *Gynecol Oncol*. – 1999. – Apr. 1, 73, N1. – P. 111 – 118.

23. Nakano T., Kato S., Ohno T., et al. Long-term results of high-dose rate intracavitary brachytherapy for squamous cell carcinoma of the uterine cervix // *Cancer*. – 2005. – Jan 1, 103 (1). – P. 92 – 101.

24. Nam TK., Ahn SJ. A prospective randomized study on two dose fractionation regimens of high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix: comparison of efficacies and toxicities between two regimens // *J Korean Med Sci*. – 2004. – Feb, 19(1). – P. 87 – 94.

25. Narayan K., van Dyk S., Bernshaw D. et al. Comparative study of LDR (Manchester system) and HDR image-guided conformal brachytherapy of cervical cancer: patterns of failure, late complications, and survival // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2009. – Aug 1, 74(5). – P. 1529 – 1535.

26. Okkan S., Atkovar G., Sahinter I., et al. Results and complications of high dose rate brachytherapy in carcinoma of the cervix: Cerrahpasa experience // *Radiation Oncol*. – 2003. – Apr, 67(1). – P. 97 – 105.

27. Park H.C., Suh C.O., Kim G.E. Fractionated high-dose-rate brachytherapy in the management of uterine cervical cancer // *Yonsei Med J*. – 2002. – Dec, 43(6). – P. 737 – 748.

28. Patel F.D., Rai B., Mallick I., et al. High-dose-rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2005. – May 1, 62(1). – P. 125 – 130.

29. Petereit D.G., Sarkaria J.N., Potter D.M., et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: analysis of tumor recurrence – the University of Wisconsin experience // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1999. – Dec 1, 45(5). – P. 1267 – 1274.

30. Sharma V., Mahantshetty U., Menon V., et al. A modified technique for high-dose-rate intracavitary brachytherapy in advanced cancer of the cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(4). – P. 246 – 248.

31. Stewart A.J., Viswanathan A.N. Current controversies in high-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy for cervical cancer // *Cancer*. – 2006. – Sep. 1, 107(5). – P. 908 – 915.

32. Tanaka E., Oh R.J., Yamada Y., et al. Prospective study of HDR (Ir^{192}) versus MDR (Cs^{137}) intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix // *Brachytherapy*. – 2003. – 2(2). – P. 85 – 90.

33. Tanaka E., Suzuki O., Oh R.J., et al. Intracavitary brachytherapy for carcinoma of the uterine cervix--comparison of HDR (Ir-192) and MDR (Cs-137) // *Radiat Med.* – 2006. – Jan, 24(1). – P. 50 – 57.
34. Toita T., Kodaira T., Shinoda A., et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): patterns of care study in Japan // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Mar 1, 70(3). – P. 788 – 794.
35. Toita T., Nakamura K., Uno T., et al. Radiotherapy for uterine cervical cancer: results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan // *Jpn J Clin Oncol.* – 2005. – 35(3). – P. 139 – 148.
36. Viani G.A., Manta G.B., Stefano E.J. et al. Brachytherapy for cervix cancer: low-dose rate or high-dose rate brachytherapy – a meta-analysis of clinical trials // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2009. – Apr 5. – P. 28 – 47.
37. Wahab S.H., Malyapa R.S., Mutic S., et al. A treatment planning study comparing HDR and AGIMRT for cervical cancer // *Med Phys.* – 2004. – Apr. 31(4). – P. 734 – 743.
38. Wang C.J., Huang E.Y., Sun L.M., et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose -rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – May 1, 59(1). – P. 179 – 189.
39. Wong F.C., Tung S.Y., Leung T.W., et al. Treatment results of high-dose-rate remote afterloading brachytherapy for cervical cancer and retrospective comparison of two regimens // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2003. – Apr 1, 55(5). – P. 1159 – 1161.
40. Вишневская Е.Е., Косенко И.А., Океанова Н.И. Контактная лучевая терапия радионуклидом цезия-137 в сочетанном лучевом лечении рака шейки матки // *Достижение медицинской науки Беларуси.* – 1997. – Вып. II – С. 25.
41. Городецкий Е.А., Косников А.Г., Максимов С.Я. Риск развития урологических осложнений у больных раком шейки матки // *Материалы научн. конф. посв. 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ «Современные технологии в клинической медицине», 8-10 октября 2003г.* – С. 193.
42. Демидова Л.В. Радиомодификация в сочетанной лучевой терапии рака шейки матки с использованием нетрадиционных режимов фракционирования и лекарственных препаратов: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2006г. – 226 с.
43. Кравец Ольга Александровна, Марьина Лия Анатольевна, Нечушкин Михаил Иванович Результаты лучевой терапии рака шейки матки // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2010. №1. С.58-64.
44. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Винокуров В.Л. и др. Эффективность локальной и системной радиомодификации лучевой терапии больных раком шейки матки // *IV съезд онкологов и радиологов СНГ, Избранные лекции и доклады, 28 сент.-1 окт. 2006, Баку* – С. 300 – 303.
45. Океанова Н.И., Вишневская Е.Е., Косенко И.А. Контактная лучевая терапия в импульсном режиме у больных раком шейки матки при расщепленном курсе сочетанной лучевой терапии. // *Достижение медицинской науки Беларуси.* – 2000. – Вып. V. – С. 38 – 39.
46. Переслегин И.А., Макаров О.В., Семко В.Ф., Соков Н.Н. Сравнительная оценка методов брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки с расщеплением дозы во времени // *Радиология-практика.* – 2003. – №2. – С. 20 – 24.

ROLUL IMAGISTICII ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE LARINGE, POSIBILITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Dorina Jovmir-Popa.

IMSP Institutul Oncologic. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”.

Rezumat. Diagnosticul imagistic în cancerul de laringe, incontestabil, joacă un rol important în ceea ce privește tactica de tratament, chirurgia organomenajantă și reabilitarea pacientului. Tehnologiile de diagnostic imagistic, atât în oncologie cât și în alte sfere ale medicinei, au demonstrat un progres semnificativ, permițând de a oferi date mult mai precise despre procesul patologic și în rezultat un tratament mai eficient. Cu toate acestea, datele literaturii nu oferă informații despre diagnosticul cancerului de laringe prin metoda tomosintezei.

Cuvinte cheie: cancer de laringe, diagnostic imagistic, CT, IRM, USG, tomosinteză.

Резюме. Радиологическое исследование имеет существенное роль в диагностике рака гортани. Полученная информация имеет важное, иногда определяющее, значение в определении тактики лечения, объема хирургического лечения, показания к органосохраняющим операциям, возможностей реабилитации больных раком гортани. Развитие новых технологий в рентгенологической диагностике опухолевых образований требуют проведение

клинических исследований для определения и оценки новых возможностей диагностики, в том числе и при такой сложной патологии как рак гортани.

Ключевые слова: рак гортани, рентгенологическое исследование, КТ, МРТ, УЗИ, томосинез.

Summary. The imaging exam plays an important role in the diagnosis of larynx cancer. The information obtained may be of decisive importance in determining the treatment tactics, the volume of surgery, the indications for the conservative treatment of the organ, the possibilities of rehabilitation of the patients with larynx cancer. The development of imaging techniques has had a spectacular breakthrough in the last few decades and difficult to imagine its perspectives. This, in turn, requires new clinical research with the evaluation of contemporary diagnostic methods, including such complicated pathology as larynx cancer. Although, as mentioned in the literature, tomosynthesis has advantages in the diagnosis of pathology, in literature we have not found any data on the possibilities and results of the use of tomosynthesis in the diagnosis of larynx cancer.

Key words: Imaging, Laryngeal cancer, CT, MRI, USG, Tomosynthesis.

Cancerul de laringe constituie 3% din toate maladiile maligne și este o maladie extrem de complicată atât pentru diagnostic, în special pentru determinarea răspândirii locale a procesului, cât și pentru tratament. Cancerul laringelui provoacă consecințe catastrofale pentru pacient luând în considerație structura și localizarea anatomică a laringelui, dereglărilor funcționale extrem de grave, care apar atât din cauza cancerului, cât și ca consecință a tratamentului chirurgical (laringectomie).

Conform datelor cancer-registru, în Republica Moldova, cancerul laringelui are o tendință de creștere permanentă a morbidității 2000 – 2.4%, (cazuri-109); 2010 – 2.5%, (cazuri-138); 2016 – 2,8 %, (cazuri-143) . În același timp predomină cazurile de adresare tardivă, în stadii avansate (st III – IV) sunt depistați anual 80-85% din pacienții luați la evidență. Aceasta determină și mai mult importanța cardinală a determinării cât mai precise a gradului de extindere a cancerului și afectarea laringelui, care va determina tactica tratamentului conservativ și volumul tratamentului chirurgical. Recidivele locale se dezvoltă în stadiile I și II până la 15 %, iar stadiile III și IV până la 70% cazuri, apariția metastazelor locoregionale în ganglionii limfatici în stadiile I și II este de 10 - 20%, iar în stadiile III și IV de 50-70 % cazuri, supraviețuirea la 5 ani, la moment, în Republica Moldova în stadiile inițiale, I și II, este de 83 -92 %, iar în st. III-IV, supraviețuirea de 5 ani constituie 45-75%.

În caz de cancer laringian vindecarea sau progresarea maladiei depinde în aceeași măsură atât de diagnosticul precoce cât și de determinarea maximal corectă a răspândirii procesului. Aceasta determină volumul tratamentului chirurgical și individualizarea tratamentului radioterapeutic. Examenul imagistic prin CT, RMN și, în ultimii ani, prin tomosinteză poate oferi informații importante pentru aprecierea tacticii de tratament.

Scopul utilizării imagisticii în cancerul de laringe este de a preciza gradul de extensie profundă a cancerului care poate fi subevaluat prin examenul clinic

și endoscopic [2,13]. Ea permite în același timp de a evidenția eventuala extensie ganglionară regională ca și extensia la distanță a bolii. Imagistica reprezintă un examen complementar care nu poate înlocui în nici un caz examenul clinic și endoscopia [2,9,13,15]. Imagistica permite evaluarea corectă a extensiei tumorale permițând astfel stabilirea posibilității efectuării unei intervenții chirurgicale conservatoare. Prin aceasta bilanțul imagistic face parte din bilanțul de extensie al bolii. Examenul imagistic se face după efectuarea laringoscopiei directe precizând medicului radiolog localizarea tumorii și zonele de interes maxim ce urmează a fi evaluate în funcție de sediul tumoral: extensia în subglotă la nivelul comisurii anterioare și posterioare, invazia spațiului paraglotic și a lojei hiotiroepiglotice, infiltrarea tumorală a cartilajelor și a țesuturilor prelaringiene, invazia bazei de limbă [2,4,15,16]. Două examene se folosesc în mod curent în imagistica laringiană: computer tomograful (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). De asemenea, în evaluarea stării ganglionilor cervicali poate fi folosită cu succes și ecografia.

Computer tomograful (CT) a fost dezvoltat începând cu 1967 de Hounsfield (laureat al premiului Nobel pentru medicină în 1979) și ocupă, la ora actuală, un loc important în explorarea patologiei cervicale. CT se bazează pe emiterea de radiații într-un singur plan care străbat regiunea gâtului și apoi sunt captate de un detector electronic. Începând cu 1980 Mancuso, Maceri, Gerritsen au arătat valoarea CT în bilanțul cancerelor cervicale. [7]

Inițial CT permitea realizarea bilanțului extensiei tumorale și aprecierea posibilității rezecției chirurgicale locale și regionale a ganglionilor invadați, ulterior metoda fiind extinsă pentru depistarea eventualelor metastaze ganglionare pe ganglioni clinic N0. Examenul este realizat în decubit dorsal, cu gâtul în extensie, cu umerii coborâți la maximum. Se efectuează în condiții de respirație superficială sau de apnee. Pe de o parte apneea reduce artefactele datorită mișcării, dar pe de altă parte duce la închiderea glotei [5,18,21,

25]. Secțiunile sunt, în general, de 2,5–3 mm. De regulă, în absența unor contraindicații este necesară injectarea unei substanțe de contrast pentru reperarea structurilor vasculare și explorarea arilor ganglionare [8,17]. Se pot realiza secțiuni în cursul manevrelor dinamice (în fonație sau în cursul manevrei Valsalva). În fonație corzile vocale și benzile ventriculare sunt în aducție, ventriculii sunt umpluți cu aer realizându-se o separare mult mai netă a benzilor și a corzilor vocale, iar sinusurile piriforme se deplasează, ceea ce permite o bună apreciere a mobilității glotice. În cursul manevrei Valsalva (expirul cu glota închisă) repliul ariepiglotic este pus în evidență cu ușurință [11,12,18,24,25].

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

În anul 1946 Felix Bloch și Edward Purcell au descoperit fenomenul de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și au realizat prima aplicație utilizând spectroscopia RMN în studierea structurii moleculare. În 1972 Lauterbur a introdus gradientii de câmp magnetic pentru variația lineară a intensității câmpului magnetic extern și aplicarea selectivă a unui puls de radiofrecvență care permite selectarea unei secțiuni din volumul studiat.[4,14,20]

Mansfield a reușit codificarea spațială a semnalului RM, permițând vizualizarea prin această tehnică a corpului uman. În 1982 se aprobă în Statele Unite utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică, iar în 1985 denumirea de RMN este înlocuită cu Imagistica prin Rezonanță Magnetică (IRM) pentru a elimina orice fel de confuzie legată de cuvântul “nuclear”. [4,15] IRM se bazează pe principiul rezonanței magnetice a țesuturilor vii. Țesuturile corpului uman plasat într-un câmp magnetic intens și omogen, prin conținutul lor în protoni de H₂ se “aliniază” în direcția liniilor câmpului magnetic realizând o magnetizare longitudinală. Dacă se aplică un puls de radiofrecvență, cu o frecvență de rezonanță specifică, protonii din țesuturile magnetizate vor primi energie care va devia sau anula magnetizarea longitudinală și realizează o magnetizare artificială, instabilă numită magnetizare transversală. După oprirea pulsului de radiofrecvență, protonii din țesuturile magnetizate transversal revin la starea inițială de echilibru și cedează energia primită prin două procese temporale concomitente: așa-zisa relaxare longitudinală T₁ care cedează energia țesuturilor învecinate (spin - reteA) și relaxarea transversală T₂ care cedează energia altor nuclee atomice (spin - spiN). Energia cedată de țesuturi prin procesele de relaxare este captată de o bobină receptoare ca semnal RM. Datorită compoziției chimice și stării fizice diferite fiecare țesut din corpul uman va avea proprii timpi de relaxare T₁ și T₂, deci semnale RM diferite. Aceste semnale vor fi reconstruite printr-o imagine

diferită care va reflecta contrastul dintre diferite țesuturi în raport cu starea lor normală sau patologică. [14,20,21,24]

Examenul prin IRM reprezintă o tehnică de investigație ce nu presupune iradierea pacientului. Acesta este așezat în poziție de decubit dorsal, cu gâtul în ușoară extensie, paralel cu masa de examinare. În cursul examinării este necesară o excelentă cooperare a pacientului, tusea, dispneea, agitația și degluțiția fiind surse de artefacte care fac ca examenul să fie neinterpretabil. Datorită acestor limitări care nu pot fi întotdeauna respectate, între 15 și 25% din examenele imagistice obținute prin rezonanța magnetică nu sunt interpretabile.[4,20] Contraindicațiile clasice sunt reprezentate de prezența de stimulator cardiac, clipsuri chirurgicale, suturi metalice, agrafe, proteze de valve cardiace, material endovascular, proteze articulare, material de osteosinteza, proteze auditive și dentare, corp străin ocular, sarcină.[19]

Secțiunile sunt realizate în plan transversal în axul glotei, în plan sagital strict și în plan coronal ușor oblic de sus în jos și dinainte înapoi și au grosime de 3–4 mm. Protocolul de bază presupune o secvență cu obținerea ecoului de spin ponderată în T₁ înainte și după injectarea de gadolinium și ponderată în T₂. Secvențele ponderate în T₁ sunt mai anatomice și dau o bună rezoluție spațială. Injectarea de gadolinium permite o creștere a semnalului emis de mucoase și de către țesutul patologic, asigurând astfel o sensibilitate și o specificitate crescută a detecției țesuturilor tumorale. Secvențele ponderate în T₂ sunt mai sensibile la artefacte, dar realizează o foarte bună rezoluție tisulară, permițând să se facă cu multă corectitudine diferențierea între invazia neoplazică, edem sau fibroză și putând pune mult mai bine în evidență o eventuală invazie neoplazică a cartilajelor.[15,19,21,24]

În diagnosticul cancerului de laringe imagistica are un aport major atât în aprecierea extinderii locale a procesului malign, cât și regională. Din cauza anatomiei extrem de complicată a laringelui, tabloul imagistic este diferit în dependență de regiunea afectată.

Comisura anterioară: se prezintă din punct de vedere imagistic ca o bandă tisulară placată pe fața internă a unghiului tiroidian. Grosimea sa normală nu depășește 2 mm în absența fonației. Îngroșarea sau aspectul neregulat al acestei benzi ridică suspiciunea unei invazii neoplazice.[4,24] Comisura anterioară poate fi subestimată la examenul clinic și endoscopic. [15] Regiunea este adesea sediul unei extinderi preferențiale în profunzime care se realizează în direcția părților moi perilaringiene, în unghiul anterior al cartilajului tiroid la nivelul ligamentului Broyle și în regiunea subcomisurală anterioară, caz în care cancerul glotic se transformă într-un cancer al celor trei etaje,

modificând astfel indicația terapeutică.[3,24] Un cancer care se prezintă clinic ca T1 poate să corespundă de fapt unui T4 [2,9,21]. Pot să apară dificultăți de interpretare a imagisticii comisurii anterioare prin existența unei asimetrii de calcifiere a cartilajelor tiroide, unei asimetrii a lamelor tiroidiene ca și prin prezența unei angulații anterioare mai profunde ce poate fi confundată cu o liză tumorală.[2,4,11]

Cartilajul tiroid: extensia tumorală se face mai des pe cartilaj osificat. Cele mai specifice aspecte ale invaziei cartilaginoase sunt reprezentate de scleroza cartilaginoasă, eroziune și liză ca și de prezența de leziuni extracartilaginoase. Scleroza cartilaginoasă se caracterizează prin condensarea acestuia și reprezintă un semn de mare sensibilitate deoarece traduce existența unei reacții cartilaginoase în contact cu invazia tumorală, dar ea nu semnifică întotdeauna o extensie directă. Eroziunea semnifică ruptura pericondrului care apare șters din punct de vedere imagistic. Liza semnifică existența unui proces de destrucție cartilaginoasă. Rezultatele IRM sunt superioare celor obținute prin CT în cazul acestei localizări. Ele sunt mult mai sensibile și principalul lor interes constă în valoarea lor ridicată predictiv negativă. O imagine normală a cartilajului la examen IRM elimină posibilitatea invaziei acestuia.

Comisura posterioară: este constituită de mușchiul interaritenoidian și mucoasa acestuia. Imagistic apare ca o zonă tisulară de grosime redusă. Îngroșarea și aspectul neregulat sugerează invazia zonei. Cartilajul aritenoid se sprijină pe cartilajul cricoid prin intermediul articulației crico-aritenoidiene. La acest nivel distanța între planul glotei și cricoid este practic virtuală.[21] Acest aspect este deosebit de important în bilanțul preoperator dat fiind că practic laringectomiile cu intenție conservatoare sunt supracricoidiene și necesită un cricoid intact.[4,13] Atingerea comisurii posterioare ridică suspiciunea invaziei cartilajului aritenoid sau cricoid care se produce în 20% din cazuri. Conform studiilor lui Kazkayasi, CT prezintă limite în investigarea acestei zone de mare importanță, de unde necesitatea IRM pentru o mai bună apreciere a unei eventuale invazii tumorale.[4,15,21,24]

Spațiul paraglotic: este atât de redus încât este greu de pus în evidență prin CT la un individ normal. Dispariția sa în raport cu imaginea contralaterală reprezintă un semn de invazie. Alte imagini precum deplasarea medială a aritenoidului, lărgirea posterioară a spațiului dintre articulația cricoaritenoidiană și porțiunea posterioară a aripii tiroidiene, condensarea cricoidiană și/sau tiroidiană ca și deplasarea cartilajului tiroid sunt semne de invazie.[2,13,21] Imaginea celor două spații paraglotice trebuie studiată comparativ. IRM detectează, conform studiilor lui Zbären

invazia spațiului paraglotic în 90% din cazuri. Invazia spațiului paraglotic se traduce la IRM prin pierderea hipersemnalului grăos, a simetriei imaginilor și prin leziunile asociate ale cartilajului tiroid. Prezența fibrozei spațiului paraglotic poate să ducă la o supraestimare a invaziei tumorale. Dufflo și Cristian (2002), făcând comparația între IRM și examenul histo-patologic (HP), au găsit pentru spațiul paraglotic 8 pacienți pozitivi HP, din care 6 diagnosticați la IRM și 2 falși negativi. 10 pacienți au fost găsiți pozitivi la IRM, din care 4 au fost falși pozitivi. Din cei 4 pacienți falși pozitivi la IRM, 2 prezentau fibroză a spațiului paraglotic.[2,8,12,13,21,24]

Loja hiotiroepiglotică: extinderea procesului tumoral în loja hio-tiro-epiglotică se traduce imagistic prin evidențierea invaziei tisulare care înlocuiește grăsimea normală de la nivelul lojii. Cuantificarea gradului de invazie tumorală prezintă interes în vederea stabilirii indicației operatorii. Se consideră că o invazie „masivă” a lojii, care se traduce printr-o extensie tumorală în afara limitelor sale reprezintă o contraindicație pentru chirurgia parțială. O contraindicație clară a chirurgiei parțiale o constituie invazia cartilajului tiroid, depășirea de către procesul tumoral a ligamentelor hioepiglotice și hiotiroidian, ca și invazia mușchilor prelarngieni [13,14,16,18,24]. IRM s-a dovedit superioară CT în analiza lojii preepiglotice. La IRM se obține un semnal puternic în trei planuri la nivelul lojii în raport cu conținutul său esențialmente celulo-grăos. Zona este înconjurată în sus și înainte de o bordură de intensitate redusă corespunzând ligamentelor hioepiglotice și tirohioidian ce se continuă cu cartilajul tiroid. Zona de semnal mai intens corespunzând osului hioid marchează limita celor două formațiuni ligamentare aproape perpendiculare una pe cealaltă [15,21,24].

Subglota: la examenul CT orice deplasare mucoasă cu pierderea ovalului subglotic este suspectă pentru invazia tumorală. Cu toate acestea, ea poate fi expresia unui edem de vecinătate și putem avea dificultăți în a face diferențe între o atare situație și o invazie tumorală.[4,8,11] La IRM nu trebuie să avem semnal între lumenul laringian și pericondrul intern al cricoidului, mucoasa fiind la acest nivel prea fină pentru a fi vizualizată imagistic. Dacă un atare semnal este perceput se ridică suspiciunea majoră că acesta ar fi de origine tumorală.[14,20]

După cum a fost menționat mai sus, imagistica are un rol foarte important și în aprecierea statusului ganglionilor cervicali prin utilizarea ecografiei, CT și IRM.

Ecografia practică cu un aparat de ecografie convențional și cu o sondă de înaltă frecvență 5-7 MHz, examenul este ușor de realizat. Se practică

bilateral la pacientul culcat pe spate cu gâtul în extensie. Ecografia permite diferențierea vaselor de structurile ganglionare fără să fie necesară injectarea substanțelor de contrast. Ecografia permite expunerea ganglionilor în toate planurile spațiale și prin această facilitează explorarea formei acestora. [3,16,24] Un ganglion cervical normal are o formă ovală cu un hil ecogen și un diametru transversal sub 7 mm. Criteriile de invazie ganglionară sunt reprezentate de o dimensiune ce depășește 8 mm pe două diametre diferite cu inversarea raportului Solbiati (diametrul longitudinal/diametrul transversal) ce devine inferior lui 2 la fel ca și prezența unei structuri heterogene a ganglionului. Valoarea ecografiei cervicale în aprecierea eventualei invazii ganglionare metastatice se apropie de cea a examenului clinic, ganglionii cervicali devenind palpabili în situația în care axul mare al acestora se apropie de 20 mm.[2,3,9,24] Steinkamp (1991) studiază un număr de 123 pacienți cu tumori ale capului și gâtului care prezentau adenopatie cervicală depistată palpator și ecografic. Găsește o acuratețe a ultrasonografiei de 86% și o specificitate de 75%. În raport cu examenul clinic, aportul ecografiei este valoros la persoanele cu gât gros, deoarece abundența de țesut subcutanat permite o bună evidențiere ecografică a diferitelor formațiuni cervicale și a adenopatiilor în particular.[2,9,16,24]

Criteriile de invazie ganglionară sunt aceleași pentru examenul CT și IRM. Au fost definite două criterii majore și 3 criterii minore. Criteriile majore sunt reprezentate de talia ganglionară și de eventuala prezență a necrozei centrale. La nivelul ganglionului se distinge diametrul longitudinal paralel cu axul vascular, respectiv diametrul axial maxim și diametrul axial minim perpendicular pe diametrul axial maxim. Dacă într-o primă etapă era considerată ca pozitivă o adenopatie a cărui diametru axial maxim era mai mare de 15 mm (în condițiile în care ganglionul devine palpabil când talia sa se apropie de 20 mm), Fridman și Steinkamp au hotărât să reducă dimensiunea de referință la 10 mm.[15,21,24] Inconvenientul principal al acestei atitudini este acela că creșterea sensibilității examenului s-a realizat prin scăderea specificității. Diametrul axial maxim de referință în momentul de față este de 10 mm pentru toți ganglionii cervicali în afară de ganglionul subdigastric pentru care valoarea de referință este de 11-12 mm.[15] Necroza centrală mai clar vizibilă la CT decât la IRM este considerată ca patognomonică. Ea se prezintă ca un halou neregulat, clar, situat în centrul ganglionului. Pentru a ne asigura că este vorba de o hipodensitate adevărată trebuie să ne convingem că densitatea măsurată rămâne inferioară mușchilor cefei, luați ca referință.[15,21] Corelația dintre imaginea de necro-

ză centrală și pozitivitatea histologică a ganglionului este aproape constantă, ea fiind independentă de mărimea ganglionului.[9,15] Criteriile minore sunt: gruparea adenopatiilor, forma ganglionilor și semnele de ruptură capsulară. Un bloc adenopatic ce conține mai mult de trei adenopatii cu o mărime de peste 8 mm a fiecărui ganglion reprezintă un semn de invazie ganglionară. Prezența acestui aspect permite diagnosticul de invazie ganglionară în peste 60% din cazuri. În ceea ce privește forma ganglionilor, un ganglion oval sugerează mai degrabă o hiperplazie reacțională, în timp ce o formă sferică a ganglionului sugerează un proces de invazie neoplazică. [15,21,24] Ruptura capsulară reprezintă un aspect relevant în cazul invaziei neoplazice, dar din păcate acest aspect se evidențiază destul de rar și este greu de vizualizat pe ganglioni de mărime redusă. Nici unul din cele trei criterii minore nu este specific și numai asocierea mai multor criterii poate sugera existența metastazării ganglionare.[6,15,21] Imagistica cervicală, fie că este realizată prin CT sau prin IRM, este mai performantă decât rezultatele examenului clinic. Un ganglion considerat N0 clinic și N1 radiologic trebuie considerat ca fiind pozitiv și tratat ca atare.[15]

Tehnici imagistice în evaluare pentru diagnosticul cancerului de laringe.

CT cu baleiaj spiralat și helicoidal permite reconstrucții multiplan și tridimensionale și a fost introdus în practica medicală în 1989. Aportul CT spiralat a revoluționat investigarea imagistică a faringo-laringelui, organ extrem de mobil. Captarea unui volum de imagini care să cuprindă faringo-laringele și ariile ganglionare în aproximativ 30 de secunde a permis evitarea artefactelor datorate mișcării și deglutiției. Investigarea se bazează pe principiul rotației continue a sistemului tub-detector cu emiter permanentă de raze X, combinată cu o deplasare a mesei de examinare. Tehnica permite reconstrucția în toate planurile spațiale și, în particular, în plan frontal și sagital, dând posibilitatea unei evaluări aprofundate a zonelor cheie: loja preepiglotică, baza de limbă, zona subglotică. [1,8,15,17] Bilanțul poate fi completat prin manevre dinamice ce pot fi executate chiar și pe pacientul cu stare generală alterată datorită timpului extrem de redus necesar captării volumului de imagine (20 de secunde pentru o manevră Valsalva, 15 secunde pentru o fonație), cu posibilitatea acoperirii întregului laringe. Manevrelor de fonație permit studierea mobilității laringelui, oferind avantajele unei mai bune pneumatizări a sinusurilor piriforme și a unei mai bune vizualizări a repliurilor ariepiglotice ca și a deschiderii ventriculilor laringieni. Manevrelor Valsalva duc la închiderea glotei și la o distensie aeriană a hipofaringelui, permițând o foarte bună evidențiere a repliurilor

ariepiglotice. Câteodată pneumatizarea obținută prin manevra Valsalva se întinde până în regiunea retrocricoaritenoidiană.[24,25] CT spiralat permite studiarea tridimensională a formei ganglionilor cervicali, pornind de la constatarea că un ganglion cu metastaze este mai degrabă sferic, pe când un ganglion care prezintă hiperplazie reacțională este mai degrabă oval. Dacă raportul dintre lungimea ganglionului și diametrul său transversal este mai mare decât 2, ganglionul este considerat ca reacțional, în caz contrar fiind considerat ca metastatic.[15,21]

CT prin emisiune de fotoni (Single Photon Emission CT)-SPECT. Examenul se apropie mai degrabă de scintigrafie decât de CT și se bazează pe calitatea unui marker, respectiv clorura de thalium, de a fi captat preferențial de către celulele tumorale pe baza activării mecanismelor de transport a ionului de K⁺. Deși Gregor (1996) găsește pentru această metodă în cazul investigației ganglionare o sensibilitate și o specificitate de 100%, în studiul său este vorba de numai 12 cazuri, ceea ce nu permite încă elaborarea unor concluzii definitive.[6,10,22]

CT prin emisie de pozitroni (Positron Emission Tomography)-PET. Se bazează pe același principiu ca CT prin emisie de fotoni. Markerul utilizat în acest caz este reprezentat de un substrat radioactiv al glucozei: FDG (18-fluorindezoxiglucoză). Celulele tumorale sunt reperate datorită faptului că este utilizată FDG în cantitate crescută, captând până la 6 ori mai mult decât celulele normale.[2,6] Acest mod de investigație i-a permis lui Bailet (1992) să diagnosticheze invazia ganglionară la ganglioni cu dimensiuni mai mici de 5 mm. Datorită lipsei de corelație anatomică, metoda nu poate aprecia corect dimensiunea tumorii primare, dar, în schimb, poate detecta, cu multă precizie, metastazele ganglionare și la distanță ca și eventualele tumori primare sincrone cu o sensibilitate și o specificitate ridicată. În acest scop trebuie făcută examinarea CT prin emisie de pozitroni a întregului corp al pacientului. Schmidt (2003) a investigat pacienți cu cancer avansat de căi aero-digestive superioare prin această metodă, investigația pe baza noilor date obținute ducând în 8% din cazuri la schimbarea strategiei terapeutice.[6,10,22,23]

Limfografia în rezonanță magnetică. A fost introdusă în 1994 de Anzai pe baza studiilor experimentale efectuate de Weisslander. Se bazează pe injectarea intravenoasă a particulelor de oxid de fier care traversează endoteliul vascular, sunt fixate la nivel ganglionar, fiind ulterior filtrate de sistemul reticulo-endotelial și fagocitate de macrofage. În caz de invazie metastatică ganglionară, sistemul reticulo-endotelial este perturbat și oxidul de fier nu mai este fagocitat, producându-se o întârziere a eliminării pro-

dusului de contrast. În caz de IRM oxidul de fier produce un suprasemnal în modul T2 care trebuie să dispară în următoarele 24 de ore, acest lucru exprimând o bună funcționare ganglionară. Când ganglionul se menține în suprasemnal la al doilea IRM, el trebuie să fie considerat ca fiind metastatic.[6,10,15,24]

Tomosinteza este o metodă pentru producerea de imagini ale secțiunilor prin organism folosind un sistem radiografic general cu raze X cu un detector digital direct. Această se realizează prin obținerea unui număr mare de imagini printr-o gamă de unghiuri de proiecție a tubului cu raze X. În prezent tomosinteza este un ajutor pentru sistemele radiografiei digitale. Softul suplimentar controlează mișcarea tubului de raze X și reconstrucția imaginilor. Unul din dezavantajele imaginii plane este acela că organele și structurile suprapuse pe zonele de interes apar suprapuse pe imagine, fapt care poate face interpretarea mai dificilă.[1,6,7,21] Tomosinteza depășește inconvenientul prin reducerea vizibilității secțiunilor anatomice suprapuse în imagine. Cum disponibilitatea panourilor plane digitale este în creștere, tomosinteza devine o opțiune mai practică. Un număr de aplicații ale tomosintezei au fost descrise. Aceste aplicații au fost evaluate și, deși încă mai sunt în stadiul de testare, vor intra progresiv în studiile clinice complete.[6,9,10,21] Imaginile obținute prin tomosinteză sunt produse de echipamentul folosit pentru obținerea imaginilor plane. Tomosinteza furnizează o serie de imagini plane din unghiuri de proiecție diferite pentru a produce imaginea unor secțiuni ale corpului. Tomografia este precursorul tomosintezei și în acest fel este explicată aici pentru a ajuta înțelegerea acesteia. La fel ca și imagistica cu raze X, tomografia folosește diferențele în atenuare între țesuturi pentru formarea unei imagini.[1,7,15,] Cu toate acestea, în timp ce radiografia plană obține o imagine cu o sursă de raze X și detector staționar, tomografia folosește un detector și o sursă mobilă. Ele se mișcă având centrul de rotație în planul focal. Informațiile de deasupra și de sub planul focal sunt neclare în imaginea rezultată. De aceea, imaginea conține predominant informația din planul focal. În timp ce tomografia produce imaginea unei singure secțiuni printr-un obiect, tomosinteza poate produce mai multe secțiuni la adâncimi diferite, dintr-o singură achiziție de imagine. Obținerea expunerilor discrete, la diferite unghiuri, spre deosebire de expunerea prelungită din tomografie, permite modificarea parametrilor de reconstrucție în scopul refacerii secțiunilor cu diferite planuri focale. Numărul maxim de secțiuni ce pot fi reconstruite este limitat de numărul de imagini discrete obținute. Tomosinteza produce imagini asemănătoare cu tomografia, dar imaginile sunt stabilite la înălțimi diferite spre deosebire de o sin-

gură imagine.[7,17] Echipamentul radiografic digital modern cu detector cu panou plat poate fi utilizat în modul tomosinteză. Pentru aceasta sunt necesare următoarele: controlul mișcării fine a tubului cu raze X, la viteza necesară, generator de pulsații rapid, detector cu panou plat rapid modern. Din punct de vedere economic există avantaje semnificative ale tomosintezei, constând în reducerea numărului de pacienți pentru CT, IRM sau scanări nucleare. Tomosinteza prezintă avantaje față de radiografia plană în următoarele aplicații: imagistica toracică, mamografie, ortopedie, brahiterapie, imagistica dentară, nefrologie, etc.[1,6,7,10,15]

Concluzie. Examenul imagistic joacă un rol important în diagnosticul cancerului de laringe. Informația obținută poate avea o importanță decisivă în determinarea tacticii de tratament, volumului intervenției chirurgicale, indicațiilor pentru tratamentul conservator de organ, posibilităților de reabilitare a pacienților cu cancer de laringe. Dezvoltarea tehnicii imagistice are un progres spectaculos în ultimele decenii și cu perspective greu de imaginat. Aceasta, la rândul său, impune noi cercetări clinice cu evaluarea metodelor contemporane de diagnostic, inclusiv și în așa patologie complicată cum este cancerul de laringe. Deși, cum este menționat în literatură, tomosinteza are avantaje în diagnosticul patologiei, în literatură nu am găsit date despre posibilitățile și rezultatele folosirii tomosintezei în diagnosticul cancerului de laringe.

Literatura:

1. Габуня Р.И., Колесникова Л.К. // Клиническая рентгенодиагностика (под ред. Г.А. Зедгенидзе). М. - 1985. - С. 294
2. Дарьялова С.Л., Сергеев С.А. Рак гортани. Избранные лекции по клинической онкологии (под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л.). — М. - Медицина. 2000. - 736 с
3. Заболотская Н.В. Применение ультразвукового исследования для оценки состояния поверхностных групп лимфатических узлов // Sonoace International. Русская версия. 1999. - № 5. - С. 46 – 50
4. Календер В. Основы рентгеновской и магнитно-резонансной томографии. М. - Техносфера. - 2006
5. Кармазановский Г.Г., Никитаев Н.С., Дан В.Н. и др. Спиральная КТ в диагностике опухолей и других объемных образований в развилке сонных артерий // Медицинская визуализация. 2002. — № 1. - С. 39-46
6. Мусабаева Л.И. Быстрые нейтроны в онкологии. Томск. - 2000. - 187 с
7. Синицын В.Е., Терновой С.К. Магнитно-резонансная томография в новом столетии // Радиология практика. - 2005. - № 4. - С. 17-22
8. Сперанская А.А., Черемисин В.М. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани. 2006. - СПб. - Элби-СПб. - 118 с
9. Чойнзонов Е.Л., Мухаммедов М.Р., Балацкая М.Н. Новые технологии в лечении и реабилитации больных раком гортани // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М. - 2004. - С. 136 – 139
10. Source: <http://www.articole-online.ro>
11. Menassa-Moussa L., Smayra T. et al. Anatomy of the larynx with 64-channel multidetector CT // J. Med Liban. 2009. - Vol. 57. - N. 4. - P. 231 -236
12. Agada F.O., Nix P.A., Salvage D., Stafford N.D. Computerised tomography vs. pathological staging of laryngeal cancer: a 6-year completed audit cycle // Int. J. Clin. Pract. 2004. - Vol. 58. -N. 7.- P. 714-716
13. Barbosa M.M., Araujo V.J. Jr., Boasquevisque E. et al. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis // Laryngoscope. 2005. -Vol. 115. -N. 4.-P. 724-730
14. Dubrulle F, Souillard R, Chevalier D, Puech P. Imaging of tumors of the larynx and hypopharynx // J Radiol. 2008. -Vol. 89. - N. 7 - 8. Pt 2. - P. 998 - 1012
15. Echarrri R.M., Rivera T., Montojo J. et al. Correlation of clinical, radiologic, and histopathologic findings in laryngeal, hypopharyngeal, and oropharyngeal cancer // Acta Otorrinolaryngol. Esp. 2000. - Vol. 51. - N. 7. - P. 587 - 592
16. Gor D.M., Langer J.E., Loevner L.A. Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics // Radiol. Clin. North Am. — 2006. Vol. 44. -N. 1.-P. 101 – 110
17. Jun B.C., Kim H.T., Kim H.S., Cho S.H. Clinical feasibility of the new technique of functional 3D laryngeal CT // Acta Otolaryngol. 2005. - Vol. 125.-N. 7.-P. 774-778
18. Kosling S., Schmidtke M., Vothel F. et al. The value of spiral CT in the staging of carcinomas of the oral cavity and of the oro- and hypopharynx // Radiologie. 2000. - Vol. 40. - N. 7. - P. 632 - 639
19. Luccichenti G., Cademartiri F., Pizzigallo A. et al. Computed tomography and magnetic resonance features of carcinoma of the tongue // Radiol. Med. (Torino). 2004. - Vol. 108. - N. 4. - P. 394 – 403
20. Narumi T., Kozawa E., Heshiki A. et al. CT and MRI findings of a solitary extramedullary plasmocytoma of the oropharynx: case report // Radiat. Med. 2005. - Vol. 23. - N. 8. - P. 574 - 577
21. Nemes S.F., Krestan C.R., Noebauer-Huhmann I.M. et al. Radiological normal anatomy of the larynx and pharynx and imaging techniques // Radiologie. 2009. - Vol. 49. - N. 1. - P. 8 - 16
22. Heusner T.A., Hahn S., Hamami M.E. et al. Incidental head and neck (18)F-FDG uptake on PET/CT without corresponding morphological lesion: early predictor of cancer development? // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009. -Vol. 36.-N. 9.-P. 1397- 1406
23. Paulino A.C., Koshy M., Howell R. et al. Comparison of CT and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. - Vol. 61. - N. 5. - P. 1385-1392

24. Ruffinq S., Struffert T., Grqic A., Reith W. Imaging diagnostics of the pharynx and larynx // Radiologe. 2005. - Vol. 45. - N. 9. - P. 828 - 836

25. Wear V.V., Allred J.W., Mi D., Strother M.K. Evaluating "eee" phonation in multidetector CT of the neck // Am J Neuroradiol. 2009. - Vol. 30. - N. 6. -P. 1102-1106

CANCERUL TIROIDIAN ŞI GRAVIDITATEA

Varodi Viorica³ medic primar, Eţco Ludmila²d.h.m, prof.univ.,
 Ţibîrnă Gheorghe¹academ., prof., univ, Gaţcan Ştefan²d.ş.m., conf. univ.,
 Mereuţă Ion⁴d.h.m., prof.univ., Ţibîrnă Andrei⁴d.ş.m., conf.univ.,
 Rotaru Tudor⁴d.ş.m., conf.univ., Eladi V.

- 1.Institutul Oncologic din Republica Moldova
- 2.Institutul Mamei şi Copilului Republica Moldova
- 3.Spitalul judeţean de urgenţă "Satu-Mare", România
- 4.Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Rezumat

Cancerul tiroidian diferenţiat nu este un obstacol pentru iniţierea şi evoluţia normală a unei sarcini, nu prezintă un pericol real pentru dezvoltarea fătului.

La rândul său, sarcina nu contribuie la progresarea cancerului şi nu influenţează negativ pronosticul.

Depistarea cancerului tiroidian diferenţiat nu este o indicaţie pentru întreruperea sarcinii. Pentru decizia de a păstra sarcina în condiţiile unui cancer tiroidian diferenţiat trebuie să se ţină cont de stadiul tumorii, tactica tratamentului şi termenul sarcinii.

După tratamentul radical al cancerului tiroidian diferenţiat, pacienta poate planifica graviditate doar în condiţiile, când remisia este stabilă şi durează nu mai puţin de 1 an, iar pacienta se afla în stare de eutireoză.

Cuvinte cheie: cancerul glandei tiroide, graviditatea, tratament

Резюме: Рак щитовидной железы и беременность

В работе рассматривается проблема сочетания дифференцированного рака щитовидной железы и беременности. Показано, что РЩЖ не является препятствием для наступления и нормального протекания беременности и не представляет угрозы для развития плода.

Беременность не способствует прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшает прогноз течения дифференцированного РЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, беременность, лечение

Summary: Thyroid gland cancer and pregnancy

Differentiated thyroid cancer is not an obstacle to the normal initiation and evolution of a pregnancy, it does not present a real danger to the development of the fetus. In turn, pregnancy does not contribute to cancer progression and does not negatively influence prognosis. Detecting differentiated thyroid cancer is not an indication of interruption of pregnancy. For the decision to keep pregnancy in case of a differentiated thyroid cancer, consideration should be given to the tumor, the treatment tactic and the term of pregnancy. After radical treatment of differentiated thyroid cancer, the patient can only plan pregnancy if the remission is stable and lasts for at least one year, and the patient is in the state of euthyroidism.

Key words: thyroid gland cancer, pregnancy, treatment

Cancerul tiroidian asociat cu maladie canceroasă este o problemă de o importanţă majoră în medicină în general şi în oncologie în special. Această problemă este destul de acută anume în cancer tiroidian din motiv, că în ultimele decenii această formă de cancer afectează mai frecvent femeile de vârstă tânără, probabilitatea gravidităţii fiind mai mare comparativ cu cea a femeilor de vârstă medie.

Homeostaza tiroidiană şi reproductivă

Funcţia glandei tiroide este în strânsă legătură cu

sistemul hipotalamus-hipofiză-ovare în primul rând prin mecanismele unice de reglare centrală. Acest fapt este determinat prin structura asemănătoare a hormonilor acestor organe endocrine, moleculele cărora sunt alcătuite din 2 subcomponente: alfa-componenta comună pentru toţi aceşti hormoni şi beta-componentă, care are cel puţin 4 sectoare identice în lanţul peptidic. În afară de aceasta estrogenii şi hormonii tiroidieni pot schimba secreţia hormonului tireotrop şi a prolactinei.

Receptori de hormon tireotropi se găsesc atât pe suprafața celulelor tireotrofe, cât și lactotrofe ale hipofizei [45].

Astfel, în rezultat reacția prolactinei la hormonul tireotrop crește la hipotireoză și descrește la hipertireoză. S-a constatat deasemenea, că disbalanța între hormonii tiroidieni poate influența concentrația steroizilor activi în celulele-țintă ale hipotalamusului și hipofizei, tulburând astfel mecanismul reacțiilor feed-back.

Acțiunea estrogenilor asupra glandei tiroide se demonstrează, în primul rând, prin datele epidemiologice – incidența cancerului tiroidian la femei este de 3 ori mai mare decât la bărbați, creșterea prevalenței începând de la vârsta pubertății și se păstrează până la vârsta de menopauză, când începe să se micșoreze [32]. S-a observat, că glanda tiroidă își schimbă volumul în perioada ciclului menstrual [34].

Estrogenii acționează asupra epiteliului tiroidian mai mult prin receptorii estrogeni. Este demonstrat cu certitudine, că tirocitele normale, ca și celulele tumorilor înalt diferențiate conțin receptori de estradiol și progesteroni [21, 38, 53]. Estrogenii majorează sensibilitatea celulelor tireotrofe la hormonii tiroidieni [24, 25].

La rândul lor hormonii tiroidieni joacă un rol important în activitatea reproductivă a femeilor. Această influență se asigură nu numai prin sistemul hipofizo-hipotalamic, ci și nemijlocit la nivelul ovarelor.

Deși mecanismul acestei influențe nu este elucidat complet, se poate afirma, că ea se efectuează prin acțiunea directă a hormonilor prin receptorii tiroidieni, situați în oocite și în învelișul epitelial al ovarelor. Pe lângă acțiunea prin receptori mai există și alte variante de acțiune a hormonilor tiroidieni la nivel celular. Una din aceste variante o constituie acțiunea asupra transportorilor, care asigură transportul hormonilor tiroidieni în celule [52].

Scăderea metabolismului în hipotireoză de asemenea influențează sistemul reproductiv prin micșorarea sensibilității ovarelor la gonadotropină în condițiile metabolismului scăzut, dar și prin tulburările metabolismului de estrogeni, în special dereglarea procesului de transformare a estradiolului în estrogen.

Hipotireoza și starea sistemului reproductiv

Dereglarea funcției glandei tiroide poate duce la tulburări ale ciclului menstrual, la infertilitate și incapacitatea de a duce graviditatea până la termenul convenit. Primele publicații în acest sens au fost făcute încă în sec. XIX (H. Freud a descris disfuncția ovarelor în hipotireoză, iar în 1899 J. Herthoge a descoperit interrelația dintre hipofunția glandei tiroide și dereglările în sistemului reproductiv).

Astfel, în hipotireoze primare tulburările ciclu-

lui menstrual după tipul sindromului hipomenstrual, amenoree sau polimenoree au fost constatate de diferiți cercetători în limitele de 25-80% de paciente. Cea mai frecventă dereglare în hipotireoze este amenoreea cu o incidență de 1,5-6%.

Din tulburările sistemului reproductiv în hipotireoze face parte și sindromul galactorei-amenoree, care se explică prin creșterea secreției de prolactină.

În hipotireoze nu este exclusă nici starea normală a ciclului menstrual. În aceste cazuri 10-25% de femei acuză infertilitate din cauza fazei luteinice compromise sau anovulației. Deficitul de hormoni sexuali poate duce la tulburări de transformare a endometrului, care împiedică implantarea. În rezultat graviditatea poate să nu aibă loc sau există riscul de întrerupere a sarcinii.

Clasificarea gradului de graviditate a hipotireozei

Hipotireoza subclinică: simptomele clinice ale hipotireozei pot fi și lipsă, se depistează doar un nivel crescut de hormon tireotrop în limite normale ale nivelului hormonilor tiroidieni (10-20% din populație).

Hipotireoza manifestată prezintă simptome clinice, nivel de hormon tireotrop crescut cu nivel crescut de hormoni tiroidieni (1,5-2,0% femei și 0,2% bărbați); la persoane peste 60 de ani 6% - femei și 2,5% - bărbați.

Hipertireoză severă (de durată lungă) în comă hipotireoidiană (mixedemomatoasă).

Glanda tiroidă și graviditatea

Graviditatea influențează într-o mare măsură funcția glandei tiroide.

Proliferarea epiteliului tiroidian cu formarea a noi foliculi, manifestată prin creșterea volumului glandei are mai multe explicații [3, 13, 15]. În primul rând acest fapt se explică prin acțiunea stimulatoră a gonadotropiei asupra glandei tiroide. Hormonul gonadotropină are o structură asemănătoare structurii hormonului tireotrop și exercită o acțiune stimulatoră asupra receptorilor tirocitelor, în rezultat ducând la hipertireoză [36]. Cea mai înaltă concentrație de gonadotropină horionică se instalează la a 10-12-a săptămână de sarcină. În această perioadă nivelul producerii de hormon tireotrop scade semnificativ. Pe măsura înaintării în sarcină nivelul de gonadotropină horionică scade, iar a hormonului tireotrop crește, cele mai serioase schimbări având loc în sarcini cu dupleți sau tripleți.

Proliferarea epiteliului tiroidian este provocată de concentrația înaltă de estrogeni [1, 4], ceea ce în asociere cu creșterea nivelului de anticorpi la peroxidaza tiroidiană provoacă creșterea difuză a glandei tiroide.

Sub acțiunea estrogenilor crește brusc sinteza ti-

reotropinei, scade nivelul hormonilor tiroidieni liberi, crește volumul glandei.

Concentrația tireoglobulinei legate crește din a 2-a săptămână a sarcinii și progresează, atingând valori maxime la a 18-20-a săptămână. Concentrația hormonului T4 se mărește în I trimestru până în a 20-a săptămână, rămânând la aceste valori până la naștere.

Astfel, creșterea concentrației hormonilor tiroidieni în I trimestru poate provoca tireotoxicoză gravidelor. Indicele cel mai important al homeostazei tiroidiene este nivelul anticorpilor la receptorii hormonului tireotrop, care se evaluează în a 36-a săptămână de sarcină. Valorile crescute ale acestui indice sunt un criteriu de risc de hipertireoză tranzitorie. De regulă, nivelul hormonului T4 scade în a 12-a săptămână [28].

În timpul sarcinii se modifică metabolismul de Iod. În primul rând crește volumul circulației sanguine renale, se intensifică filtrarea glomerulară, în rezultat crește excreția Iodului cu urina. În legătură cu transferul transplacentar al Iodului de la mamă la făt, care este necesar pentru producerea hormonilor tiroidieni, crește necesitatea unor cantități suplimentare de Iod. În sfârșit, în placentă are loc procesul de deiodare (T4 în T3), care se află în cantități mari în lichidul amniotic. Iodul ce se eliberează în procesul dezintegrării a T4 este folosit ca sursă suplimentară pentru sinteza hormonilor tiroidieni în organismul fătului. Deficitul de Iod poate duce la apariția gușei la mamă [13, 15]. Circa 2% de femei gravide dezvoltă o hipotireoză subclinică, care se caracterizează prin creșterea nivelului de hormon tireotrop la valori normale al T4.

În timpul sarcinii poate crește titrul anticorpilor antitiroidieni, care prezintă un factor de risc pentru dezvoltarea tiroiditei autoimune, hipotireozei și în rezultat la întreruperea sarcinii. Hipotireoza gravidelor poate apărea la 25-30% de gravide, deseori – după naștere (40).

Cercetătorii americani au demonstrat că 2,2% din femeile gravide au avut nivelul de hormon tireotrop în sânge (mai mare de $6_{mU/ml}$) în al II trimestru al sarcinii [20].

Indiferent de nivelul înalt al anticorpilor antitiroidieni, numai 0,3% din gravide fac hipotireoză și doar 0,1-0,4% – tireotoxicoză.

Așa o discrepanță în incidență se explică prin particularitățile endemice, cât și prin criteriile de estimare a funcției normale a glandei.

Terapia hormonală de substituție contribuie la restabilirea sistemului reproductiv al femeilor cu hipotireoză. Pentru compensarea hipotireozei se aplică tiroxina, iar această compensare medicamentoasă a hipotireozei nu este o contraindicație pentru o eventu-

ală graviditate. În lipsa sarcinii doza de tiroxină constituie 1,6-1,8mg/kg la 1 kg/corp (cca 100mg/kg).

Dacă femeia cu hipotireoză compensată planifică o graviditate, doza de tiroxină trebuie mărită imediat după instalarea sarcinii cu 50mg/kg din doza folosită inițial. Conform datelor prezentate de Zoh A. și coautori, doza medie de L-tiroxină în caz de sarcină la femeile cu hipotireoză subclinică trebuie să fie de $92,5 \pm 32,0$ mg/kg/zi.

De regulă, în I trimestru această doză trebuie mărită cu 11%, în trimestrele II și III – cu 16% [41].

Hipotireoza gravidei prezintă pericol pentru făt, în special, pentru dezvoltarea sistemului nervos central. Glanda tiroidă a fătului începe a funcționa din a 12-a săptămână, până în acel moment primește hormoni tiroidieni de la mamă.

În profilaxia hipotireozei un rol important îl are administrarea preparatelor ce conțin Iod. Dozele de iodomin trebuie mărite zi de zi până la 200-250mg/kg pe zi, deficitul de Iod poate avea un impact negativ asupra dezvoltării neurofiziologice ale fătului. Velasco I. și coautorii au prezentat date despre o dezvoltare neurofiziologică mai superioară a copiilor mamelor care în timpul sarcinii au primit câte 300mg/kg de Kaliu Iodat în primul trimestru al sarcinii [56].

După naștere mama poate prelungi administrarea tiroxinei în caz de necesitate, pentru că preparatul nimereste în laptele matern în cantități nesemnificative și nu poate avea efecte negative asupra copilului [48].

Asociația tireoidologilor americani, latinoamericani și europeni a publicat o lucrare [22], care, în baza cercetărilor efectuate, face următoarele recomandări pentru femeile gravide:

Monitorizarea funcției glandei tiroide în timpul sarcinii are o importanță majoră deoarece graviditatea provoacă multiple modificări în homeostaza glandei tiroide.

Patologiile glandei tiroide a mamei au un impact asupra stării fătului și evoluției sarcinii.

Hipotireoza mamei duce la hipotireoza la făt, ceea ce poate duce la dezvoltarea patologică a sistemului nervos central.

Hipotireoza poate provoca întreruperea sarcinii.

Orice nodul, depistat în tiroidă în timpul sarcinii trebuie examinat prin biopsie aspirativă cu ac subțire.

Utilizarea radioizotopilor în perioada sarcinii și alăptării este strict interzisă.

Cancerul tiroidian și graviditatea

Cum s-a menționat anterior, cancerul tiroidian se dezvoltă mai frecvent la femei, conform datelor OMS de ultima perioadă de 20 de ani, incidența cancerului tiroidian s-a dublat și și-a păstrat tendința de creștere. Acest fapt vine să-l demonstreze tabelul 1.

Tabelul 1
**Morbiditatea prin cancer tiroidian a populației
feminine din S-Petersburg
în perioada anilor 1990-2003**

	1985	1990	2000	2010	2016
Numărul de îmbolnăviri la 100.000 populație	3,5	4,8	5,8	5,6	6,7
R. Moldova	1,9	1,1	2,4	6,7	11,3

Creșterea numărului de cazuri de cancer dezvoltate se explică într-o oarecare măsură prin ameliorarea diagnosticului. Aplicarea pe larg a diagnosticului ultrasonografic a permis depistarea nodulilor neoplazici mai mici de 1cm, iar biopsia aspirativă cu ac subțire ulterioară dă informație veridică despre caracterul histologic al acestor noduli tumorali.

În ultimul timp patologiiile tiroidiene tot mai mult afectează femeile tinere (vârsta medie de la 25 până la 35 ani).

Modelele moderne de tratament ale cancerelor tiroidiene diferențiate dau rezultate tardive favorabile.

În cancere papilare tiroidiene după tratamente radicale s-a obținut o supraviețuire la 10 ani de 90% și mai mult [6]. Evident, că în această situație păstrarea funcției de reproducere este o componentă foarte importantă a procesului de reabilitare. Formele diferențiate ale cancerului tiroidian nu sunt însoțite de tulburări funcționale ale glandei. Nici la creșteri accentuate ale volumului glandei nivelul hormonilor tiroidieni poate rămâne la valori normale și nu se instalează hipotireoza.

Există o părere unanimă, că formele diferențiate ale cancerului tiroidian nu constituie o piedică pentru graviditate și evoluția ei normală [15].

Există, însă, un alt aspect al acestei probleme – ar putea oare tulburările hormonal-metabolice, inclusiv și în homeostaza tiroidiană, să provoace dezvoltarea tumorii maligne? Teoretic această problemă a fost pusă în discuție [5, 11]. Practica, însă, nu a confirmat această teorie, chiar dacă au existat fapte care au evidențiat rolul endogenilor în cancerogenează: morbiditate prevalentă la femei [3, 14], creșterea incidenței în perioada pubertară [32], constatată de unii autori date despre contraceptive ca factori de risc, o evoluție mai agresivă a cancerului tiroidian la femei în premenopauză și, în sfârșit, existența receptorilor pentru estrogeni în celulele diferențiate ale cancerului tiroidian [4].

Posibil, că tulburările hormonale nu sunt cauza principală a dezvoltării cancerului tiroidian. Ca fac-

tori etiologici principali se evidențiază deficitul de Iod și factorul radiațional [6, 14].

Analizând cauzele posibile ale cancerului tiroidian, trebuie să se țină cont de particularitățile cancerului diferențiat. Aceste tumori, în special, cancerul papilar se dezvoltă lent și se poate presupune, că tulburările hormonale accentuate, dar de scurtă durată (doar pe perioada sarcinii) nu dovedesc să manifeste o acțiune stimulatorie asupra tumorii.

S-a constatat, că nici graviditățile repetate nu duc la accentuarea evoluției cancerului diferențiat tiroidian.

Care este frecvența asocierii cancerului tiroidian cu graviditatea?

O astfel de abordare a problemei este incorectă. Între aceste două procese biologice nu există nici o legătură patogenetică de cauză-efect. Această asocierie este o coincidență. Dar, o creștere evidentă a incidenței cancerului tiroidian diferențiat la femei de vârstă reproductivă și indicii înalți de supraviețuire a acestor paciente fac ca această coincidență să devină o legătură verosimilă.

Problema păstrării sarcinii pacientelor cu cancer tiroidian are o importanță majoră. Cu această problemă se confruntă medici de diferite specialități. În aceste cazuri medicul are de răspuns la câteva întrebări.

Are oare cancerul tiroidian diferențiat vreo influență asupra gravidității?

În rezultatul mai multor cercetări s-a ajuns la concluzia, că nu există nici un temei pentru confirmarea impactului negativ a cancerului tiroidian diferențiat asupra sarcinii [56]. Acest fapt se datorează în primul rând dezvoltării lente a formațiunii tumorale tiroidiene, care mult timp nu se deosebește aproape cu nimic o formațiune benignă de cea malignă. Până la implementarea examenului ultrasonografic și biopsiei aspirative aceste formațiuni erau monitorizate un timp foarte îndelungat. Conform datelor Institutului Oncologic „N. N. Petrov” din St. Petersburg, în majoritatea cazurilor în perioada anilor 1970-1980 de la primele manifestări clinice ale patologiiilor nodulare tiroidiene până la intervenție chirurgicală au trecut în mediu 5,6 ani, iar în 18% cazuri – chiar 10 ani și mai mult. Vârsta medie a acestor paciente a fost de 28 de ani, majoritatea au fost însărcinate și au născut. Nici una dintre aceste paciente nu a prezentat o creștere spectaculoasă a acestor noduli tumorali în timpul sarcinii. Nu s-au observat nici alte semne de progresare a maladiei și la momentul spitalizării tumorile erau operabile. Rezultate asemănătoare au fost obținute și de alți cercetători. Cu certitudine se poate afirma că tumoarea nu a avut nici o influență negativă asupra sarcinii și dezvoltării fătului, și nu s-au observat ca-

zuri de malignizare ale adenoamelor sau gușelor autoimune [46, 47, 57]. La rândul ei, nici o sarcină nu are vreun impact negativ asupra evoluției cancerului.

Nu s-a înregistrat nici un caz de întrerupere a sarcinii din cauza patologiilor nodulare tiroidiene. Nu au fost înregistrate cazuri de metastazare în placentă sau careva malformații în dezvoltarea fătului la femeile care sufereau de cancer tiroidian în timpul sarcinii.

Care este tactica de tratament a gravidelor cu cancer tiroidian?

Decizia despre păstrarea gravidității și elaborarea unui plan de tratament pentru cancer tiroidian la gravide trebuie să se facă ținând cont de următoarele circumstanțe:

tipul morfologic și stadiul tumorii tiroidiene;
măsurile curative în cadrul tratamentului;

anamneza obstetrică și termenul sarcinii la momentul depistării tumorii.

Diagnosticul se va baza inițial pe examenul ultrasonografic al glandei tiroide și regiunii gâtului, acesta va permite o estimare obiectivă a modificărilor patologice în glandă și în ganglionii cervicali. Nodulul în glanda tiroidă nu trebuie privit ca o maladie de desinestătătoare. El este o manifestare a unui șir de patologii tiroidiene. Din aceste considerente nodulul depistat ecografic trebuie supus biopsiei aspirative de dorit sub control ecografic pentru a stabili structura morfologică a nodulului tumoral. Examenului trebuie supus orice nodul solitar cu diametrul ≥ 1 cm, dar tehnica modernă permite la ziua de azi examinarea nodulilor și mai mici. Dacă materialul obținut prin biopsie aspirativă s-a dovedit a fi insuficient, examenul trebuie repetat. Verificarea morfologică a tumorii este o condiție obligatorie pentru estimarea pronosticului și selectarea unui tratament maximal adecvat. Discuția despre posibilitatea păstrării sarcinii sau planificarea unei sarcini după tratament poate avea loc doar referitor la formele înalt diferențiate ale cancerului tiroidian (papilar sau folicular).

Principiul la fel de important pentru determinarea prognozei și tacticii curative este stadiul cancerului tiroidian.

Stadiul se stabilește conform clasificăției după sistemul pTNM (a VI ediție, 2002) [18].

T – Tumoare primară

T_x – Date insuficiente pentru a evalua tumoarea

T_0 – Tumoarea primară nu a fost depistată

T_1 – Tumoare până la 1cm în diametru în limitele glandei tiroide

T_2 – Tumoare mai mare de 1cm, mai mică de 4cm în limitele glandei

T_3 – Tumoare mai mare de 2cm, dar mai mică de 4cm în limitele glandei sau tumoare de orice dimensiune cu răspândire minimală extraglandulară (de ex.:

invazie în mușchii scurți sau în țesut adipos cervical)

T_{4a} – Tumoare cu invazie în capsula glandei și cu răspândire în structurile adiacente: țesuturi moi subcutanate organe: laringe, trahee, faringe sau nervul recurent

T_{4b} – Tumoare cu invazie în fascia prevertebrală, artera carotidă sau vasele din mediastin

Tumorile multifocale se înseamnă prin (m), stadiul T se apreciază după nodulul cu diametrul cel mai mare, ex.: T2(m)

Toate carcinoamele nediferențiate se clasifică ca st. T4.

N – Metastaze în ganglionii regionali

N_x – Metastazele ganglionare nu pot fi evaluate

N_0 – Nu sunt semne de metastazare în ganglionii limfatici regionali

N_1 – Se depistează ganglionii regionali metastatici

N_{1a} – Metastaze în ganglionii nivelului VI (pretraheali, paratraheali) inclusiv ganglionii paralararingieni și ganglionul Delphian

N_{1b} – Metastaze în ganglionii limfatici cervicali laterali uni- sau bilateral, contralateral sau în mediastinul antero-superior, inferiori.

M – Metastaze la distanță

M_x – Metastaze la distanță nu pot fi evaluate

M_0 – Nu sunt semne de metastaze la distanță

M_1 – Există metastaze la distanță hematogene

În aprecierea stadiului cancerului tiroidian diferențiat (papilar și folicular) este importantă vârsta pacientei. Pacientele cu vârsta până la 45 de ani cu un pronostic favorabil au fost incluse într-un grup aparte.

Structura morfologică și stadiul tumorii permit estimarea pronosticului și determină tactica tratamentului. La ziua de azi tratamentul radical al formelor diferențiate de cancer tiroidian presupune un complex de metode curative, cum ar fi metoda chirurgicală, radioiodoterapia (după indicații) și hormonoterapie supresivă [7, 13, 30].

Problema volumului optimal de intervenții chirurgicale este un subiect permanent de discuții pe parcursul a 20 de ani. S-au exprimat diferite opinii: de la rezecții economice a unor sectoare din lob până la tiroidectomie obligatorie în toate cazurile [2, 17].

Necesitatea unei abordări raționale a acestei probleme a făcut ca Asociația Tireoidologilor din Europa să se adreseze către toate societățile endocrinologilor cu propunerea de a elabora o tactică adecvată comună.

Experții din 25 de țări europene la o conferință din Atena din 24 mai 2005 a adoptat "Consens European în diagnostic și tratament al cancerului tiroidian diferențiat din epiteliu folicular" [29]. Acest document stă în prezent la baza elaborării tacticii curative pen-

tru pacienții cu diverse forme de cancere tiroidiene.

Conform acestor recomandări drept operații-standard s-au propus tiroidectomii subtotale sau totale. Numai în caz de tumori mici (T1), localizate în interiorul glandei, fără invazie în capsula glandulară, fără metastaze regionale sau la distanță, care nu au în anamneză iradierii ionizante în regiunea gâtului, pot fi supuși unor intervenții mai economice ca: rezecția lobului, rezecția subtotală, maximal subtotală. În caz dacă sunt condițiile necesare se poate recurge la operații miniinvasive (conform indicațiilor).

Pentru metastaze regionale se efectuează limfadenectomii cervicale radicale. Această tactică chirurgicală activă scade riscul recidivelor locale.

Prin radioiodoterapie se poate efectua ablația țesutului tiroidian restant, ulterior monitorizând nivelul tireoglobulinei (TG) pentru a depista o recidivă înainte de manifestările clinice.

Metodele moderne de hormonoterapie de substituție asigură a entireoză constantă aproape în totalitatea cazurilor după extirparea glandei tiroide. Dar discuțiile referitor la volumul optimal de operații continuă chiar dacă s-au obținut rezultate favorabile [12]. Nu toți cliniciștii sunt de acord cu standartzarea tratamentului.

Susținătorii operațiilor menajante argumentează posibilitatea efectuării lor prin următoarele raționamente:

observările clinice multiple au constatat un pronostic favorabil pentru femeile tinere după operații menajante;

necesitatea unei terapii de substituție pe parcursul întregii vieți după operațiile radicale prezintă dificultăți serioase pentru pacienți;

probabilitatea unor complicații grave, ca pareza nervilor laringian superior și recurent, hipoparatiroidismul în operații radicale este mult mai mare decât în hemitiroidectomie, chiar dacă operațiile sunt efectuate de chirurghi experimentați cu tehnică operativă performantă [8].

Radioiodoterapia este o componentă a tratamentului complex modern ale formelor diferențiale de cancer tiroidian și are menirea de a preîntâmpina dezvoltarea recidivelor tumorale și asigură o depistare precoce a recidivelor apărute [9, 16]. Indicațiile pentru radioiodoterapie se stabilesc în funcție de stadiul cancerului, volumul operației efectuate anterior, acestea permițând pronosticul unei eventuale recidivări. Necesitatea radioiodoterapiei se stabilește definitiv după operație, când se determină pronosticul individual.

O comisie specială a tiroidologilor din Europa a propus ca pacienții cu cancere tiroidiene diferențiate pot fi împărțiți în 3 grupuri clinice în funcție de riscul recidivării:

Grup de risc minor – tumori solitare $T_1N_0M_0$, fără răspândire extraglandulară

Grup de risc mediu – tumori $T_2N_0M_0$ sau tumori multifocale $T_1N_1M_0$

Grup de risc major – orice T_3 sau T_4 , sau orice T sau N_1 sau M_1 și pacienții după operații paliative.

Radioiodoterapia este indicată pacienților din grupul 3 sau la progresarea tumorii. Drept semne de progresare sunt recunoscute – invazia extraglandulară, metastaze ganglionare, tumori restante după operații neradicale sau prezența metastazelor la distanță. O condiție obligatorie pentru o radioiodoterapie eficientă este asigurarea unui nivel înalt de hormon tireotrop în organismul pacientei. Există 2 metode de a stimula producerea hormonului tireotrop după tiroidectomie [9, 13, 50]. Se anulează administrarea hormonilor tiroidieni (LT4) cu 4-5 săptămâni înainte de radioiodoterapie, obținând astfel o creștere a concentrației hormonului tireotrop până la 30 mUn/l și mai mult. Pentru a evita o hipotireoză se poate aplica o altă metodă. Cu 3-4 săptămâni înainte se anulează LT4 și se administrează triiodtironina, care la rândul ei se întrerupe cu 2 săptămâni înainte de iodoterapie. O metodă optimală de pregătire a pacienților pentru iodoterapie este administrarea tireotropinei recombinante umane – tirogenei, care nu necesită aplicarea hormonilor de substituție. Se recomandă câte 0,9mg i/v cu 2 zile înainte de iodoterapie.

Hormonoterapia de substituție după tiroidectomie

Toți pacienții după operații în cancere tiroidiene diferențiate sunt supuși hormonoterapiei, de regulă prin administrarea L-tiroxinei, în doză de 175mg. Hormonoterapia în cancer tiroidian nu are doar un caracter de substituție, ci și de supresie a producerii de hormon tireotrop.

De regulă, doza de L-tiroxină se calculează individual sub controlul concentrației hormonilor tiroidieni și tireotrop în sânge. Hormonoterapia supresivă prevede administrarea LT4 câte 2,5mg/kg corp și se socrate fiind adecvată la nivelul de hormon tireotrop de 0,1mUn/l. Nu s-a constatat, că creșterea dozei ameliorează o supresie accentuată.

Nivelul hormonului tireotrop în sânge se determină peste 6 săptămâni după operație și de la începutul terapiei hormonale de substituție, ulterior doza se corectează până la doza optimală, după care ea trebuie verificată la fiecare 6-12 luni [55].

Toți pacienții au nevoie de hormonoterapie supresivă și cât timp trebuie să dureze ea?

Această întrebare este extrem de actuală, pentru că majoritatea pacienților o constituie femeile tinere, a căror supraviețuire în cancere diferențiate are o rată

foarte înaltă. În primul an după operație hormonoterapia supresivă este indicată la toți pacienții, dar trebuie de ținut cont de faptul, că un astfel de tratament cu LT4 de lungă durată poate provoca tireotxicoza, suportată greu de pacienții cu boli cardiace asociate. În aplicarea tratamentului hormonal cu LT4 trebuie să se țină cont de vârsta bolnavilor și factorii pronostici.

Femeilor din grupurile de risc mediu și minor de recidivare, care prezintă o remisie stabilă timp de 1-2 ani li se poate administra hormonoterapie de substituție cu hormon tireotrop $0,5-1,0_{mUn/l}$.

Pacientele din grupul de risc major cu remisii de 3-5 ani pe fond de hormonoterapie supresivă pot fi trecute la terapie de substituție cu LT4.

Dispensarizarea pacienților după operațiile pentru cancerul tiroidian diferențiat

Pacienții operați pentru cancere diferențiate ale glandei tiroide sunt dispensarizați pe viață pentru depistarea precoce a unei recidivări sau a progresării maladiei, cât și pentru depistarea și corecția tulburărilor hormonale.

În dependență de aceste sarcini se elaborează și planul de examinare a pacientului. În caz de tiroidectomie cu radioiodterapie ulterioară cea mai informativă metodă de examinare pentru depistarea unor posibile recidive este monitorizarea tireoglobulinei, care este un marker specific și foarte sensibil pentru cancerele tiroidiene diferențiate [13, 15].

Tireoglobulina este produsă atât de tirocitele normale, cât și de cele canceroase (papilare, foliculare).

În serul sangvin în mod normal se conțin $3-35_{ng/ml}$. După tiroidectomie totală și radioiodterapie în lipsa recidivelor cancerului tiroidian concentrația tireoglobulinei în sânge nu trebuie să depășească $1,0_{ng/ml}$. Analiza este informativă peste cca 3 luni după operație, în tot acest timp urme de tireoglobulină nu se mai depistează în ser. Depistarea tireoglobulinei nu este informativă în cazurile de operații ne-radiale.

Pentru diagnosticul unei recidivări posibile după hemitiroidectomie și rezecție subtotală trebuie efectuate ecografia regiunii gâtului și scintigrafia cu Iod radioactiv.

Drept criterii de vindecare completă a pacienților cu cancere diferențiate servesc:

nivelul de hormon tireotrop în sânge sub $1,0_{ng/ml}$

lipsesc semnele ecografice și rentghenologice de recidive ale tumorii și Mt.

lipsesc focarele de captare a iodului radioactiv la scintigrafia întregului corp.

Tactica curativă pentru cancere tiroidiene diferențiate depistate în timpul gravidității

Dacă cancerul tiroidian se depistează în timpul unei sarcini deja existente, tactica tratamentului va

depinde de stadiul tumorii, de vârsta pacientei și de termenul sarcinii [6, 26]. Ne conducem după principiul, că existența unui cancer tiroidian diferențiat nu este o indicație pentru întreruperea sarcinii, cu condiția că tipul tumorii este verificat prin biopsia aspirativă și examen histologic înainte de operație.

Dacă a fost diagnosticat un cancer diferențiat la st. I sau II, care necesită doar tratament chirurgical fără radioterapie e necesar de a efectua intervenția chirurgicală în trimestrele I și II, după care să urmeze hormonoterapia supresivă cu LT4. În caz de anamneză obstetrică nefavorabilă operația trebuie efectuată în trimestrul II, când riscul unui avort spontan este minimal.

Dacă tumoarea la st. I-II se depistează în trimestrul al II-lea, operația se va efectua după naștere.

În tumori răspândite extraglandular și în metastaze la distanță indiferent de termenul sarcinii se recomandă întreruperea acesteia, după care urmează tratamentul cancerului. Dacă tumoarea a fost depistată în trimestrul III, în special dacă anamneza obstetrică este patologică se recomandă a mai aștepta, până când fătul va fi viabil, prin cezariană a efectua nașterea, după care se va recurge la tratamentul cancerului tiroidian.

O întrebare discutabilă rămâne a fi posibilitatea alăptării naturale a copilului, mamele cărora au fost operate pentru cancer tiroidian în timpul sarcinii sau după naștere. Nu sunt dovezi incontestabile, că lactația poate contribui la dezvoltarea recidivelor.

Se știe, că prolactina și hormonul tireotrop au un rilizing-hormon comun. În timpul lactației nivelul concentrației acestor doi hormoni crește semnificativ. O stimulare exagerată a producerii hormonului tireotrop este de nedorit.

S-a demonstrat, că, deși tiroxina practic nu influențează producerea prolactinei, administrarea îndelungată a acesteia în doze supresive poate compromite funcția de lactație. Din aceste considerente majoritatea cliniciștilor este de părerea, că lactația trebuie inhibată prin administrarea antagoniștilor dofaminei imediat după naștere iar copilul să fie alimentat artificial.

În lucrările lui Kovbcs E.M. și coaut. sunt prezentate date despre o pacientă de 23 de ani, care a suportat o tiroidectomie pentru cancer papilar, după operație s-a aplicat radioterapie cu Cobalt. Ulterior s-a dezvoltat hipotireoză și hipoparatiroidoză.

S-a administrat L-tiroxină ($00-300_{mkg/zi}$) și $0,5-1,5_{mkg}$ Calcitriol. În timp pacienta a născut de două ori copii sănătoși. Copiii au fost alăptați natural. În perioada sarcinii dozele de tiroxină și calcitriol erau majorate, iar în perioada de lactație – se micșorau până la nivelul de până la graviditate [39].

De la nou-născuți în a 4-5 zi de viață în cadrul screening-ului li se ia probe de sânge (din călcâi) pentru a determina nivelul concentrației de hormon tireotrop. Dacă rezultatele examenului sunt îndoielnice, analizele se vor repeta.

Evoluția sarcinii după tratamentul cancerului tiroidian

După tratamentul radical al cancerului tiroidian diferențiat în lipsa semnelor de recidivă femeia poate planifica o sarcină.

În ce termen după tratament se poate face acest lucru? Această problemă serioasă trebuie rezolvată în mod individual în funcție de stadiul tumorii, metoda de tratament, vârsta pacientei și grupul de risc din care aceasta face parte. În principiu, cu cât mai îndelungată este remisia și cu cât mai tânără este pacienta cu atât mai sigur poate fi planificată o graviditate.

Pacientele din grupurile de risc minor și mediu de recidivare (după intervenție chirurgicală + radioiodoterapie) pot planifica o graviditate nu mai devreme decât peste un an [6, 15, 27].

S-a demonstrat, că sarcinile după tratamentul cu Iod radioactiv au decurs normal, iar incidența complicațiilor nu a crescut [31].

Femeile din grupul III de risc de recidivare pot planifica o graviditate abea peste 2-3 ani cu condițiile unei remisii stabile.

Medicul, căruia i se adresează pentru consult o asemenea pacientă, trebuie să fie absolut sigur, că ea se află într-o remisie. Se examinează concentrația hormonilor tiroidieni liberi (cT3 și cT4) și a hormonilor tireotropi. Nu există o părere unanimă în privința concentrației de tireotropină, care poate fi considerată normală.

Cercetătorul V. V. Fadeev socoate că [19] nivelul hormonului tireotrop la oamenii sănătoși trebuie să fie de $0,4-4,0_{mUn/l}$.

Pentru femeile gravide acest nivel trebuie să fie mai mare de $2,5mUn/l$, dacă o pacientă este în stare de eutireoză și nivelul de hormon tireotrop este în limitele $0,5-2,5_{mUn/l}$ nu este necesară o majorare a dozei de L-tiroxină în legătură cu sarcina.

Conform părerii altor cercetători doza medie de L-tiroxină pentru pacientele operate pentru cancer tiroidian constituie – $153,2 \pm 30,3mkg$.

Pe zi, în I trimestru de sarcină doza trebuie majorată cu 9%, în trimestrele II și III cu 21% și 26% corespunzător [41].

Dacă există semne de hipotireoză subcompensată, la valoarea de hormon tireotrop mai mare de $2,5mUn/l$ doza de tiroxină trebuie mărită. Hipotireoza, chiar dacă este subcompensată, prezintă un pericol serios pentru dezvoltarea sistemului nervos al fătului.

Doza nu mai trebuie mărită după 10-12 săptămâ-

mâni de sarcină, pentru că de la acel termen începe să funcționeze glanda tiroidă a fătului. Înainte de luarea probelor de laborator pentru hormonii tiroidieni și tireotropi administrarea L-tiroxinei trebuie sistată.

Radioiodterapia în timpul sarcinii este interzisă.

Bibliografia

1. Бабичев В.Я., Марова Е.Я., Шимановский Н.Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Пробл.эндокринолог. - 2009. - Т.55(4). - С.34-36.
2. Балаболкин М.И., Клебанов Е.М., Кременский В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология // М. Медицина - 2007. - 814 с.
3. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практ.онкол. - 2007. - 8(1). - С.1-8.
4. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порозова А.А., Порошин Т.Е. К эстрогенозависимости рака щитовидной железы: тесты с препаратами эстрадиола и тамоксифеном // Вопр. Онкол. - 2008. - Т54(6). - С.710-714.
5. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии // Ташкент-Медицина. - 1983. - 382 с.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. - Питер. - 2006. - 386 с.
7. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланцаков К.В. Прогноз при хирургическом лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринолог. - 2007. - Т.53(6) - С.19-23.
8. Ветшев П.С., Карпович О.Ю., Салиба М.Б. «Ахиллесова пята» в хирургии щитовидной железы // Пробл.эндокринолог. - 2007. - Т.53(2). - С.3-8.
9. Гарбузов П.И. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы: возможности, методики проведения, потенциальные побочные эффекты // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Материалы международного научного форума. - СПб. - 2009. - С.41-43.
10. Диагностика и лечение дифференцированного рака щитовидной железы. Клинические рекомендации согласительной комиссии // Вести. Хирург. - 2008. - Т.167(3). - С.59-62.
11. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология //Л.: Медицина. - 1983. - 408 с.
12. Любаев В.Л., Бржезовский В.И., Волкова Г.Ю. К вопросу о тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы // Практ.онкол. - 2007. - Т.8(1) - С.25-28.
13. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности // Пособие для врачей. - М. - 2003. - 47с.
14. Мерабишвили В.М., Валдина Е.А., Ременник Л.Б. и др. Оценка заболеваемости и проблемы организации онкологической помощи больным раком щитовидной железы // Злокачественные новообразования в СПб под ред. В.М.Мерабишвили. - СПб. - 1996. - С.175-180.
15. Потин В.В., Логинов А.В. Крихели И.О. и др. под ред. Э.К. Айламазяна. Щитовидная железа и ре-

- продуктивная система женщины. - СПб: Изд-во Н-Л. - 2008. - 46 с.
16. Радичев А.А. Радиойодтерапия дифференцированного рака щитовидной железы. Взгляд онколога-радиолога // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. Международный научный форум. СПб. - 2009. - С.114-117.
 17. Романчишен А.Ф. Рак щитовидной железы /Хирургическая эндокринология. Под ред. А.П.Калинина, Н.А Майстренко, П.С. Ветшева. - СПб: Питер. - 2006. - С.164-195.
 18. TNM классификация злокачественных опухолей // (Международный Противораковый Союз) Шестое изд. Под ред. Н.Н. Блинова. - 2002. - С.49-53.
 19. Фадеев В.В. Верхний референтный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения // Пробл.эндокринолог. - 2008. - Т.54(1). - С.46-50.
 20. Фадеев В.В., Топалян С.П. Лесникова СВ., Мельниченко ГА. Динамика распространенности нарушений функции щитовидной железы среди беременных женщин в Москве 1999-2008 гг. // Пробл. эндокринолог. - 2009. - Т.55(5). -С.14-18.
 21. Цырлина Е.В., Порозова А.А. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы // Клини. эксперим. тиреоидол. - 2008. - Т.4.(3). - С.10-16.
 22. Abalovich M., Amino N., Barbour L.A., Cobin R.H., De Groot L.J., Glinoe D., Mandel S.J., Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2007. - Vol. 92 (8 Suppl) - P.1-47.
 23. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I.B., Stavreus-Evers A., Zhang P., Scott J.E., Hovatta O., Skjuldebrand-Sparre L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue // Reprod Biomed Online. - 2009. -T.18(3).-P.337-347.
 24. Andrews W.W., Ojeda S.R. On the feedback actions of estrogen on gonadotropin and prolactin release in infantile female rats // Endocrinology. - 1977. - Vol.101(5). - P. 1517-2310.
 25. Apfelbaum M.E., Taleisnik S. Influence of oestrogen administration in vivo and in vitro on the release and synthesis of prolactin from incubated pituitaries //Acta Endocrinol (Copenh). - 1977. - Vol.86(4). - P.714-721.
 26. Choe W., McDondall I.R. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management // Thyroid. -1994.-Vol.4(4).-P.233-235.
 27. Chow S.M., You S.H., Leung W.M., Law S.C. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no delaterious effect after radioactive iodine treatment // Int. Y.Radiat.Oncol. Biol. Phys. - 2004. - Vol. 59(4). - P. 992-1000.
 28. Corssmit E.P, Wiersinga W.M., Boer K., Prummel M.F. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism // Ned. Tijdschr Geneesk. - 2001. - Vol.145(15). - P.727-731.
 29. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - Vol.54(6). - P. 787-803.
 30. Esnaola N.F., Cantor S.D., Sherman S.I. et al. Optimal strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis // Surg. - 2001. -Vol.130. - P. 921-930.
 31. Fard-Esfahani A., Hadifar M., Fallahi B., Beiki D., Eftekhari M., Saghari M., Takavar A. Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma // Hell. J. Nucl. Med. - 2009. - Vol. 12(1). - P.37-40.
 32. Fassina A., Rupolo M., Pelizzo M.R., Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents // Tumori. - 1994. - Vol. 80. - P.2 57-262.
 33. Gartner R. Thyroid diseases in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2009. - [Epub ahead of print].
 34. Hegedüs L., Karstrup S., Rasmussen N. Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women //Am. J. Obstet. Gynecol. - 1986. - Vol.155(1). - P.142-145.
 35. Henderson B.E., Ross R.K., Pike M.C., Casagrande J. T. Endogenous hormones as a major factor in human cancer // Cancer Res. - 1982. - Vol.42. - P.3232-3239.
 36. Hershman J.M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid // Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. - 2004. - Vol.18(2). - P.249-265.
 37. Hollowell J.G., Staebling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994):National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2002. - Vol.87. - P.489-499.
 38. Kawabata W., Suzuki T., Moriya T., Fujimori K., Naganuma H., Я, Inoue S., Kinouchi Y., Kameyama K., Takami H., Shimosegawa T. and Sasano H. Estrogen Receptors (alpha and beta) and 17 beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and 2 in Thyroid Disorders: Possible In Situ Estrogen Synthesis and Actions // Mod. Pathol. - 2003. - Vol.16(5). - P.437-444.
 39. Kovacs E.M, Rigby J.Jr., Tyth M. [Two successful pregnancies after total thyroidectomy and parathyroidectomy] //Orv Hetil. - 2003. - Vol.144(30). - P.1493-495.
 40. Lazarus J.H. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis, and management // Treat Endocrinol. -2005. -Vol.4(1). - R31-41.
 41. Loh J.A., Wartofsky L., Jonklaas J., Burman K.D. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypo thyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism // Thyroid. - 2009. - V19 (3). - P.269-275.
 42. Malarkey W.B., Beck P. Twenty-four-hour prolactin profiles in normal and disease states: failure of thyroxine to modify prolactin secretion //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1975. - Vol.40(4). - P.708-712.
 43. Mc Tiernan A.M., Weiss N.S. and Daling J.R. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors //Journal of Epidemiology. - 1984. - Vol.120(3). - P.423-435.
 44. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid dis-

orders. A review // *Ceska Gynecol.* - 2006. - Vol.71 (4). - P.332-338.

45. Meier C., Christ-Grain M., Guglielmetti M., Huber P., Staub J.J., Mutter B. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine replacement therapy *Thyroid.* - 2003, Oct. - Vol.13(10). - P.979-985.

46. Moosa M.J., Mazaffery E.L. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women // *Clin/Endocrinol. Metab.* - 1997. - Vol.82 (9). - P.2862-2866.

47. Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Amer.* - 1998. - Vol.2 5(2). - P.401-405.

48. Nava-Ocampo A.A., Soldin O.P., Koren G. Hypothyroidism during pregnancy // *Can Earn Physician.* - 2004. - Vol.50. -P.549-551.

49. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // *Thyroid.* - 2004. - Vol.14, Suppl.1. - P.5-15.

50. Schroder P.R., Haugher B.R., Pacini F. et al. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnosis evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal // *Clin. Endocrin. Metab.* - 2006. - Vol.91. - P.878-884.

51. Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol.94(9). - P.3188-3190.

52. Suzuki T., Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain // *Cerebellum.* - 2008. - Vol.7(1). - P.75-83.

53. Tavangar S.M., Monajemzadeh M., Larijani B., Haghpanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands // *Singapore Med. J.* - 2007. - Vol.48 (8). - P.744-747.

54. Verga Falzacappa C., Mangialardo C., Patriarca V., Bucci B., Amendola D., Raffa S., Torrisi M.R., Silvestrini G., Ballanti P., Moriggi G., Stigliano A., Brunetti E., Toscano V., Misiti S. Thyroid hormones induce cell proliferation and survival in ovarian granulosa cells COV434 // *J. Cell. Physiol.* - 2009. - Vol.221(1). - P.242-253.

55. Verhaert N., Vander Poorten V., Delaere P., Bex M., Debruyne F. Levothyroxine replacement therapy after thyroid surgery // *B-ENT* - 2006. - Vol.2(3). - R129-133.

56. Velasco I., Carreira M., Santiago P., Muela J.A., Garcia-Fuentes E., Sánchez-Muñoz B., Garriga MJ, González-Fernández M.C., Rodríguez A., Caballero F.F., Machado A., Gonzalez-Romero S., Anarte M.T., Soriguer F. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol.94(9). -R3188-3190.

57. Vini L., Hyer S., Hemer C. Management of differentiated thyroid cancer during pregnancy // *Europ J. Endocrin.* -1999. -Vol. 140. - p. 404; Morris P.C. Thyroid cancer complicating pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin North Amer.* -1998. - Vol.2 5 (2). -P.401-405.

STRESUL OXIDATIV ȘI METABOLISMUL LIPIDIC ÎN SARCINILE ASOCIATE CU DIABET ZAHARAT

Roșca Daniela²- doctorand,

Serbenco Anatolie¹- conf. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra Obstetrică și ginecologie Nr. 2,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul Științific Obstetrică,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

tel.: 079583878, e-mail: dana_roshca@yahoo.com

Rezumat

Sarcina este susceptibilă la stres oxidativ și apărarea antioxidantă poate fi modificată ca consecință a creșterii nivelului de stres oxidativ. Toate formele de diabet zaharat induc stresul oxidativ la mamă, în placentă și la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și stării nou-născutului. Pe de altă parte, stresul oxidativ crescut este strâns asociat și este un factor major în patogeneza diabetului zaharat și în dezvoltarea complicațiilor acestei afecțiuni. Profilul lipidic la gravidele cu diabet zaharat este semnificativ modificat cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterosclerotic semnificativ: nivelul TG, LDL-C, VLDL-C și colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul HDL-C este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără diabet zaharat.

Cuvinte-cheie: stres oxidativ, profilul lipidic, diabet zaharat

Summary. Oxidative stress and lipid metabolism in pregnancies associated with diabetes (Literature review)

Pregnancy is predisposed to oxidative stress and antioxidant defense can be altered as a consequence of increased levels of oxidative stress. All forms of diabetes induce oxidative stress in the mother, placenta and fetus with significant

impact on the mother, placental function and the state of the newborn. On the other hand, increased oxidative stress is closely associated and is a major factor in the pathogenesis of diabetes and the development of complications of this condition. The lipid profile in pregnant women with diabetes is significantly altered with the development of significant atherogenic dislipoproteidemia: TG, LDL-C, VLDL-C and total cholesterol are significantly higher and the HDL-C is significantly lower compared to pregnant women without diabetes mellitus.

Key words: oxidative stress, lipid profile, diabetes mellitus

Резюме. Окислительный стресс и метаболизм липидов при беременности, ассоциированной с сахарным диабетом (Обзор литературы)

Беременность предрасполагает к окислительному стрессу, и антиоксидантная защита может быть изменена в результате повышенного уровня окислительного стресса. Все формы диабета вызывают окислительный стресс у матери, плода и в плаценте со значительным воздействием на мать, плацентарную функцию и состояние новорожденного. С другой стороны, повышенный окислительный стресс тесно связан и является основным фактором патогенеза диабета и развития осложнений этого состояния. Липидный профиль у беременных женщин с диабетом значительно изменяется с развитием значительных атерогенных дислипидопротеидемий: триглицериды, липопротеиды низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности и общий уровень холестерина значительно выше, а уровень липопротеидов высокой плотности значительно ниже по сравнению с беременными женщинами без диабета

Ключевые слова: окислительный стресс, липидный профиль, сахарный диабет.

Introducere. Stresul oxidativ este o tulburare în starea de echilibru a sistemelor de pro-oxidanți și antioxidanți în celulele intacte când generarea de radicali liberi depășește capacitatea mecanismelor de apărare anti-oxidantă. Există un număr tot mai mare de dovezi convingătoare experimentale și clinice în sprijinul deprecierei echilibrului sistemului oxidativ-antioxidant la gravidele cu diabet zaharat (DZ), indiferent de tip – DZ de tip 1 (DZ1), DZ de tip 2 (DZ2) sau DZ gestațional (DZG) – ca urmare a creșterii stresului oxidativ. Radicalii liberi sunt formați disproporționat în DZ prin autooxidarea glucozei, peroxidarea lipidelor (POL), glicarea non-enzimatică a proteinelor și degradarea oxidativă ulterioară a proteinelor glicozilate într-un mediu hiperglicemic. Nivelurile anormal de mari ale radicalilor liberi și reducerea simultană a mecanismelor de apărare antioxidante conduc la lezări celulare masive, deteriorarea enzimelor, creșterea POL și dezvoltarea rezistenței la insulină. Aceste consecințe ale stresului oxidativ pot promova dezvoltarea complicațiilor DZ [1, 2, 3, 4].

Marcherii principali de stres oxidativ sunt capacitatea antioxidantă totală și radicalii liberi (specii reactive de oxigen - anionul superoxid, hidrogen peroxidul, radicalul hidroxil, radicalul peroxil, specii reactive ale azotului - oxidul nitric, oxidul nitros, peroxinitritul, anionul nitroxil, acidul peroxinitros și specii reactive de clor - clorul atomic, monoxidul de clor) [3, 4, 5, 6].

Mai multe mecanisme contribuie la formarea speciilor reactive de oxigen (SRO):

1. Oxidarea glucozei este considerată principala sursă de radicali liberi [1, 4].

2. Peroxidarea lipidelor. Marcherii POL includ dialdehida malonică (DAM), 4-hydroxynonenal, hi-

droperoxizii lipidici și substanțele reactive cu acid tiobarbituric. Măsurarea DAM este un indicator acceptat al stării de POL. Mai multe studii au constatat că nivelul produselor de POL în plasma sangvină din cordonul ombilical, în serul și plasma sangvină a gravidelor cu DZG și cu DZ1 este statistic semnificativ mai mare, iar statutul antioxidant (nivelul vitaminei E și vitaminei A, activitatea enzimelor superoxid dismutaza – SOD, glutatation peroxidaza – GPX, glutatation-S-transferaza – GST și catalaza – CAT) este statistic semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele cu toleranță normală la glucoză. Creșterea activității enzimelor antioxidante în unele studii reflectă un răspuns normal și poate fi un mecanism compensator la etapa inițială pentru a restabili echilibrul sistemului oxidativ, iar epuizarea cronică a sistemului antioxidant reduce activitatea acestor enzime. Stresul oxidativ a fost prezent în ambele tipuri de DZ, însă într-o măsură mai mică la gravidele cu DZG. Mai mult, există o corelare semnificativă pozitivă între nivelul hemoglobinei glicate (HbA1c) și DAM, fapt care sugerează că nivelul crescut de stres oxidativ, inclusiv și nivelul de POL, este asociat cu gradul de hiperglicemie și cu un control glicemic defectuos [1, 4].

3. Glicoliza (glicozilarea non-enzimatică) a proteinelor. O sursă importantă a SRO și inflamației în DZ și preeclampsie este interacțiunea glucozei cu proteinele în condiții de stres oxidativ. Inițial se formează produse reversibile Amadori și ulterior se formează produsele finale de glicozilare avansată (AGE) ireversibile, care, la rândul lor, generează SRO, disfuncție vasculară și contribuie la dezvoltarea complicațiilor DZ. Deși niveluri ridicate de produse ale degradării avansate ale glucidelor și de receptori ale acestora au fost recent identificate în serul sangvin și

placenta gravidelor cu preeclampsie, comparativ cu gravidele sănătoase, și s-a constatat asocierea cu sarcina și cu complicațiile sarcinii, există date limitate referitor la nivelul AGE la gravidele cu DZ [1, 4].

Mecanismele de apărare antioxidantă includ:

(1) **enzimele**, cele mai importante dintre acestea fiind SOD care produc peroxid de hidrogen din radicalii de superoxid, CAT și enzimele legate de glutatation (GPX, GST) care descompun peroxidul de hidrogen;

(2) **apărarea antioxidantă non-enzimatică** - antioxidanții hidrofilici cu greutate moleculară mică (glutathionul, carnosina, vitamina C, vitamina E, vitamina A, bilirubina, acidul uric și flavonoidele), fiind capabili să doneze electroni, interacționează direct cu SRO;

(3) **enzimele reparative** (enzimele de reparare a ADN-ului și metionin sulfoxid reductaza) care repară sau elimină biomolecule deteriorate ale SRO [2, 3, 4, 7].

Există dovezi convingătoare clinice și experimentale că generarea SRO este crescută în toate trei tipuri de DZ: DZ pregestațional (DZ1, DZ2) și DZG. Stresul oxidativ crescut este strâns asociat și are un rol major în patogeniza DZ pregestațional și DZG. În plus, rezultatele studiilor foarte recente sugerează rolul SRO în dezvoltarea rezistenței la insulină prin inhibarea semnalelor de insulină și tulburări de reglare a citochinelor inflamatorii (adipocitochine). DZ contribuie la epuizarea sistemului celular de apărare antioxidantă și crește nivelul SRO. Acest concept nou de stres oxidativ este un declanșator important în debutul și progresarea DZ și a complicațiilor acestuia, iar formarea ulterioară a SRO este o consecință directă a hiperglicemiei [1, 4, 8]. Chiar și un control glicemic maximal este asociat cu dezvoltarea complicațiilor DZ. Cu toate acestea, importanța echilibrului sistemului de oxido-reducere în evoluția clinică a DZG și dezvoltarea complicațiilor DZG încă rămâne a fi elucidată [3].

Sarcina umană normală, mai ales din cauza cerinței crescute de oxigen și nivelului ridicat de mitocondrii în placenta, este considerată o stare de stres oxidativ sporit ca o consecință a activității metabolice ridicate în compartimentul feto-placental. În timpul sarcinii, stresul oxidativ are un rol important în dezvoltarea embrionului, implantare, dezvoltarea și funcția placentară, dezvoltarea fetală și naștere. Cu toate acestea, sarcinile patologice, inclusiv cu DZG, sunt asociate cu un nivel sporit de stres oxidativ, datorită supraproduției de radicali liberi și/sau unui defect în apărarea antioxidantă. Acest fapt are implicații importante pentru mamă, funcția placentară și dezvoltarea fetală. Studiile experimentale pe animale

cu diabet indus chimic au confirmat rolul important al stresului oxidativ în etiologia malformațiilor congenitale. Imaturitatea relativă a sistemului antioxidant (DZ epuizează continuu sursele enzimelor antioxidante) facilitează expunerea embrionului și fătului la efectele nocive ale stresului oxidativ cu implicarea perturbărilor biochimice fetale. Tulburările statutului pro-oxidant și anti-oxidant, SRO și produsele de POL sunt implicate în patogeniză și pot explica modificările metabolice în sarcinile complicate cu DZ și preeclampsie. Mai multe studii au constatat asocierea stresului oxidativ placentar cu avortul spontan, preeclampsie, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, ruptura prematură a membranelor, determinate de dereglări ale circulației placentare materne și răspunsul inflamator sistemic. Aportul antioxidant poate reduce complicațiile DZG la mamă și la făt, însă acest fapt necesită studii suplimentare [1, 7].

Hiperglicemia maternă și fetală induce stresul oxidativ, leziunile celulare și tisulare prin mai multe mecanisme metabolice: calea polioliol, formarea AGE, activarea protein kinazei C, calea hexozaminei și îmbunătățirea producției de SRO în mitocondrii [1, 4, 6, 9].

Sarcina complicată de DZ este un factor predispozant pentru distrofia fetală intrauterină și malformații congenitale. Un număr mare de autori au sugerat o implicare a SRO în sarcina complicată cu DZ. Studiile experimentale și clinice au arătat că, în prezența DZ la gravide este facilitată detectarea markerilor de stres oxidativ în probele din sângele matern, sângele din cordonul ombilical, țesutul placentar și lichidul amniotic [7, 8, 10]. Nou-născuții la mamele cu DZ pregestațional și DZG prezintă un nivel crescut de stres oxidativ și deteriorare a ADN-ului, comparativ cu nou-născuții la mamele cu euglicemie [8, 10].

POL reprezintă deteriorarea oxidativă a acizilor grași polinesaturați și rezultă în formarea produselor finite care pot prezenta un risc oxidativ. Lipidele sunt cele mai sensibile biomolecule în condiții de stres oxidativ. Hiperglicemia cauzează stres oxidativ datorită POL cu creșterea producției SRO în mitocondrii, glicării non-enzimatice a proteinelor și autooxidării glucozei. Stresul oxidativ, la rândul său, agravează atât secreția cât și activitatea insulinei, eveniment susceptibil pentru dezvoltarea DZG [1, 4]. Stresul oxidativ, indus în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu DZ, este responsabil pentru efectele dăunătoare ale SRO asupra membranei celulare și asupra ADN-ului. Cu toate acestea, aspectele molecular-biologice ale stresului oxidativ sunt insuficient studiate, implicarea statusului oxidativ la nou-născuții de la mame cu DZ nu este bine cunoscut, iar patogeniza acestor complicații rămâne neclară și este necesar de continu-

at cercetările în aceste direcții [7, 10]. SRO și stresul oxidativ pot juca un rol important în dezvoltarea FD [7].

SRO sunt implicate în etiologia numeroaselor maladii, inclusiv afecțiuni cardiovasculare și DZ. Există dovezi că mai multe efecte teratogene afectează embrionul în curs de dezvoltare prin creșterea stresului oxidativ și apărarea antioxidantivă relativ slabă, în special în stadiile incipiente ale organogenezei, cu leziuni grave embrionare. Acest mecanism funcționează în cazul embriopatiilor induse de DZ, precum și în mecanismul de teratogenitate cauzat de radiațiile ionizante, hipoxie, unele medicamente, tabagism, consumul de alcool și de cocaină. În condițiile metabolice ale DZ are loc scăderea semnificativă a activității enzimelor antioxidante endogene și a vitaminelor C și E în embrioni și sacul embrionar. Cea mai mică activitate a fost observată în embrionii experimentali cu malformații, comparativ cu embrionii experimentali fără anomalii. Incapacitatea embrionului în curs de dezvoltare de a reduce stresul oxidativ poate induce o întârziere a creșterii, malformații congenitale și, în cazuri grave, deces embrionar. Placentația anormală (strat trofoblastic subțire și invazie trofoblastică redusă în decidua) la gravidele cu DZ poate intensifica stresul oxidativ placentar, având ca rezultat moartea embrionară, dezvoltarea preeclampsiei sau a anomaliilor congenitale [2].

Deși nivelul crescut de stres oxidativ în sarcină poate fi un mecanism relevant în programarea intrauterină a patologiilor metabolice, în primul rând a sindromului metabolic (dislipidemii, rezistență la insulină, hipertensiune arterială), DZ2, maladiilor cardiovasculare la copiii de la mame cu DZ, pentru a clarifica aceste afirmații sunt necesare studii suplimentare. Programarea stresului oxidativ poate funcționa direct prin modularea expresiei genice sau indirect prin efectele adverse ale lipidelor sau altor molecule oxidate [1].

Așadar, datele analizate din literatura de specialitate sugerează că toate formele de DZ (pregestațional și gestațional) pot induce stresul oxidativ nu numai la mamă, dar și în placentă și la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și nou-născutului [8].

DZ este considerat un factor important, care contribuie la afectarea metabolismului matern cu impact frecvent asupra dezvoltării fetale. Modificările metabolismului lipidic pe parcursul sarcinii fiziologice sunt prezentate prin concentrația serică crescută de acizii grași nesaturați, trigliceride (TG), colesterol, fosfolipide și apolipoproteine. DZ este, de asemenea, asociat cu dislipidemii și cu tulburări ale profilului lipoproteinelor serice. Profilul lipidic în DZG este de-

pendent de nivelul de rezistență la insulină – indicele de sensibilitate la insulină negativ corelează cu nivelul de lipide, în special cu nivelul de TG [11].

Modificările profilului lipidelor în sarcina normală sunt caracterizate de creșteri marcate ale colesterolului total plasmatic și nivelului de TG – rezultat al sintezei crescute hepatice a TG și colesterolului lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL-C), ca răspuns la nivelul crescut de estrogen. În sarcinile cu DZG bine controlat, lipidele materne sunt predictorii puternici pentru lipidele fetale și creșterea fetală. Copiii cu creștere anormală sunt expuși la un mediu intrauterin distinct, comparativ cu copiii cu creștere adecvată [12]. Profilul lipidic la gravidele cu DZ2 sau DZG este modificat: nivelul TG, colesterolului lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C), VLDL-C și colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul colesterolului lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-C) – este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără DZ. Obezitatea maternă, asociată cu macrosomia fetală, modifică puternic metabolismul lipoproteinelor cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterogen sporit, iar macrosomia fetală în absența obezității materne nu este asociată cu anomalii lipidice și lipoproteice. Hipertrigliceridemia și nivelul redus de HDL-C sunt dereglările majore de lipoproteine la mamele obeze și la noi-născuții lor cu macrosomie [4, 12].

Colesterolul total și TG au crescut semnificativ în timpul sarcinii în toate grupurile cu DZ (DZ1, DZ2 și DZG), dar nu au existat diferențe semnificative între femeile non-diabetice și femeile cu DZ. Nivelul LDL-C a fost semnificativ mai mare ($p < 0,001$) la femeile cu DZ, comparativ cu femeile fără DZ pe parcursul sarcinii, deși nu au existat diferențe semnificative între grupurile cu DZ1, DZ2 și DZG. Mai mult, există dovezi semnificative ale creșterii stresului oxidativ la femeile cu DZ, comparativ cu femeile normale. Capacitatea antioxidantă totală a fost statistic semnificativ mai mică ($p < 0,001$) la toate femeile cu DZ pe parcursul sarcinii. În sarcina normală, capacitatea antioxidantă totală crește până în trimestrul III ($p < 0,05$), fapt determinat, în mare parte, de creșterea concentrației de acid uric. În plus, nivelul de hidroperoxizi lipidici a fost mai mare la toate femeile cu DZ, în special la femeile cu DZ2 ($p < 0,05$), comparativ cu femeile sănătoase [13].

TG serice și acizii grași liberi corelează cu dimensiunea circumferinței abdominale fetale, determinate prin ultrasonografie (la 28 de săptămâni: TG – $p = 0,001$, acizii grași liberi – $p = 0,02$), iar la nașterea corelează cu toate dimensiunile antropometrice neonatale (acizii grași liberi: greutatea la naștere – $p = 0,002$, IMC – $p = 0,001$, masa de grăsime – $p = 0,01$).

După ajustare pentru variabilele intricate, acizii grași liberi și TG serice materne au rămas unicii parametri care independent corelează cu nou-născuții mari pentru vârsta gestațională ($p=0,008$ și $p=0,04$; respectiv). Nivelul acizilor grași liberi materni a fost mai mare la mamele cu nou-născuți mari pentru vârsta gestațională, comparativ cu nou-născuții cu masa adecvată pentru vârsta gestațională ($362,8 \pm 101,7 \mu\text{mol/l}$ și $252,4 \pm 10,1 \mu\text{mol/l}$, respectiv; $p=0,002$) [12].

Sarcina la femeile cu DZ este asociată cu tulburări ale metabolismului lipidic, dependente de gravitatea DZ [13]. Un studiu prospectiv, care a evaluat modificările în profilul lipidic și marcerii stresului oxidativ pe trimestre, a constatat că nivelele lipidelor și lipoperoxizilor au fost mai mari în fiecare trimestru la femeile cu DZ1, DZ2 și DZG. Modificările observate au fost mai severe la femeile cu DZ2 și la femeile cu DZ pregestațional ar putea fi prezente înainte de sarcină. La femeile cu DZ a fost constatată o creștere a fracției LDL-C, comparativ cu sarcina non-diabetică. Aceste modificări, dar și nivelul crescut de hidroperoxizi lipidici și nivelul redus a activității antioxidante, de asemenea, au fost mai accentuate la femeile cu DZ2. Aceste asociații pot avea implicații importante pentru femeile cu DZ în timpul sarcinii cu dezvoltarea preeclampsiei și ulterior a aterosclerozei pe termen lung, în special la femeile cu DZ2. Cu toate acestea, sunt necesare mai multe studii prospective cu urmărirea și evaluarea femeilor postpartum pentru a confirma cu o precizie mai mare importanța constatărilor expuse anterior [13].

Un studiu longitudinal mai recent, a relevat modificări mai mici ale concentrațiilor serice ale lipidelor (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, TG și colesterolul total) în sarcinile mamelor cu DZ2. În plus, a fost constatată o asociere pozitivă între TG materne și nou-născuții mari pentru vârsta gestațională independent de controlul glicemic [14]. Nivelul scăzut de HDL-C în timpul sarcinii la mamele cu DZ1 corelează cu un risc mai mare de dezvoltare a preeclampsiei [15].

A fost demonstrat că colesterolul total, TG, LDL-C și VLDL-C cresc în ultimele două trimestre și nivelul de creștere este mai mare în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. Cu toate acestea, nivelul HDL-C este scăzut în al treilea trimestru, comparativ cu al doilea trimestru. A fost constatată o asociere între trigliceridemia maternă la debutul sarcinii și riscul ulterior de preeclampsie, DZG și nașterea prematură. Apariția preeclampsiei, DZG și nașterii premature nu poate fi prezisă în baza valorilor serice ale colesterolului total, HDL-C, LDL-C și VLDL-C. Prin urmare, estimarea profilului lipidic la gravide este recomandată pentru a preveni efectul dăunător

al hiperlipidemiei asociate cu sarcina – dezvoltarea preeclampsiei, DZG și nașterii premature [16].

La mamele supraponderale și obeze cu DZG, nivelul TG serice este mai mare, comparativ cu mamele cu greutate normală și DZG. TG serice materne la mamele supraponderale și obeze cu DZG sunt parțial responsabile pentru nou-născuții mari pentru vârsta gestațională în pofida unui bun control al glicemiei materne în timpul sarcinii. Mamele supraponderale au avut o frecvență a macrosomiei de 19% sau de 2 ori mai mare decât mamele cu greutate normală, în timp ce mamele obeze au avut o frecvență a macrosomiei de 30% sau de 3 ori mai mare decât mamele cu greutate normală [17].

Gravidele cu DZG au avut nivele serice de colesterol total și TG mai mari, dar nivele serice mai mici, similare sau crescute nesemnificativ de HDL-C și LDL-C, comparativ cu gravidele fără DZG. Dezvoltarea DZG induce o stare de dislipidemie caracterizată prin concentrații crescute de TG. Cu toate acestea, posibil, DZG amortizează creșterea LDL-C în timpul sarcinii [9].

Modificările metabolismului carbohidraților și lipidelor în timpul sarcinii sunt necesare pentru aprovizionarea continuă cu nutrienți a fătului în creștere, în pofida aportului alimentar matern intermitent. Aceste modificări metabolice sunt progresive și pot fi accentuate la femeile care dezvoltă DZG. Studiile au constatat faptul că la termene mici de sarcină, GB și concentrația de insulină nu diferă semnificativ de valorile la femeile non-gravide. Însă, acțiunea insulinei la finele sarcinii normale este cu 50-70% mai mică decât la femeile normale neînsărcinate. Adaptările metabolice nu se compensează pe deplin în DZG și apare intoleranța la glucoză. DZG poate reflecta o predispoziție pentru dezvoltarea DZ2 sau poate fi o manifestare extremă a modificărilor metabolice care sunt normale în timpul sarcinii [11].

Metabolismul matern al glucozei se adaptează la sarcină, astfel încât să asigure alimentarea continuă a fătului cu glucoză. Aceste adaptări reglementate hormonal includ creșterea producției de glucoză hepatică în condiții de repaus alimentar pentru a asigura alimentarea fătului cu glucoză în orice moment și creșterea rezistenței periferice materne la insulină pentru a majora rezerva de glucoză pentru făt [18].

La femeile gravide normale, producția endogenă bazală de glucoză hepatică crește cu 16-30% pentru a satisface cerințele crescânde ale placentei și fătului. Producția de glucoză endogenă rămâne sensibilă la creșterea concentrației de insulină pe parcursul sarcinii (90% suprimare), în contrast cu scăderea progresivă a sensibilității periferice la insulină. Producția de glucoză hepatică endogenă rămâne sensibilă la

creșterea concentrației de insulină în timpul sarcinii normale (96% suprimare), dar este mai puțin sensibilă în DZG (80%). Însă, pentru a elucida mecanismele și consecințele dereglării metabolismului lipidelor în timpul sarcinii sunt necesare cercetări suplimentare [11].

Concluzii

Așadar, sarcina este susceptibilă la stres oxidativ și apărarea antioxidantă poate fi modificată ca consecință a creșterii nivelului de stres oxidativ. Toate formele de diabet zaharat induc stresul oxidativ la mamă, în placentă și la făt cu impact semnificativ asupra mamei, funcției placentare și stării nou-născutului. Pe de altă parte, stresul oxidativ crescut este strâns asociat și este un factor major în patogeneza diabetului zaharat și în dezvoltarea complicațiilor acestei afecțiuni. Profilul lipidic la gravidele cu diabet zaharat este semnificativ modificat cu dezvoltarea dislipoproteidemiilor cu risc aterosclerotic semnificativ: nivelul TG, LDL-C, VLDL-C și colesterolului total sunt semnificativ mai mari, iar nivelul HDL-C este semnificativ mai mic, comparativ cu gravidele fără diabet zaharat.

Bibliografie

- Lappas M., Hiden U., Desoye G. et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011, vol. 15, no. 12, p. 3061-3100.
- Ornoy A. Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis on diabetic embryopathy. *Reprod. Toxicol.* 2007, vol. 24, no. 1, p. 31-41.
- Asmat U., Abad K., Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress - A concise review. *Saudi. Pharm. J.* 2016, vol. 24, no. 5, p. 547-553.
- Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World. J. Diabetes.* 2015, vol. 6, no. 3, p. 456-480.
- Toescu V., Nuttall S., Martin U. et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2004, vol. 106, no. 1, p. 93-98.
- Chen X., Scholl T. Oxidative stress: changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2005, vol. 5, no. 4, p. 282-288.
- Ogbodo S.O., Okaka A.N., Nwagha U.I. et al. Free Radicals and Antioxidants Status in Pregnancy: Need for Pre- and Early Pregnancy Assessment. *Am. J. Med. Medic. Sci.* 2014, vol. 4, no. 6, p. 230-235.
- Shang M., Zhao J., Yang L. et al. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2015, vol. 109, no. 2, p. 404-410.
- Zainab N.E., Aziz B.S., Rayah S.B. et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) level and insulin resistance in women with gestational diabetes. *Int. J. Adv. Res.* 2015, vol. 3, no. 4, p. 416-423.
- Kheirat F., Merzouk H., Boudilmi N. et al. Oxidative stress biomarkers in diabetic mothers and their newborns. *Ann. Biol. Res.* 2013, vol. 4, no. 7, p. 73-80.
- Butte N.F. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000, vol. 71, no. 5, suppl., p. 1256S-1261S.
- Schaefer-Graf U., Graf K., Kulbacka I. et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes. Care.* 2008, vol. 31, no. 9, p. 1858-1863.
- Toescu V., Nuttall S., Martin U. et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin. Sci. (Lond).* 2004, vol. 106, no. 1, p. 93-98.
- Göbl C., Handisurya A., Klein K. et al. Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes. Care.* 2010, vol. 33, no. 9, p. 2071-2073.
- Ulmannova T., Bartaskova D., Spalova I. et al. Maternal BMI and HDL as predictors of pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014, vol. 27, no. 15, p. 1580-1583.
- Ghodke B., Pusukuru R., Mehta V. Association of Lipid Profile in Pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, and Preterm Delivery. *Cureus.* 2017, vol. 9, no. 7, article e1420.
- Olmos P., Rigotti A., Busso D. et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity. (Silver Spring).* 2014, vol. 22, no. 10, p. 2156-2163.
- Desoye G., Nolan C. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2016, vol. 59, no. 6, p. 1089-1094.

SPECIFICUL DEREGLĂRILOR ENDOCRINE LA OMUL CONTEMPORAN ÎN OPTICA MEDICAL ȘI BIOETICĂ

Victoria Grecu, studentă anul VI

Vitalie Ojovanu, cond. șt., dr. hab. în fiolos., conf. univ., cat. Filosofie și bioetică
USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat: Specificul dereglărilor endocrine la omul contemporan în optica medical și bioetică

O stare bună de sănătate a populației este un element esențial al bunăstării societății în ansamblu. Dereglările endocrine sunt afecțiuni endocrine determinate de mai mulți factori atât interni cât și externi. Acceptarea unei boli endocrine de către pacient depinde de echilibru optim între responsabilitatea medicului și cea a pacientului aflați într-un raport de parteneriat, ce permite autonomia pacientului. Este nevoie ca pacientul să accepte abordarea terapeutică și schimbarea stilului de viață. Optimizarea actului medical endocrin prin implicarea reperelor bioetice are un rol favorabil atât pentru pacient, cât și pentru specialistul în domeniul medicinei.

Cuvinte cheie: dereglări endocrine, bioetică, medicina contemporană

Summary: The specificity of endocrine disorders in contemporary man in medical optics and bioethics .

A good health of the population is an key element of the welfare of the society overall. Endocrine disruptions are endocrine disorders determined by several internal and external factors. Endocrine disorders, endocrine disorders are determined by many factors both internal and external. Accepting an endocrine disease by the patient depends on the optimal balance between the responsibility of the physician and the patient's, in a partnership relationship that allows for patient autonomy. It is necessary for the patient to accept the therapeutic approach and change the lifestyle. Optimization of the endocrine medical act through the involvement of bioethics has a favorable role for both the patient and the medical specialist.

Key words: endocrine disorders, bioethics, contemporary medicine

Резюме: Специфичность эндокринных расстройств у современного человека в медицинской и биоэтической оптике.

Хорошее здоровье населения является важным элементом благосостояния общества в целом. Эндокринные нарушения - это эндокринные расстройства, определяемые несколькими внутренними и внешними факторами. Принятие эндокринной болезни у пациента зависит от оптимального баланса между ответственностью врача и пациента в партнерских отношениях, что позволяет автономии пациента. Для пациента необходимо принять терапевтический подход и изменить образ жизни. Оптимизация эндокринного медицинского акта посредством участия в биоэтике имеет благоприятную роль как для пациента, так и для медицинского специалиста.

Ключевые слова: эндокринные расстройства, биоэтика, современная медицина

Introducere: Starea de sănătate reprezintă o componentă importantă a populației, creând condiții benefice pentru desfășurarea activităților ca membri ai societății. Dereglările endocrine în ultimii ani este o provocare majoră de sănătate. Controlul endocrin reprezintă numai una din modalitățile de permanentă ajustare a organismului la variațiile mediului intern și condițiile ambiante.

În cazul afecțiunilor endocrine relația medic – pacient trebuie să fie una specială de colaborare, aceasta este o relație particulară în contextul îngrijirii pacientului contemporan cu dereglare endocrină întrucât vizează medicul endocrinolog și nu medicul de familie ca la celelalte boli cronice. În articolul de față se prezintă noțiuni generale despre medicină, pacientul contemporan și cum trebuie să fie azi relația unui medic cu pacientul în cazul dereglărilor endocrine.

Scopul: Abordarea omului contemporan cu dereglări endocrine privind aspectele medico-bioetice.

Material și metode. Studiarea și analiza pro-

blemei a fost realizată în baza unui lot de publicații științifice naționale și internaționale. Au fost aplicate metodele: analitico-discriptivă, bioetică, sociologică.

Rezultate:

Medicina contemporană se deosebește din multe puncte de vedere de nivelul medicinei chiar și cu jumătate de secol în urmă. Datorită progresului tehnico-științific în relația lucrător medical–pacient sau cu rudele lui apar situații care nu pot fi rezolvate cu ajutorul eticii medicale tradiționale. De aceea apare o nouă formă de gândire etică în medicină – cea *bioetică* – care cercetează prolele conflictuale în vederea respectului vieții, autonomiei și demnității fiecărui individ pe parcursul întregii vieți.

Pacientul contemporan se deosebește cu mult de cel de odinioară, chiar și cu jumătate de secol în urmă. Efectul informatizării și mediatizării se face observat tot mai frecvent în relația pacient-medic. În primul rând, medicii de astăzi ne confirmă cazurile când pacienții vin la specialist cu un bagaj bogat de

cunoștințe acumulate despre patologia lor, folosind diferite surse auxiliare (internet, mass-media etc.). Astfel de pacienți vor cere sfatul în alegerea unor metode sau preparate și nu vor accepta o atitudine unilaterală, ba chiar și una tradițională. În al doilea rând, în majoritatea statelor lumii, inclusiv în țara noastră, predomină astăzi politica societății democratice cu promovarea drepturilor și libertăților individuale ale tuturor membrilor comunității. Acestea își găsesc tot mai pronunțat reflectare în diferite domenii de activitate și, în special, în relația medicului cu pacienții săi, care sunt liberi să apeleze oricând la o abordare juridică a actului medical [7].

Sistemul endocrin coordonează funcțiile diverselor organe prin intermediul hormonilor, care sunt eliberați în circulația sanguină din tipuri celulare specifice din interiorul glandelor endocrine.

Bolile endocrine pot rezulta dintr-o disfuncție care-și află originea în glanda periferică endocrină respectivă (boala primară) sau sub-ori suprastimularea exercitată de hipofiză (boala secundară). Bolile pot rezulta prin supraproducție hormonală (hiperfuncție) sau subproducție (hipofuncție).

Hipo- și hiperfuncția glandelor endocrine este cauzată de către diverși factori cum ar fi: bolile autoimune, tumorile, infecțiile, bolile vasculare, toxinele, medicamentele, activitatea profesională, modul de trai etc [2].

În anul 1991, la centrul de conferințe Wingspread din Wisconsin, a fost inventat termenul „perturbator endocrin”. Una dintre primele lucrări privind acest fenomen a fost prezentată de Theo Colborn în 1993. În această lucrare, ea a declarat că produse chimice ecologice perturbă dezvoltarea sistemului endocrin, și că efectele expunerii în timpul dezvoltării sunt adesea permanente [5].

Potențialele efecte cauzate de perturbatorii endocriini la femei sunt: cancerul de sân și ovarian, fibroza chistică a sânelui, sindromul ovarelor polichistice, endometrioza, fibromul uterin și bolile inflamatorii pelviene. Potențialele efecte cauzate de perturbatorii chimici endocriini la bărbați sunt: calitatea slabă a materialului seminal (număr redus de spermatozoizi, mobilitate scăzută), cancerul testicular, bolile de prostată etc. Alte efecte potențiale: afectarea funcției comportamentale/mentale, a sistemului imunitar, a tiroidei în copilărie, osteoporoza, pubertatea timpurie. Astfel, studiile efectuate demonstrează că:

Perturbatorii endocriini influențează pronunțat funcționarea sistemului endocrin, sub cel puțin trei aspecte:

- imitând acțiunea unui hormon natural, cum ar fi estrogenul sau testosteronul și determinând un răspuns similar din partea organismului;

- împiedicând acțiunea normală a hormonilor prin blocarea la nivel celular a receptorilor hormonal;

- afectând sinteza, transportul, metabolismul și eliminarea hormonilor [6].

Deregările endocrine sunt boli cornice care, odată diagnosticate necesită tratament pe parcursul întregii vieți.

Pentru tratamentul și managementul afecțiunilor endocrine, bolnavii trebuie să ia decizii importante toată viața: să își măsoare zilnic nivelul glicemiei (Diabet Zaharat), să ia medicamente, să facă exerciții fizice cu regularitate, să își ajusteze dieta și să își schimbe obiceiurile alimentare, uneori chiar și locul de muncă. Mai mult ca atât, bolnavii cu dereglări endocrine trebuie să facă față tuturor complicațiilor bolii, prin importante ajustări în plan psihologic, de aceea o relație colegială, de parteneriat medic – pacient ar fi bine venită pentru acești pacienți.

Rolul esențial al medicului în aceste afecțiuni este: comunicarea diagnosticului și abordarea terapeutică a actului medical. Medicul poate să le facă prin două moduri:

1. Abordare paternalistă (abordare a practicii medicale mai vechi, inspirată din tradiția hipocratică) - constă în decizia unilaterală a medicului în legătură cu afecțiunea pacientului, prin capacitatea medicului de a lua cea mai bună decizie pentru pacient. Obișnuit acestui model, pacientul este informat asupra diagnosticului său și asupra terapiei, dar această comunicare nu aparține uneia în adevăratul sens al cuvântului, ci are un caracter notificativ, informațiile pe care le primește pacientul fiind selectate, cu scopul ca acesta să consimtă la planul terapeutic adecvat [3].

Pacientului îi este comunicat diagnosticul, terapia aleasă de medic, subliniind că aderarea la aceasta este absolut esențială, având în vedere riscul vital, precum și multiplele complicații. Astfel, pacientul este încurajat să adere la tratament. În extremis, medicul va acționa de o manieră autoritară cu privire la informarea pacientului, notificându-l la momentul inițierii terapiei [3].

2. Abordarea în parteneriat sau de acord informat. Această modalitate de abordare a pacientului a lăsat în urmă tradiția, spre a face loc unui concept central care a câștigat teren - autonomia pacientului. În acest demers, medicul oferă pacientului toate informațiile care îi sunt necesare acestuia pentru a putea decide pentru sine, plecându-se de la ideea potrivit căreia medicul și pacientul nu împărtășesc aceleași valori în legătură cu viața, sănătatea [3].

Astfel, relația medic-pacient devine una în care ambii sunt incluși, ne mai existând acea tendință de „subordonare”, pacientul dobândește statutul de partener și în același timp de participant activ la actul

medical, fiind încurajat să ia decizii în legătură cu sănătatea și viața sa, potrivit informației primite și setului său propriu de valori.

Un drept exemplu îl vom face cu afecțiunea endocrină: Diabetul Zaharat tip 1.

Acceptarea diagnosticului de diabet zaharat tip 1 nu este unul din cele mai facile procese care se desfășoară în minute, ore sau zile. Apariția, instalarea și diagnosticarea diabetului zaharat tip 1 constituie un stres multiplu bio-psiho-social. Astfel, perioada de 2-3 luni, sau chiar mai multe, de la debutul bolii este o perioadă de readaptare la stresul apariției bolii, deoarece implică schimbări majore ale stilului de viață. Assal și Lacroix [1], reprezentanți ai școlii de diabetologie elvețiană, consideră că există cinci faze sau etape ale adaptării emoționale ale persoanei diagnosticate cu diabet zaharat tip 1 la noua sa condiție:

1. **Faza de șoc**, care este dominată de sentimentul de spaimă și de neputință sau de disperare, care survine imediat după comunicarea diagnosticului.

2. **Faza de negare**, de refuz de a accepta realitatea diabetului zaharat tip 1. Anxietatea percepută, trăită inițial de pacienți este mai ales o anxietate de perspectivă: pierderea libertății, a prestigiului și teama apariției complicațiilor cronice ale diabetului.

3. **Faza de revoltă**, în care neacceptarea condiției sale existențiale de persoană cu diabet zaharat tip 1 ia accente de protest relațional. Aceste sentimente, de frustrare și de revoltă se manifestă în plan comportamental prin tendința de a critica frecvent personalul medical.

4. **Faza de negociere**, în care pacientul acceptă selectiv unul din sectoarele de tratament. Pacientul înțelege și începe să accepte perspective de *restitutio ad optimum*, care înlocuiește aspirația iluzorie, sau idealul fazelor anterioare, de *restitutio ad integrum*.

5. **Faza activă și responsabilă**. Persoana cu diabet zaharat tip 1 care își acceptă boala ajunge la un echilibru emoțional grație căruia este în măsură de a-și auto-gestiona tratamentul în viața cotidiană și de a-l integra în toate activitățile: profesionale, familiale și sociale [1].

Acceptarea unei boli cronice depinde de echilibrul optim între responsabilitatea medicului și cea a pacientului aflați într-un raport de parteneriat. Procesul de adaptare este de natură dinamică, pacientul trecând progresiv stadiile de identificare, dar la fel de bine acesta se poate bloca multă vreme în poziții defensiv-pasive. Capacitatea medicului de a discerne blocajele afective, dar mai ales intervenția sa empatică pot ajuta mult pacientul să iasă din impas.

Se propune un mic algoritm de abordare în parteneriat a pacienților, de a „împărți” procesul de luare

a deciziilor și nu de a decide unilateral, după cum urmează, etapizat:

1. Încurajați pacientul să aibă un rol activ în procesul de decizie

a. Obțineți perspectiva pacientului asupra bolii sale;

b. Creați - construiți un parteneriat cu pacientul;

2. Asigurați-vă că pacienții sunt informați;

a. Oferiți-le informații comprehensibile;

b. Încercați să încadrați (să ierarhizați) problemele fără a le distorsiona;

c. Interpretați alternativele din perspective obiectivelor pacientului;

d. Verificați dacă pacienții au înțeles informațiile;

3. Protejați interesele pacientului

a. Ajutați pacientul să delibereze;

b. Faceți o recomandare;

4. Încercați să convingeți pacientul [4].

Fără o educație specială despre afecțiunea endocrină în cauză, despre tratament, despre complicațiile ce pot surveni dacă nu urmăm tratamentul, acești bolnavi nu sunt pregătiți să ia decizii, să își schimbe comportamentul și să înfrunte toate problemele ridicate de această boală. Un management deficitar al bolii duce la rezultate medicale slabe și la creșterea riscului pentru complicații.

Concluzie: Pacientul contemporan cu dereglări endocrine este o adevărată provocare de abordare ce necesită un tratament psihologic, medical, pe parcursul întregii vieți și modificarea radical a stilului de viață. Acești pacienți necesită să simtă o autonomie. Problemele endocrine sunt atât medicale cât și sociale, necesitând educație continuă în echipe multidisciplinare a pacienților.

Bibliografie:

1. Assal J. Ph., Lacroix A. L'éducation thérapeutique des patients. Nouvelles approches de la maladie chronique, Paris: Ed Vigot, 1998, p.52-59,72-75.

2. Beers Mark H., Porter Robert S. Manualul Merk de Diagnostic și Tratament. Ediția a XVIII. Secțiunea 12- Boli Endocrine și Metabolice 1174-1318.

3. Gavrilovici C. Introducere în Bioetică - Note de curs, Iași: Editura Junimea, 2007.

4. Lo B., Resolving Ethical Dilemmas-A Guide for Clinicians. 4th Edition. Lippincott Williams&Wilkins, 2009.

5. Niederberger C. Exposure to persistent organochlorine pollutants associates with human sperm Y:X chromosome ratio. In Hum. Reprod., 2005, Nr. 20, 1903-9.

Opopol Nicolae. Impactul perturbatorilor endocrini asupra sănătății. În Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2015, Nr. 3, p.48-51.

6. Țirdea Teodor N, Gramma Rodica C. Bioetica medicală în Sănătate Publică, Chișinău: Medicina, 2007.

„ANGIOGENEZA TUMORALĂ” – O ABORDARE COMPLEXĂ ȘI MULTIDISCIPLINARĂ

Sergiu Moraru , Dorina Cruc – studenți anul VI, Facultatea de Medicină
Lilian Șaptefrați, dhșm, conf.univ., Șef Catedră Histologie, Citologie și Embriologie
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Tel.: +373068417665; mail: morarusergiu_unu@yahoo.com

Rezumat

Angiogeneza este procesul de formare a noilor vase, pornind de la cele preexistente, fiind o condiție importantă în cadrul unor procese fiziologic-normale precum vindecarea rănilor, regenerarea ciclică a endometriului, dezvoltarea placentei, etc. Cercetările pluridisciplinare au confirmat implicarea profundă a angiogenezi în numeroase procese patologice precum *psoriaz*, *boala Alzheimer*, *obezitate*, *cancer*, etc. Deci, blocarea țintită a căilor prin care este promovată angiogeneza, ar putea da rezultate bune în tratamentul patologiilor menționate.

Inhibitorii angiogenezei sunt citostatice de generație nouă, orientate spre suprimarea angiogenezei tumorale, privând astfel tumora de oxigen și nutrienți. Obiectivul poate fi atins, fie prin intermediul anticorpilor monoclonali, care acționează prin blocarea receptorilor pentru VEGFR: bevacizumab; trastuzumab, sau prin molecule mici ce interacționează direct cu domeniul TK intracelular, acționând ca inhibitori competitivi ai legării ATP-ului: imatinib, pazopanib.

Cuvinte-cheie: angiogeneza tumorală; VEGF; inhibitorii angiogenezei; bevacizumab.

Summary

Angiogenesis is the process of forming new vessels, starting from pre-existing ones. It is an important condition in physiological-normal processes such as wound healing, cyclic regeneration of the endometrium, placental development and many others. Multidisciplinary research has confirmed the deep involvement of angiogenesis in many pathological processes such as psoriasis, Alzheimer's disease, obesity, cancer, etc. Therefore, target blocking of the pathways through which angiogenesis is promoted, could give good results in the treatment of many pathologies.

Angiogenesis inhibitors are new generation cytostatics aimed to suppress tumor angiogenesis, by depriving the oxygen and nutrient tumor. The objective can be achieved either by monoclonal antibodies that act by blocking VEGFR receptors: bevacizumab; trastuzumab, or by small molecules that interact directly with the intracellular TK domain, acting as competitive inhibitors of ATP binding: imatinib, pazopanib.

Key words: angiogenesis, VEGF, cytostatics, angiogenesis inhibitors, bevacizumab.

Резюме

Ангиогенез - это процесс формирования новых сосудов, начиная с ранее существовавших, являясь важным условием в физиологически нормальных процессах, таких как заживление ран, циклическая регенерация эндометрия, развитие плаценты и т.д. Многодисциплинарные исследования подтвердили глубокое участие ангиогенеза во многих патологических процессах, таких как псориаз, болезнь Альцгеймера, ожирение, рак и т.д. Таким образом, целевая блокировка путей, которые способствуют ангиогенезу, может дать хорошие результаты при лечении указанных патологий.

Ингибиторы ангиогенеза представляют собой цитостатики нового поколения, направленные на подавление опухолевого ангиогенеза, тем самым, лишая опухоль кислорода и питательных веществ. Цель может быть достигнута либо моноклональными антителами, которые действуют путем блокирования рецепторов VEGFR: бевацизумаб; трастузумаб или малыми молекулами, которые непосредственно взаимодействуют с внутриклеточным доменом ТК, действуя как конкурентные ингибиторы связывания АТФ: иматиниб, пазопаниб.

Ключевые слова: ангиогенез, VEGF, цитостатики, ингибиторы ангиогенеза

Introducere. Angiogeneza (din gr. *angeion*-vas de sânge și *genesis* - naștere) este procesul de formare a noilor vase, pornind de la cele preexistente, fenomenul debutează în timpul vieții fetale și continuă la copil și adult, asigurând creșterea și dezvoltarea. Parte într-o serie de procese fiziologic-normale precum vindecarea rănilor, regenerarea ciclică a endometriului, dezvoltarea placentei, angiogeneza constituie totodată o condiție *sin qua non* în cadrul unor procese patologice: *retinopatii*, *psoriaz*, *sarcom Kaposi*, *boala Alzheimer*, *obezitate* și nu în ultimul rând în *cancer*. [22]

Angiogeneza este un domeniu relativ nou al științelor medico-biologice, primele studii a fost publicate în 1971 în *New England Journal of Medicine* de către temerarul medic american, cel care va fi numit mai târziu „părintele angiogenezei”- *Judah Folkman* (1933-2008). Conform teoriei formulate de Folkman o tumoră nu poate depăși în volum 2 mm³ fără a coopera vase sangvine și limfatice, existente în adiacență. Explicația rezidă în faptul că tumora este un țesut cu înaltă rată de diviziune celulară ce necesită cantități sporite de oxigen și substanțe nutritive, care însă pot

difuză liber în spațiul interstițial pe o distanță de cca. 200 μm, ceea ce limitează creșterea tumorală și ulterior metastazarea.

Conform dr. William Li, președintele Fundației „Angiogeneza” și discipolul lui Judah Folkman, în organism apar permanent celule canceroase, examenul histopatologic al unor oameni sănătoși care au murit în accidente rutiere a demonstrat că 40% din femeile cu vârsta cuprinsă între 40-50 ani aveau celule canceroase microscopice în glanda mamară, iar la 50% dintre bărbații cu vârste cuprinse între 50-60 ani s-au identificat celulele canceroase în prostată, cifre și mai impresionante indică faptul că 70-100% dintre persoane vor avea celulele canceroase în tiroidă, însă doar o mică parte din aceste celule vor evolua în cancere propriu-zise, anume cele care vor reuși să-și asigure propria vascularizare.[1], [7], [10].

Scopul. Articolul în cauză are drept scop evidențierea particularităților unui fenomen profund implicat în progresia și metastazarea cancerelor - *angiogeneza tumorală*. Este o lucrare de sinteză, ce integrează cunoștințe noi, văzute din perspectiva principalelor științe contemporane (genetică, biologie celulară, patochimie, farmacologie, histologie și patomorfologie), asupra unui fenomen vechi. Abordarea complexă și multidisciplinară a procesului în cauză, generează noi posibilități de tratament a unei patologii, pentru moment calificată drept incurabilă - cancerul.

Material și metode. Au fost analizate numeroase articole științifice nominalizate în bibliografie, preponderent din domeniul oncologiei, dar și geneticii medicale, farmacologiei, științelor descriptive, ce abordează angiogeneza tumorală, folosind motorul de căutare Google Academic, în baza de date National Library of Medicine, eMedicine și Medscape, dar și cărți de specialitate ale unor autori de renume (Harisson. Principes de Medecine Inerne; Angiogeneza și limfangiogeneza tumorală, autori - Raica M., Cimpean A. M., Gaje P. N., Ribatti D., Editura - Victor Babeș; Medicamentul - baza farmacoterapiei raționale, autor - Ghicavâii V., Tipografia Centrală, 2013). Au fost selectate articole originale sau tip metaanaliză, folosind cuvintele cheie ca angiogeneza tumorală; VEGF; inhibitorii angiogenezei; bevacizumab.

Rezultate și discuții. *Viziunea geneticii asupra procesului de angiogeneza.* În organismul adult sănătos, angiogeneza decurge cu rată foarte mică, cât să suplinească necesarul de vase distruse sau să asigure o creștere suficientă, astfel, numai 0,01% din celulele endoteliale suferă un proces de diviziune, însă în cadrul unor procese tumorale un lot mult mai mare de endotelioцитe sunt încadrate în diviziune celulară, toate se petrec sub influența numeroșilor factori angioge-

netici, eliberați de celulele tumorale. Au fost studiate, cu un grad decent de precizie, două căi de stimulare a angiogenezei:

- a) Calea VEGF-VEGFR. Familia factorilor de creștere VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) cuprinde o serie de molecule înrudite structural: VEGF-A (fiind cel mai important mediator al angiogenezei tumorale, numit uzual VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D și PlGF (placental growth factor). VEGF acționează preferențial pe subtipul VEGFR-2 din populația de receptori, localizat pe endotelioцитe. Secundar acționării pe receptorul VEGFR2, acesta suferă un proces de dimerizare, inițiind două căi majore de semnalizare intracelulară: MAPK, răspunzătoare de stimularea proliferării celulare și calea PI3K-AKT, care crește capacitatea de supraviețuire a endotelioцитelor.
- b) Calea Notch-DLL4. Receptorii membranari Notch (1,2 și 3) controlează într-o anumită măsură diferențierea și proliferarea celulară, fiind stimulați de liganzi transmembranari de pe celulele adiacente, precum Jagged1, Jagged2, DLL1, DLL3 și DLL4 (exprimat exclusiv pe endotelioцитe). Interacțiunea DLL4 cu Notch 1 și Notch 4, provoacă o serie de evenimente proteolitice, care se soldează cu detașarea unui domeniu intracelular al receptorului, care pătrunde în nucleu și induce expresia unor gene țintă (inclusiv polipeptidul VEGF). [6], [7], [8]

Aspecte patochimice și biomoleculare ale angiogenezei tumorale. O etapă esențială în creșterea și metastazarea tumorilor primare este „switch-ul angiogenic” - capacitatea tumorilor de a promova formarea noilor capilare pornind de la vasele deja formate în țesutul gazdă; „switch-ul angiogenic” este o fază în creșterea tumorală, în cursul căreia, homeostazia angiogenică este perturbată și înclină în favoarea formării vaselor. Factorii angiogenici sunt produși de celulele tumorale, celulele inflamatoare sau celulele stromale și eliberați în micromediul tumoral, sub influența lipsei de nutrienți, a citokinelor sau a leziunilor induse de specii reactive de oxigen, însă hipoxia este un reglator cheie al angiogenezei tumorale, inducând transcripția genelor codificatoare a VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), printr-un proces care implică stabilizarea factorului inductibil al hipoxiei (HIF-1). În condițiile oxigenării normale, concentrația HIF-1 este menținută la valori diminuate datorită distrugerii mediate de proteasomele citoplasmice, ele la rândul lor reglate de către ubiquitin-E3-ligaza, codificată de gena supresoare de tumori

VHL (von Hippel-Lindau), TP53 și PTEN sau activarea unor oncogene, precum RAS, SRC, ERBB2. În hipoxie proteina HIF-1, nu este hidroxilată și asocierea la promotorul genei VHL nu are loc, în consecință cotele plasmatică HIF-1 cresc, și genele cheie cum sunt VEGF, nitroxidsintetaza și Angiopoetina2 sunt induse. Acumularea excedentară a substanțelor cu profil proangiogenic (în speță VEGF), în micromediul celular, duce la cuplarea VEGF cu receptorii specifici ancorați pe CE, declanșându-se cascada de reacții biochimice specifice: activarea TRK (tirozin-kinazelor) cu fosforilarea proteinelor citoplasmatică care în final inițiază procesul de diviziune celulară, ceea ce la nivel celular se traduce prin formarea noilor vase. [2], [9], [10].

Din factorii endogeni, cel mai bine studiat, care inhibă procesul de angiogeneză, se numără *angiostatina*, *endostatina* și *trombospoda-1*. Angiostatina este un fragment al plasminogenului, purificat din serul și urina șoarecilor cu leucoze cronice. Endostatina este un fragment al collagenului tip XVIII. Acesta fiind în stare să inhibe 65 de tipuri de tumori și să modifice 12% din genomul uman, scăzând gradul angiogenezei patologice, fără provocarea de reacții adverse. [17]. Trombospoda-1 este prezentă în jurul vaselor dormante și absentă în jurul mugurilor vasculare proliferanți și în hemangioame. Anticorpii anti-trombospodină fiind adăugați la culturile de celule endoteliale, stimulează formarea mugurilor vasculare *in vitro*. În celulele endoteliale unde sinteza de trombospodină-1 e inhibată, a fost depistată o rată mare de proliferare cu formarea de cordoane tip calilar-like. [20].

Histologie. Procesul de angiogeneză este unul multistadial ce începe ca răspuns la unul sau mai mulți stimuli ce activează celula endotelială. Ea desfășoară fie prin înmugurire (sprouting) fie prin septarea lumenului vasului preexistent (intussusception). [21] Prima etapă debutează prin vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare mediate de oxidul nitric. Creșterea permeabilității vasculare este datorată formării fenestrațiilor endoteliale, creșterea densității organitelor veziculo-vacuolare precum și de redistribuirea moleculelor de adeziune de tipul PECAM1 și a VE-caderinelor. Sub acțiunea VEGF are loc extravazarea proteinelor plasmatică în spațiul extravascular. Fibrinogenul extravasat, transformându-se în fibrină, creează o matrice provizorie ce susține migrarea ulterioară a celulelor endoteliale iar datorită proteazelor din familia activatorilor de plasminogen, metaloproteinazelor matriceale și heparinazelor are loc degradarea matricii extracelulare și activarea sau eliberarea factorilor de creștere (bFGF, VEGF, IGF) stocați la acest nivel. Peste aproximativ 24 de ore debutează

procesul de proliferare și migrare a celulei endoteliale în spațiul interstițial. Factorii de creștere VEGF, PIGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D și receptorii lor VEGFR2, VEGFR3 și neurophilina 1 se activează. Ang1, prin intermediul fosforilării receptorului Tie2 și efectul chemotactic asupra celulelor endoteliale, induce fenomenul de sprouting și potențează acțiunea VEGF. FGF și PDGF influențează angiogeneza prin recrutarea celulelor mezenchimale și inflamatorii în proces. Proliferarea celulelor endoteliale contribuie la apariția circulației colaterale, variind între 2.6%-6%, în dependență de specia și tipul vasului. [24],[25],[26]

Formarea lumenului vascular include solidarizarea celulelor endoteliale capilare polarizate cu formarea de structuri inelare. VEGF189 determină diminuarea lumenului vascular, iar VEGF121 și VEGF165 stimulează formarea lumenului și alungirea vaselor nou formate. Odată cu formarea lumenului vascular derulează și remodelarea, cea mai enigmatică etapă a angiogenezei, însă unele isoforme ale VEGF și VEGFR3, receptorul Tie1, VCAM1, integrina alfa4 și fibronectina sunt implicate la acest nivel. În următoarele etape au loc: sinteza precursorilor pentru noua membrană bazală, recrutarea și reasamblarea pericitelor, fuzionarea vaselor nou formate și inițierea fluxului sanguin. Vasele nou formate nu conțin pericite, ceea ce le face mai sensibile și mai puțin stabile la schimbările de micromediu. Astfel, pericitele contribuie la stabilizarea structurală și funcțională a celulei endoteliale, se asociază cu oprirea creșterii vasculare, proces datorat activării TGF beta, ce crește producția de inhibitori proteazici. [23]

Histopatologie. Vasele sanguine din stroma tumorală se deosebesc considerabil de cele normale, având o arhitectonică modificată, haotică, fiind sinuoase, dilatate, neregulate, frecvent se termina orb, „în deget de mânășă”. Diametrul acestora e variabil, atât de la vas la vas, cât și pe traiectul aceluiași vas. Vasele tumorale nu se diferențiază definitiv în arteriole, capilare și venule, prezentând caractere comune celor trei tipuri. Peretele vascular are aspect de mozaic, celulele endoteliale fiind slab interconectate. Endoteliul e subțire, fenestrat, iar membrana bazala are o grosime variabilă. [18]. Pericitele se găsesc în număr redus, fără joncțiuni stabile cu celulele endoteliale. În dependență de gradul de maturizare și diferențiere Gee M.S. și colab. (2003) identifică trei tipuri de vase intratumorale: 1) vase imature constituite din muguri de celule endoteliale, care se formează din peretele vaselor funcționale și care nu sunt perfuzate, având o rată mare de proliferare. Mugurii respectivi, fără lumen vizibil, pot fi reprezentați de celule endoteliale izolate pozitive pentru CD31; 2) vase intermediare, care sunt mici și perfuzate, dar nu au în constituția peretelui sau

pericite ori celule musculare netede; 3) vase mature, care au un lumen larg și perete subțire, în care celulele endoteliale sunt în stare dormantă cu potențial proliferativ minim – peretele acestora conține pericite și rareori formează muguri endoteliali. [19]

Datorită acestor particularități permeabilitatea vaselor sanguine tumorale este crescută atât pentru lichide cât și pentru macromolecule, pe lângă aceasta, deficitul de vase limfatice funcționale intratumorale este deficitar, ceea ce duce la creșterea presiunii coloid-osmotice interstițiale cu apariția edemului interstițial. Presiunea coloid-osmotică elevată din interstițiul tumoral creează o barieră a transportului transcapilar, limitând acțiunea agenților terapeutici. A fost raportat că terapia cu anti-VEGF normalizează vasculatura tumorală cu creșterea ulterioară a eficacității tratamentului antitumoral. [32]

Un nou model vascular tumoral este mimetismul vasculogenic. Acesta descrie capacitatea funcțională a celulelor canceroase agresive de a exprima un fenotip de celule stem multipotent și de a forma rețele pseudovasculare lipsite de endotelioцитe, fiind delimitate de celulele tumorii. Ca sursă unică de perfuzie, mimetismul vasculogenic a fost observat într-o serie de tumori maligne precum melanomul malign, glioblastoma, cancerul ovarian, cancerul vezicii biliare, cancerul pulmonar, cancerul gastric, de prostata, cancerul glandei mamare, hepatocelular și osteosarcoma. În diagnosticul morfologic al mimetismului vasculogenic este considerat „standardul de aur” caracteristica PAS pozitivă și CD31 negativă. În general, VM este împărțit în două tipuri distincte: tubular și de tip matrice. Mai multe studii au vizat investigarea mecanismelor de formare și căilor de semnalizare implicate în acest proces. Astfel, s-a stabilit o legătură între caderenul endotelial-vascular (VE-cadherinele), kinaza celulară epitelială (EphA2), fosfoinozitida 3-kinaza (PI3K), metaloproteazele matriciale (MMPs), laminina 5 (Ln-5) și kinaza de adeziune focală (FAK). Există deja dovezi clinice asociate cu prognosticul rezervat la 5 ani la pacienții cu cancer care au prezentat morfologic mimetismul vasculogenic. Deci, mimetismul vasculogenic favorizează vascularizarea abundentă a tumorii, aprovizionând-o cu o cantitate suficientă de nutrienți și posibilitate rapidă de creștere, iar cel mai grav, un potențial înalt de metastazare la distanță, ceea ce conferă tumorii un grad crescut de agresivitate și un prognostic rezervat. [27], [28], [29], [30], [31]

Importanța clinică a blocării angiogenezei tumorale. Înțelegerea mecanismelor moleculare care guvernează angiogeneza tumorală, poate genera oportunități unice în tratamentul cancerului, cu atât mai necesare, cu cât medicația citostatică utilizată actualmente întâmpină rezistență crescută din partea ce-

lulelor canceroase, fenomen datorat ratei crescute a mutațiilor intrinseci. Celulele endoteliale mature normale sunt foarte stabile din punct de vedere genetic spre deosebire de cele în curs de diferențiere, fapt ce permite distrugerea într-o manieră selectivă a vaselor sangvine tumorale, fără ca cele normale să fie vizate. [2],[3],[4].

Indiferent de structura și modul în care inhibitoarele angiogenezei blochează fenomenul abordat, ele urmăresc două obiective majore:

1. *Inhibiția formării noilor vase* (oxigenul difuzează liber în țesuturi doar pe o distanță de 200 μm, iar lipsa vaselor va limita creșterea tumorii prin penurie de nutrienți). În plus lipsa vaselor sangvine sau limfatice previne metasizarea la distanță.

2. *Normalizarea vaselor existente:*

a) Vasele de neoformație au permeabilitate sporită, în consecință se produce extravazarea plasmei în tumoare, însoțită de creșterea presiunii hidrostatice și oncotice, schimbul capilar devine dificil ceea ce se va solda cu *diminuarea pătrunderii și eficienței chimioterapicelor.*

b) Noile vase tumorale au o arhitectonică anormală, fluxul sangvin și schimbul de substanțe și gaze la nivel capilar este dificil, ceea ce duce la hipoxie, deshidratare și acumulare de metaboliți intermediari (pH acid) în stroma tumorii. Radiosensibilitatea țesuturilor fiind direct proporțională cu gradul de oxigenare, conținutul de apă și pH bazic, *eficiența radioterapiei scade simțitor.* Fenomenul se explică prin faptul că sub influența radiației ionizante, moleculele de apă și oxigen molecular generează radicali liberi, care distrug celula tumorală. [5],[8],[11]

Contribuția farmacologiei. Inhibitorii angiogenezei tumorale. Până la sfârșitul anilor '90, majoritatea medicamentele utilizate în terapia cancerului acționau prin mecanisme incisive, ele vizează în mod particular inhibarea replicării ADN-ului celulelor tumorale aflate în proces de mitoză excesivă și necontrolată, ceea ce duce la apoptoza. Chimioterapia de acest gen are dezavantajul non-selectivității, antrenând deopotrivă și multe celule sănătoase, mai expuse fiind cele cu un *turnover* accelerat, dar, din fericire, efectul asupra celulelor canceroase este mai mare. [6]

Studii aprofundate care au dezvoltat mecanismele celulare și moleculare ale cancerogenezei au permis elaborarea unor terapii moleculare țintite (*molecular targeted therapy*) orientate spre inhibarea unor procese indispensabile avansării cancerogenezei, unul dintre care este angiogeneza. Actualmente există: *anticorpii* (desemnați cu sufixul „mab” din

eg. "monoclonal antibodies") cu înaltă specificitate, acționează extracelular, prin blocarea interacțiunii ligand-receptor atât prin legarea de ligand cât și prin blocarea receptorului, necesită administrare intravenoasă; și *moleculele mici* (desemnate cu sufixul „ib” de la „small-molecule inhibitor”) ce interacționează direct cu domeniul kinazic intracelular, acționând ca inhibitori competitivi ai legării de ATP, sunt disponibili în forme orale.[8]

Inhibitorii angiogenezei indiferent de natura lor, funcționează după principiu inhibiției *căilor moleculare critice*, implicate în proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale cu inhibiția consecutivă a creșterii tumorale. Cele mai importante căi studiate, pentru care s-au elaborat și remedii medicamentoase cu efect inhibitor sunt:

1) *Calea receptorului factorului de creștere a celulei endoteliale* (VEGFR), care joacă un rol central în proliferarea, migrarea și supraviețuirea celulelor endoteliale. Blocarea la nivel intracelular al VEGFR-1, VEGFR -2 sau VEGFR-3 poate reprezenta o abordare eficientă în ceea ce privește inhibarea angiogenezei. Inhibitorul de elecție al acestei căi este bevacizumab (Avastin).

2) *Calea receptorilor factorilor de creștere epidermali* (EGFR). Liganzii cunoscuți pentru EGFR includ factorul de creștere epidermal (EGF), factorul de transformare alfa ($TGF-\alpha$) și *amfregulina*. După cuplarea cu ligantul, EGFR formează homodimeri sau heterodimeri cu alți membri ai familiilor de receptori rezultând activarea TK și secundar a căilor de semnalizare intracelulară. Activarea acestor semnale provoacă în aval (*downstream*) evenimente precum: inhibarea apoptozei și promovarea creșterii tumorale, proliferarea, invazia, metastazarea și angiogene-

za. Blocarea activării EGFR se poate efectua fie prin blocarea domeniului-ligand extracelular prin anticorpi monoclonali (trastuzumab, cetuximab, panitumumab), fie utilizând inhibitorii tirozinkinazici, cu moleculă mică (erlotinib, gefitinib).

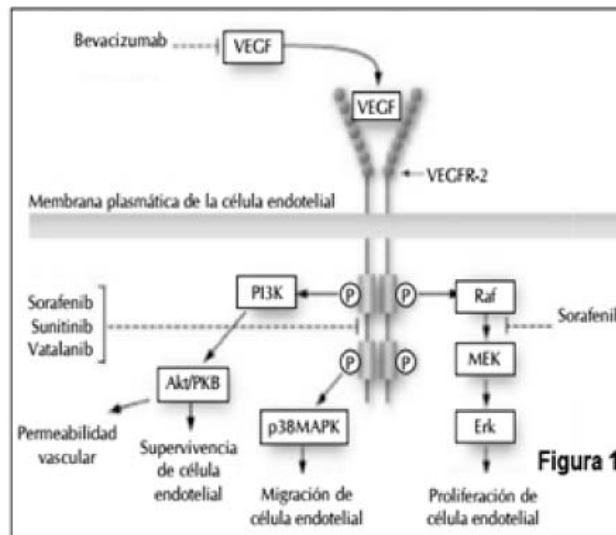


Figura 1

3) *Mamalian target of rapamycin* (mTOR) este o serin-kinază care reglează sinteza unor proteine necesare pentru proliferare, angiogeneză și supraviețuire. Semnalizarea via mTOR este efectuată prin fosforilarea substratului p70 ribozomal S6 kinaza și factorul inițiator 4E din celulele eucariote ce permite inițierea procesului de translație în sinteza proteinelor. mTOR este un activator al factorului indus de hipoxie 1α (HIF- 1α) care acționează ca un coparticipant al procesului de transcripție ce activează un număr de așa numite „gene induse de hipoxie” precum: VEGF, receptorul factorului de creștere derivat din plachete (PDGF), transportorii de glucoză, factorul de trans-

Tablița 1

Medicament	Anul lansării	Structură	Tipul ținei celulare
Erlotinib (Tarceva)	2004	Moleculă mică	EGFR (epiteliul tumoral)
Cetuximab (Erbix)	2004	Anticorp monoclonal	EGFR (epiteliul tumoral)
Bevacizumab (Avastin)	2004	Anticorp monoclonal	VEGF (celule endoteliale)
Sorafenib (Nexavar)	2005	Moleculă Mică	VEGF, PDGFR, cRaf
Sunitinib (Sutent)	2006	Moleculă Mică	VEGF, PDGFR, cRaf
Temserolimus (Torisel)	2006	Moleculă Mică	Inhibitor Mtor
Everolimus (Afinitor)	2009	Moleculă Mică	Inhibitor Mtor
Pazopanib (Votrient)	2009	Moleculă Mică	Inhibitor VEGF, PDGFR, cRaf de gener II

formare alfa (TGF α) și eritropoietină. Căile de activare ale m-TOR sunt implicate într-o mare varietate de neoplazii umane ceea ce îl face atractiv ca țintă terapeutică. Inhibitorii mTOR care au fost evaluați până în prezent în terapia cancerului includ: temsolumus (Torisel), everolimus (Afinitor) și ridaforlimus.[5],[6],[7].

Deși, erau mulți sceptici vis-a-vis de teoria lansată de J.Folkman, două decenii mai târziu au fost demarate primele cercetări în vederea elaborării unor remedii ce ar inhiba angiogeneza, pentru ca în anul 2004 pe piața farmaceutică să fie livrate primele preparate inhibitoare ale angiogenezei tumorale (Tab.I) care dețineau eficacitate semnificativă la etapa de trial clinic.

Bevacizumab (Avastin®) primul remediu anti-angiogen apărut pe piața farmaceutică, leagă factorul de creștere endotelial vascular blocând interacțiunea cu receptorii de la suprafața endoteliocitelor, în lipsa semnalului indus de cuplarea VEGF-VEGFR proliferarea, creșterea și chiar supraviețuirea celulelor endoteliale imature este compromisă, iar consecutiv se întrerupe formarea de vase noi, în consecință - creșterea tumorală și metastazarea. Posologia: 5,10 sau chiar 15 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (funcție de tipul cancerului). Indicații: cancer mamar stadiu IV, în linia I de tratament; cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, inoperabil, metastazat sau recurent, în linia I de tratament; cancer colo-rectal metastazat, în linia I și a II-a de tratament; cancer renal metastazat, în linia I de tratament. La această etapă terapia antiangiogenică, are statutul de chimioterapie neoadjuvantă a bolii recidivate și metastatice, utilizându-se în asocieri cu o serie de combinații de chimioterapice uzuale: FOLFOX (ac. *folinic+fluorouracil+oxaliplatină*); CAPOX (*capecitabină + oxaliplatină*) sau XELIRI (*capecitabină=xeloda+irinotecan*).

Sunitinib (Sutent®) este un inhibitor cu moleculă mică, care tranzitând membrana celulelor tumorale inhibă relativ selectiv centrul enzimatic a unor tirozin-kinaze (VEGFR1-3, PDGFR alfa și beta, c-Kit, Flt-3, CSF-1R, Ret), limitând proliferarea endoteliocitelor, în lipsa cărora se inhibă și angiogeneza. Se recomandă în tratamentul de linia I-a la pacienții cu cancer renal metastatic și la pacienții cu tumori gastro-intestinale stromale cu progresie sau intoleranță la imatinib. Doza: 50 mg *per os* zilnic timp de 4 săptămâni urmată de o pauză de 2 săptămâni.[11], [12].

Reacțiile adverse sunt totalmente diferite de cele ale chimioterapicelor uzuale, avem deci o clasă de medicamente anticanceroase care, pare să nu aibă toxicitate hematologică (unul din efectele cele mai frecvente efecte secundare ale anticanceroaselor clasice,

fiind aplazia maduvei hematogene-țesut cu înaltă rată de proliferare), totuși nu pot fi neglijate:

1. Încetinirea vindecării rănilor, inclusiv a ulcelor soldate cu hemoragii și perforații gastrointestinale, cauza fiind limitarea formării vaselor în plagă.

2. Hipertensiunea arterială se consideră a fi consecință a diminuării patului micro-circulator, însoțită de creșterea rezistenței vasculare periferice totale.

3. Manifestări cardiovasculare (alungirea intervalului QT; tromboza arterială și insuficiență cardiacă).

4. Astenia și hipotiroidismul care se explică prin diminuarea numărului de capilare din ce infiltrează glanda tiroidă;

5. Inhibarea VEGF poate determina leziuni renale, cu proteinurie și edem (proteinuria > 3 g/zi impune întreruperea tratamentului cu antiangiogene și determinarea gradului de insuficiență renală);

6. Toxicitate neurologică (parestezii dureroase la nivelul palmelor și plantelor, cazuri de encefalopatie însoțite de: cefalee intensă, tulburări vizuale, crize convulsive) [13],[14];

Aspecte sociale. În Republica Moldova, conform protocoalelor naționale clinice (PNC), inhibitorii angiogenezei se utilizează în cancerul glandei mame PNC-102 (în boala metastatică, bevacizumab în asocieri cu chimioterapice - antraciline, taxane), cancerul bronhopulmonar non-microcelular PNC-118 (Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib), în cancerul colonic PNC- 130 și anorectal PNC-131 (chimioterapia neoadjuvantă a bolii recidivate și metastatice: XELOX + Bevacizumab; FOLFOX +/- Bevacizumab; IROX +/- Bevacizumab), la fel sunt prevăzute pentru tratamentul cancerului renal PNC-197 (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus).

Conform administrației Institutului Oncologic din Chișinău, medicamentele ce inhibă angiogeneza sunt întrebuițate în tratamentul cancerului de către un număr restrâns de utilizatori. Cauza este de ordin tehnic și financiar, și constă în faptul că o parte din preparatele farmaceutice (sorafenib, sunitinib, temsirolimus) nu sunt înregistrate de Agenția Națională a Medicamentului, deși conform standardelor și ghidurilor internaționale servesc drept linii de tratament chimioterapic în cancer, iar cele care figurează pe listele Agenției au costuri extrem de ridicate, iar în lista medicamentelor compensate sau gratuite nu se regăsesc. Conform Ordinul MS RM N. 95 din 11.02.2014 cel mai ieftin preparat din această gamă este Avastin, livrat de compania farmaceutică elvețiană „F.Hoffmann-La Roche Ltd” sub formă de pulbere liofilizată în flacoane câte 400 mg (pentru un adult cu masa de 80 de kg este nevoie de 2 flacoane la o singură ad-

ministrare, odată în 2 săptămâni) costă 1026,27 euro. Cel mai scump preparat este Afinitor, produs de „Novartis Pharma Stein AG”, Elveția, 30 comprimate de 10 mg costă 4165,59 euro. În condițiile în care salariul mediu pe economie în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 974 din 04.12.2014 este de 4500 lei. [15],[16].

Concluzii.

1. Angiogeneza este un proces complex, multistadial, mediat de factori proangiogenici (în mod special VEGF). Acest fenomen are semnificație dublă, pe de o parte este implicat într-o serie de fenomene fiziologic normale (dezvoltarea, regenerarea plăgilor, ovulația și menstruația), pe de alta poate constitui fundamentul patogenetic al unor boli precum cancerul.

2. Cunoașterea factorilor pro- și antiangiogenici, cât și a mecanismelor ce stau la baza procesului, permit sinteza agenților antiangiogenici exogeni ce sunt în stare să oprească răspândirea tumorală.

3. Inhibitorii angiogenezei constituie o clasă de medicamente anticanceroase care din punct de vedere structural și al mecanismului de acțiune pot fi anticorpi monoclonali și inhibitori tirozinkinazici cu moleculă mică.

4. Teste clinice efectuate pe pacienți bolnavi de cancer, care au constat în administrarea concomitentă a chimioterapicelor clasice în asociere cu preparate inhibitoare ale angiogenezei, au relevat creșterea speranței de viață cu 6 luni până la 3-5 ani.

5. Inhibitorii angiogenezei sunt medicamente anticanceroase care, par să aibă toxicitate hematologică extrem de redusă (spre deosebire de anticanceroasele uzuale). Iar pe viitor pentru a diminua și mai mult frecvența și gravitatea reacțiilor adverse se preconizează livrarea de factori antiangiogenici în situsul tumorii prin utilizarea unor bacterii modificate genetic (din genul Clostridium, Bifidobacteria și Salmonella) care sunt capabile să colonizeze tumori solide *in vivo*. Această metodă presupune introducerea prin inginerie genetică a unor gene ce codifică factorii antiangiogenici, cum ar fi endostatina sau IP10-chemokină și eliminarea tuturor genelor de virulență nocivă.

Bibliografie:

[1] <http://www.angio.org/> site oficial al Fundației Angiogeneza.

[2] Harisson. Principes de Medecine Inerne. 16 editon. p.460-464.

[3] Gingras D., Béliveau R. L'angiogenèse tumorale: une nouvelle cible thérapeutique anticancéreuse; médecine/sciences 1997 ; 13 : 1428-35.

[4] Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2010, Vol. 6, Nr. 2 [ISSN 1584 – 9341] .

[5] Vandebroek A, Schrijvers D. Gene therapy. European Socoety for Medical Oncology Handbook of principles of translational reserch. Informa Healthcare 2007:121-127.

[6] Covic M., Ștefănescu D., Genetică medicală; PO-LIROM 2011 p. 600-601.

[6] Fukumura D, Duda Dg. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models. Microcirculation 2010, 17:206-225.

[7] ROCÍO MONTES-VERA M. Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab. Rev Hosp Jua Mex 2013; 80(1): 73-78.

[8] Ciuleanu Te. Terapia moleculară țintită și alte tratamente biologice. In Nagy Viorica. Principii de cancerologie generală. Ed. Med. UMF Iuliu Hașeganu Cluj,2007: 139- 166.

[9] Weijing S. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. Journal of Hematology & Oncology 2012, 1756-8722-5-63.

[10] Raica M., Câmpean A. M., Gaje P. N., Ribatti D., - Angiogeneza și limfangiogeneza tumorală. Editura - Victor Babeș, 2010. ISBN 978-606-8054-28-5.

[11] Ghicavăii V. Medicamentul - baza farmacoterapiei raționale. Tipografia Centrală, 2013. ISBN 978-9975-53-174-0

[12] www.ema.europa.eu. Accesat martie 2016.

[13] Ferrara N. - Angiogenesis From Basic Science to Clinical Applications. ISBN 33487-2742.

[14] Méjean A., Leuret T. - La cascade métastatique : angiogenèse et nouveaux concepts. Progrès en Urologie (2008), Suppl. 7, S156-S166.

[15] <http://nomenclator.amed.md>. Accesat aprilie 2015.

[16] Ordinul MS RM N. 95 din 11.02.2014. Accesat pe <http://www.amed.md/> în aprilie 2015.

[17] Judah Folkman, Antiangiogenesis in cancer therapy – endostatin and its mechanisms of action, Experimental Cell Research, Volume 312, Issue 5, Pages 594-607 Judah Folkman

[18] Baluk P. et al. Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors. In: Am J Pathol. 2003, vol. 163, nr. 5, p. 1801-1815.

[19] Gee M.S. et al. Selective cytokine inhibitory drugs with enhanced antiangiogenic activity control tumor growth through vascular inhibition. In: Cancer Res. 2003, vol. 63, nr. 23, p.8073-8078

[20] Polverini PJ – Role of macrophages in tumor angiogenesis. In: Voest EE, D'Amore PA Eds, Tumor angiogenesis and microcirculation, Marcel Dekker Inc, 2001, 335-349.

[21] Makanya AN, Hlushchuk R, Bum O, Velinov N, Ochs M, Djonov V. Microvascular endowment in the developing chicken embryo lung. Am J Physiol Lung Cell Moll Physiol 2007 (292), p.1136-1146.

[22] Carmeliet, P. and Jain, R.K. (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature , 407, 249 –257.

[23] Ozerdem U, Stallcup WB – Early contribution of pericytes to angiogenic sprouting and tube formation. *Angiogenesis*, 2003,6: 241-249.

[24] Simons M, Gabor M, Rubanyi. Modern concepts in angiogenesis, 2007, pp. 289-393.

[25] Anil K. Sood, Robert L. Coleman, Lee M. Ellis - Moving Beyond Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Ovarian Cancer. FEB 2012 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.

[26] Asahara T, Masuda H, Takahashi T – Bone marrow origin of endothelial cell progenitor cell responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circulation Res*, 1999, 85: 221-228.

[27] El Hallani S, Boisselier B, Peglion F, et al. A new alternative mechanism in glioblastoma vascularization: tubular vasculogenic mimicry. *Brain*. 2010;133:973–82.

[28] Hess AR, Seftor EA, Gruman LM, Kinch MS, Seftor RE, Hendrix MJ, VE-cadherin regulates EphA2

in aggressive melanoma cells through a novel signaling pathway: implications for vasculogenic mimicry. *Cancer Biol Ther*. 2006 Feb; 5(2):228-33.

[29] Margaryan NV, Strizzi L, Abbott DE, Seftor EA, Rao MS, Hendrix MJ, Hess AR, EphA2 as a promoter of melanoma tumorigenicity. *Cancer Biol Ther*. 2009 Feb; 8(3):279-88.

[30] Hess AR, Hendrix MJ, Focal adhesion kinase signaling and the aggressive melanoma phenotype. *Cell Cycle*. 2006 Mar; 5(5):478-80.

[31] Lili Q, Ning L, Jiandong Z, Jian X, Fengjun L, Xinshuang Y, Yuan T. Advanced research on vasculogenic mimicry in cancer. *J Cell Mol Med*. 2015 Feb; 19(2): 315–326.

[32] Robert R. Langley, Chris Paraskev, Theresa L. Whiteside, Jiri Zavadil Tumour microenvironment, 3 *Biology*, 3.7: 236-243, World Cancer Report 2014.

EXPRESIA DIFERENȚIATĂ A GENELOR EVIDENȚIAZĂ PROCESE BIOLOGICE DISTINCTE ÎN CELULELE STEM HEMATOPOIETICE PROVENITE DIN SURSE DIFERITE

Valentina Stratan – dr. biol., conf. cercet.,

Nacu N., Munteanu Viorel cercet. șt.,

Țuțuianu Valeriu cercet. șt. *, Lozovanu Ana cercet. șt.

Rezumat

Transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este un act medical prin care sunt transferate prin perfuzia intravenoasă celule stem autoloage sau alogene colectate din măduva osoasă, din sângele periferic sau sângele din cordonul ombilical. Transplantul CSH reprezintă o opțiune de tratament pentru numeroase afecțiuni maligne, aici incluse leucemiile maligne acute și cronice, leucemia limfoblastică acută, limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin și altele, pentru recompensarea funcțiilor diminuate sau pierdute a măduvei osoase de a produce CSH în urma chimio- și/sau radio-terapiilor. Pentru a explora potențialul de utilizare a CSH, în contextul medicinei regenerative și a terapiei celulare, ne-am propus să determinăm identitatea moleculară prin determinarea genelor cu expresie diferențiată (GED) în CSH din măduva osoasă (MO), cordonul ombilical (CO) și sângele periferic (SP).

Cuvinte cheie: transplant, celule stem hematopoietice, leucemii, limfoame, măduva osoasă, cordon ombilical, sânge periferic, tratament.

Summary: Differential gene expression reveals distinct biological processes in hematopoietic stem cells from different sources

Hematopoietic stem cell transplantation is a medical act by which autologous or allogeneic stem cells are transferred by intravenous perfusion collected from bone marrow, peripheral blood or umbilical cord blood. Hematopoietic stem cell transplantation is a treatment option for many malignancies, including acute and chronic malignant leukemia, acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, and others, to reward the diminished or lost bone marrow function to produce hematopoietic stem cells following chemistry and / or radio-therapies. To explore the potential of hematopoietic stem cells in the context of regenerative medicine and cell therapy, we intend to determine molecular identity by determining differentiated expression genes in bone marrow stem cells, umbilical cord blood, and peripheral blood.

Key words: transplant, hematopoietic stem cells, leukemias, lymphomas, bone marrow, umbilical cord, peripheral blood, treatment

Резюме: Дифференцированная экспрессия генов выявляет различные биологические процессы в гематопоетических стволовых клетках из разных источников.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является медицинским действием, посредством которо-

го аутологичные или аллогенные стволовые клетки переносятся внутривенным вливанием, собранным из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является вариантом лечения многих злокачественных новообразований, включая острый и хронический злокачественный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, лимфому Ходжкина и неходжкинскую и др., Чтобы вознаградить ослабленную или потерянную функцию костного мозга для продуцирования гемопоэтических стволовых клеток после химии и / или радиотерапии. Чтобы исследовать потенциал гемопоэтических стволовых клеток в контексте регенеративной медицины и клеточной терапии, мы намерены определить молекулярную идентичность путем определения дифференцированных экспрессирующих генов в стволовых клетках костного мозга, пуповинной крови и периферической крови.

Ключевые слова: трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, лейкозы, лимфомы, костный мозг, пуповина, периферическая кровь, лечение

Introducere

Transplantul de celule stem obținute din sângele periferic, măduva osoasă și sângele ombilical poate fi utilizat pentru tratamentul leucemiilor. Acesta este mai des utilizat pentru cancerule care afectează sistemul sanguin sau sistemul imun, precum leucemiile, limfoamele și mielomele multiple. CSH reprezintă celule sanguine imature din măduva osoasă și sângele periferic și sunt capabile să diferențieze în toate tipurile de celule sanguine. Pacienții cu unele tipuri de cancer pot fi deseori ajutați prin transplant de celule stem pentru a trata sau vindeca cancerul. Transplantul de CSH este utilizat pentru a recompensa funcțiile diminuate sau pierdute a măduvei osoase de a produce celulele stem hematopoietice în urma evoluției progresiei cancerului sau în decursul chimio- și/sau radio-terapiilor [1,2,3].

Transplantul de celule stem poate fi de 3 tipuri: (I) autolog - implică utilizarea celulelor stem proprii ale unei persoane; (II) alogen - implică utilizarea celulelor stem prelevate și apoi cultivate de la un donator; și (III) singeneic - bolnavul primește celule stem de la un geaman identic. Adesea, o rudă compatibilă este cea mai bună alegere, dar compatibilitate genetice pot fi găsite și de la un registru al donatorilor [4,5,6].

Transplanturile de celule stem sunt utilizate pentru a repopula nișa de celule stem din măduva osoasă distrusă în urma patologiei, chemoterapiei sau radioterapiei. În dependență de sursa celulelor stem, transplantul poate fi: (I) transplante de celule stem din măduva osoasă; (II) transplant de celule stem din sângele periferic; (III) transplant de celule stem din cordonul ombilico-placentar [1,5,7].

Materiale și metode

Cultivarea celulelor stem hematopoietice (CSH).

Probele proaspăt colectate, de sânge ombilical, aspirat din măduva osoasă și sânge periferic, au fost stocate pe gheață și diluate cu D-PBS (Dulbecco's phosphate – buffer saline) ce conține 2mM EDTA. Izolarea fracției mononucleare de celule s-a efectuat prin centrifugarea în gradient de densitate, cu utilizarea soluției Ficoll Hypaque – Plus (GE Healthcare). Celulele mononucleare proaspăt izolate au fost sus-

pendate în mediu DMEM – LG (Dulbecc's modified Eagle's medium – low glucose) (Wako) ce conține 10% de ser fetal bovin (Hyclone Laboratories, Inc.) și 1% penicilină/streptomycină (Life Technologies) și apoi însămânțate în vase de cultură T-75 cu densitatea de $8.0 - 10 \times 10^5$ celule/cm². Culturile au fost incubate la 37°C la 5% CO₂ timp de 5 zile.

Izolarea ARN-ului, prepararea bibliotecilor ADNc și secvențierea

ARN-ul din celulele stem a fost izolat utilizând kit-ul de izolare RecoverAll Total Nucleic Acid Isolation Kit for FFPE (Invitrogen) cu cuantificarea lui ulterioară prin metoda fluorometrică utilizând instrumentul Qubit 3.0 Fluorometer și kit-ul Qubit RNA HS Assay Kit (Invitrogen). S-au utilizat câte 10 ng de ARN pentru prepararea bibliotecilor genomice ADNc (Ion AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Kit, Ion Torrent). AmpliSeq este conceput pentru a crea un profil cu o capacitate de >20000 secvențe ARN distincte folosind o metodă de amplificare extrem de multiplexată. Fiecare amplicon reprezintă o genă vizată unică. Dimensiunea medie a fiecărui amplicon este de ~150 bp. Pentru prepararea bibliotecilor, a fost utilizat inițial kit-ul SuperScript VILO™ cDNA Synthesis kit, apoi ADNc este amplificat folosind tehnologia Ion AmpliSeq pentru a menține cu exactitate nivelurile de expresie ale tuturor genelor de interes. Bibliotecile ADNc amplificate au fost cuantificate utilizând kit-ul Qubit dsDNA HS Assay Kit (In-

Tabelul 1.

Sumarul rezultatelor testului de expresie diferențiată a genelor

	MO – CO	MO - SP	CO – SP
Numărul total GED	181	177	40
GED mărită	59	60	22
GED micșorată	122	117	18
FT expresia mărită	8	8	4
FT expresia micșorată	39	33	5
Markeri de diferențiere	4	1	2
Markeri de pluripotență	4	4	1

Tabelul 2.

Termenii GO pentru GED în MO, CO și SP

Cele mai reprezentative procese biologice care includ GED în contrastul MO - CO			
Micșorarea expresiei		Mărirea expresiei	
Termen GO	Procesul Biologic	Termen GO	Procesul Biologic
GO:0000398	mRNA splicing, via spliceosome	GO:0006614	SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane
GO:0008380	RNA splicing	GO:0000184	nuclear-transcribed mRNA catabolic process, nonsense-mediated decay
GO:0006334	nucleosome assembly	GO:0006413	translational initiation
GO:0009725	response to hormone	GO:0006508	Proteolysis
GO:0000122	negative regulation of transcription from RNA polymerase II promoter	GO:0022617	extracellular matrix disassembly
GO:0050821	protein stabilization	GO:0008284	positive regulation of cell proliferation
GO:0098609	cell-cell adhesion	GO:0000082	G1/S transition of mitotic cell cycle
GO:0006351	transcription, DNA-templated	GO:0006955	immune response
GO:0001649	osteoblast differentiation	GO:0006364	rRNA processing
GO:0050900	leukocyte migration	GO:0000028	ribosomal small subunit assembly
Cele mai reprezentative procese biologice care includ GED în contrastul MO - SP			
Micșorarea expresiei		Mărirea expresiei	
Termen GO	Procesul Biologic	Termen GO	Procesul Biologic
GO:0000398	mRNA splicing, via spliceosome	GO:0045653	negative regulation of megakaryocyte differentiation
GO:0050821	protein stabilization	GO:0016233	telomere capping
GO:0006338	chromatin remodeling	GO:0006336	DNA replication-independent nucleosome assembly
GO:0043065	positive regulation of apoptotic process	GO:0000183	chromatin silencing at rDNA
GO:0045892	negative regulation of transcription, DNA-templated	GO:0034080	CENP-A containing nucleosome assembly
GO:0098609	cell-cell adhesion	GO:1904837	beta-catenin-TCF complex assembly
GO:0006405	RNA export from nucleus	GO:0045814	negative regulation of gene expression, epigenetic
GO:0017148	negative regulation of translation	GO:0045815	positive regulation of gene expression, epigenetic
GO:0016925	protein sumoylation	GO:0006614	SRP-dependent cotranslational protein targeting to membrane
GO:0048010	vascular endothelial growth factor receptor signaling pathway	GO:0022617	extracellular matrix disassembly
GO:0032212	positive regulation of telomere maintenance via telomerase	GO:0007184	SMAD protein import into nucleus
Cele mai reprezentative procese biologice care includ GED în contrastul CO - SP			
Micșorarea expresiei		Mărirea expresiei	
Termen GO	Procesul Biologic	Termen GO	Procesul Biologic
GO:0050821	protein stabilization	GO:0006342	chromatin silencing
GO:2001022	positive regulation of response to DNA damage stimulus	GO:0002125	maternal aggressive behavior
GO:0051131	chaperone-mediated protein complex assembly	GO:0006334	nucleosome assembly
GO:0042744	hydrogen peroxide catabolic process	GO:0007204	positive regulation of cytosolic calcium ion concentration
GO:0010942	positive regulation of cell death	GO:0050852	T cell receptor signaling pathway
GO:0051973	positive regulation of telomerase activity	GO:0070371	ERK1 and ERK2 cascade
GO:0015671	oxygen transport	GO:0002227	innate immune response in mucosa
GO:0043066	negative regulation of apoptotic process	GO:0071392	cellular response to estradiol stimulus
GO:0051291	protein heterooligomerization	GO:0019731	antibacterial humoral response
GO:0098869	cellular oxidant detoxification	GO:0071277	cellular response to calcium ion
GO:0015701	bicarbonate transport	GO:0035690	cellular response to drug

vitrogen). Bibliotecile au fost apoi diluate la 100 pM și amplificate utilizând emPCR la instrumentul Ion One Touch 2 System (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) și îmbogățit în conformitate cu instrucțiunile producătorului la instrumentul Ion ES System. Secvențierea bibliotecilor genomice a fost realizată utilizând platforma de secvențiere Ion PGM (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) în complex cu kit-ul Ion PGM Sequencing 200 Kit v2 (Ion Torrent) și chip-ul Ion 318 Chip Kit v2 (Ion Torrent).

Analiza bioinformatică a datelor

Analiza rezultatelor de secvențiere a fost efectuată cu utilizarea Torrent Suite™ Software în cinci etape: (1) planificarea experienței de secvențiere; (2) monitorizarea secvențierii; (3) explorarea statisticilor datelor brute; (4) exportul datelor. Testele de expresie diferențiată au fost efectuate cu Deseq din R/Bioconductor [8,9]. Genele cu expresia diferențiată au fost selectate cu utilizarea p-value ajustat la testul multiplu. Determinarea ontologiilor genelor pentru procesele biologice a fost efectuată cu aplicarea testului hipergeometric și utilizarea instrumentului DAVID [10].

Rezultate și discuții

Rezultatele analizelor sunt sumate în tabelul 1, iar sumarul de expresie pentru fiecare contrast specific este prezentat în figurile 1-3 și adnotarea pentru procesele biologice (PB) în tabelele 1-3. Rezultatele obținute demonstrează diferențele moleculare la nivel de expresie a genelor în CSH din cele trei surse a organismului uman (MO, SP și CO). După numărul de GED, CHS-SP și CSH-CO prezintă diferențe majore cu CHS-MO (177 și respectiv 181 GED) și un număr mai mic de gene între ele (40 GED). Rezultatele mai indică la fel că în determinarea acestor paterne de expresie diferențiată se pot afla factori de transcripție specifici: 47 pentru condiția MO-CO, 41 pentru MO-SP și numai nouă pentru contrastul CO-SP. În continuare este prevăzută analiza detaliată a listelor de gene obținute pentru căile de semnalizare, funcțiile moleculare ale genelor și caracteristica ulterioară în baza rezultatelor a fiecărei surse de CSH.

Din analiza profilelor de expresie ale genelor din celulele stem hematopoietice din SP, MO, CO, se observă că numărul de gene cu o expresie diferențiată este mic: (i) pentru condiția MO-CO 181 gene, (II) MO-SP 177 gene și (II) CO-SP 40 gene, ceea ce indică că celulele stem indiferent de sursă își păstrează pluripotența, expresând un număr neînsemnat de gene asociate cu programele de diferențiere. Rezultatele testelor de expresie diferențiată a genelor indică faptul că celulele stem hematopoietice din măduva osoasă (CSH-MO) dețin cea mai mare capacitate de diferențiere, aceste celule au expresia mărită a genelor care

codifică proteinele responsabile de următoarele procese biologice specifice celulelor stem pluripotenete: (1) asamblare nucleosomului, (2) reglarea negativă a transcripției, (3) adeziunea celulă-celulă, procese care sunt asociate cu păstrarea pluripotenței și repressia programelor transcripționale care pot duce la diferențieri celulare. Paternele de expresie a genelor în celulele stem hematopoietice din cordonul ombilical indică procese biologice active asemănătoare celor din celulele stem hematopoietice din sângele periferic. Gradul mai pronunțat de pierdere a pluripotenței se explică prin expresia mărită a genelor care asigură următoarele procese biologice: (1) reglarea pozitivă a expresiei genelor, (2) dezasamblarea matricei extracelulare la celulele stem din sângele periferic. Totuși activitatea pluripotentă este prezentă prin activitatea pozitivă a telomerazei.

Bibliografie

1. Drenka T et al. Mesenchymal Stem Cells Isolated from Peripheral Blood and Umbilical Cord Wharton's Jelly (2013) *Srp Arh Celok Lek* 141:178-186
2. Juhyun Oh1, Yang David Lee, and Amy J Wagers1 Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities National Institute of Health 2014 doi:10.1038/nm.3651.
3. Richard E et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), *BLOOD*, 15 JUNE 2000 x VOLUME 95, NUMBER 1
3. Takanse Y et al. Isolation and Storage of Peripheral Blood Haematopoietic Stem Cells for Autotransplantation into Children with Cancer (1989) *Blood* 74:1245-1251
4. Ruzanna A K et al. Molecular characterisation of human peripheral blood stem cells (2012) *S Afr J Sci* 108 (5/6) 939
5. William I B. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Advanced Haematologic Malignancies: A Retrospective Comparison with Marrow Transplantation (1996) *Blood* 88:2794-2800
6. Holtick U et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults (2014) *The Cochrane library*, Issue 4, John & Sons, Ltd.
7. Boujtia N. Separation of PBMCs from Blood Samples Using New ThermoScientific Benchtop 1-Liter Centrifuge. Application Note: ANCFGGP1PM
8. Anders S and Huber W (2010). "Differential expression analysis for sequence count data." *Genome Biology*, **11**, pp. R106.
9. R. Ihaka and R. Gentleman (1996), R: A Language for Data Analysis and Graphics, *Journal of Computational and Graphical Statistics*, Vol 5, No 3, 299-314
10. Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Collins JR, Alvord WG, Roayaei J, Stephens R, Baseler MW, Lane HC, Lempicki RA (2007). „The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists”. *Genome Biol.* **8** (9): R183

VARIA

EFFECTIVENESS OF IMMUNOMODULATOR LISTEN IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH MULTIRESISTANT TUBERCULOSIS

Sakhelashvili Manana – Doctor Habilitat in Medicine, Professor of Phthiology and Pulmonology Department within Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Iryna Platonova – Doctor in Medicine, Leading Research Worker of the Industrial Toxicology Laboratory within Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.
Shtybel Hanna – Postgraduate Student of Phthiology and Pulmonology Department within Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Summary

47 patients were involved in the research. The use of immune response modifier glucosaminilmuramilpentapeptide (LIASTEN) along with the antimycobacterial therapy resulted in speeding up abacillation in (1.7 ± 0.2) months, dispersion of focal abnormalities and infiltration in (1.5 ± 0.1) months and the cicatrization of destruction cavities in (1.6 ± 0.1) months as compared to the previous indicators. It should be noted that the average treatment duration during the intensive phase might be reduced by (1.9 ± 0.3) months.

Key words. Multi-drug resistant tuberculosis, glucosaminilmuramilpentapeptide, treatment efficiency.

Rezumat

În acest studiu au fost implicați 47 de pacienți. A fost administrat imunomodulatorul glucosaminilmuramilpentapeptid (LIASTEN) în complex cu tratamentul antituberculos, care a contribuit la accelerarea abacilării în $(1,7 \pm 0,2)$ luni, rezorbția focarelor infiltrative în $(1,5 \pm 0,1)$ luni și cicatrizarea cavităților destructive în $(1,6 \pm 0,1)$ față de lotul de control. Rezultatele obținute au dat posibilitate de a reduce durata medie a tratamentului în faza intensivă cu $1,9 \pm 0,3$ luni.

Cuvinte cheie. Tuberculoza cu multirezistență, glucosaminilmuramilpentapeptidul, eficacitatea tratamentului.

Резюме

В настоящее исследование включены 47 пациентов, у которых был использован иммуномодулятор глюкозаминилмурамилпентапептид (LIASTEN) вместе с антибактериальной терапией, что определило ускорение абацилирования на $(1,7 \pm 0,2)$ мес., рассасывание очаговых изменений и инфильтрации на $(1,5 \pm 0,1)$ мес. и заживление каверн на $(1,6 \pm 0,1)$ мес., в сравнении с контрольной группой, которые получали только антибактериальные препараты. Это дало возможность сократить длительность лечения в интенсивной фазе на $(1,9 \pm 0,3)$ мес.

Ключевые слова. Туберкулез с множественной лекарственной резистентностью, глюкозаминилмурамилпентапептид, эффективность лечения.

The follow-up of drug resistant tuberculosis profile, prevalence and incidence in Ukraine, the spread of drug resistant forms of the specific process, in particular, multi-drug resistant being the most dangerous one causing the loss of labour capacity, health deterioration as well as the increase of disability and mortality rates have been the topical issues nowadays [4, 7, 10, 14, 15].

The favourable conditions for the selection of drug resistant tuberculosis mycobacteria are one of the reasons for the multi-drug resistant tuberculosis epidemy: the lack of full controlled cure, treatment interruptions, poor sequestration in in-patient departments (nosocomial contamination) etc [1].

The curing of patients diagnosed with multi-drug

resistant and extensively drug-resistant tuberculosis is very challenging and differs from the treatment of patients releasing mycobacteria sensitive to antituberculosis drugs according to chemical therapy regimes and the relevant agents included in this therapy, the treatment duration and the frequency of undesired side effects. Thus, the treatment codes applied for chemical resistant tuberculosis [3, 11 - 13] have been constantly improved over the last years.

For this purpose, the differentiated use of pathogenetic agents have been developed for increasing the efficiency of complex chemical therapy for treating tuberculosis along with the search of new etiotropic therapy codes [8].

LIASTEN serving as a pathogenetic agent in the

complex therapy was prescribed in cases of respiratory diseases, the first diagnosed chemical sensitive tuberculosis [2, 5,], breast cancer [9], surgical infections [6] etc. Taking into consideration the necessity of raising the treatment efficiency of multi-drug resistant tuberculosis a research has been made to prove the reasonability of prescribing immune response modifier glucosaminilmuramilpentapeptide (LIAS-TEN).

The study the efficiency of the immune response modifier glucosaminilmuramilpentapeptide (LIAS-TEN) used in the complex therapy for treating multi-drug resistant tuberculosis based on some clinical, roentgenographical and laboratory research is **the objective of this scientific paper.**

Materials and methods. 47 patients took part in the research. The immune response modifier glucosaminilmuramilpentapeptide (LIAS-TEN) serving as a pathogenetic agent was used in combination with the antimycobacterial therapy (AMBT). The patients were divided into two groups: the 1st group consisted of 22 patients undergoing only antimycobacterial therapy (AMBT); the 2nd one consisted of 25 people undergoing the complex treatment involving LIAS-TEN (with the following treatment code: AMBT+LIAS-TEN). All the patients underwent the complex clinical roentgenographical, microbiological and general laboratory examination in the intensive phase (before curing, in 2, 4, 6 and 8 months after treatment). The antimycobacterial therapy was applied in accordance with the drug sensitivity test in the generally accepted doses with a view to kg-BM (basic treatment).

LIAS-TEN is an immune response modifier of natural origin with a wide spectrum of effect. It is a fragment of the lactic bacteria cell wall with the glucosaminilmuramilpentapeptide as an active substance (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramil-L-alanyl-D-glutamyl-L-lysyl-D-alanyl-L-asparagile) with regard to peptides. LIAS-TEN was injected intramuscularly in cases of evident T-cell immunological suppression with over 30.0% decrease of T-lymphocytic pool once per 6 days, No. 5.

Intoxication decrement, the dispersion of focal abnormalities and infiltration in the lungs, cicatrization of destruction cavities, abacillation and the normalization of general laboratory parameters in the course of intensive therapy were the main criteria of efficient tuberculosis treatment.

Findings and discussion. The division of patients according to clinical forms and the evidence of destruction in the lung tissue as well as the treatment methods are shown in Table 1.

As the Table 1 shows, the groups under research were practically identical according to the clinical forms, the evidence of lung tissue destruction and the structure of pathogen's resistance to antimycobacterial agents. All the patients were first diagnosed with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. The frequency of the confirmed infiltrative and disseminated forms of the specific process was almost the same in all the groups.

Table 1
The division of patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis according to clinical forms, the evidence of lung destructions and treatment methods.

Tuberculosis forms	The 1 st group (antimycobacterial therapy)		The 2 nd group anti-mycobacterial therapy + LIAS-TEN)	
	total	destruction (abs./ %)	total	Destruction (abs./ %)
Infiltrative	10	10 (100.0)	7	7 (100.0)
Disseminated	12	12 (100.0)	8	8 (100.0)
total - n	22	22	25	15
%	100.0	100.0		100.0

The research proved that the toxic syndrome in cases of LIAS-TEN prescribed at the early stage of antimycobacterial therapy for patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis (the 2nd group) was interrupted 1.6 times more frequently and faster as compared to the first group (68.0% versus 40.9% $p < 0.05$). Intoxication syndrome were completely interrupted in the 2nd group during the first four months.

The same tendency was also evident in the general laboratory parameters.

Table 2
Frequency and terms of intoxication syndrome interruption in cases of multi-drug resistant tuberculosis

Patient groups	The amount of examined patients	The interruption of intoxication syndrome			
		duration (months)	2	4	6
1-a abs.	22	9 40.9	7 31.8	6 27.3	-
2-a abs. %	25	17 68.0 *	8 32.0	-	-

Notes * – the difference between the first and second groups is reliable ($p_{1,3} < 0.05$).

In particular, the normalization of blood

Table 3

**Frequency and terms of bacterial excretion (culturally),
dispersion of focal and infiltrative abnormalities**

Patient groups (n)		Positive X-ray dynamics (according to the frequency of focal and infiltrative changes dispersion)					Abacillation frequency				
duration (months)		2	4	6	8	Partial dispersion	2	4	6	8	Mycobacterium tuberculosis+
1-a (22)	abs. %	3 13.6	6 27.3	5 22.7	3 13.6	5 22.7	7 31.8	5 22.7	5 22.7	3 13.6	2 9.1
2-a (25)	abs. %	7 28.0 *	7 28.0	5 20.0	3 12.0	3 12.0 *	12 48.0	7 28.0	4 16.0	1 4.0*	1 4.0*

Note* – the difference between the first and second groups is reliable (p<0.05);

sedimentation rate during two months of intensive therapy was observed in 68.0% patients from the second group and in 31.8% patients from the first group. At the same time, the decrease of blood sedimentation rate was evident more often in the second group as compared to the first one. Consequently, the 2nd treatment code (AMBT + LIASTEN) was more effective as compared to the first one which was proved by the fast normalization of general blood values and the elimination of intoxication syndrome.

The microbiological research findings are shown in Table 3.

The monitoring of X-ray follow-up data proves that the faster dispersion of sites of damage and infiltration was observed in the 2nd group, in particular, the significant positive dynamics of focal abnormalities and infiltration dispersion was more evident in the second group (28.0%) as compared to the first one (13,6 %, p<0,05) during the first two months of intensive therapy. The average duration of focal abnormalities and infiltration dispersion was (6.1 ± 0.2) months in the first group and (5.6 ± 0.1)

months in the second group (p<0.05). The results of destruction cavity cicatrization are shown in Table 4.

The research proved the positive impact of the immune response modifier LIASTEN used at the beginning of the intensive phase of the antimycobacterial therapy. In two months of the intensive therapy the cicatrization of the destruction cavity was observed in 18.2% patients from the first group being by 2.2 times more frequent and faster in the patients from the second group (40.0 %) as compared to the first one (p<0.05-0.01). After the completion of the intensive phase the evidence of cavities was reliably less frequently observed in the patients treated with LIASTEN: the destruction was observed in 18.2% patients from the first group being almost by 3.6 times more frequent than in patients from the second group 5.0 % (p<0.01). Consequently, subject to the research findings the second treatment code is an effective one.

The analysis of frequency and the type of residual effects proves that the insignificant abnormalities were observed reliably more often in the second group of patients cured with LIASTEN as compared

Table 4

Frequency and terms of destruction cavity cicatrization based on treatment codes in cases of multi-drug resistant tuberculosis

Patient groups		Amount of examined patients 2	Terms of destruction cavities cicatrization (months)				The evidence of destruction cavity
			4	6	8		
1-a	abs. %	22	4 18.2	5 22.8	6 27.2	3 13.6	4 18.2
2-a	abs. %	25	10 40.0 *	7 28.0	4 16.0 *	3 12.0	1 5.0*

Note * – the difference between the first and second groups is reliable (p<0.05).

to the first one (28.0% versus 13.6 %, $p < 0.05$, Table 5).

Conclusions. The treatment of patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis is more effective provided that antimycobacterial therapy is combined with glucosaminilmuramilpentapeptide (LIASTEN). In case of combining LIASTEN with antimycobacterial therapy abacillation was fastened being evident in $1,7 \pm 0,2$ months, dispersion of focal abnormalities and infiltration was observed in $(1,5 \pm 0,1)$ months, cicatrization of destruction cavities was evident in $(1,6 \pm 0,1)$ months as compared to the first group. At the same time, the research proved that the average treatment duration in the intensive phase could be shortened to $(1,9 \pm 0,3)$ months.

Literature

1. Барбова, А. І. Варіанти моно- і полірезистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих з новими і повторними випадками туберкульозу [Текст] / А. І. Барбова, С. О. Черенько, Г. В. Старичек [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1. – С. 23–26. Barbova, AI variants mono- and polirezistentnosti Office to anti-TB drugs and a number of patients with new and recurrent cases of tuberculosis [Text] AI Barbova, S. Cherenko, GV Starychek // Tuberculosis, pulmonary disease, HIV infection. – 2016. – № 1. – С. 23–26.
2. Зайков, С. В. Результати лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень при застосуванні імуномодулятора мурамилпептидного ряду [Текст] / С. В. Зайков, О. В. Пликанчук // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 30–32. Zaikov, SV Results of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in the application of immunomodulator number muramilpeptydnoho [Текст] / SV Zaikov, OV Plykanchuk // Ukrainian pulmonary J. - 2010. - №3. - P. 30-32.
3. Кужко, М. М. Хіміорезистентний туберкульоз: перспективи попередження та лікування [Текст] / М. М. Кужко, Н. М. Гульчук, М. І. Линник // Укр. пульмонол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 12–16. Kuzhko, M. tuberculosis Himiorezistentnyy: prospects for prevention and treatment [Text] / M. Kuzhko, NM Hulchuk, MI Linnik // Ukrainian pulmonological J. – 2014. – № 3. – P. 12–16.
4. Мельник, В. М. Хіміорезистентний туберкульоз: стан проблеми в Україні [Текст] / В. М. Мельник, І. О. Новожилова, В. Г. Матусевич // Укр. медичний часопис. – 2013. – № 6. – С. 26–28. Melnyk, V. Himiorezistentnyy tuberculosis: the state of the problem in Ukraine [Text] / V. Melnyk, IA Novozhilova, V.H.Matusevych // Укр. медичний часопис. – 2013. – № 6. – С. 26–28. // Ukrainian medical J. – 2013. – № 6. – P. 26–28.
5. Мельник, О. П. Перспективи використання імуномодулятора мурамилпептидного ряду у хворих на інфільтративний туберкульоз у поєднанні з хронічним бронхітом [Текст] / О. П. Мельник, О. П. Мельник, М. М. Островський // Буковинський медичний вісник Том – 19, № 4 (76), – 2015. – С. 220–222. Melnyk, O. Prospects for muramilpeptydnoho number immunomodulator in patients with infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis [Text] / O. Melnyk, O. Miller, M. Ostrowski // Bukovynskiy Medical Journal Volume -19, number 4 (76) -2015. - S.220-222.
6. Найчук, В. І. Результати імунологічного дослідження лікування хворих з опіками [Текст] / В. І. Найчук, С. В. Зайков, А. М. Поворозник, Л. І. Москальова // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 47–51. Naichuk VI, Zaikov SV, Povoroznyk AM, Moskalova L.I. Results of the immunological study of the treatment of patients with burns [Text] / V. I. Nichuk, S. V. Zaikov, A. M. Povoroznyk, L. I. Moskalov // Hospital Surgery. - 2007. - No. 2. - С. 47-51.
7. Петренко В. І., Долинська М. Г. Об'єднуємося, щоб покласти край туберкульозу! [Текст] / В. І. Петренко, М. Г. Долинська // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – № 1. – С. 5–6. Petrenko VI, Dolynska MG Unite to end tuberculosis! [Text] / V. I. Petrenko MG // Dolynska tuberculosis, lung disease, HIV infection. - 2016. - № 1. - P. 5-6.
8. Сахелашвілі, М. І. Ефективність застосування актовегіну та імунофану у комплексній терапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз [Текст] , М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Т. М. Балита, Г. Д. Штибель // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 1. – С. 47–52. Sakhelashvili, MI Efficacy and actovegin Immunofan in the treatment of patients with tuberculosis himiorezistentnyy [Text] Sahelashvili MI, IL Platonov, TN Balyta, GD Shtybel // Tuberculosis, lung disease, HIV infection. - 2015. - № 1. - P. 47-52.
9. Таратунов, В. І. Выживаемость больных раком молочной железы при комплексном лечении с использованием природного иммуномодулятора Lactobacillus Delbrueciii [Text] / В. И. Таратунов, В. С. Мусиенко, И. В. Касианов [и др.] // Український хімотерапевтичний журнал. – 2001. – № 2 (10). – С. 51–56. Taratunov, V.I. Survival of patients with breast cancer in a complex treatment using the natural immunomodulator Lactobacillus Delbrueciii [Text] / V.I. Taratunov, V.S. Musienko, I.V.Kasiyanov [and others] // Ukrainian chemotherapeutic magazine. - 2001. - No. 2 (10). - P. 51-56.
10. Фещенко, Ю. І. Особливості сучасної ситуації з туберкульозу в Україні [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, С. В. Зайков [і ін.] // Укр. пульмонологічний журнал. – 2016. – № 1. – С. 5–9.
11. Feschenko, YI features of the current situation of tuberculosis in Ukraine [Text] / YI. Feschenko I. V. Mel-

- nyk, SV Zaikov [and others.] // Ukr. pulmonological J.–2016. – № 1. – S.5-9.
11. Prammananan, T. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant (XDR)-TB isolates [Text] / T. Prammananan [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33. – P. 190–191.
12. Sardar, P. Intensive phase non-compliance anti-tubercular treatment in patient with HIV-TB co-infection: a hospital-based cross-sectional study [Text] / P. Sardar [et al.] // J. Com. Health. – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 471–478.
13. Shin, S. S. Development of extensively drug resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment [Text] / Shin S. S. // Am. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 2 № 8. – P.426–432.
14. Walls, T. The epidemiology of paediatric tuberculosis in Europe [Text] / T. Walls, Delane Shingadia // Current Paediatrics. – 2004. – Vol. 14. – P. 258–262.
15. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report [Text] // WHO report. – Geneva, Switzerland, 2012. – 273 p.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt 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, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD 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, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.

4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.

5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.

6. 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) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referințele bibliografice, care 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.

7. 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.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина „ является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).

2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина „, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.

4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.

5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.

6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:

a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;

b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;

v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;

г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);

д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.

7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.

8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).

9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.

10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).

2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0

3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.

4. It is not permitted the articles published in another journal.

5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.

6. Requirements submissions for posting on the magazine:

a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.

b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.

c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.

d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.

e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.

7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.

8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).

9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.

10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

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

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – Valentina Ciochină, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Mihai Popovici, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Victor Cernat, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Ștefan Gațcan, doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Constantin Iavorschi, doctor habilitat,

profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Grigore Zapuhlîh, doctor habilitat, profesor

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Ion Bahnarel, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – Veaceslav Moșin, profesor universitar,

director

13. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihai Ciocan, profesor universitar, director

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 și a 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 15.12.2017

Format 60x84/8

Coli de tipar 19

Tiraj 120 ex.

Comanda nr. 47

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8