

**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(27)/2010

**CHIȘINĂU**

**2010**

**REDACTOR-ŞEF****Gheorghe Țîbîrnă**, academician**REDACTOR-ŞEF ADJUNCT****Ion Ababii**, academician**SECRETAR RESPONSABIL****Stanislav Groppa**, membru corespondent**COLEGIUL DE REDACȚIE****Gheorghe Ghidirim**, academician**Teodor Furdui**, academician**Gheorghe Paladi**, academician**Eva Gudumac**, academician**Mihail Davîdov**, academician, Moskova, Rusia**Robert Piet van Oort**, profesor, doctor, Groningen, Olanda**Mihai Popovici**, academician**Ion Corcimar**, membru corespondent**Nicolae Opopol**, membru corespondent**Constantin Ețco**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Hotineanu**, doctor habilitat, profesor**Irinel Popescu**, profesor, doctor, București, România**Nicolae Costin**, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România**Viorel Prisacari**, doctor habilitat, profesor**Victor Ghicavâi**, doctor habilitat, profesor**Victor Botnaru**, doctor habilitat, profesor**Anatol Cernâi**, doctor habilitat, profesor**Vladimir Poleakov**, membru corespondent AȘMR, profesor, Moskova, Rusia**Alexandr Paces**, profesor, Moskova, Rusia**Anatol Ciubotaru**, doctor habilitat, conferențiar**Aurel Grosu**, doctor habilitat, profesor**Boris Parii**, doctor habilitat, profesor**Constantin Spânu**, doctor habilitat, profesor**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat, conferențiar**Gheorghe Ciobanu**, doctor habilitat, profesor**Natalia Jubîrca**, cercetător științific stagiar**Redactor:** *Svetlana Korolevski***Copertă:** *Ion Timotin*

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

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

© Secția de Științe Medicale a Academiei de Științe a Moldovei, 2010

## SUMAR

## SUMMARY

Cuvânt de deschidere	9	Opening speech
<b>SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR</b>		<b>PUBLIC HEALTH AND MANAGEMENT</b>
<i>Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă, Ghenadie Damașcan, Marina Gabunea.</i> Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova	11	<i>Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă, Ghenadie Damașcan, Marina Gabunea.</i> Management of oncological services in the Republic of Moldova
<i>Давыдов Михаил Иванович, Туркин Игорь Николаевич, Левицкий Александр Васильевич, Мочальникова Валерия Васильевна.</i> Ранний рак желудка: особенности лимфогенного метастазирования, факторы прогноза, выбор объема лимфодиссекции	16	<i>Mikhail Davydov, Igor Turkin, Alexander Levitsky, Mochalnikova Valery.</i> Early gastric cancer: features of lymphatic metastasis, factors prediction
<i>Vladimir Hotineanu, Alexandru Ferdohleb, Adrian Hotineanu.</i> Managementul chirurgical în structurile benigne ale căilor biliare extrahepatice	23	<i>Vladimir Hotineanu, Alexandru Ferdohleb, Adrian Hotineanu.</i> Surgical management of benign structural extrahepatic biliary tract
<i>Gheorghe Țibîrnă.</i> Managementul asistenței oncologice a bolnavilor cu tumori în regiunea capului și gâtului în Republica Moldova	28	<i>Gheorghe Țibîrnă.</i> Oncology care management of patients with tumors in head and neck region
<i>Vladimir Cazacov.</i> Repere histopatologice în decizia terapeutică a hipersplenismului portal cirogen	43	<i>Vladimir Cazacov.</i> Highlights on histopathological therapeutic decision on cirogen portal hypersplenism
<i>Vladimir Cazacov.</i> Explorarea radioimagică în splenopatia portal hipertensivă cirogenă	47	<i>Vladimir Cazacov.</i> Radioimagic exploration in cirogen portal hypertensive splenopatia
<i>Vasile Jovmir.</i> Perspectivele dezvoltării serviciului oncologic din Republica Moldova în cadrul acordului de asociere a Republicii Moldova la Uniunea Europeană	51	<i>Vasile Jovmir.</i> Future development of oncology services in Moldova in the context European integration.
<b>STUDII ȘI SINTEZE</b>		<b>STUDIES AND SYNTHESSES</b>
<i>Anatolie Cernîi, Lilian Șaptefrați.</i> Angiogeneza și limfangiogeneza tumorală	60	<i>Anatolie Cernîi, Lilian Șaptefrați.</i> Angiogenesis and tumoral limfangiogenesis
<i>Lilian Șaptefrați, Anatolie Cernîi, Vitalie Mazuru.</i> Expresia actinei mușchiului neted-alpha (A SMA) în neoplazia de col uterin	66	<i>Lilian Șaptefrați, Anatolie Cernîi, Vitalie Mazuru.</i> Alpha-smooth muscle actin expression (A SMA) in cervical neoplasia
<i>Vitalie Mazuru, Anatolie Cernîi, Lilian Șaptefrați.</i> Depistarea, cu ajutorul anti KI-67, a vaselor limfatice proliferante în leziunile preneoplazice și neoplazice ale cervixului uterin	70	<i>Vitalie Mazuru, Anatolie Cernîi, Lilian Șaptefrați.</i> Detection with anti Ki-67 of proliferating lymphatic vessels in preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix

- Grigore Bulbuc, Valentina Stratan, Natalia Guzun, Ion Mois.** Elucidarea particularităților locale ale factorilor chimici de risc oncologic pentru cancerul pulmonar în Republica Moldova 74 **Grigore Bulbuc, Valentina Stratan, Natalia Guzun, Ion Mois.** Elucidation of the local peculiarities of chemical risk factors for lung cancer in Moldova
- Veronica Ciobanu, Alexandru Gudima, Dumitru Sofroni, Sergiu Roșca, Nicolae Eșanu, Roman Balan, Lilian Guțu, Irina Tripac** Argumentarea principiilor de tratament al distrofiei vulvare sub aspect de crauroză și leucoplazie 79 **Veronica Ciobanu, Alexandru Gudima, Dumitru Sofroni, Sergiu Roșca, Nicolae Eșanu, Roman Balan, Lilian Guțu, Irina Tripac.** Debating the principles of treatment for vulvar dystrophy and leukoplakia aspect of kraurosis
- Irina Tripac.** Crearea Cancer – registrului familiilor cu risc sporit de cancer ereditar 82 **Irina Tripac.** Creating the increased risk family Cancer Register
- Dumitru Sofroni, Lilian Guțu, Veronica Ciobanu, N. Sameț, Roman Balan, Neonila Casian, Sergiu Ungureanu, C. Cardaniuc, Irina Tripac, Anatolie Cernii, M. Todiraș.** Cancerul endometrial. Particularități clinice, ultrasonografice și histologice 86 **Dumitru Sofroni, Lilian Guțu, Veronica Ciobanu, N. Sameț, Roman Balan, Neonila Casian, Sergiu Ungureanu, C. Cardaniuc, Irina Tripac, Anatolie Cernii, M. Todiraș.** Endometrial cancer clinical, ultrasound and histological features
- Alexandru Gudima, Tudor Rotaru, Galina Lupașcu.** Diagnosticul cancerului ovarian recidivant 89 **Alexandru Gudima, Tudor Rotaru, Galina Lupașcu.** Diagnosis of recurrent ovarian cancer
- Г.С. Игисинова.** Рак шейки матки в Казахстане: медико-географические особенности 101 **G.S. Iginisova.** Cervical cancer in Kazakhstan: health and geographical features
- Н.И. Крутилина, Р.М. Смолякова, А.В. Мойсей, Э.В. Макаревич, О.С. Вшивкова.** Оценка уровня экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости у больных распространенным раком яичников 103 **N.I. Krutilina, R.M. Smolyakova, A.V. Moisei, E.V. Makarevich, O.S. Vshivkova.** Assessing the level of gene expression of multidrug resistance in patients with advanced ovarian cancer
- Gheorghe Țibîrnă, Valentina Darii, Andrei Doruc, Constantin Clim, Adrian Clipca, Cornel Cojocar, Andrei Țibîrnă, Alexandru Marandiuc, Anastasia Stanislav, Serghei Marina, Rodica Mândruța, Alexandru Postolache, I. Țurcan.** Profilaxia complicațiilor post-operatorii după laringectomii în cancerul laringian 105 **Gheorghe Țibîrnă, Valentina Darii, Andrei Doruc, Constantin Clim, Adrian Clipca, Cornel Cojocar, Andrei Țibîrnă, Alexandru Marandiuc, Anastasia Stanislav, Serghei Marina, Rodica Mândruța, Alexandru Postolache, I. Turcan.** Prevention of postoperative complications after laryngectomy in laryngeal cancer
- Valentina Darii.** Probleme de diagnostic și tratament contemporan în cancerul laringian 114 **Valentina Darii.** Contemporary issues in laryngeal cancer diagnosis and treatment
- Andrei Țibîrnă.** Elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament chirurgical al adenomului și cancerului incipient al glandei tiroide 119 **Andrei Țibîrnă.** Develop algorithm for diagnosis and surgical treatment of adenomas and early cancer of the thyroid gland
- Т.П. Казубская, Ф.А. Амоссенко, В.М. Козлова, В.Ж. Бржезовский, В.Г. Поляков, Л.Н. Любченко, Р.Ф. Гарькавцева.** Новые технологии в диагностике и лечении медуллярного рака щитовидной железы 130 **T.P. Kazubskaya, F.A. Amossenکو, V.M. Kozlov, V.J. Brzhezovsky, V. Polyakov, L.N. Lyubchenko, R.F. Garkavtseva.** New technologies in diagnosis and treatment of medullar thyroid cancer

- Rodica Mîndruta Stratan, Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Vadim Pogonet, Harry Reintsema, Robert P van Oort.** Inițierea serviciului de protezare maxilo-facială în Republica Moldova 134 **Rodica Mindruta Stratan, Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Vadim Pogonet, Harry Reintsema, Robert P van Oort.** Initiation of prosthetic service and complex rehabilitation for patients after extensive operations for head and neck tumors, congenital disease and traumatic injuries
- A. Darii.** Formațiuni chistice ale plexurilor coroide 138 **A. Darii.** Formation of choroid plexus cysts
- Д.А. Алиев, Р.Д. Джафаров, Т.А. Наджафов, И.К. Казымов, С.Э. Рахимова, Ф.Ш. Ализаде, Л.А. Меджидова, Р.В. Джавадов, С.С. Гурбанов, Ш.Ш. Османов.** Изучение зависимости рецепторного статуса от степени злокачественности опухоли у больных раком молочной железы 141 **D.A. Aliev, R.D. Dzhafarov, T.A. Nadjafov, I.K. Kazimov, S.E. Rahimov, F.S. Alizadeh, L.A. Majidov, R.V. Javadov, S.S. Gurbanov, S. Ottomans.** Study of the dependence receptor status in patients with breast cancer
- Nadejda Godoroja, Natalia Botnariuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Alexandru Cotruță.** Prognosticul evoluției clinice al cancerului glandei mamare stadiul I 142 **Nadejda Godoroja, Natalia Botnariuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Alexandru Cotruță.** Prognosis of clinical course of stage I breast cancer
- Nadejda Godoroja, Alexandru Cotruță, Grigore Bulbuc.** Particularitățile homeostazei hormonale și ale statutului imun la bolnavele de cancer a glandei mamare în menopauză 148 **Nadejda Godoroja, Alexandru Cotruță, Grigore Bulbuc.** Peculiarities of hormonal homeostasis and immune status of postmenopausal breast cancer patients
- Serghei Ghinda, V. Rudic, Dumitru Sofroni, Ivana Clipca, Tatiana Chiriac, Natalia Rotaru.** Acțiunea preparatului BioR asupra reactivității imunologice la pacientele cu cancer mamar 152 **Serghei Ghinda, V. Rudic, Dumitru Sofroni, Ivana Clipca, Tatiana Chiriac, Natalia Rotaru.** BioR drug's impact on the immune reactivity in patients with breast cancer
- Vitalie Machidon, Vasile Jovmir, Anastasia Stanislav, Elena Scurtu, Valeria Gazibar, Viorica Lungu.** Radioterapia hiperdozată în tratamentul cancerului 155 **Vitalie Machidon, Vasile Jovmir, Anastasia Stanislav, Elena Scurtu, Valeria Gazibar, Viorica Lungu.** Hyperdosed radiotherapy in cancer treatment
- Iurie Bulat.** Terapiile țintite (target) în oncologia contemporană 161 **Iurie Bulat.** Target therapies in modern oncology
- Iurie Chelea, Valentina Gladîș, M. Chiu, Larisa Musteața, V. Munteanu, G. Durbailov, S. Pînzari, S. Gavriliuc, I. Mocanu.** Stările critice în tratamentul hemoblastozelor 165 **Iurie Chelea, Valentina Gladîș, M. Chiu, Larisa Musteața, V. Munteanu, G. Durbailov, S. Pînzari, S. Gavriliuc, I. Mocanu.** Hemoblastosis therapy management
- Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Alexandr Zabunov, Svetlana Sidorova.** Posibilitățile chimioterapiei neoadjuvante și adjuvante în tratamentul complex al cancerului glandei mamare stadiul II-III 169 **Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Alexandr Zabunov, Svetlana Sidorova.** Opportunities of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in treatment of stage II-III breast cancer
- Larisa Musteața, Ion Corcimaru, Maria Robu, Iraida Iacovleva, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiană.** Rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului limfoamelor ne Hodgkiniene 175 **Larisa Musteața, Ion Corcimaru, Maria Robu, Iraida Iacovleva, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiană.** Immediate and remote results of non-Hodgkin's lymphoma treatment

- Vasile Musteața, Ion Corcimar, Victor Cernat* 179 *Vasile Musteata, Ion Corcimar, Victor Cernat*  
Opțiuni moderne în managementul leucemiei  
mieloide cronice în Republica Moldova Updated options in the management of chronic  
myelogenous leukemia in the Republic of  
Moldova
- Ivana Clipca, Iurie Bulat.* Eficacitatea combinațiilor 182 *Ivana Clipca, Iurie Bulat.* The efficacy of cisplatin  
cu cisplatin în tratamentul de linia II al cancerului in combination with second-line treatment of  
mamar metastatic metastatic breast cancer
- Anna Donscaia, Iraida Iacovlev, A. Cernîi, Lorena Mednicov.* Diferite tipuri de cancer gastric: 187 *Anna Donscaia, Iraida Iacovlev, A. Cernîi, Lorena Mednicov.* Different types of gastric  
particularitățile clinico-morfologice cancer: clinical and morphological features
- Lorena Mednicov.* Tipul intestinal de cancer gastric 190 *Lorena Mednicov.* Intestinal type of gastric  
și infecția helicobacter pylori cancer and Helicobacter pylori infection
- С.Н. Гайдукова, О.А. Карнабеда.* Хронические 193 *S.N. Gajdukova, O.A. Karnabeda.* Chronic  
лимфопролиферативные заболевания на фоне lymphoproliferative disease against hepatitis B  
вирусного гепатита В при проведении терапии during therapy with rituximab  
ритуксимабом
- Gurie Coșciug, Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Ana Donscaia, Victor Catrinici, Nicolae Buruiană, Lorena Mednicov, V. Godoroja.* Datele comparative 196 *Gurie Coșciug, Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Ana Donscaia, Victor Catrinici, Nicolae Buruiană, Lorena Mednicov, V. Godoroja.* Comparative data on primary liver cancer and  
în semiologia cancerului hepatic primar și ciroză cirrhosis semiology
- Valentin Martalog, Valeriu Bîlba, Ana Berghi, Vladimir Railean, Sergiu Pădure.* Algoritmul 199 *Valentin Martalog, Valeriu Bîlba, Ana Berghi, Vladimir Railean, Sergiu Pădure.* Diagnosis  
diagnosticului sindromului de venă cavă superioară algorithm of superior vena cava syndrome caused  
cauzat de tumorile mediastinului by mediastinal tumors
- Nicolae Ghidirim, Gurie Coșciug, Lilian Antoci, Lidia Codrean, Ana Donscaia, Vitalie Godoroja, Marina Gabunia, Victor Catrinici, Lorena Mednicov, N. Buruian, N. Corobcean* Rezultatele 204 *Nicolae Ghidirim, Gurie Coșciug, Lilian Antoci, Lidia Codrean, Ana Donscaia, Vitalie Godoroja, Marina Gabunia, Victor Catrinici, Lorena Mednicov, N. Buruian, N. Corobcean.* The  
imediate și la distanță ale bolnavilor operați radical immediate and distant results of radically operated  
de cancer gastric cu pilorostenoză patients with gastric cancer with pylorostenosis
- Н.А. Артемова.* Рак легкого – одна из основных 208 *N.A. Artemova.* Lung cancer – one of the major  
онкологических проблем в Республике Беларусь cancer problems in Belarus
- Evgeny N. Imyanitov, Evgeniya V. Belogubova, Ekatherina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Maria B. Karpova, Julia M. Ulibina, Vladimir A. Shutkin, Sergiu I. Brenister, Katrin Popowski, Igor Mosyagin, Ingolf Cascorbi, Ari I. Hirvone.* Lipsa de 210 *Evgeny N Imyanitov, Evgeniya V. Belogubova, Ekatherina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Maria B. Karpova, Julia M Ulibina, Vladimir A. Shutkin, Sergiu I. Brenister, Katrin Popowski, Igor Mosyagin, Ingolf Cascorbi, Ari I. Hirvone.* Lack of evidence for lung cancer predisposing  
probe pentru rolul de predispozant al polimorfismului role of NAT2 gene polymorphism  
genei NAT2 și cancerul pulmonar

- Evgeny N. Imyanitov, Yulia M. Ulybina, Ekatherina Sh. Kuligina, Nathalia V. Mitiushkina, Maxim E. Rozanov, Alexandr O. Ivantsov, Daria N. Ponomariova, Alexandr V. Togo, Evgeny V. Levchenko, Vladimir A. Shutkin, Sergiu I. Brenister, Peter Devilee, Boris Zhivotovsky, Ari Hirvonen.* Variațiile polimorfice în genele apoptotice și riscul de cancer pulmonar 216 *Evgeny N. Imyanitov, Yulia M. Ulybina, Ekatherina Sh. Kuligina, Nathalia V. Mitiushkina, Maxim E. Rozanov, Alexandr O. Ivantsov, Daria N. Ponomariova, Alexandr V. Togo, Evgeny V. Levchenko, Vladimir A. Shutkin, Sergiu I. Brenister, Peter Devilee, Boris Zhivotovsky, Ari Hirvonen.* Polymorphic variations in apoptotic genes and risk of lung cancer
- Diana Harștea, Iraida Iacovlev, Anatolie Cernîi.* Particularități clinico-morfologice și imunohistochimice ale sarcomului Kaposi 226 *Diana Harștea, Iraida Iacovlev, Anatolie Cernîi.* Clinico-morphological and immunohistochemical features of Kaposi's sarcoma
- V. Cojocaru, I. Mereuță, S. Cîrlig, Dorina Cojocaru, Lilia Russu.* Analgezia epidurală postoperatorie prelungită potențiată cu Raviten la pacienții supuși intervenției chirurgicale pe motiv de cancer al vezicii urinare 229 *V. Cojocaru, I. Mereuță, S. Cîrlig, Dorina Cojocaru, Lilia Russu.* Prolonged postoperative epidural analgesia with Raviten for incapacitated patients undergoing bladder cancer surgery
- Nicodim Belev, Irina Tripac, Rodica Mîndruța-Stratan, Silvia Halipli, Marcel Ciobanu, Porfirii Rusu, Lidia Gîrleanu, Serghei Ștepa, Lilia Gheorghîța, Diana Garit-Brega, Tatiana Kazubskaia, Elena Korchagina, Raisa Garkavtseva.* Programul screening-ului și monitoring-ului familiilor canceroase în Republica Moldova. Comunicarea I. Cercetarea rudelor asimptomatice 232 *Nicodim Belev, Irina Tripac, Rodica Mîndruța-Stratan, Silvia Halipli, Marcel Ciobanu, Porfirii Rusu, Lidia Gîrleanu, Serghei Ștepa, Lilia Gheorghîța, Diana Garit-Brega, Tatiana Kazubskaia, Elena Korchagina, Raisa Garkavtseva.* Screening and monitoring program for cancer families in Moldova. . Communication I. Research asymptomatic relatives
- Nicodim Belev, Irina Tripac, Rodica Mîndruța-Stratan, Silvia Halipli, Marcel Ciobanu, Profirii Rusu, Lidia Gîrleanu, Serghei Ștepa, Lilia Gheorghîța, Diana Garit-Brega, Tatiana Kazubskaia, Elena Korchagina, Raisa Garkavtseva.* Programul screening-ului și monitoring-ului familiilor canceroase în Republica Moldova. Comunicarea II. Algoritmul screening-ului în familiile canceroase agravate 238 *Nicodim Belev, Irina Tripac, Rodica Mîndruța-Stratan, Silvia Halipli, Marcel Ciobanu, Profirii Rusu, Lidia Gîrleanu, Serghei Ștepa, Lilia Gheorghîța, Diana Garit-Brega, Tatiana Kazubskaia, Elena Korchagina, Raisa Garkavtseva.* Screening and monitoring program for cancer families in Moldova. Communication II. Research asymptomatic relatives. The screening algorithm for families with complicated forms of cancers
- Serghei Ștepa, Porfirii Rusu, Marcel Ciobanu, Nicolae Pînzari, Nicodim Belev, Grigore Clecicov, Lidia Gîrleanu, Vitalie Laur, Octavian Patrașcu, V. Cotorobai.* Aspecte epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova 243 *Serghei Ștepa, Porfirii Rusu, Marcel Ciobanu, Nicolae Pînzari, Nicodim Belev, Grigore Clecicov, Lidia Gîrleanu, Vitalie Laur, Octavian Patrașcu, V. Cotorobai.* Epidemiological aspects of colorectal cancer in the Republic of Moldova
- Corneliu Iurcu.* Actualitatea și necesitatea screening-ului în cancerul de prostată 247 *Corneliu Iurcu.* The necessity of screening in prostate cancer
- Andrei Tripac.* Metodele de profilaxie a recidivării cancerului superficial (neinvaziv) al vezicii urinare 250 *Andrei Tripac.* Prevention methods for superficial (noninvasive) bladder cancer recurrence

- Boris Duda, Nicolae Ghidirim, Andrei Tripac, Constantin Popescu, Victor Catrinici, Ion Vladanov.** Nefrostomia percutană ecoghidată în obstrucția ureterelor provocată de tumorile avansate locoregionale ale bazinului mic **257** **Boris Duda, Nicolae Ghidirim, Andrei Tripac, Constantin Popescu, Victor Catrinici, Ion Vladanov.** Guided percutaneous nephrostomy in ureteral obstruction caused by advanced locoregional of pelvic tumors
- Ghenadie Gorincioi, Nicolae Ghidirim, Anatol Mustea.** Prostatectomia radicală-tratamentul de elecție în cancerul de prostată localizat **260** **Ghenadie Gorincioi, Nicolae Ghidirim, Anatol Mustea.** Radical prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer
- Victor Cernat, Victoria Monul, Valeriu Bîlba** Îngrijirea paliativă a pacienților oncologici incurabili: rolul medicului de familie **262** **Victor Cernat, Victoria Monul, Valeriu Bîlba** Palliative care to terminally ill oncology patient-the role in the family doctor
- Victor Harbuz, Ghenadie Damașcan.** Managementul tratamentului cancerului colorectal (CCR) în municipiul Chișinău **264** **Victor Harbuz, Ghenadie Damașcan.** Management of colorectal cancer therapy in Chisinau
- Natalia Coșciug, Victor Cernat, Vadim Pogoneț, Liliana Corj.** Calitatea vieții în medicina paliativă **270** **Natalia Coșciug, Victor Cernat, Vadim Pogoneț, Liliana Corj.** Life quality in palliative medicine
- Victoria Monul.** Durerea cronică în cancer – evaluare și tratament **272** **Victoria Monul.** Chronic pain in cancer-assessment and treatment
- Diana Cebotari.** Aspecte multidisciplinare ale reabilitării bolnavilor cu cancer al pielii **278** **Diana Cebotari.** Multidisciplinary aspects of rehabilitation of patients with skin cancer
- Лариса Котонец, Анжела Арыку, Людмила Дамир, С. Кириах.** Лучевая терапия как комбинированный метод лечения у больных с глиальными опухолями головного мозга **282** **Larisa Kotonets, Angela Aryk, Ludmila Damir, S. Cyriacus.** Radiation therapy as a combined method of treatment in patients with glial brain tumors
- Vasile Bairac, Vasile Anestiade, Ludmila Chistruga, V. Fedaș, E. Galetescu.** Imagistica oncologică. Considerațiuni generale **285** **Vasile Bairac, Vasile Anestiade, Ludmila Chistruga, V. Fedaș, E. Galetescu.** Oncological imaging. General considerations

#### MATERIAL DIDACTIC

- Iurie Chelea.** Enteropatiile cauzate de tratamentul chimioterapeutic al leucemiilor acute **292** **Iurie Chelea.** Enteropathy caused by chemotherapy of acute leukemia

#### IN MEMORIAM

- Constantin Țibîrnă (01.01.1929 – 07.10.2010)** **298** **Constantin Țibîrnă (01.01.1929 – 07.10.2010)**

#### LECTURES

#### IN MEMORIAM



## ***CUVÂNT DE DESCHIDERE***



### ***Onorați colaboratori ai Institutului Oncologic, mult stimate domnule director,***

Academia de Științe, în numele comunității științifice, are onoarea de a Vă adresa cele mai sincere felicitări și urări de bine cu ocazia frumosului jubileu de 50 de ani ai Institutului Oncologic, a cărui activitate este axată pe una dintre cele mai dificile probleme ale medicinei contemporane – problema cancerului.

Grație responsabilității și profesionalismului înalt al fiecăruia dintre membrii colectivului, pe parcursul a 50 de ani, Institutul a contribuit esențial la completarea tezaurului științei medicale și ocrotirii sănătății, devenind una dintre cele mai prestigioase instituții din republică. Despre succesele ponderabile ale Institutului mărturisesc miile de pacienți, care au supraviețuit numai datorită eforturilor Dumneavoastră și dăruirii de sine; noile metode de profilaxie, diagnosticare și tratament, implementate pe larg în practica medicală, multiplele monografii, ghiduri și recomandări metodice, apreciate înalt și peste hotarele țării, tehnologiile de combatere și tratament al maladiilor de cancer, care au fost menționate cu cea mai înaltă distincție – Premiul de Stat în domeniul științei. Aceste succese au fost posibile, în primul rând, grație multiplelor investigații efectuate de asemenea personalități ca acad. Gh. Țîbîrnă, m.c. I. Corcimaru, doctorii habilitați A. Ciornîi, Gr. Coșciug, D. Sofroni, V. Cernaț, I. Iacovlev, V. Eftodi, V. Jovmir, P. Rusu, Iu. Bulat, A. Godoroja și alții, care au demonstrat rolul primordial al științei în soluționarea problemelor medicinei practice. Activitatea Dumneavoastră nobilă și plină de abnegație s-a soldat cu educarea unei generații de savanți și medici practicieni cu un înalt potențial creator.

Considerăm necesar să menționăm și rolul deosebit al fondatorilor Institutului Oncologic – al cunoscutului organizator al sistemului de ocrotire a sănătății, regretatul G.B. Honelidze, și al academicianului Gheorghe Țîbîrnă, în organizarea serviciului oncologic în Republica Moldova – și cel al cercetărilor științifice în domeniu.

Suntem convinși că veți rămâne și în continuare demni de misiunea Dumneavoastră de militanți activi pentru ocrotirea și restabilirea sănătății populației, misiune nobilă care Vă solicită multe sacrificii și devotament.

Mult stimați colegi,

Cu ocazia acestui jubileu semnificativ Vă exprimăm sentimente de înaltă apreciere și prețuire din partea comunității științifice pentru aportul Dumneavoastră considerabil la progresul științei și ocrotirii sănătății. Vă dorim din suflet sănătate, forță de muncă creatoare și noi realizări de performanță întru binele poporului.

***Gheorghe DUCĂ,***  
*Președinte al Academiei  
de Științe a Moldovei, academician*

***Teodor FURDUI,***  
*Prim-vicepreședinte al Academiei  
de Științe a Moldovei, academician*



# SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MANAGEMENT SANITAR

## MANAGEMENTUL SERVICIULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

<sup>1</sup>Victor Cernat, <sup>1</sup>Gheorghe Țibîrnă, <sup>2</sup>Ghenadie Damașcan, <sup>1</sup>Marina Gabunia

<sup>1</sup> IMSP Institutul Oncologic, <sup>2</sup> Compania Națională de Asigurări în Medicină

În Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Pentru a efectua o analiză mai amplă, am studiat indicii morbidității și ai mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova, în perioada anilor 1990-2009 (tabelul 1 și diagrama 1).

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

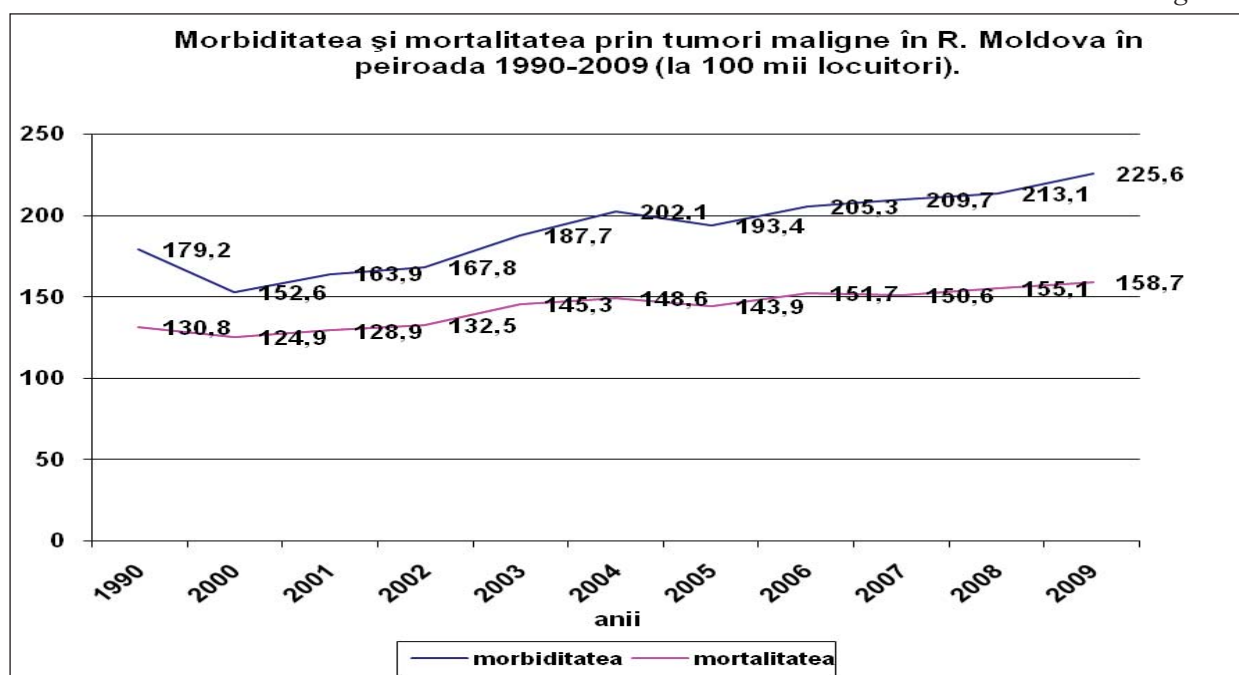
1. Organizarea și perfecționarea serviciului oncologic.
2. Profilaxia primară a cancerului.
3. Profilaxia secundară a cancerului.

Morbiditatea și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada 1990-2009

Tabelul 1

Anii	Morbiditatea		Mortalitatea	
	c.a.	%000	c.a.	%000
1990	7819	179,2	5625	130,8
2000	5553	152,6	4546	124,9
2001	5952	163,9	4679	128,9
2002	6080	167,8	4801	132,5
2003	6379	187,7	4938	145,3
2004	6851	202,1	5037	148,6
2005	6952	193,4	5172	143,9
2006	7361	205,3	5438	151,7
2007	7501	209,7	5387	150,6
2008	7607	213,1	5539	155,1
2009	8043	225,6	5658	158,7

Diagrama 1



Astfel, în anul 1990 morbiditatea a constituit 179,2 ‰, mortalitatea 130,8‰. În 2000 acești indici au fost de 152,6‰ și, respectiv, 124,9‰. Din anul 1998, o dată cu implementarea în practică a Programului național de combatere a cancerului, s-a observat o ameliorare ușoară a situației, indicii morbidității stabilindu-se la cifre medii de 160,7‰ (morbiditatea) și 129,6‰ (mortalitatea).

Morbiditatea prin tumori maligne în Republica Moldova în funcție de sex a constituit în 1990 – 188,2‰ bărbați și 155,3‰ femei, ajungând în 2009 la 233,5‰ bărbați și 218,0‰ femei.

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

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

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

Tabelul 2

**Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova în anii 1990-2009 (bărbați, femei)**

Anii	Bărbați		Femei	
	c.a.	%000	c.a.	%000
1990	3977	188,2	3842	155,3
2000	3328	162,2	3458	155,0
2005	3367	195,8	3585	191,7
2006	3543	205,9	3818	205,3
2007	3681	214,3	3820	206,0
2008	3752	218,8	3860	208,4
2009	4005	233,5	4038	218,0

Referitor la morbiditatea prin tumori maligne în rândurile populației rurale și celei urbane, menționăm următoarele: dacă în 1990 indicele morbidității la populația urbană a fost de 200,0‰, în 2009, acest indice a crescut până la 237,9‰, pe când morbiditatea în rândurile populației rurale a crescut de la 170,7‰, în 1990, până la 220,7‰, în 2009. Această situație se explică, probabil, prin faptul că în acești ani medicina rurală se află în proces de reformă.

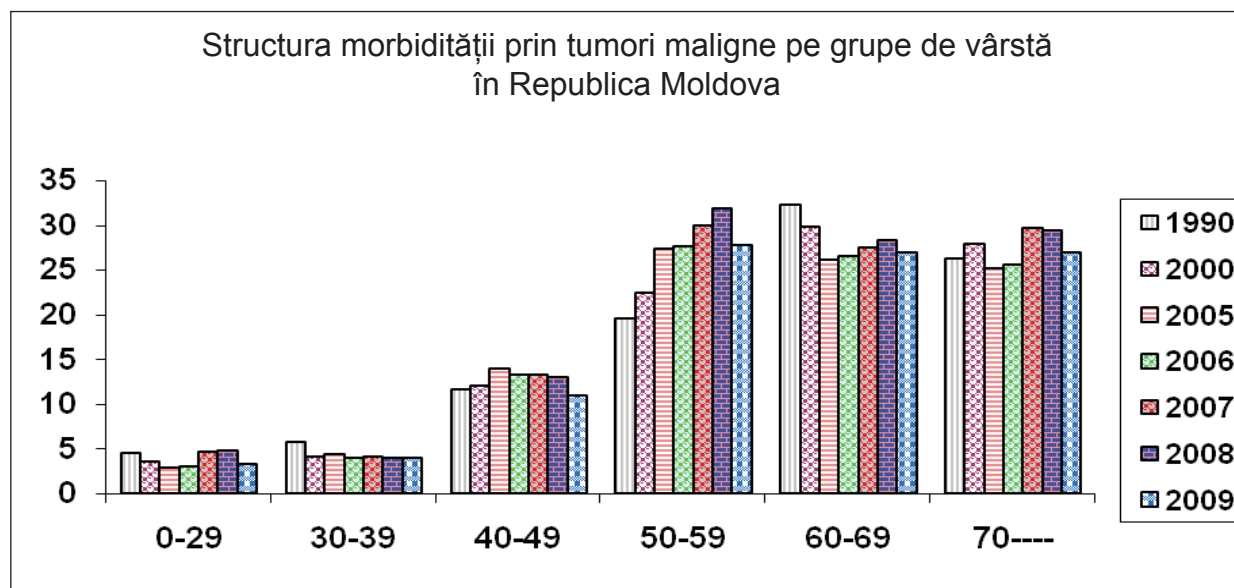
Tabelul 3

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

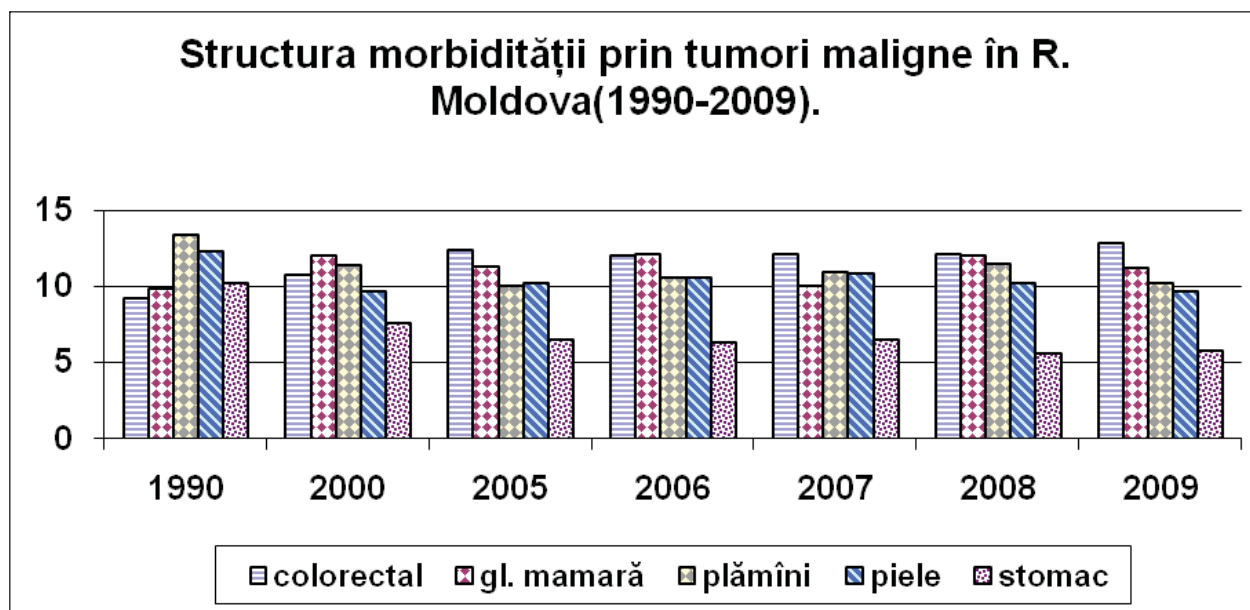
Anii	Urban	Rural
	%000	%000
1990	200	170,7
2000	121	190,3
2005	205	193,4
2006	211,7	205,3
2007	223,3	209,3
2008	222,4	209,8
2009	237,9	220,7

Morbiditatea prin tumori maligne în raioane a fost, în anul 2009 – 209,8‰, în medie pe republică, de 213,2‰. Cea mai înaltă incidență a fost înregistrată în r-nul Florești – 253,3‰, r-nul Edineț 260,0‰, r-nul Dondușeni – 277,6‰.

Analiza structurii morbidității prin tumori maligne în funcție de vârstă a arătat că schimbări esențiale de la momentul inițierii Programului național de combatere a cancerului nu au avut loc. Vârsta cea mai afectată s-a dovedit a fi 20-29 de ani și 60-69 de ani. Pe lângă aceasta, s-a mai observat o creștere considerabilă a indicilor morbidității la persoanele cu vârsta de 20-29 de ani, de la 19,5‰, în anul 1990, la 27,8‰, în 2009 (diagrama 2).



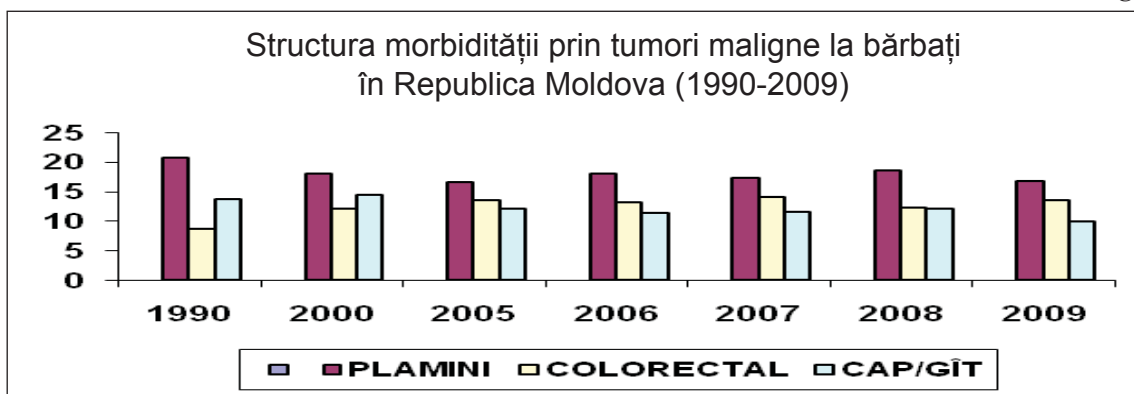
Analiza dinamicii morbidității din punct de vedere structural a demonstrat următoarele: aplicarea Programului național de combatere a cancerului nu a influențat structura morbidității. Ca și în anii precedenți, cea mai înaltă morbiditate o are cancerul mamar – 38,6‰, în 1998, și 48,9‰, în 2004, pe locul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



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

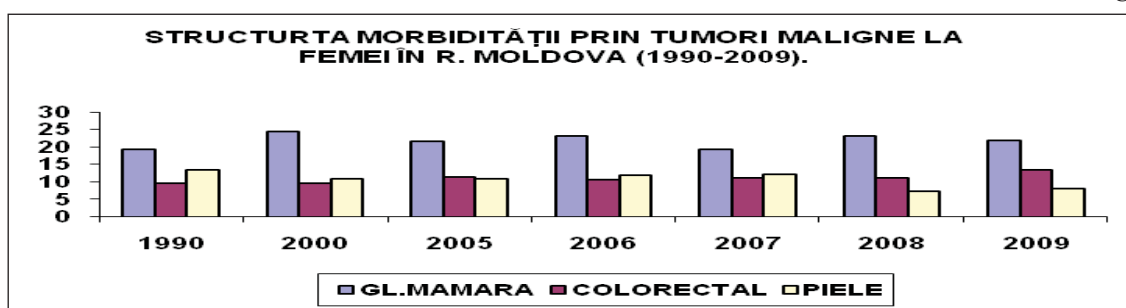
Structura morbidității la bărbați, pe parcursul anilor de la aplicarea Programului național de combatere a cancerului, și-a păstrat tabloul. Astfel, cancerul pulmonar a rămas pe primul loc, constituind 20,6‰, în 1990, și 16,8‰, în 2009, pe locul II se plasează cancerul colorectal (8,6‰ și, respectiv, 13,5‰), pe locul III, cancerul regiunii cap/gât (13,7‰ și 9,9‰) (diagrama 4).

Diagrama 4



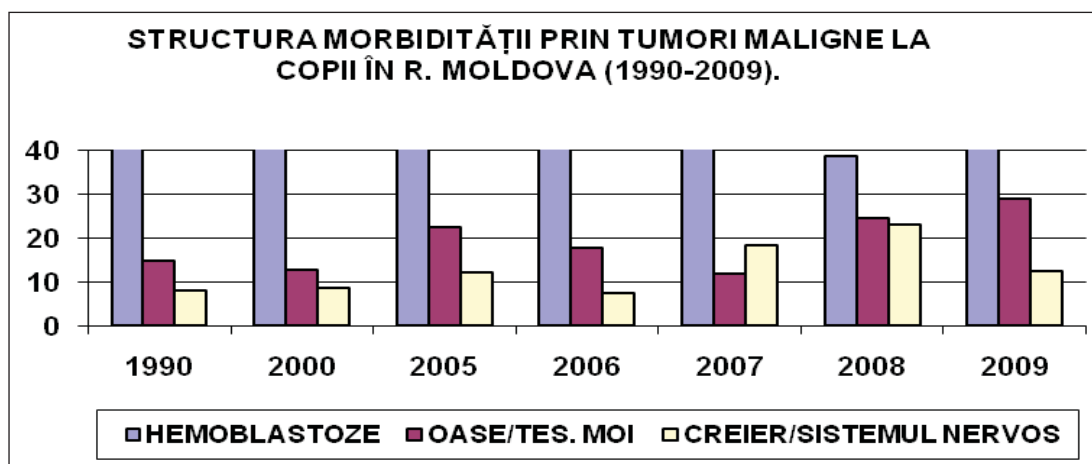
La femei, incidența morbidității pe localizări s-a repartizat astfel (diagrama 5):  
 Cancerul glandei mamare – 19,5‰, în 1990, și 22,0‰, în 2009 – I;  
 Cancerul colorectal – 9,8‰, în 1990, și 13,5‰, în 2009 – II;  
 Cancerul pielii 13,5‰ și, respectiv, 8,2‰ – III.

Diagrama 5

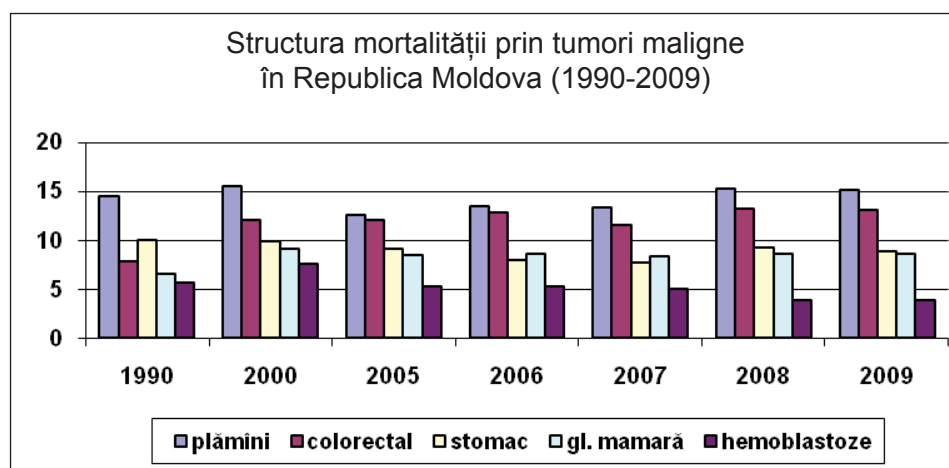


La copii, structura morbidității a rămas aceeași, pe primul loc plasându-se hemoblastozele cu incidența de 50,5‰, în 1990, și 45,2‰, în 2009, pe locul II, tumorile țesutului osos (14,8‰ și, respectiv, 28,8‰), pe locul III, tumorile creierului (7,9‰, în 1990, și 12,3‰ în 2009) (diagrama 6).

Diagrama 6

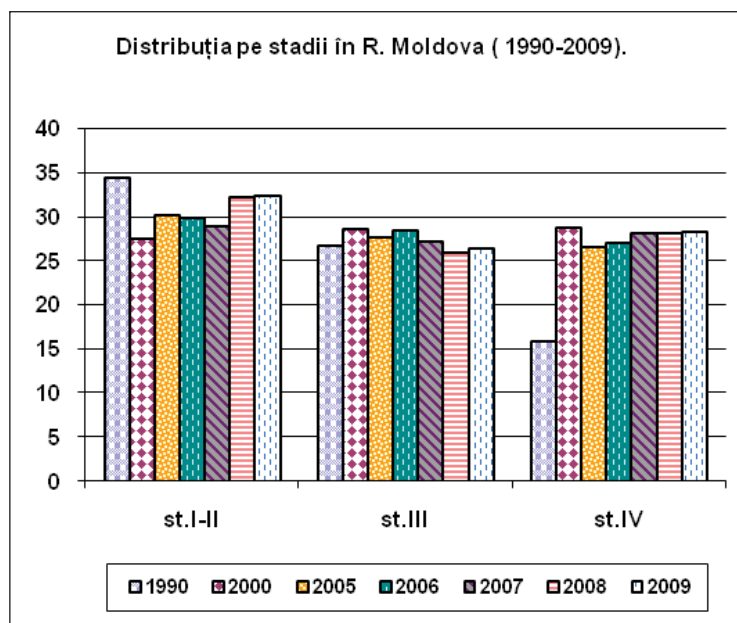


Analizând structura mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova, în perioada aplicării Programului național de combatere a cancerului, se observă aceeași structură calitativă, variind doar valorile numerice ale indicilor morbidității. Astfel, pe primul loc se plasează mortalitatea prin cancer pulmonar, fiind de 14,5%, în 1990, și de 15,1%, în 2004, pe locul II – cancerul colorectal (7,8%, în 1990, și 13,1%, în 2004), cancerul gastric a rămas pe locul III, indicii mortalității fiind aproape constanți, de la 10,0% la 8,9%, pe locul IV, după mortalitate se plasează cancerul glandei mamare (6,5% - 8,6%), pe locul V, hemoblastozele (5,6% – 1990 și 3,9% – 2004) (diagrama 7).



În ceea ce privește distribuția pe stadii a tumorilor maligne depistate, nu s-au observat schimbări spectaculoase în anii de activitate în cadrul Programului, totuși s-a înregistrat o creștere ușoară a diagnosticului în stadiile I-II și III. Diagnosticul la stadiul IV a rămas neschimbat (28,7%, în 2000, și 28,2%, în 2009) (diagrama 8).

Diagrama 8



#### Referințe bibliografice

1. Gh.A. Țibîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Chișinău: Universul; 2003, p. 828.
2. А.И. Пачес, *Опухоли головы и шеи*, М., 1955.
3. Е.С. Огольцова, *Опухоли верхних дыхательных путей*, М., 1997.
4. М.А. Муреșану, *Chirurgia oncologică*, Cluj-Napoca: Editura medicală universitară „Iulia Heteșanu”, 2001.
5. Miron Lucia, *Oncologia clinica*, Bacău-Iași: Egal, 2001.
6. А.Н. Коновалов, *Хирургия опухолей основания черепа*, М., 2004, стр. 211-221.
7. Kingston J., *Thyroid cancer after neck irradiation during childhood*, Lancet, 2005, Jun 28; 365(9476): 1986/7.
8. Г.А. Цыбырнэ, А.С. Дорук, *Криотерапия местно - распространенных опухолей головы и шеи*, в книге *Лечение местно - распространенных опухолей головы и шеи*, Кишинэу: Штиинца, 1987, стр.216-242.
9. Т.Д. Таболиновская, *Методика и техника криогенного лечения рака нижней губы*, в книге *Опухоли головы и шеи*, Выпуск IV, М., 1980, стр. 85-87.
10. Г.А. Цыбырнэ, *Клиническая онкология*, Кишинэу: Универсул, 2005, 832 стр.

#### Rezumat

În Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Astfel, în anul 1980, morbiditatea prin tumori maligne constituia 149,0 cazuri noi înregistrate la 100 000 populație, pe

când în anul 2004, acest indice a atins cifra de 202,1 cazuri la 100 000 populație. Incidența mortalității în anul 1980 constituia 95,0 cazuri la 100 000 populație, iar în anul 2004 – 148,6 cazuri la 100 000 populație.

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

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

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

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

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

### Summary

In the Republic of Moldova as in most European states the incidence of cancer has a moderate increase. Thus, in 1980 the morbidity by malign tumors was 149.0 new cases registered per 100 000 of people, while in 2004 that index reached the number of 202.1 new cases per 100 000 of people. The mortality index in 1980 was 95.0 cases per 100 000 of people, but in 2004 – 148.6 cases per 100 000 of people.

The National Program Against Cancer was founded in 1999, the main tasks of which are the primary and secondary prophylaxis of cancer.

The analysis of morbidity structure malign tumors among men, shows an absolute prevalence of lung cancer (19.5%), followed by stomach cancer, skin, oral cavity mucous, hemoblastosis. In women the most frequent malign tumor is breast cancer (23.8%), followed by skin cancer, uterine cervix, hemoblastosis and gastric cancer. Among children first position is held by hemoblastosis (44.5%), followed by the tumors of soft and bones tissue, brain tumors.

The analysis of mortality due to malign shows that lung cancer (13.6%) is the most frequent, followed by gastric cancer, breast cancer, rectum cancer and hemoblastosis. The stage analysis of diagnosis of malign tumors shows a high level of tracing out in stage III and IV (26.6% and 27.8% respective) in comparison with the low level of tracing out in stage I and II (20.3%).

The analysis of prevalence and survival during 5 years of patients with cancer showed, that the index is in a little increase as the result of the National Program Against Cancer application in some regions like: the prevalence in breast cancer increased from (313.8% in 1999 to 392.7% in 2004, in hemoblastosis from 61.4% to 76.1% cancer of colon from 38% to 47.2%, cancer of thyroid gland from 21% to 33.9%).

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

## РАННИЙ РАК ЖЕЛУДКА: ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА, ВЫБОР ОБЪЕМА ЛИМФОДИССЕКЦИИ

<sup>1</sup>Давыдов Михаил Иванович (академик РАН и РАМН, д.м.н., профессор, директор ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН), <sup>1</sup>Туркин Игорь Николаевич (к.м.н., ведущий научный сотрудник),

<sup>2</sup>Левицкий Александр Васильевич (к.м.н., хирург-онколог), <sup>3</sup>Мочальникова Валерия Васильевна, (врач - патологоанатом)

<sup>1</sup> Хирургическое торакальное отделение торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва <sup>2</sup> Отделение торако-абдоминальной онкохирургии ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, <sup>3</sup> Патологоанатомическое отделение НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Введение.** В отличие от местно-распространенного рака желудка, лечение больных ранним раком весьма эффективно: 5-летняя выживаемость достигает 80-90%, рецидивы встречаются с частотой



1-14% [1-6]. Различия во взглядах на рациональный объем оперативного вмешательства при раннем раке желудка обуславливают актуальность изучаемой проблемы.

Появление новых эндоскопических технологий позволило внедрить в клиническую практику, наряду с традиционными операциями при раннем раке желудка, малоинвазивные вмешательства: эндоскопическую резекцию слизистой оболочки и эндоскопическую резекцию с диссекцией подслизистого слоя. Достоинством эндоскопических операций является минимизация операционной травмы, однако они эти вмешательства требуют строгого отбора больных, опухоль у которых обладает минимальным риском лимфогенного метастазирования и, как правило, не выходит за пределы слизистого слоя [7-9].

Японскими учеными, на основании крупных ретроспективных исследований, были сформулированы показания к эндоскопическим операциям, однако анализ литературы свидетельствует, что даже при их соблюдении высокой остается частота местных рецидивов после казалось бы R0 выполненных эндоскопических резекций. Например, по данным многоцентрового исследования, проведенного в Японии [10], частота нерадикальных эндоскопических вмешательств составила 19,5%. В исследовании, проведенном в Корее, эндоскопическая резекция слизистой оказалась радикально выполненной лишь у 60% пациентов, эндоскопическая резекция с диссекцией подслизистого слоя у 79,9% [11]. Частота местных рецидивов в исследовании авторов составила 18% после эндоскопической резекции слизистой и 3,7% после резекции с диссекцией подслизистого слоя. Т. Gotoda [12], на основании результатов исследований 85 японских клиник по эндоскопическому лечению раннего рака желудка, приводит частоту рецидивов после ЭРС до 35%, что явно превышает частоту микроскопически резидуальной опухоли после стандартных резекций при раннем раке – не более 2% [13-14], и частоту интралюминарных рецидивов – не более 3% [6, 15].

В хирургии раннего рака желудка, одним из наиболее актуальных вопросов является рациональный объем вмешательства на путях лимфооттока. Учитывая редкость метастазирования раннего рака желудка в лимфоколлекторы второго этапа (N2), практически идентичные показатели после D1 и после D2 лимфодиссекции, представленные в целом ряде работ [15-18] сформировалась точка зрения, что D1 лимфодиссекция достаточна с позиций онкологического радикализма при раннем раке желудка. Однако, результаты исследований других авторов демонстрируют преимущества D2 лимфодиссекции при наличии лимфогенных метастазов [5, 19-20]. На сегодняшний день, большинство авторов являются сторонниками избирательного подхода к выбору объема лимфодиссекции: при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования, главным из которых является инвазия в подслизистый слой предпочтение отдается лимфодиссекции D2, при низком риске лимфогенного метастазирования (инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки) достаточной является лимфодиссекция D1 [1-2, 17, 21-24].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные хирургическому лечению больных ранним раком желудка, большинство из них базируется на изучении стандартно принятых в онкологии 5-летних результатов. Между тем пятилетние результаты не могут рассматриваться при раннем раке желудка как аргумент эффективности лечения. Во-первых, более 50% больных ранним раком желудка переживают 5 летний срок и без лечения [25-26], во-вторых, от 30 до 60% рецидивов раннего рака желудка возникают в сроки более 5 лет после хирургического вмешательства [27].

**Цель исследования.** Целью нашего исследования явилось оптимизация объема хирургического вмешательства при раннем раке желудка.

**Материалы и методы.** Работа основана на ретроспективном (338) и проспективном (56) анализе 394 больных, оперированных по поводу раннего рака желудка в НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, в период с 1990 по 2006 гг. Среди 394 больных было 210 (53,3%) мужчин и 184 (46,7%) женщин, в возрасте от 24 до 84 лет. Средний возраст пациентов составил 57,4±11,3 лет.

Наиболее часто опухоль локализовалась в нижней трети желудка – 47,7% (188 больных). У 152 больных (38,6%) отмечалось поражение средней трети желудка, у 50 (12,7%) – верхней трети. У 4 больных (1,0%) опухоль занимала более одного отдела желудка и была представлена мультицентричным раком. Всего мультицентричный рак был выявлен у 23 больных (5,8%).

Макроскопические типы раннего рака (Тип 0) нами оценивались согласно классификации Японского общества гастроинтестинальной эндоскопии 1962 г. Удельный вес типа 0 II в исследовании оказался наибольшим – 42,6% (168 наблюдений). Ранний рак возвышающегося, 0 I типа, выявлен у 66 больных (16,8%), изъязвленного, 0 III типа – у 118 (29,9%) пациентов. У 42 пациентов (10,7%) макроскопический тип опухоли не уточнен.

Морфологическая характеристика опухоли включала следующие параметры: глубина инвазии (M, SM), размер, степень дифференцировки, тип по Lauren, лимфатическая инвазия, венозная инвазия. Ранний рак с инвазией слизистого и подслизистого слоя встречался примерно с одинаковой частотой – 49,7% (196 пациентов) и 50,3% (198 пациентов) соответственно. Средний размер опухоли составил  $2,7 \pm 1,5$  см. Аденокарцинома высокой степени дифференцировки выявлена у 100 больных (25,4%), умеренной – у 62 (15,7%), низкой – у 232 (58,9%). Распределение больных по классификации Lauren (1965) выявило преобладание опухолей кишечного типа – 192 больных (48,7%). Диффузный тип отмечен у 138 пациентов (35%), смешанный – у 43 (10,9%). У 21 пациента (5,3%) морфологический тип по Lauren не уточнен.

Частота лимфатической инвазии и венозной инвазии (при анализе в группе из 314 наблюдений) составила 22,9% и 10,8% соответственно.

Всем больным было проведено только хирургическое лечение. Субтотальная дистальная резекция желудка выполнена 188 пациентам (47,7%), гастрэктомия – 184 (46,7%), субтотальная проксимальная резекция – 19 (4,8%). Двум пациентам (0,5%) выполнена клиновидная резекция желудка при раке средней трети с локализацией опухоли в области большой кривизны, и одному (0,3%) – экстирпация оставшейся части желудка (в анамнезе дистальная резекция желудка по поводу язвы двенадцатиперстной кишки).

Хирургические вмешательства с лимфодиссекцией D1 выполнены 230 (58,4%) пациентам, с лимфодиссекцией D2 – 162 (41,1%) больным. У двух больных, оперированных в объеме клиновидной резекции, лимфодиссекция не выполнялась – (D0-0,5%). Степень радикальности операции, согласно критериям UICC, соответствовала R0 в 388 (98,5%) наблюдениях, R1 – в 6 (1,5%).

Статистическая обработка данных произведена с использованием разработанной базы данных в программе Microsoft Access 2000 и программы Statistica 6. Достоверность различий определялась по критерию  $\chi^2$ , точному критерию Фишера и t-критерию Стьюдента. Критерий «выживаемость» оценивался по методу моментов Kaplan-Meier. Для сравнения кривых кумулятивной выживаемости использовался log-rank test. Многофакторный анализ проведен по методике кластерного регрессионного анализа.

## **Результаты:**

### ***Частота лимфогенного метастазирования***

Анализ особенностей лимфогенного метастазирования раннего рака выявил следующие закономерности. Общая частота лимфогенного метастазирования составила 12,2% (48 из 394 пациентов). Преимущественно поражение ограничивалось лимфоузлами I этапа метастазирования согласно классификации JGCA 1998, выявленное у 44 из 48 больных (91,7%). У оставшихся 4 пациентов помимо N1 наблюдались метастазы в лимфоузлах уровня N2 (8,3%): по ходу левой желудочной артерии и чревного ствола. Число пораженных лимфоузлов варьировало от 1 (23 пациента) до 8 (1 пациент) и в среднем составило  $2,2 \pm 1,6$  на одного больного.

Было изучено влияние на частоту лимфогенного метастазирования следующих 9 морфологических факторов: глубины инвазии, локализации опухоли, мультицентричности, размеров, макроскопических типов, гистологического варианта опухоли и степени дифференцировки, типа по классификации Lauren, лимфатической инвазии, венозной инвазии. Из них, значимое влияние на частоту метастазирования оказали 7, распределенные посредством многофакторного анализа по степени информативности в таблице 1.

Риск метастазирования оказался ничтожным при размерах опухоли менее 1,0 см - 0 из 65, а также при высокодифференцированном внутрислизистом раке - 0 из 64. Низкая частота метастазирования отмечена также при внутрислизистом раке типа 0 II – 1,1% (1 из 88). Частота метастазирования при размере опухоли 1,1-4,0 см составила 11,1% (6,1% при внутрислизистом и 15,7% при подслизистом раке), но при этом локализация метастазов ограничивалась только лимфоузлами уровня N1.

Анализ метастазирования в лимфоузлы уровня N2 выявил следующие закономерности. У всех 4 больных с поражением лимфоколлекторов N2 наблюдалось сочетание 4 факторов: инвазия в подслизистый слой, размер опухоли более 4,0 см, низкая степень дифференцировки, наличие лимфатической и венозной инвазии. Факторами риска метастазирования в лимфоузлы уровня N2 оказались: размер опухоли более 4,0 см – 6,9% ( $p < 0,01$ ), наличие лимфатической инвазии – 5,6% ( $p < 0,001$ ), наличие венозной инвазии – 11,8% ( $p < 0,001$ ), локализация в верхней трети желудка – 4,0% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Факторы риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка**

Ранговое место фактора		Коэффициент информативности	Частота лимфогенного метастазирования	P
1	Лимфатическая инвазия	0,1726	47,2%	<0,001
2	Субмукозная инвазия	0,0499	18,7%	<0,001
3	Размер опухоли более 4,0 см	0,0432	31%	=0,021
4	Венозная инвазия	0,0429	44,1%	<0,001
5	Переход опухоли на пищевод	0,0244	38,5%	=0,007
6	Макроскопический тип 0 I 0 III	0,0241	21,2% 16,9%	=0,041
7	Низкая степень дифференцировки	0,0055	15,1%	=0,007

Идентификация факторов риска лимфогенного метастазирования на дооперационном этапе может служить обоснованием к расширению объема лимфодиссекции до D2. Глубину инвазии опухоли позволяет уточнить эндосонография. Выявление наиболее информативных факторов – лимфатической и венозной инвазии – возможно после эндоскопической резекции пораженной слизистой оболочки.

**Отдаленные результаты лечения**

Показатели 5- и 10-летней общей выживаемости во всей исследуемой группе больных ранним раком желудка составили 84,8% и 70,1%, безрецидивной - 84,4% и 70% соответственно. Практически идентичные показатели выживаемости обусловлены низкой частотой прогрессирования опухоли – всего 5,6% (22 из 394). В течение 178 месяцев после операции умерло 90 больных (22,8%), из них от послеоперационных осложнений 8 (2%). Анализ структуры летальности продемонстрировал, что большая часть больных ранним раком желудка 56,1% (46 наблюдений) погибло от причин, не связанных с прогрессированием. От прогрессирования опухолевого процесса удельный вес умерших составил 25,6% (21 пациент). Один больной жив в течении 72 месяцев с момента операции (6 месяцев с момента выявления прогрессирования), получает химиотерапевтическое лечение. От метастатической злокачественной опухоли умерло 8 больных (9,8%), и у 7 больных – причина смерти неизвестна. Показатели летальности в общей группе оперированных больных, таким образом, составили: от причин не связанных с прогрессированием – 11,7%, от прогрессирования – 5,3%, от метастатической злокачественной опухоли – 2,0%.

В таблице 2 представлены факторы прогноза, при которых отдаленные результаты лечения больных ранним раком желудка существенно ухудшались: наличие лимфогенных метастазов ( $p < 0,001$  log-rank test), размер опухоли более 4,0 см ( $p < 0,01$  log-rank test), локализация опухоли в верхней трети желудка ( $p < 0,05$  log-rank test), нерадикальные (R1) операции ( $p < 0,01$ ). Во всех случаях снижение показателей выживаемости в прогностических группах было обусловлено большей частотой прогрессирования опухоли.

Таблица 2

**Факторы прогноза при раннем раке желудка**

Фактор	Число больных	Выживаемость		P
		5-летняя	10-летняя	
Лимфогенное метастазирование pN0 pN+	319 48	88,7% 55,4%	76% 50,4%	<0,001
Размер опухоли <4,0 >4,0	310 57	86,8% 73,8%	74,4% 63,8%	<0,01
Локализация опухоли н/треть с/треть в/треть >1 отдела	175 143 46 3	88,9% 83% 73,9% -	80,7% 69,3% 48,3% -	<0,05
Радикальность операции R0 R1	361 6	85,9% 33,3%	73,6% 0	<0,01

Прим. Из анализа исключены 27 пациентов с первично-множественной злокачественной опухолью.

Наличие лимфогенных метастазов оказалось наиболее весомым прогностическим фактором. Из 48 больных, у которых при исследовании удаленного препарата было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, прогрессирование в различные сроки было зарегистрировано у 15 (31,3%). В группе больных без метастазов прогрессирование было выявлено всего у 6 пациентов (1,9%). При метастатическом поражении трех и более лимфатических узлов прогноз ухудшался значительно. Безрецидивная 5-летняя выживаемость в группе с 3 и более лимфогенными метастазами (n=18) составила 46,6%, 10-летняя – 0. В группе больных с одним или двумя пораженными лимфоузлами 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 65,3% ( $p < 0,05$  log-rank test) (рисунок 1).

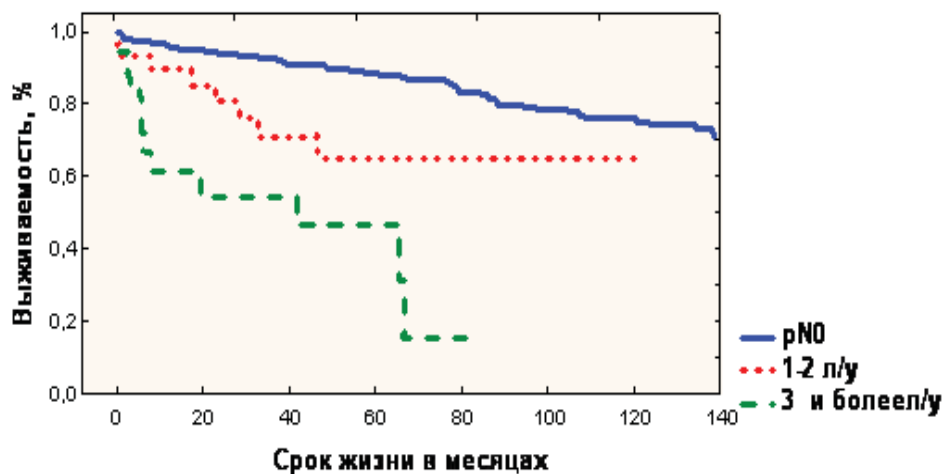


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость в группах pN0, 1-2, 3 и более пораженных лимфатических узлов

Инвазия опухоли в подслизистый слой, являясь одним из факторов риска лимфогенного метастазирования, не оказалась фактором, ухудшающим выживаемость больных ранним раком желудка, что подтверждает целесообразность стадирования внутрислизистого и подслизистого рака в одной категории pT1. Показатели 5- и 10-летней выживаемости составили для внутрислизистого и подслизистого рака соответственно 88,9%, 73,8% и 80,4%, 72,6%.

Анализ влияния на отдаленные результаты лечения степени дифференцировки опухоли, макроскопических типов, мультицентричного роста, типа по классификации Lauren также не выявил статистических различий.

Стратегия хирургического лечения больных ранним раком желудка до сих пор остается предметом острой дискуссии. Главным аспектом проблемы является рациональный объем вмешательства на лимфатических коллекторах, а именно - улучшает ли D2 лимфодиссекция результаты хирургического лечения? Проблема локорегионарных рецидивов находится в пределах досягаемости хирургического метода, поэтому можно ожидать снижение их частоты за счет расширения объема лимфодиссекции.

В нашей работе в группе радикально оперированных больных при исключении ПМЗО прогрессирование в различные сроки было зарегистрировано у 17 из 361 пациента (4,7%). Из них только рецидив только в анастомозе и регионарных лимфатических узлах отмечен у одного больного (5,9%), оперированного в объеме чрезбрюшинной проксимальной субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией D1 по поводу кардиоэзофагеального рака T1N1M0. Только отдаленное метастазирование выявлено у 5 больных (29,4%). Из них, у двух отмечались множественные метастазы в печени и метастазы в забрюшинных (парааортальных) лимфоузлах, у одного – только метастазы в парааортальных лимфоузлах, у одного – только множественные метастазы в печени и у одного – метастазы в легких.

Локорегионарный рецидив в сочетании с отдаленным метастазированием выявлен у 9 больных (52,9%). У всех без исключения отмечались метастазы в регионарных лимфатических узлах. У двух больных также выявлен рецидив в оставшейся части желудка (в одном наблюдении после клиновидной резекции, в другом – после дистальной субтотальной резекции по поводу раннего рака средней трети желудка). В забрюшинных лимфатических узлах метастазы отмечены у 6 больных, канцероматоз брюшины – у 4, единичные или множественные метастазы в печени – у 4, метастазы во внутригрудных лимфоузлах – у одного, метастазы Крукенберга – у 2.

У 2 больных структура прогрессирования осталась не уточненной.

Зависимость показателей общей выживаемости от объема лимфодиссекции в проведенном нами исследовании получено не было: 5- и 10-летняя выживаемость составила соответственно 86,5% и 75,3% после D2 лимфодиссекции против 85,9% и 73,5% после D1 ( $p=0,93$  log-rank test). Однако, частота прогрессирования опухоли в группе больных, перенесших D2 диссекцию, встречалась достоверно реже, чем в группе D1: 1,3% против 6,7% ( $p<0,05$ ). Ни в одном из двух случаев прогрессирования после D2 лимфодиссекции мы не наблюдали наличие в структуре локорегионарного рецидива. После D1 лимфодиссекции частота локорегионарного рецидива составила 4,3%. Различия в частоте локорегионарных рецидивов, в зависимости от объема лимфодиссекции, статистически достоверны ( $p<0,05$ ).

Эффективность D2 лимфодиссекции оказалась наиболее демонстративной в группе пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Так у больных без лимфогенных метастазов (pN0) 5- и 10 летняя общая выживаемость составила 89,8% и 76,7% в группе D1 и, соответственно, 87,5% и 75,8% в группе D2 ( $p=0,46$  Log-rank test). Частота прогрессирования и локорегионарных рецидивов составила 2,7% и 2,1% после лимфодиссекции D1 и 0 после D2 (различия недостоверны). Продолжительность жизни в группе больных с наличием лимфогенных метастазов (pN+) после D2 лимфодиссекции оказалась несколько выше, чем после D1: 5-летняя выживаемость составила соответственно 78,1% и 51,6%, а 10-летняя - 78,1% и 45,9% ( $p=0,08$ , log-rank test, различия недостоверны). В то же время частота прогрессирования после D2 диссекции составила 9,5%, после D1 - 39,1% ( $p<0,05$ ), а частота локорегионарных рецидивов - 0% и 26% соответственно ( $p<0,05$ ). Различия оказались статистически достоверными.

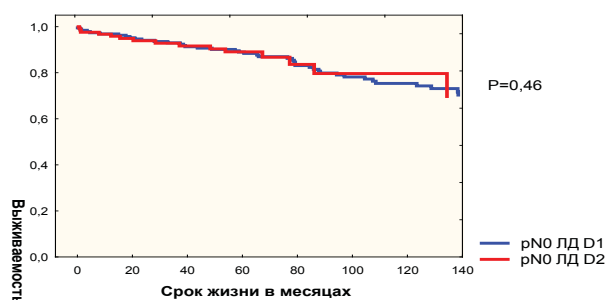


Рисунок 2. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции в группе pN0

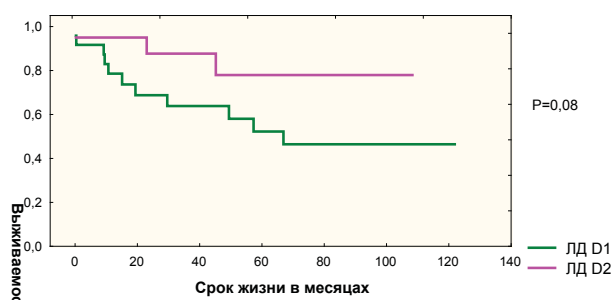


Рисунок 3. Общая выживаемость больных ранним раком желудка в зависимости от объема лимфодиссекции в группе pN+

У больных с подслизистой инвазией опухоли и наличием лимфогенных метастазов 5-летняя продолжительность жизни после D2 диссекции составила 73,6%, после D1 - 35,9% (различия достоверны:  $p=0,03$  log-rank test). Частота прогрессирования в этой же подгруппе больных после D2 лимфодиссекции составила 11,1%, после D1 - 43,8% ( $p<0,05$ ), а частота локорегионарных рецидивов - 0% и 25% соответственно ( $p<0,05$ ).

Таким образом, выполнение D2 лимфодиссекции у больных ранним раком желудка при наличии лимфогенных метастазов позволяет достоверно снизить частоту рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения. В связи с этим перечисленные выше 7 факторов риска лимфогенного метастазирования у больного с подтвержденным на дооперационном этапе диагнозом ранний рак желудка следует считать показанием к выполнению лимфодиссекции D2. Ограничение объема лимфодиссекции до D1 возможно лишь при опухолях с ничтожно низким риском метастазирования - любой тип раннего рака независимо от степени дифференцировки размерами менее 1,0 см, внутрислизистый рак независимо от типа и степени дифференцировки менее 4,0 см, внутрислизистый рак высокой степени дифференцировки типа 0 II независимо от размеров опухоли.

#### Выводы:

1. Факторами риска лимфогенного метастазирования раннего рака желудка являются: наличие лимфатической инвазии, инвазия подслизистого слоя, размер опухоли более 4,0 см, наличие венозной инвазии, переход опухоли на пищевод, 0 I и 0 III макроскопические типы, низкая степень дифференцировки.
2. Факторами, оказавшими достоверное негативное влияние на выживаемость больных ранним

раком желудка, являются: наличие лимфогенных метастазов, нерадикальная (R1) операция, локализация опухоли в верхней трети желудка, размер опухоли более 4,0 см.

3. При наличии 3 и более пораженных регионарных лимфатических узлов прогноз ухудшается существенно (безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет 46,6%, 10-летняя – 0).

4. Выполнение D2 лимфодиссекции у больных ранним раком желудка при наличии факторов риска лимфогенного метастазирования позволяет достоверно снизить частоту локорегионарных рецидивов и улучшить результаты хирургического лечения.

### Литература

1. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Рецидивы после хирургического лечения раннего (pT1) рака желудка: закономерности развития, возможности расширенной лимфаденэктомии в их профилактике // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №1. – С. 43-48.

2. Черноусов Ф.А., Селиванова И.М., Фишкова З.П. Радикальное хирургическое лечение раннего рака желудка // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – №7. – С. 61-69.

3. Kunisaki C., Akiyama H., Nomura M. et al. Significance of Long-Term Follow-Up of Early Gastric Cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – № 3. – P. 363-369.

4. Lee H-J., Kim Y-H., Kim W-H. et al. Clinicopathological Analysis for Recurrence of Early gastric cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 33. – № 5. – P. 209-214.

5. Sigon R., Canzonieri V., Rossi C. Early gastric cancer: a single institution experience on 60 cases // Supple Tumori. - 2003. - Vol 2. - № 5. - P. 23-26.

6. Wu B., Wu D., Wang M., Wang G. Recurrence in patients following curative resection of early gastric carcinoma // J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 98. – P. 411- 414.

7. Yanai H., Noguchi T., Mizumachi S. et al. A blind comparison of the effectiveness of endoscopic ultrasonography and endoscopy in staging early gastric cancer // Gut. – 1999. – Vol. 44. – P. 361-365.

8. Ludwig K., Klautke G., Bernard J., Weiner R. Minimally invasive and local treatment for mucosal early gastric cancer // Surg. Endosc. – 2005. – Vol. 19. – P. 1362-1366.

9. Li H., Lu P., Lu Y. et al. Predictive factor of lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancers and application of endoscopic mucosal resection // Surg. Oncol. - 2010. - May 13 [ Epub ahead of print].

10. Oda I., Saito D., Tada M. et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9. – P. 262-270.

11. Park JC, Lee SK, Seo JH, et al. Predictive factors for local recurrence after endoscopic resection for early gastric cancer: long-term clinical outcome in a single-center experience// Surg Endosc. -2010- Apr 29. [Epub ahead of print].

12. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: review article // Gastric Cancer. – 2007. – Vol. 10. – P. 1-11.

13. Sano T., Mudan S. No advantage of reoperation for positive resection margin in node positive gastric cancer patients // Jpn. J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 29. – P. 283-284.

14. Morgagni P., Garcea D., Marrelli D. et al. for the Italian Research Group for Gastric Cancer Study. Does resection line involvement affect prognosis in early gastric cancer patients? An Italian Multicentric Study // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 585-589.

15. Degiuli M., Calvo F. Survival of early gastric cancer in a specialized European Center. Which Lymphadenectomy is necessary? // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 2193-2203.

16. Yoshikawa T., Tsuburaya A., Kobayashi O., et al. Is D2 lymph node dissection necessary for early gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2002. – Vol. 4. P. 401-405.

17. Nitti D., Marchet A., Mammano E. et al. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer // EJSO. – 2005. – Vol. 31. – P. 875-881.

18. Rebai W., Fterich F., Makni A. et al. Early gastric adenocarcinoma // Tunis Med. - 2010.- Jan. - Vol. 88 (1). - P. 1-4.

19. Miwa K. Optimal nodal dissection for early gastric cancer // Nippon. Geka. Gakkai Zasshi. – 2001. – Vol. 102. – № 6. – P. 484-489.

20. Onodera H., Tokunaga A., Yoshiyuki T. et al. Surgical outcome of 483 patients with early gastric cancer: prognosis, postoperative morbidity and mortality and gastric remnant cancer // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol. 51. – № 55. – P. 82-85.

21. Abe N., Watanabe T., Suzuki K. et al. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer // Am. J. Surg. – 2002. – Vol. 183. – P. 168-172.

22. Shimoyama S., Seto Y., Yasuda H. Concepts, rationale and current outcomes of less invasive surgical strategies for early gastric cancer: data from a quarter-century of experience in a single institution // World. J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P. 58-65.

23. Kunisaki C., Shimada H., Nomura M. et al. Appropriate lymph node dissection for early gastric cancer based on lymph node metastases // Surgery. – 2000. – Vol. 129. – P. 153-157.

24. Hu X., Cao L., Tian D.Y. et al. Clinical study of lymph node dissection for early gastric cancer // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. - 2009. - Vol. 47. - №. 17. - P. 1302-1304.

25. Tsukuma H., Mishima T., Oshima A. Prospective study of "early" gastric cancer // Int. J. Cancer. – 1983. – Vol. 31. – P. 421-426.
26. Tsukuma H., Oshima A., Narahara H. et al. Natural history of early gastric cancer: a non-current, long-term, follow-up // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 618-621.
27. Yamamoto M., Yamanaka T., Baba H. et al. The postoperative recurrence and the occurrence of second primary carcinomas in patients with early gastric carcinoma // J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 97. – P. 231-235.

### Rezumat

Pentru a evalua rolul disecției nodului limfatic D2, în cazul cancerului gastric am analizat caracteristicile care afectează ganglionii limfatici, factori de prognostic pentru supraviețuirea globală, supraviețuirea pe termen lung și rata de recurență, în cazurile de cancer gastric precoce stratificat, în funcție de tipul de disecție al nodului limfatic.

### Summary

**Purpose.** For the purpose of value the role of D2 lymph node dissection in cases of early gastric cancer we analyzed the features of lymph node involvement, prognostic factors for overall survival, the long term survival and recurrence rate in cases of early gastric cancer stratified according to type of lymph node dissection during surgical treatment.

**Materials.** We analyzed the results of 394 of early gastric cancer surgically treated in RCRC during the period from 1.01.1990 till 31.12.2006. In the majority of cases standard D1 lymph node dissection was done - 58,4% though extended D2 lymph node dissection was done in 41,1% of cases. The extent of dissection was valued both on the lymph node stations, harvested during the dissection and the quantity of harvested lymph nodes - for D2 lymph node dissection not less than 26 nodes.

**Results.** The 5- and 10-y survival for the whole group was 84,8% and 70,1% correspondingly and the frequency of recurrence was 5,6%. Multivariate analysis of all patients identified the depth of tumor invasion, lymphatic and venous involvement, the main size greater the 4,0 cm, esophageal spreading tumor, 0 I and 0 III macroscopic appearance types, undifferentiated histological type as predictive factors of lymph node metastases. The main factor for overall survival and tumor recurrence was the lymphatic metastasis in the regional lymph nodes ( $p < 0,001$  log-rank test). In cases of D2 lymph node dissection the 10-y survival was better than in the D1 group: 75,3% vs. 73,5% (the difference not significant,  $p = 0,93$ ). The recurrence rate was statistically higher in the D1 group: 6,7% vs. 1,3% ( $p < 0,05$ ). The trend towards statistical significant difference in the long term survival was in the group with lymph node metastasis: 10-y. s. was better in the D2 group 78,1% vs. 45,9% ( $p = 0,08$ ). In the cohort the recurrence rate was also statistically significant higher in the D1 group: 39,1% vs. 9,5% in the D2 group ( $p < 0,05$ ). In the group without lymph node metastases there was no significant difference in survival ( $p = 0,46$ ) and the recurrence rate (2,7% vs. 0 ( $p = 0,15$ )) among groups.

**Conclusions.** In cases of early gastric cancer with the possibility of lymph node metastases the radical surgical treatment with D2 lymph node dissection is the method of choice.

## MANAGEMENTUL CHIRURGICAL ÎN STRICTURILE BENIGNE ALE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

*Vladimir Hotineanu, Alexandru Ferdohleb, Adrian Hotineanu*  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica 1 Catedra 2 Chirurgie,

**Actualitatea temei.** SBCBE reprezintă o afecțiune importantă și destul de frecventă. Soarta acestor pacienți este determinată de o suferință îndelungată, asociată cu intervenții chirurgicale repetate, prezența icterului complicat cu angiocolită purulentă, sepsisului biliar, cu evoluția unei insuficiențe hepatice progresive.

Stricturile biliare în 95% din cazuri apar în urma unor leziuni provocate de actul operator, îndeosebi cu ocazia intervențiilor laborioase pe căile biliare [1, 3, 7, 11, 14, 18, 19, 22, 23, 24]. Traumatismul căii biliare principale (CBP) în 80-90% din cazuri este consecința unei colecistectomii [3, 6, 10, 18]. În cazul colecistectomiilor tradiționale, ponderea traumatismelor căilor biliare extrahepatice (CBE) constituie 0,8%-1%. În colecistectomiile celioscopice 0,22%-3% [2, 10, 13, 14, 18, 20]. După A.A.Шалимов, în 1993 ponderea traumatismului în cazul unei colecistectomii acute a fost de 53,6%, iar în cazul unei colecistectomii cronice de 31,5%. În lotul total al pacienților operați în zona hepatopancreato-duodenală, rata traumatismelor este de 1%. [21, 24]. În 0,1-9,1% din cazuri, traumatismul CBEH apare în urma unei rezecții gastrice [20, 24]. Soarta acestor pacienți este determinată de o suferință îndelungată, asociată cu intervenții chirurgicale repetate, prezența icterului complicat cu angiocolită purulentă, sepsis biliar, cu evoluția unei insuficiențe hepatice progresive, cirozei hepatice cu hipertensiune portală [4, 5, 10, 16, 18, 14].

Cele mai frecvente cauze ale traumatismelor CBE sunt condițiile dificile intraoperatorii, variațiile anatomiche ale vaselor sanguine și sistemului ductal biliar, hemoragii dificile intraoperatorii, plastroane inflamatorii subhepatice, motivate de procese inflamatorii acute [2,10, 14, 18, 22]. Un alt motiv al afectării CBE intraoperator este nivelul profesional al chirurgului, capacitatea de orientare în situația topografo-anatomică, în corelația vaselor sanguine și a arborelui biliar în special în procesele inflamator-destructive din vezicula biliară, ce implică și ligamentul hepato-duodenal. Nici un chirurg nu este scutit de acest accident [1,14,8,18], așa încât cunoașterea mecanismului de producere a leziunilor, a posibilităților de prevenire și a celor de rezolvare chirurgicală intră în obligația tuturor chirurgilor, care își asumă responsabilitatea unor astfel de operații [9, 14, 17, 22, 18].

După Bismuth [4, 5], vom distinge 5 tipuri de stricturi ale CBE de geneză iatrogenă:

1. Tip 1 – strictură joasă (pediculară), cu un bont biliar superior mai lung de 2 cm. Ea survine mai ales în rezecțiile gastrice pentru ulcerele postbulbare.
2. Tip2 – strictură mijlocie (subhilară), cu bontul biliar proximal mai scurt de 2 cm.
3. Tip3 – strictură hilară (înaltă, este practic lipsită de bontul biliar, dar comunicarea dintre cele două ducte hepatice nu este afectată. Așadar, confluența biliară este respectată.
4. Tip4 – strictura convergenței biliare reprezintă consecința leziunilor. Comunicarea dintre ductele hepatice stâng și drept este întreruptă .
5. Tip5 – în cazul unor anomalii ale căilor biliare (ca exemplu, în convergențele etajate), ramura segmentară dreaptă poate fi separată de restul arborelui biliar prin strictură.

În anul 1995, Strasberg și colaboratorii propun și promovează o nouă clasificare bazată pe cea a lui Bismuth, dar care conține și alte tipuri de leziuni ale căilor biliare ce apar și în urma colecistectomiei laparoscopice. Strasberg clasifică leziunile biliare iatrogene astfel:

- tip A: leziuni ale ductului cistic sau ale canalelor aberante din patul hepatic al veziculei;
- tip B: ligatura de canal segmentar aberant al lobului drept;
- tip C: secțiunea uni astfel de canal;
- tip D: leziuni laterale ale CBP;
- Tip E: secțiuni sau obstrucții (ligaturi) complete ale CBP. Acest tip se subdivide, în funcție de locul leziunii, asemănător cu clasificarea lui Bismuth.
  - E1 – leziune coledociană joasă (la 2cm sub confluentul hepaticelor);
  - E2 – leziune coledociană situată imediat sub confluent;
  - E3 – leziunea canalului hepatic deasupra confluentului cu păstrarea integrității ultimului;
  - E4 – leziunea celor două canale hepatice;
  - E5 – leziunea canalului hepatic drept anomalic.

S-a dovedit o clasificare mai bine adaptată cerințelor clinicilor chirurgicale și mai utilă în serviciile multidisciplinare în analiza și evaluarea leziunilor iatrogene a căilor biliare. Această clasificare a primit o răspândire largă în ultimii ani, fiind aplicată pe larg în serviciile chirurgicale . Unicul neajuns al acestui sistem de clasificare este că e prea specializată și incomodă în practica cotidiană chirurgicală [22].

Stabilirea unor date concrete despre traumatismul CBE este un proces dificil, deoarece nu toate cazurile sunt date publicității în literatura de specialitate. Deseori traumatismul nu este observat de chirurg în timpul operației primare, ceea ce impune apariția în perioada recentă postoperatorie a unui lanț de complicații grave, ce duc la un sfârșit letal 1 – 40% din cazuri [1, 3, 22].

Stenozele benigne netraumatice ale căii biliare principale constituie un grup heterogen, în care sunt incluse o serie de entități bine definite. Astfel din punct de vedere etiopatogenetic, se pot clasifica în: congenitale, autoinflamatorii, compresiune pancreatică, idiopatice. Rata lor generală de regulă nu depășește nivelul de 5% din toate stenozele căii biliare principale. Sunt atașate în rangul patologiilor rar întâlnite [12, 19, 15].

**Obiectivele.** Stabilirea managementului chirurgical optimal în soluționarea stricturilor benigne a căilor biliare extrahepatice.

**Material și metode.** În Clinica1 Catedra 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu” în perioada anilor 1980-2010, au fost spitalizați 213 pacienți cu SBCBE. 94,84% din pacienți au fost primar tratați și apoi transferați din alte servicii chirurgicale. Repartiția pe sexe a relevat o predominare evidentă a femeilor – 144 (67.61%) de cazuri față de 69 (32.39%), bărbați. Vârsta pacienților a variat între 25 și 81 ani, alcătuind o medie de 53,18±1,58 ani. Ponderea pacienților în etate a fost la nivel de 50% din tot lotul examinat.

Toți pacienții au fost supuși unui examen sonografic, fapt ce a permis identificarea căilor biliare intrahepatice și extrahepatice distale, identificarea orientativă a cauzei și nivelului obstructiv. Diagnosticul topic al leziunilor iatrogene a CBE s-a stabilit opacifiind direct sistemul biliar prin colangio-pancreatico-grafie endo-



scopică retrogradă (ERCP(80%)), colangio-fistulografie (27,23%), iar la bolnavii cu rezecție gastrică procedeul Billrot II în anamneză și în lipsa unei fistule externe recurgem la colangiografia percutană transhepatică (CPT). În cazurile dificultăților informative ale ERCP, sau CPT în lipsa unei fistule biliare, apelăm la biliscintigrafia dinamică și colangiografia prin rezonanță magnito-nucleară-11,27% cazuri (figura 1).

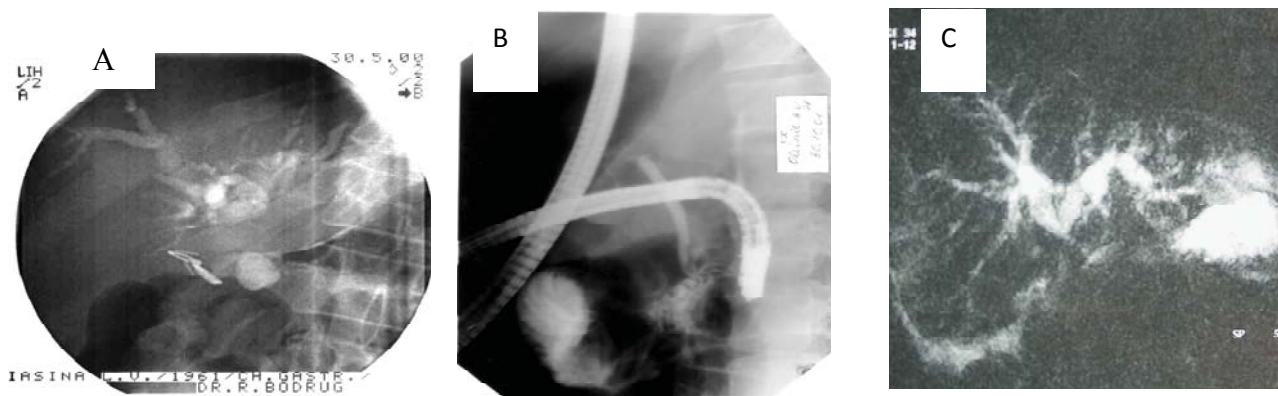


Figura 1. Structură a CBP (A-CPT; B-ERCP; C-CRMN)

Principiile evaluării diagnosticului etiopatogenetic urmate de noi a permis stabilirea următoarei repartii a localizării stricturilor după Bismuth: tip I - 58 (27,23%) cazuri, tip II - 80 (37,56%) cazuri, tip III - 62 (29.11%) cazuri, tip IV-13 (6.1%) cazuri.

Conduita medico-chirurgicală a fost strict individuală în fiecare caz clinic. În complexul curativ a fost inclusă terapia intensivă de infuzii și corecție a funcției hepatice, terapia medicală antiinfecțioasă, decompresiunea mini-invazivă prin remediile endoscopice (drenarea nasobiliară (9,39%), aplicarea stentării endoscopice (8,45%), dilatarea stenozei prin balonașul Fogarthy (3,29%)), sau prin intermediul remediilor percutane a arborelui biliar (14,8%), cu realizarea actului chirurgical reconstructiv în condiții favorabile cu risc minim ale complicațiilor posibile. Pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv am luat în considerare obligatoriu următorii factori locali, intraoperatorii: sediul stricturii, extinderea stricturii, gradul de dilatare și gradul afectării sclero-inflamatorii a extremității proximale a hepatico-coledocului, prezența sau lipsa unei fistule biliare externe, prezența sau lipsa afecțiunilor supurative locale. Termenul mediu de la ultima intervenție chirurgicală până la reconstrucție, inclusiv de la cea lezională a fost în mediu de  $4,5 \pm 1,56$  luni.

În centrele chirurgicale, până în prezent nu este o părere comună bine definită în privința soluțiilor chirurgicale în rezolvarea stricturilor biliare [2, 3, 4, 5, 22, 23].

Excizia segmentului cicatrizat, cu anastomoză „cap-la-cap” a hepaticocoledocului, pare soluția cea mai simplă, dar cu rezultate tardive nu prea încurajatoare și în prezent practic nu este folosită [4, 5, 11, 23]. Astfel Warren (1982) arată că rezultatele pe care le-a obținut au fost cu mult mai inferioare celor din hepatico-jejunostomii și că în 50% din cazuri stenoza a recidivat. Consemnând eșecuri după acest procedeu, majoritatea cercetătorilor opinează chiar pentru suprimarea sa din tehnica chirurgicală. Anastomozele bilio-jejunale reprezintă grupa de procedee tehnice, care se bucură de cea mai largă utilizare în restabilirea tranzitului biliar în SBCBE.

Conduita chirurgicală aplicată s-a axat pe nivelul stricturii, prelungirea procesului de scleroză a CBP. În perioada anilor 1980-1990, pentru soluționarea SBCBE de tip I am efectuat coledocoduodenostomia după procedeul Iuraș (14 – 5,57% cazuri), iar pentru SBCBE de tip II-V, derivațiile bilio-jejunale pe ansă în Omega (40 – 18.78% cazuri). În cazul stricturilor de tip II-V, s-a recurs la o drenare obligatorie a gurii de anastomoză, preferând procedeul Praderi-Smith. Din anul 1990 până 2004, pentru realizarea actului chirurgical reconstructiv, am executat derivațiile bilio-digestive cu ansa jejunală exclusă în Y a la Roux. Așa, pentru stricturile de tip I, în 44 (20,66%) cazuri s-a recurs la coledocojejunostomie cu ansa jejunală exclusă în Y a la Roux. Pentru stricturile de tip II (56 (26,29%) cazuri) și tip III (46 (21,6%) cazuri) s-a preferat hepaticojejunostomia a la Roux. În cazul stricturilor de tip IV, sesizate la 13 (6,1%) pacienți, s-a realizat bihepaticojejunostomia pe ansă exclusă în Y a la Roux.

**Rezultate.** Din punct de vedere tehnic, anastomozele bilio-jejunale pe ansă în Omega sunt mai simple decât cele pe ansă exclusă în Y a la Roux, deoarece lipsește timpul de pregătire al vascularizației ansei excluse. Cu toate acestea, rezultatele obținute nu ating aceleași performanțe calitative. Am sesizat pentru procedeul dat câteva inconveniente: se scoate din funcție circa 1m din jejun; pe ansa aferentă, între fistula Braun și zona de strictură apare un „fund de sac” care poate avea repercusiuni cunoscute ale ansei oarbe, apariția unui cerc vicios legat de prezența a refluxului entero-biliar cu evaluarea angiocolitei cronice și a cirozei biliare. Rezultatele

la distanță ale lotului de 54 de pacienți, tratați în perioada anilor 1980-1990, au stabilit în 25 (11,74%) de cazuri tabloul clinic de angiocolită cronică persistentă și în 5 (2,35%), observații ale cirozei biliare.

Aceste complicații majore ne-au impus să revizuiim principiile tehnicii chirurgicale aplicate și ale metodei de drenare a gurii de anastomoză. Din anii '90 am recurs la aplicarea în practică a derivațiilor bilio-jejunale pe ansa în „Y” a la Roux, cu drenarea gurii de anastomoză după procedeul Voelker. Ne-am bazat pe faptul, deja cunoscut, că segmentul jejunal, datorită peristalticeii, provoacă o presiune negativă endoluminală, ceea ce stimulează fluxul biliar în intestin. Mișcările peristaltice într-o direcție pe parcursul la un segment de ansă, de cel puțin 80 cm, oferă rolul unei supape, ce împiedică refluxul digestiv. Ansa corect realizată exclude complet tensiunea la nivelul anastomozei, minimizează riscul bilioragiei și a fistulelor postoperatorii la nivelul gurii de anastomoză. Afrontare a mucoaselor la nivelul anastomozei exclude o eventuală stenozare postoperatorie la distanță. Am preferat drenajul gurii de anastomoză după procedeul Voelker din considerentele că este mai puțin traumatic, hidrodinamic este perfect funcțional, necesită o durată mică de aplicare. Evaluarea clinică de perspectivă a acestor pacienți a permis din anul 1995 de a revizui indicațiile pentru drenajul gurii de anastomoză. Drenarea gurii de anastomoză a devenit obligatorie doar în următoarele situații: CBP este dilatată până la 15mm, anastomoză aplicată este îngustă (< 20 mm); segmentele anastomozate sunt aplicate cu tensiune și cu dificultăți tehnice locale și în cazul SBCBE de tip IV.

În cazul a 44 (20,66%) stricturi de tip I am apelat la coledocojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux. La toți acești pacienți am avut o dilatare a coledocului de peste 2 cm și o situație favorabilă locală anatomică, ceea ce ne-a permis de a ne abține de la drenajul anastomotic. Pentru 56 (26,29%) de cazuri de stricturi tip II, varianta tehnică de rezolvare a situației clinice a depins de prelungirea stricturii. Situația intraoperatorie ne-a impus aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale cu ansa exclusă în Y a la Roux (figura 2). Prezența dilatării ductului hepatic comun de peste 2 cm, ne-a permis să finisăm intervenția fără drenaj transanastomotic în 26 de cazuri. În celelalte 30 de cazuri am avut fistule biliare externe totale, creându-se dificultăți tehnice sporite intraoperatorii. La toți pacienții a fost un proces fibro-scleros exprimat local, lipsa dilatării arborelui biliar proximal (sub 15mm), cu implicarea extremității proximale în procesul sclero-cicatricial major. Aceste situații au fost soluționate prin aplicarea unei hepaticojejunostome latero-laterale pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare transanastomotică, obligatorie după Voelker.

În cazul a 46 (21,6%) de pacienți cu stenoze de tip III, modalitatea tehnică a fost în dependență directă de dimensiunea extremității proximale de la hilul hepatic și gradul implicării lui în procesul cicatricial. Așa, la 38 (14,08%) de pacienți am avut un bont dilatat, proeminent de hilul hepatic la 1cm, fără o implicare majoră în proces cicatricial. În toate cazurile am recurs la aplicarea hepaticojejunostomiei termino-laterale pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică după Voelker. La ceilalți 8 pacienți, am avut un bont sub 1cm, cu un proces cicatricial major. S-a recurs la mobilizarea hilului hepatic, cu aplicarea unei hepaticojejunostomii hilare, prelungite pe ductul stâng, pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu o drenare separată a ambilor ducturi hepatice.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturile de tip IV – 13 (6,1%) cazuri. Dificultățile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic comun și implicarea joncțiunii ductului hepatic drept și stâng în procesul cicatricial. S-a recurs la puncția hilului hepatic pentru evidențierea confluenței canalelor hepatice și efectuarea unei colangiografii intraoperatorii obligatorii pentru identificarea precisă topică a elementelor arborelui biliar. S-au mobilizat elementele hilului hepatic, cu prepararea plăcii hilare Couinaud și diferențierea separată a ductului hepatic drept și stâng. Se face tracțiunea în jos a plăcuței hilare, apoi deschiderea ambelor canale hepatice și montarea bihepaticojejunostomia pe ansa exclusă în Y a la Roux, cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker.

Am apreciat complicațiile în 14 (6,57%) cazuri. La 10 (5,04%) pacienți supurații – postoperatorii, care au fost soluționate prin asanare chirurgicală; 4 (1,88%) cazuri de dehiscență parțială anastomotică, cauzate de deficiențele tehnice intraoperatorii, prezența inflamației țesuturilor și a angiocolitei, care au fost rezolvate conservativ, grație aplicării drenării transanastomotice și drenării de siguranță a spațiului subhepatic. Letalitatea postoperatorie a fost marcată în 6 (2,82%) cazuri, fiind cauzată de progresarea insuficienței hepatice pe fond de angiocolită cronică.

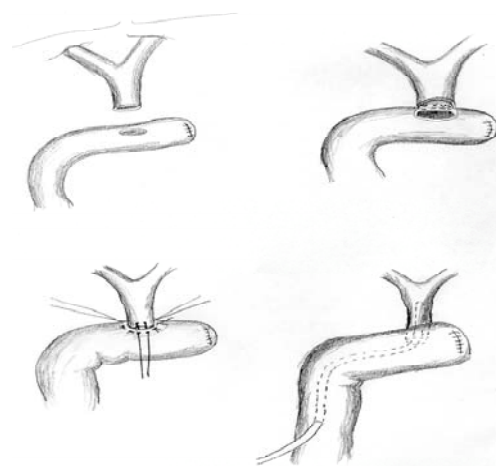


Figura 2. Hepaticojejunostomie cu drenare pr. Voelker (schemă)

## Concluzii

1. Stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice (SBCBE) reprezintă o afecțiune importantă și destul de frecventă. Caracterul sever al evoluției bolnavilor cu SBCBE și riscurile majore ale reintervențiilor cu intenție reparatorie conferă o importanță de prim ordin managementului chirurgical optimal în soluționarea lor.

2. Algoritm diagnostic al SBCBE include câteva etape consecutive: I etapă – testarea biochimică, examenul sonografic hepato-biliar; II etapă – realizăm contrastarea directă a arborelui biliar, executând ERCP, CPT sau colangiografografie, iar în cazurile de dificultăți de diagnostic se va efectua CRMN.

3. Pregătirea preoperatorie a pacienților cu SBCBE se va realiza prin decompresiunea mini-invazivă a arborelui biliar (drenajul naso-biliar, stentare endoscopică sau hepatostoma percutană transhepatică), tratamentul antibacterian și farmacoterapeutic de detoxicare și corecție a funcției hepatice.

4. Tratamentul chirurgical al SBCBE a fost în raport direct cu nivelul localizării. Pentru stricturile de tip I este optimă coledocojejunostomia termino-laterală cu ansă izolată în Y a la Roux. Pentru cele de tip II, soluția constă în coledocojejunostomie pe ansă izolată în Y a la Roux, iar în situațiile în care avem o extindere a stricturii în sus destul de importantă, am recurs la hepaticojejunostomie pe ansă izolată în Y a la Roux. La pacienții cu stenoze de tip III se recurge la hepaticojejunostomie termino-laterală pe ansă izolată în Y a la Roux, cu o protejare transanastomotică separată a ductului hepatic drept și stâng. Pentru stricturile de tip IV este preferată aplicarea bihepaticojejunostomiei pe ansă izolată Roux și drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice.

## Referințe bibliografice

1. Duca Sergiu .-Sindromul Biliarilor operați , profilaxie, diagnostic , tratament. Cluj1992, p.204.
2. Gian Massimo Gazzaniga MD, Marco Filauro MD, Lorenzo Mori MD.-Surgical treatment of iatrogenic lesion of the proximal common bile duct. World J.Surg. 2001, Volume 25, p.1254-1259.
3. Gustavo A. Quintero, MD, M.Sc., Jose Felix Patino, MD .-Surgical management of benign strictures of the biliary tract. World J.Surg. 2001, Volume 25, p.1245-1250.
4. Henri Bismuth, .- Postoperative strictures of the bile duct. In The Biliary tract. Clinical Surgery International, Vol.5, Blumgart, L.H., editor, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1982, p.209-218.
5. Henri Bismuth, M.D.-Biliary stryctures: classification based on the principles of surgical treatment. World J.Surg. 2001, Volume25, p.1241-1244.
6. I.Juvara .-Chirurgia căilor biliare extrahepatice.București, 1989, p.367.
7. JE Monteiro da Cunha .-Surgical tretment of cicatricial biliary strictures. Hepato-Gastroenterology 1998, volume 45, p.1452-1456.
8. Lee S., Chari S.R., et all.- Complications of laparoscopic cholecystectomy. Am.J.Surg., 1993, 165, p.527-532
9. Lee T.G..-Operative complications and quality improvement. Am.J.Surg., 1996;171, p.545-547.
10. Lillemoe, K.D.-Benign post-operative bile duct strictures. Baillieres Clin.Gastroenterology, 1997, 11, p.749.
11. Marian Dorin, Șerban Bancu, Leonard Azamfirei.-Chirurgia icterului mecanic, cercetări clinice și experimentale.București, 1999, p.359.
12. Moser A.J..-Benign biliary strictures. Curr.Treat. Options Gastroenterology 2001 oct,Vol.4(5), p.377-387.
13. Puia I., S.Duca, C.Iancu și al..-Colecistectomia laparoscopică și leziunile arborelui biliar. Curier Medical 2002, Nr1, p.10-12.
14. Shamiyeh A., Wayand W.-Laparoscopic cholecystectomy: early and late complications and their treatment. Langenbecks Arch Surg 2004(389): 164-171.
15. Singeto Maeda -Idiopathic Benign biliary stricture. J.Hepatobiliarz Pancreat. Surg. 1998, Vol. 5, p.463-466.
16. Tocchi, M.D., Costa G. Lerpre L. Liotta G. et al.-The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures. Annals of surgery 1996, Vol. 224, p.162-167.
17. V.Hotineanu, A.Ferdohleb, A.Cotonets, A.Hotineanu- Iatrogenic injuries of biliary ducts-experiance of surgery. Вісник Морскої Медицини, №2, Odessa, 2001, p. 347-350.
18. Zhi-Qiang Huang, Xiao-Qiang Huang –Changing patters of traumatic bile duct injuries: a review of forty years experiance. World J. Gastroenterol. 2002;8(1):5-12.
19. Гальперин Э.И., Дедерер Ю.М. -Нестандартные ситуации при операциях на печени и желных путях. М.Медицина1987, 334 с.
20. Дундаров З.А., Горностап П.В. и др. - Повторные реконструктивные операции на желчных протоках. Анналы Хирургической Гепатологии,1998 том.3, № 3, с.275.
21. Курбанбердыев К.К. -Интраоперационный хроматический способ диагностики ятрогенного микроповреждения холедоха. Анналы Хирургической Гепатологии.1998, том.3, №3, с.78.
22. Ничитайло М.Е., Скумс А.В.- Повреждения желчных протоков при холецистэктомии и их последствияю Киев 2006, 559 с.
23. Шалимов А.А, В.М.Копчак, В.П.Сердюк, И.В.Хомяк, А.И.Дронов- Рубцовые стриктуры протоков: наш опыт лечения. Анналы хирургической гепатологии, 2000г, том.5, №1, с. 85-89.

### Rezumat

În perioada anilor 1980-2010, în Clinica 1 Catedra 2 Chirurgie a USMF „N.Testemițanu” au fost spitalizați 213 pacienți cu stricturi benigne ale căilor biliare extrahepatice (SBCBE). Evaluarea clinică a bolnavilor a inclus câteva etape consecutive: 1) stabilirea diagnosticului etiopatogenetic; 2) decomprimarea preoperatorie a arborelui biliar; 3) actul chirurgical reconstructiv. În cazul SBCBE, după cuparea icterului și a infecției biliare, am efectuat derivațiile bilio-digestive în dependență directă de nivelul obstacolului, preferând cele bilio-jejunale pe ansă izolată în Y a la Roux. Letalitatea postoperatorie a fost marcată în 6 (2.82%) cazuri.

### Summary

213 patients with benign strictures of extrahepatic biliary ducts (BSEBD) during the period of 1980-2010 years were hospitalized in surgical clinic 2 of State Medical University „N.Testemitanu”. Clinical patients' evaluation included a several consecutive stages: 1) establishing of etiopathogenic diagnosis; 2) preoperative biliary ducts decompression; 3) reconstructive surgery. In cases of BSEBD after managing the jaundice and biliary infection were performed biliodigestive derivations on direct dependency of the level of obstruction with preferring of biliojejunal ones on the loop by Roux. Postoperative lethality was 2.82 % (n=6).

## MANAGEMENTUL ASISTENȚEI ONCOLOGICE A BOLNAVILOR CU TUMORI ALE REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Acad. Gheorghe Țibîrnă,*  
IMSP Institutul Oncologic

Au trecut mai mult de 30 de ani din momentul când, din proprie inițiativă, și din inițiativa prof. A.I. Pașces, la fel, cu sprijinul dlui Gh.B. Honelidze (director al IOM), a fost organizată în republică prima secție de tratare și studiere a tumorilor capului și gâtului.

Din primele zile de lucru ale secției au apărut multe probleme organizatorice, ce țineau de acordarea asistenței oncologice bolnavilor cu tumori ale regiunii capului și gâtului și de pregătirea specialiștilor calificați în acest domeniu.

În lipsa unui serviciu specializat, bolnavii cu tumori ale regiunii capului și gâtului erau tratați de către specialiștii respectivi din rețeaua generală: otorinolaringologi, stomatologi, dermatologi, radiologi, chirurghi, endocrinologi, oftalmologi și doar foarte puțini – de către oncologi.

Un mare dezavantaj al asistenței oncologice acordate de către medicii specialiști era tactica strict locală față de organul respectiv (limbă, laringe, sinusurile paranazale, glanda tiroidă etc.), în timp ce procesul se extindea și agresa organele vecine, ieșind din competența specialistului respectiv. Alt dezavantaj era imposibilitatea unui tratament complex, integru, bazat pe principii oncologice. Etapa chirurgicală o efectuau specialiștii din domeniu, după care bolnavii urmau să se adreseze în clinica oncologică pentru radio- sau chimioterapie.

În anul 1977 și-a început activitatea clinica de 40 de paturi pentru bolnavii cu tumori ale regiunii capului și gâtului, în cadrul Institutului Oncologic din Moldova, care pe parcursul anilor a acumulat o experiență bogată de lucru în plan organizator-metodic, curativ și științific. Această experiență în nenumărate rânduri a fost pe larg oglindită în presă, prezentată sub formă de rapoarte la conferințe, întruniri științifice atât în republică, cât și peste hotarele ei.

Chiar de la început a fost bine argumentată necesitatea organizării unei astfel de clinici prin: morbiditatea înaltă printre bolnavii cu neoformațiuni ale regiunii capului și gâtului (până la 44.5%<sup>000</sup>), particularitățile lor clinico-morfologice comune și capacitatea răspândirii rapide de pe un organ pe altul către canale comune de metastazare (ganglionii limfatici cervicali), aceleași principii de tratament. În cadrul acestei secții, medicii de diferite specialități au posibilitatea să facă schimb de experiență și cunoștințe în disciplinele apropiate, formându-se un nou **specialist-oncolog, în stare să rezolve problemele dificile de diagnostic și tratament ale tumorilor capului și gâtului.**

Experiența acumulată, multiplele relații științifice și clinice cu diferite specialități medicale din republica noastră și de peste hotare ne permit să afirmăm cu toată răspunderea, că la momentul actual secțiile „Tumori ale regiunii capului și gâtului” constituie cea mai reușită formă organizatorică în sistemul instituțiilor oncologice. Odată cu organizarea lor a decăzut necesitatea transferului bolnavilor în alte instituții și secții de profil, toate etapele tratamentului fiind asigurate

și urmărite de o singură echipă de medici, cu pregătire oncologică specială. În cadrul Institutului Oncologic, medicii din secție conlucrează cu specialiștii radiologi, chimioterapeuți, anesteziologi și reanimatori, endoscopiști, reabilitologi, logopezi, specialiști în protezare etc., astfel asigurându-se integritatea și succesiunea tratamentului.

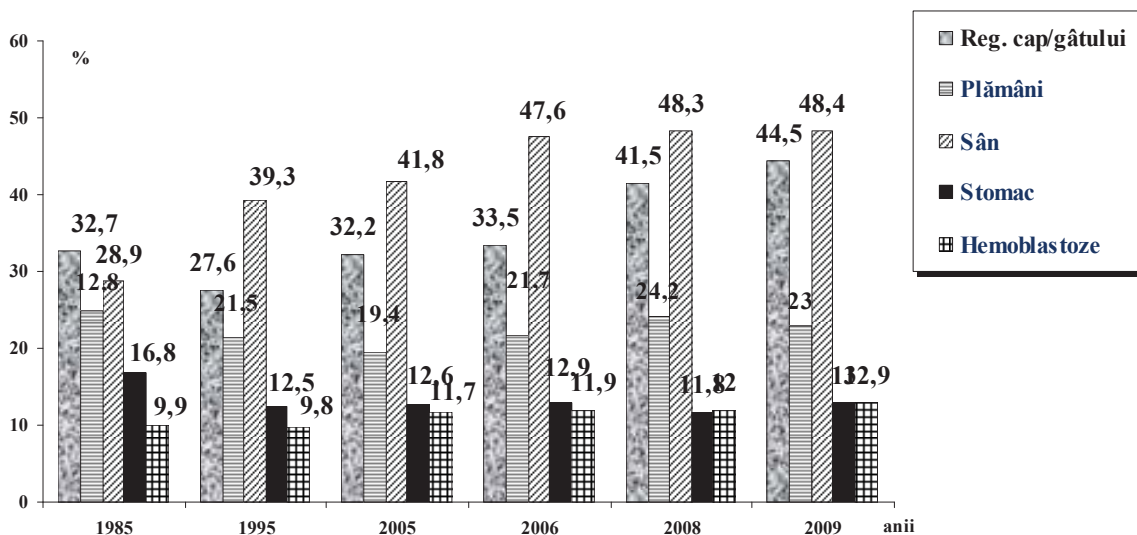
Tabelul 1

**Dinamica morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova (c. abs. și ‰000)**

Localizarea	1985		1995		2005		2006		2008		2009	
	c.a.	‰000	c.a.	‰000	c.a.	‰000	c.a.	‰000	c.a.	‰000	c.a.	‰000
Total	7325	177,4	7014	162,1	6952	193,4	7361	205,3	7607	212,7	8043	225,3
Plămâni	1051	24,9	930	21,5	696	19,4	779	21,7	862	24,2	821	23,0
Piele	1082	24,6	733	17,0	709	19,7	781	21,8	765	21,4	784	22,0
Gl. mamară (F.)	717	28,9	892	39,3	783	41,8	889	47,6	900	48,3	897	48,4
Stomac	702	16,8	542	12,5	454	12,6	461	12,9	421	11,8	463	13,0
Colul uterin (F.)	459	21,3	298	13,1	330	17,6	329	17,6	288	15,5	331	17,8
Hemoblastoze	412	9,9	422	9,8	421	11,7	427	11,9	425	12,0	460	12,9
Alte localizări	2902	70,3	3197	73,9	3559	99,0	3695	103,1	3946	110,0	4287	120,1
<b>Regiunea capului și gâtului</b>												
Total	1348	32,7	1194	27,6	1158	32,2	1202	33,5	1485	41,5	1590	44,5
Pielea regiunii cap/gâtului	757	18,1	535	12,4	517	14,4	571	15,9	765	21,4	784	22,0
Cav. bucală și faringele	183	4,4	299	6,9	271	7,5	231	6,4	278	7,8	299	8,4
Buza inferioară	207	5,1	149	3,4	85	2,4	94	2,6	76	2,1	79	2,2
Laringele	124	3,1	148	3,4	101	2,8	131	3,7	133	3,7	159	4,5
Glanda tiroidă	77	1,9	63	1,5	184	5,1	175	4,9	233	6,5	269	7,5

Diagrama 1

**Structura morbidității prin tumori maligne în R. Moldova (anii 1985, 2005, 2006, 2008, 2009)**



Tabelul 2

**Repartizarea bolnavilor cu tumori maligne în regiunea capului și gâtului în dependență de extinderea procesului tumoral (pe parcursul anului 2009)**

Localizarea tumorii	Total bolnavi	Stadiul				Confirmarea diagnozei	
		I	II	III	IV	histologic	citologic
Pielea	784	343 (43,8%)	195 (24,9%)	78(9,9%)	21 (2,7%)	314(40,0%)	470 (60,0%)
Buza inferioară	79	4 (5,1%)	43 (54,4%)	25(32,6%)	3(3,8%)	74(93,7%)	5(6,3%)

Cavitatea bucală și faringele	<b>299</b>	5 (1,7%)	14 (4,7%)	187 (62,5%)	79(26,4%)	235 (78,6%)	58 (19,4%)
Laringele	<b>159</b>	2 (1,3%)	21 (13,2%)	109 (68,6%)	22(13,8%)	125(78,6%)	29 (21,4%)
Glanda tiroidă	<b>269</b>	56 (7,8%)	148 (55,0%)	72 (26,8%)	14 (5,2%)	262(97,4%)	4(2,6%)
<b>Total</b>	<b>1590</b>	<b>375(23,6%)</b>	<b>421(26,5%)</b>	<b>471(29,6%)</b>	<b>139(9,76%)</b>	<b>943(59,3%)</b>	<b>566(35,6%)</b>

Existența acestei secții este justificată și prin faptul că se observă o tendința sporită a morbidității prin tumori ale capului și gâtului.

Astfel, se constată că primul loc în structura morbidității cu tumori maligne în Republica Moldova îl ocupă tumorile capului și gâtului – 1590 de bolnavi primari sau 44.5 ‰ pe anul 2009 (vezi tabelul 1, diagrama 1).

Materialul în număr oglindește latura cantitativă a cazurilor de observări clinice și experiența de lucru pe parcursul a peste 30 de ani. Aceasta constituie materialul de bază pentru studiul științific permanent.

Din categoria localizărilor vizuale fac parte tumorile organelor, care prin amplasarea lor sunt accesibile examenului vizual obișnuit, iar depistarea lor, de regulă, nu necesită aplicarea instrumentelor și aparatelor complicate. Această categorie include în sine tumorile pielii, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, faringelui și laringelui, glandei tiroide și a celor salivare.

Diagnosticul precoce al acestor tumori depinde de faptul cât de atent este bolnavul față de propria sa sănătate, precum și de vigilența oncologică, erudiția profesională a medicului generalist. Cu alte cuvinte, dacă acesta știe nu numai să privească, ci și să vadă. Aceste tumori vizibile, aflate în stadiul III al evoluției, trebuie considerate drept un proces delăsător, nedepistat. Destinul vieții unor asemenea bolnavi depinde de medicul de familie sau de medicul specialist, căruia inițial i s-a adresat pacientul.

Pentru a demonstra acest lucru, să urmărim evoluarea proceselor după stadii (tabelul 2). Din tabel se vede, că din întreaga rată de bolnavi cu tumori în regiunea capului și gâtului pe anul 2009, 471 (29,6%) au fost depistați în stadiul III și 139 (9,76%), în stadiul IV. Noi am cercetat cauzele depistării tardive a acestor cancere (tabelul 2b). Din datele tabelului s-au schițat următoarele cauze: 1) adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical (408 – 70,22%); 2) greșeli de diagnostic comise de medici (123 - 21,17%), 3) evoluție latentă – 50 (8,6%).

Tabelul 2b

**Cauzele depistării tardive a bolnavilor cu tumori ale capului și gâtului pe anul 2009**

Localizarea procesului tumoral	Numărul bolnavilor	Cauzele depistării tardive		Evoluție latentă
		Adresarea tardivă	Greșeli de diagnostic	
Pielea	119	78(65,54%)	39(32,73%)	-
Buza inferioară	35	23(65,71)	13(37,14)	-
Cavitatea bucală și faringele	251	211(84,06%)	21(8,36)	18(7,17%)
Laringele	102	65(63,72%)	38(37,25)	-
Glanda tiroidă	74	31(41,89)	12(16,31%)	32(43,24%)
<b>Total</b>	<b>581</b>	<b>408 (70,22%)</b>	<b>123(21,17%)</b>	<b>50(8,6%)</b>

În sfârșit, în tabelul 2c sunt analizate erorile comise de medicii rețelelor curative generale. Cele mai multe dintre ele aparțin stomatologilor (20,32%), medicilor de familie (19,51%), chirurgilor (17,88).

Tabelul 2c

**Erorile comise de medicii rețelei curative generale în diagnosticul tumorilor maligne a regiunii capului și gâtului pe parcursul anului 2009**

Medicul specialist	Numărul erorilor	%
Stomatolog	25	20,32
Otorinolaringolog	8	6,5
Endocrinolog	20	16,26
Dermatolog	15	12,19
Chirurg	22	17,88
Terapeut	9	7,31
Medicul de familie	24	19,51
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>99,97</b>

Pentru îmbunătățirea diagnosticului precoce al tumorilor maligne ale capului și gâtului lucrul organizatoric trebuie efectuat în două direcții: 1) Educația sanitară oncologică a populației R. Moldova astfel, că primul pas spre diagnosticul precoce să fie efectuat **de însuși bolnavul**; 2) creșterea vigilenței oncologice în activitatea medicului generalist și de familie având la baza cunoașterea simptomelor generale caracteristice cancerului.

### **SIMPptomele generale caracteristice pentru cancer (cunoașterea lor este obligatorie pentru orice medic specialist și de familie)**

1. Apariția maladiei pe fondul stării precanceroase existente de mai mult timp.
2. Progresarea continuă (săptămâni și luni) a simptoamelor maladiei (lipsa efectului de la tratamentul conservativ).
3. Lipsa în tabloul clinic a perioadei inițiale de dezvoltare a maladiei – sindrom algic accentuat.
4. Dezvoltarea relativ rapidă a maladiei.

Din primele zile de lucru ale secției au fost strict determinate neformațiunile ce se încadrează în noțiunea de „tumori ale capului și gâtului”. După mai multe discuții și dezbateri, s-au ales tumorile localizate mai sus de claviculă:

1. Pielea și țesuturile moi ale regiunii capului și gâtului.
2. Regiunea maxilo-facială:
  - a) organele cavității bucale și buzele;
  - b) glandele salivare mari (parotidă, submandibulară, sublingvală);
  - c) oasele maxilei și mandibulei, osul zigomatic etc.
3. Organul vizual (pleoapele, globul ocular, orbita).
4. Urechea externă și medie.
5. Căile respiratorii superioare:
  - a) cavitatea nazală și sinusurile paranasale (sinusul maxilar, frontal și sfenoidal);
  - b) faringele (nazofaringele, orofaringele, hipofaringele);
  - c) laringele.
6. Glanda tiroidă.
7. Tumorile extraorgane (de origine nervoasă, derivate ale mezenchimei, neclasificate, tumori disembriogene și afectarea tumoroasă a ganglionilor limfatici cervicali).

Diagnosticul și, în special, tratamentul neformațiunilor organelor și țesuturilor enumerate constituie o problemă dificilă, cauzată de faptul că aceste tumori, pe lângă variabilitatea evoluției clinice, mai au și o structură histologică și o histogeneză variată, posedă sensibilitate diferită la tratamentul radioactiv și medicamentos, iar intervențiile chirurgicale sunt atât de numeroase și atât de variate, că ar putea alcătui un atlas voluminos la prezentarea lor grafică.

Să luăm drept exemplu neformațiunile faringelui, preponderent maligne: ele au o frecvență de apariție diferită în funcție de regiunile lui anatomice: în nazofaringe – 47, în orofaringe – 101, în hipofaringe – 54 (tabelul 3).

*Tabelul 3*

<b>Localizarea</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
1. Nazofaringe	36	26	40	43	50	45	42	46	46	47
2. Orofaringe	50	67	64	81	66	50	45	109	78	101
3. Hipofaringe	52	42	44	52	38	36	38	58	74	54
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>135</b>	<b>148</b>	<b>176</b>	<b>154</b>	<b>131</b>	<b>125</b>	<b>213</b>	<b>198</b>	<b>202</b>

Deși toate aceste neformațiuni, conform datelor din literatură, alcătuiesc un singur compartiment al tumorilor faringelui, în realitate ele au puțin în comun, atât în plan morfologic și clinic, cât și în plan diagnostic și de tratament.

**1. Cancerul nazofaringelui**, de regulă, are o structură nediferențiată și, reieșind din sensibilitatea lui la iradiere, mai frecvent este supus telegamaterapiei sau tratamentului asociat (radioterapie + medicamentos). Telegamaterapia se aplică prin scindarea dublă a dozei sumare, iar în calitate de preparate antitumorale se utilizează vinblastin, metotrexat, ciclofosamid, cistplatina.

Prin metoda radio-chimioterapeutică de tratament, regresia deplină a cancerului nazofaringelui a **fost atinsă în 81,2% din cazuri** (majoritatea bolnavilor până la tratament prezentau și metastaze regionale). Aceste rezultate impun necesitatea continuării cercetărilor în direcția dată.

**2. Tumorile maligne ale orofaringelui** sunt localizate mai frecvent la baza limbii, pe tonzilele palatine, pe peretele posterior al faringelui, și, de obicei, după structura histologică prezintă cancer plat pavimentos. Caracteristica clinico-morfologică a acestor tumori diferă în funcție de localizarea lor pe structurile orofaringelui și necesită tactici diferite de tratament, inclusiv tratament chirurgical sau tratament combinat. Tehnica acestor operații este complicată, variată și traumatică, în cancerul peretelui posterior al faringelui se aplică cu succes metoda crio-chirurgicală de tratament.

**3. În cancerul hipofaringelui** (cu structură de cancer plat pavimentos), localizat preponderent în sinusul piriform, pe parcursul multor ani, se aplică metoda de tratament combinat cu terapie radiologică preoperatorie. Cercetările în problema tratamentului combinat au cerut eforturi mari, dar ele au fost justificate prin obținerea unor rezultate bune în favoarea asocierii extirpării radicale a porțiunii cervicale a faringelui la prima etapă, cu radioterapie la etapa a doua. În termeni stabiliți se recuperează plastic defectele postoperatorii.

Astfel, pe exemplul cancerului faringelui am demonstrat pe scurt cât de complicate și variate sunt formele clinico-morfologice și metodele de tratament ale bolnavilor de cancer în regiunea capului și gâtului și cât de multe probleme mai sunt de rezolvat în acest domeniu.

**Cancerul mucoasei cavității bucale** (limbii, planșeului bucal, mucoasei bucale, gingiilor, mandibulei și maxilei, palatinului dur) are o evoluție extrem de agresivă și prezintă dificultăți serioase în ce privește tratamentul. Diversitatea de localizări și forme histologice, multiple grade de malignizare ale cancerului plat pavimentos al cavității bucale face dificilă aprecierea timpurilor de avansare chiar și în stadiile inițiale. De aceea, la planificarea tratamentului este necesar de a dispune de informație clinico-morfologică deplină, bazată pe analiza multifactorială. Aceste cercetări s-au dovedit a fi exclusiv de voluminoase, efectuarea lor a permis să se stabilească legăturile directe dintre caracteristicile tumorii și rata de supraviețuire de 5 ani.

Începând cu anul 1972 și până în prezent, în clinică s-a efectuat tratamentul a peste 1150 de bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale de diferite localizări. La stadiile inițiale (I-II), cancerul mucoasei cavității bucale se caracterizează prin sensibilitatea crescută la iradiere și poate fi tratat cu succes doar prin radioterapie. Merită atenție metodică iradierii externe cu gama-terapia intracavitară la aparatul „Selectron”, elaborată în institutul nostru (A.S. Marandiuc, 1987). Bolnavii rămân sub observare în continuare, chiar după regresia totală a tumorii. Supraviețuirea bolnavilor supuși radioterapiei la stadii inițiale (I-II) a constituit circa 70%, la 3 ani, și 50% – la 5 ani.

În caz de tumoră restantă, tumoră radiorezistentă sau recidive este aplicată metoda chirurgicală - electro-exereza lărgită a tumorii. Astfel, în cancerul limbii, la stadii inițiale și în recidive limitate, ca operație radicală este considerată hemi-glosectomia. Rata supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor cu cancer la stadiile I-II, în toate formele de tratament (chirurgical, radiologie sau combinat), conform diferitor autori, constituie până la 65,3%. Deosebit de dificile sunt cazurile când tratamentul chirurgical la stadiile inițiale este contraindicat din cauza patologiilor asociate grave, vârstei înaintate etc., în aceste cazuri am recurs la crio-chirurgie. Rezultatele obținute ne obligă să continuăm investigațiile în această direcție.

Am aplicat metoda criodestrucției la 113 bolnavi, cu forme local avansate și recidivante ale cancerului mucoasei cavității bucale, 75% dintre care aveau vârsta între 60 și 75 de ani și sufereau de maladii asociate, 27 de pacienți prezentau tumori radiorezistente și tumori primar multiple ale cavității bucale, în acest lot de bolnavi s-a obținut supraviețuirea la 5 ani în 32,1% cazuri. Menționăm că în ultimii ani practicăm în secția noastră ocluzia arterei carotide externe înainte de acțiunea criogenă, pentru a evita hemoragiile postnecrotice.

Crio-chirurgia este o metodă de perspectivă, o șansă pentru cazurile cu maladii asociate grave, sau când nu s-au obținut efectele dorite prin celelalte metode. Crioacțiunea este mai avantajoasă, comparativ cu hemi-glosectomia, în ce privește efectul cosmetic și funcțional.

Tactica de tratament a bolnavilor de cancer al organelor cavității bucale la stadiul III-IV diferă mult de cea în stadii incipiente și constă în aplicarea metodelor combinate de tratament – iradiere preoperatorie în asocierie cu rezecția tumorii primare și a metastazelor cervicale.

S-a constatat că hemiglosectomia aplicată ca metodă de bază în cancerul la baza limbii de st. III ulterior dă recidive în 45% cazuri. Evident că asta ne-a făcut să punem sub semnul întrebării raționalitatea acestei operații și să căutăm metode mai efective. În clinica noastră au fost elaborate metode de operații lărgite și combinate, cu includerea în blocul țesuturilor rezectate a câtorva formațiuni anatomice a cavității bucale. Detaliat, tot ce se referă la aceste intervenții chirurgicale este descris în cartea „Tratarea cancerului local-răspândit al regiunii capului și gâtului”, Știința, 1987.

În prezenta lucrare, vom elucida doar problema tratamentului chirurgical al bolnavilor cu cancer la baza limbii și anume problema accesului larg spre baza limbii, care întotdeauna a fost o dificultate serioasă în acest gen de operații.



Experiența ne permite să afirmăm, că metoda de acces existentă prin cavitatea bucală cu rezectarea mandibulei în regiunea incizivilor este incomodă, traumatică și nu asigură vizualitate suficientă. Prin multe probe și căutări am elaborat o metodă nouă de acces la baza limbii prin faringotomie laterală, cu rezectarea temporară a segmentului orizontal al ramurii mandibulei („Metoda operației chirurgicale în cancerul bazei limbii”), Propunerea de raționalizare nr.106 din 28.06.80 (Gh. Țîbîrnă).

Operațiile lărgite și combinate în caz de cancer al cavității bucale local-răspândit sunt extrem de voluminoase și cu risc mare de complicații postoperatorii. Astfel de operații noi am efectuat în 60% cazuri, lotul constituind 387 de bolnavi.

Din 387 de bolnavi (vezi tabelul 4), după operații combinate la 5 ani au supraviețuit 33,4±4,1%, ceea ce, credem noi, justifică aceste intervenții chirurgicale, chiar dacă unii cliniciști-oncologi de vază au refuzat aplicarea lor.

Tabelul 4

**Supraviețuirea bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale în funcție de tipul intervenției chirurgicale (A. Clipca)**

Tipul operației	Numărul bolnavilor operați	Din ei externați din staționar	Supraviețuirea, %	
			3 ani	5 ani
Tipice	52	52	56.5±8,5	41.7±8,1
Lărgite	95	89	50.5±10,3	37.2±11,2
Combinat	240	231	40.8±6,8	30.1±6,7
<b>Total</b>	<b>387</b>	<b>372</b>	<b>45,0±3,8</b>	<b>33.4±4,1</b>

Cancerul mucoasei cavității bucale la stadiile III-IV se caracterizează prin metastazare frecventă (50-60%) în nodulii limfatici regionali (cervicali). Tactica curativă în ce privește metastazele va fi determinată de situația clinică concretă:

- 1) metastaze regionale nu se determină;
- 2) metastaze regionale se suspectează;
- 3) metastaze regionale se determină clinic.

În cazurile când metastazele regionale nu se determină pot fi aplicate 3 variante de comportament:

- 1) observarea bolnavului după tratarea tumorului primar;
- 2) aplicarea curei de radioterapie asupra zonelor de metastazare regională;
- 3) aplicarea operațiilor preventive de eviderare a ganglionilor.

Din experiența proprie am ajuns la concluzia că cea mai favorabilă este varianta a treia, argumentele fiind următoarele: dificultatea diagnosticului clinic al metastazelor regionale la o frecvență înaltă de metastazare în ganglionii limfatici cervicali, rata supraviețuirii mai mare la bolnavii cu metastaze nedepistate – 51,3% comparativ cu 21,2% în metastaze depistate. Aproximativ aceleași date comunică și alte clinici. Rezultate bune s-au obținut și la iradierea zonelor regionale, mai ales în cazurile când operațiile preventive au avut contraindicații. Investigațiile în această direcție rămân actuale și necesită cercetări prin randomizare.

La depistarea sau suspectarea metastazelor părerea majorității specialiștilor coincide și constă în eviderarea ganglionilor afectați, rămânând a fi discutabilă doar problema în ce termeni și în ce volum. Aici părerile diferă cu mult. Noi credem că tactica în privința ganglionilor trebuie să fie strict individuală și să depindă de caracterul metastazării (metastaze solitare sau multiple, uni sau bilaterale), în clinica noastră, ca regulă, excizia tumorii primare într-un bloc comun cu ganglionii regionali se efectuează la 2-3 săptămâni după iradierea preoperatorie a acestor zone.

În clinică noi utilizăm trei variante de excizie a țesutului celulo-adipos cervical, respectând indicațiile pentru fiecare din ele, în funcție de localizarea metastazelor în diferite forme de cancer al mucoasei cavității bucale și al altor organe din această regiune:

- 1) eviderarea ganglionară cervicală superioară;
- 2) eviderarea ganglionară cervicală (tipurile laringian și tiroidian);
- 3) operația Cryle.

Aceste trei tipuri de operații sunt descrise de noi în câteva monografii ilustrate (A.I. Paces, 1983; Gh.A. Țîbîrnă, 1987; Gh.A. Țîbîrnă, 2003; Gh.A. Țîbîrnă, 2005). Rezultatele tardive, după eviderarea ganglionară cervicală, nu cedează celor după operația Cryle și constituie 15,1% metastazări după 5 ani de observare. Marele avantaj al eviderării ganglionare cervicale este posibilitatea de a păstra vena jugulară internă, mușchiul sternocleidomastoidean și nervul accesoriu, astfel evitându-se dereglările funcționale postoperatorii.

**Tumorile glandelor salivare mari** (parotidă, submandibulară, sublingvală) prezintă dificultăți serioase atât în plan clinic-morfologic, cât și curativ, mai ales tumorile glandei parotide cu frecvența mai mare comparativ cu celelalte localizări.

În clasificare histologică internațională la momentul actual sunt descrise și grupate foarte multe forme morfo-histologice de tumori ale glandelor salivare. Pentru un tratament cât mai efektiv, este necesar de a determina cu precizie forma histologică a tumorii și, în funcție de această formă, particularitățile evoluției ei clinice (A.I. Paces, 2003).

Tumoarea mixtă (adenomul pleomorf) a glandei parotide, ca una din cele mai frecvente, până nu demult era supusă tratamentului combinat (radioterapie preoperatorie, cu evidare ulterioară a tumorii). Această operație conține un risc mare de lezare a nervului facial, cu paralizia musculaturii mimice. Cercetările în comun cu radiologii au demonstrat că este suficient doar tratamentul chirurgical, deși unii medici mai continuă să aplice radioterapia. În lucrările noastre au fost descrise etapele rezecției subtotale a glandei parotide – înlăturarea tumorii cu țesutul glandular adiacent în raza ramificațiilor nervului facial, care practic exclude apariția recidivelor, progresarea creșterii sau diseminarea celulelor canceroase. Din 701 de bolnavi operați astfel, recidive au apărut doar la șase dintre ei și nu am avut nici un caz de lezare a nervului facial (perioada anilor 1972-2009). În tratarea tumorilor maligne a glandei parotide noi aplicăm metoda combinată de tratament cu radioterapie preoperatorie la prima etapă, componentul chirurgical variind individual: de la rezecția subtotală a glandei parotide în limita ramificațiilor nervului facial, cu păstrarea integrității lui, până la extirparea totală a glandei într-un bloc cu țesuturile din zona de metastazare.

Rezultatele tardive ale tratamentului combinat în cancerul glandei parotide ne relatează o supraviețuire de 5 ani și mai mult, la 35,1% bolnavi ele fiind dependente în mare măsură de tipul morfologic al carcinomelor. Astfel, supraviețuirea de 5 ani în caz de carcinom adenoid-chistic, conform datelor noastre, a atins cota de 50%.

**Cancerul laringelui** — este una din cele mai frecvente localizări din structura tumorilor maligne ale regiunii capului și gâtului, între anii 1976-2009 în clinica noastră au fost tratați peste 1850 de bolnavi cu cancer laringean: la st. I – 10,1%; la st. II – 18,2%; la st. III – 62,1% și la st. IV – 9,6%.

Tratamentul cancerului laringean rămâne o problemă foarte discutabilă, în care planificarea tratamentului trezește opinii și păreri controversate, adepții metodei radioterapeutice cât și a celei chirurgicale apărându-și prioritatea în tratamentul cancerului laringelui la stadiile I-II. Și totuși, este evidentă prioritatea radioterapiei, care dă rezultate pozitive de regresie totală a tumorii în 90% cazuri, iar supraviețuire de 5 ani, în 80%. Și doar în 20% cazuri există necesitatea unui tratament chirurgical, care, de altfel, poartă un caracter crușător și economic. Noi am propus spre utilizare în practică două metode noi de tratament: terapia cu laser – și crioterapia (P. Gurău, V. Ciorici; tabelele 5a și 5b).

Tabelul 5a

**Efectele laseroterapiei în tratarea bolnavilor cu recidive limitate a cancerului porțiunii medii a laringelui, în funcție de forma de proliferare a tumorii (P. Gurău)**

Forma de creștere	Numărul bolnavilor	Efectul tratamentului		
		Efect deplin	Efect parțial	Fără efect
Exofită	7	6		1
Endofită	2	2		
Mixtă	7	4	1	2
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

Tabelul 5b

**Rezultatele tratamentului criogen al formelor limitate de cancer laringean t1-t2 și recidivelor, în dependență de localizarea procesului (V. Ciorici)**

Localizarea tumorii	Numărul bolnavilor	Efectul tratamentului		
		Efect deplin	Efect parțial	Fără efect
Coardele vocale	64	59	5	-
Valecule	14	11	2	-
Reg. Vestibulară	18	15	4	-
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>85 (88,54%)</b>	<b>7 (11,45%)</b>	<b>-</b>

Tabelul ne demonstrează că laserodestrucția endoscopică, fiind aplicată la 16 bolnavi în condiții de ambulatoriu, a dus la vindecarea a 12 dintre ei, cu termeni de observare de la 0,5 până la 5 ani. Metoda s-a dovedit a fi cu perspectivă și cere investigații în continuare (P. Gurău).

Tabelul 5b ne arată, că la 96 de bolnavi cu cancer laringean (formă limitată), cu vârstă înaintată și cu maladii asociate, li s-a înfăptuit metoda criogenă de tratament, la 85 de bolnavi efectul a fost deplin. Cercetările în această direcție vor fi prelungite. (V. Ciorici, 2009).

În cancer laringian la stadii inițiale, cea mai rațională este tactica de planificare individuală. Noi propunem să se înceapă cu un curs radical de radioterapie. După o doză de 40-45 Grey, trebuie să depistăm prin metode clinico-morfologice formele radiorezistente de cancer și, în cazul depistării acestora, radioterapia trebuie abandonată (stopată) și efectuată operația economă – rezecția laringelui.

Extrem de dificil este tratamentul bolnavilor cu cancer laringean la st. III (rata de adresare – 65-70%). Planificarea tratamentului acestor bolnavi este o sarcină mult mai dificilă, comparativ cu tratamentul la stadii inițiale și cere să se ia în considerare mai mulți factori ca: vârsta, profesia, localizarea cancerului (regiunea supraglotică, glotică sau subglotică), forma de proliferare, prezența stenozei, metastaze regionale, forma morfologică a tumorii etc). Aceste forme extinse ale cancerului laringian (stadiul III) manifestă adeseori sensibilitate la iradiere. Supraviețuirea la 5 ani după radioterapie, conform datelor radiologilor institutului nostru (R. Codița, A. Marandiuc, S. Ivanov, N. Novicova), a atins cota de 25-30% bolnavi, în baza acestui fapt noi am elaborat metoda combinată de tratament și continuăm s-o perfecționăm. Pentru fiecare bolnav de cancer laringian la st. III se elaborează un program individual de tratament, în baza principiilor generale deduse din multiplele probe, în secția „Tumorile capului și gâtului” au fost efectuate cercetări clinico-morfologice speciale pe un lot de 197 de bolnavi cu cancer al regiunii supraglotice (vestibular) la stadiul III, cărora li s-a administrat tratament combinat în diferită succesivitate a componentelor chirurgicale și radioterapeutice (V.A. Darii, 2009).

În rezultat s-a stabilit că:

1. Tratamentul combinat al cancerului vestibular al laringelui la stadiile IIIa-IIIb trebuie început cu o cură preoperatorie de radioterapie în doză sumară de 40 Grey, după care, peste 2-3 săptămâni se recurge la intervenție chirurgicală.

2. La aceeași formă a cancerului st. IIIa este indicată în scop profilactic evidarea ganglionară cervicală, ca o metodă sigură de profilaxie și tratament a metastazelor regionale nedepistate clinic.

3. Ca indicație pentru efectuarea operațiilor profilactice asupra zonelor de metastazare limfatică servește forma endofită de proliferare a tumorii și osificarea cartilajelor laringiene, depistată radiologic în aceste forme cu tendință exagerată de metastazare regională.

Există însă cazuri care necesită inițial intervenție chirurgicală, în special cazurile cu stenoză a laringelui, cu pericondrită exprimată, sau formele endofite și mixte de proliferare a cancerului laringian cu invazie profundă în țesuturile adiacente și imobilizarea jumătății de laringe. Cura de radioterapie postoperatorie se administrează la 2-4 săptămâni după etapa chirurgicală.

Una dintre cele mai dificile probleme rămâne a fi tratarea cancerului laringian local-răspândit. În baza cercetărilor pe un lot de 370 de bolnavi, noi am argumentat raționalitatea clasificării operațiilor în dependență de volumul țesuturilor extirpate în operații largite și combinate. Conform legităților de răspândire a cancerului laringelui: în sus – cu afectarea bazei limbii și a spațiului preepiglotic, în jos – cu concreștere în segmentul cervical al traheei, anterior – cu infiltrarea țesuturilor suprafeței anterioare a gâtului, posterior – cu trecerea pe porțiunea inferioară a faringelui și porțiunea cervicală a esofagului, lateral – cu afectarea sinusului piriform și peretelui lateral al faringelui și a unui lob al glandei tiroide. În rezultat, am socotit rațională elaborarea a cinci variante de bază de laringectomie largite: superioară, inferioară, anterioară, posterioară și laterală. Pe lângă variantele enumerate, mai sunt posibile și diferite combinații dintre ele, cât și asocierea lor cu extirparea radicală în monobloc a metastazelor cervicale regionale. Astfel de operații le-am numit laringectomii combinate.

În varianta superioară a laringectomiei largite (138 de operații) este important să se aprecieze exact volumul de extirpare în bloc cu laringele țesuturilor bazei limbii, cu păstrarea, pe cât e posibil, a nervilor sublinguali.

Varianta inferioară a laringectomiei largite (56 de operații) prezintă dificultăți în determinarea liniei de rezecție a traheei, din cauza răspândirii invizibile submucoase a cancerului laringean pe acest organ. Pe lângă aceasta, majoritatea bolnavilor cu localizarea subglotică a procesului se internează cu traheostom deja aplicat, însoțit de efecte inflamatorii. Din aceste considerente, rezecția traheei urmează să fie efectuată la un nivel, pe cât e posibil, mai inferior, în cazul bontului prea scurt al traheei, pentru formarea traheostomului este rațională incizia semilunară a pielii în treimea inferioară a gâtului.

Varianta anterioară a laringectomiei largite (24 de operații), are un specific al său în ce privește excizia largită în monobloc cu laringele a țesuturilor suprafeței cervicale anterioare, inclusiv pielea; în metodica elaborată de noi, incizia propusă asigură ablastia acestui tip de laringectomie.

În varianta posterioară a laringectomiei largite (16 operații) se extirpează într-un bloc cu laringele un

segment sau hipofaringele în întregime și treimea superioară a esofagului. Defectul postoperator impune recuperarea plastică cu lambou deltopectoral, tubular sau microchirurgical, în scop de asigurare a integrității tractului digestiv.

În laringectomia lărgită varianta laterală (38 de operații) este important să se determine volumul țesuturilor faringelui extirpate în monobloc cu laringele, în caz de infiltrare a procesului tumoral. Linia de excizie uneori atinge polul inferior al tonzilei palatinale. În caz de răspândire pe laterală și superior, se cere o precauție deosebită, persistând riscul lezării arterei carotide interne. La răspândirea cancerului în direcție inferioară, spre cartilajul tiroid, în monobloc cu laringele, va fi extirpat istmul și unul din lobi glandei tiroide plus țesutul celulo-adipos paratraheal.

Cea mai serioasă problemă o constituie laringectomiile combinate (98 de cazuri) prin volumul mare al țesuturilor extirpate și gradul înalt de traumatism. Aproape în toate cazurile a fost necesară aplicarea faringostomelor planificate.

Analiza rezultatelor tardive justifică operațiile lărgite și combinate în cancerul local-răspândit al laringelui (supraviețuirea totală la 5 ani constituind 52,5+5,4%) (tabelul 6).

Tabelul 6

**Supraviețuirea bolnavilor cu cancer laringean local-răspândit în dependență de volumul intervenției chirurgicale (V. Darii)**

Volumul intervenției chirurgicale	3 ani			5 ani			
	Observați	Sănătoși	%	Observați	Sănătoși	%	
<i>Laringectomia lărgită:</i>							
- Superioară	138	89	62	69,6+6,5	56	38	67,8+8,4
- Inferioară	56	24	15	62,5+11,1	18	6	33,3+13,6
- Anterioară	24	16	7	43,7+13,8	22	10	45,4+18,7
- Posterioară	16	13	7	53,8+16,6	17	3	17,6+15,2
- Laterală	38	28	18	64,2+11,6	26	12	45,1+15,01
Laringectomia combinată	98	67	49	73,1+9,5	36	23	63,8+11,7
<b>Total</b>	<b>370</b>	<b>237</b>	<b>158</b>	<b>66,6+4,2</b>	<b>175</b>	<b>92</b>	<b>52,5+5,4</b>

În cazurile depistării metastazelor cervicale (din observările noastre – cca 25% bolnavi), radioterapia preoperatorie trebuie să includă atât focarul primar, cât și zonele de metastazare regională, după care concomitent cu intervenția chirurgicală asupra tumorii primare, se efectuează și evidarea ganglionilor cervicali uni- sau bilateral, cu extirparea în monobloc a întregii piese operatorii. Tehnica și volumul operației vor depinde de caracterul metastazării (numărul metastazelor și infiltrarea în țesuturile adiacente). Noi recomandăm extirparea ganglionară în teacă fascială (variantă laringiană) sau operația Cryle.

Rezumând cele expuse mai sus referitor la cancerul laringian, am schițat câteva probleme-sarcini în investigațiile noastre în această direcție:

1. Elaborarea măsurilor eficiente de diagnostic precoce al cancerului laringian;
2. Elaborarea metodelor clinico-morfologice de determinare a radiosensibilității tumorii înainte și în procesul aplicării radioterapiei, ceea ce va asigura un tratament adecvat și bine dozat. Sunt necesare și criteriile precise de determinare a gradului de malignizare a cancerului laringian plat pavimentos, pentru a elabora o tactică corectă de tratament;
3. Cercetarea și perfecționarea metodelor de radioterapie a cancerului laringian prin: utilizarea aparatelor moderne cu surse noi de iradiere, cu dozimetre perfecționate, aplicarea procedurilor de cercetare topografică a tumorii pentru radioterapie, stabilirea unui regim rațional de fracționare a dozei de iradiere, cercetări în vederea căutării a noi materiale radiosensibilizante. Astăzi cea mai reușită se consideră asocierea iradierii cu astfel de preparate ca prospidina, dactinomicina, bleomicina etc.
4. Perfecționarea fibrolaringoscopiei ca metodă suficientă de diagnostic a neoformațiilor laringelui, fiind confirmată morfologic în 95% din cazuri.
5. Perfecționarea lazerodestrucției fibroendoscopice în tratamentul tumorilor benigne și afecțiunilor precanceroase ale laringelui.
6. Investigații în direcția aplicării crioterapiei pentru tratamentul cancerului laringian și a recidivelor limitate cu formă exofită de creștere a tumorii și cu localizarea ei pe două treimi anterioare ale plicii vocale.
7. Perfecționarea ulterioară a tehnicii de operație la laringe, cu scopul de a păstra funcția organului și de a sta-

bili indicații precise pentru diferite tipuri de rezecție, în asociere cu radioterapia preoperatorie după program radical. Elaborarea și perfecționarea tehnicii operațiilor lărgite și combinate, în caz de cancer laringian local-răspândit.

8. Elaborarea schemelor de tratament al bolnavilor cu tumori maligne radiorezistente. Problemă ce conține multe momente dificile: diagnosticul oportun al radiorezistenței, necesitatea repetării curei de radioterapie, folosirea metodicilor moderne de terapie intensivă în operațiile lărgite, în special la bolnavii de vârstă înaintată și cu maladii asociate.

9. Cercetarea și elaborarea metodelor de prevenire a complicațiilor postoperatorii locale și generale. Elaborarea metodelor de suturare a defectului faringelui (manual, mecanic, microchirurgical etc.). În problemele tratamentului chirurgical, radioterapeutic, criogen, combinat trebuie să fie inclusă și problema pregătirii preoperatorii, asigurarea anesteziei și conduita postoperatorie, măsurile de reanimare, alimentarea optimală (prin sondă, parenterală), restabilirea vocii. Pentru toate aceste cercetări este necesară conlucrarea cu o serie de specialiști în materie.

**Cancerul tiroidian**, spre deosebire de alte tumori maligne, are o evoluție și un pronostic mai favorabil, datorită particularităților specifice biologice ale glandei tiroide. Investigațiile multiple și multilaterale în problema cancerului tiroidian s-au soldat cu succese serioase și au făcut ca în prezent tratamentul acestei maladii să fie unul din cele mai rezultative în structura neoformațiilor regiunii capului și gâtului.

Institutul Oncologic din Moldova dispune de un vast material clinic (peste 2411 cazuri clinice) referitor la diferite neoformațiuni ale glandei tiroide.

Cancerul glandei tiroide s-a dovedit a fi o maladie nu chiar atât de rar întâlnită cum s-a crezut până acum și în statistica clinicii noastre constituie 10% din tumorile capului și gâtului, sau 2% din numărul total al maladiilor oncologice, în momentul de față mulți bolnavi cu tumori ale glandei tiroide sunt tratați în diverse clinici (endocrinologie, chirurgie generală, radiologie), aplicându-se metode deseori neadecvate.

Prezentăm o scurtă analiză a experienței noastre în această problemă; în perioada anilor 1977-2009 în clinica noastră s-au tratat 2411 bolnavi cu diagnosticul verificat de cancer al glandei tiroide, dintre care la st. I – 13%, la st. II – 37,5% la st. III – 32,9% și la st. IV – 16,6%. Din numărul total de bolnavi cu recidivă a maladii – 5,1% în stare după tratament chirurgical primar neadecvat – 6,2%; cu metastazare în ganglionii limfatici regionali – 37,6%.

Examnul histologic a depistat în 51,5% cazuri adenocarcinom folicular; în 40,2% – adenocarcinom papilar; în 3,8% – cancer medular și în 4,5% – forme neidentificate ale cancerului glandei tiroide.

O mare parte din bolnavi au manifestat forme local-răspândite ale maladii (35,5%) și în 50,5% cazuri – procese la stadiul I-II. Este deosebit de important să se determine exact forma histologică a tumorii, factor decisiv în elaborarea programului de tratament, și pentru pronosticul maladii, desigur, în îmbinare cu alți factori.

În diferite clinici au fost studiate diverse metode de tratament al cancerului glandei tiroide (chirurgical, radioterapeutic, medicamentos, combinat etc.) dar s-a ajuns la concluzia că tratamentul de bază, totuși, rămâne cel chirurgical. Celelalte metode pot fi aplicate ca supliment sau paliativ, deși se cer investigații minuțioase în continuare.

Înainte de a elabora tactica operației, volumul și limitele ei, se cere să se stabilească exact forma histologică, forma clinică, caracterul proliferării, gradul de avansare a tumorii, vârsta și starea generală a bolnavului (A.I. Paces, R.M. Propp, 1984).

Experiența ne demonstrează, că atât hemitiroidectomia, cât și rezecția subtotală a glandei tiroide și tiroidectomia pot fi apreciate ca operații radicale în tratamentul cancerului tiroidian în lipsa metastazelor în ganglionii limfatici cervicali. În aceste intervenții, deosebit de importantă este problema păstrării nervilor recurenți, iar necesitatea rezecției lor trebuie bine argumentată.

Cancerul glandei tiroide are o tendință exagerată de metastazare în ganglionii limfatici cervicali regionali (37,6%), la 8,5% din ei – bilateral. Iată de ce, la depistarea metastazelor cervicale sau la suspectarea lor, este necesară extirparea radicală a țesutului adipos-fascial cu ganglionii limfatici regionali incluși. În clinica noastră practicăm operația asupra focarului primar (rezecția glandei tiroide, rezecția subtotală a glandei tiroide sau tiroidectomia), concomitent cu evidențierea ganglionară laterocervicală din una sau ambele părți (variante tiroidiană). Operațiile de tip Cryle sunt utilizate mai rar – la infiltrarea metastazelor în v. jugulară internă sau în mușchiul sternocleidomastoidean.

În cancerul tiroidian, extirparea profilactică a țesutului adipos-fascial laterocervical în lipsa metastazelor nu ameliorează rezultatele tratamentului, fapt condiționat, în primul rând, de esența biologică a tumorii și de particularitățile evoluției clinice. Nici iradierea zonelor de metastazare regională după operația radicală nu favorizează aceste rezultate. Radioterapia are efect la tratarea bolnavilor cu formă neidentificată a maladii, problema necesitând cercetări mai profunde în această direcție.

Discuții serioase trezește problema tratamentului chirurgical la formele local-răspândite ale cancerului tiroidian, în special operațiile lărgite.

Vecinătatea anatomică intimă a glandei tiroide cu laringele, traheea, esofagul și invazia tumorii în aceste organe chiar la etapele inițiale ale procesului canceros influențează evoluția clinică a cancerului tiroidian local-răspândit. În baza cercetărilor noastre asupra unui lot de 495 de bolnavi cu cancer local-răspândit, în funcție de direcția de răspândire a tumorii în raport cu istmul glandei, noi am elaborat câteva variante de tireoidectomie lărgită: superioară, inferioară, laterală sau combinată.

Varianta superioară prevede extirparea glandei tiroide împreună cu țesuturile moi și peretele anterior al traheei, mai sus de istm. Varianta inferioară – excizia radicală a țesuturilor moi ale părții anterioare a gâtului, traheei, mai jos de istm. Varianta laterală – prevede extirparea glandei tiroide, nervului recurent, rezecția traheei și a stratului muscular al esofagului. În caz de afectare a câtorva organe vecine cu glanda tiroidă, se efectuează tireoidectomia combinată. Atunci când există indicații respective, tireoidectomia se suplimentează cu evidarea ganglionară cervicală în volum radical.

Rezultatele operațiilor lărgite și combinate aplicate în forme local-răspândite ale cancerului glandei tiroide se arată dependente de volumul intervenției chirurgicale (tabelul 7).

Tabelul 7

**Supraviețuire la 3 și 5 ani a bolnavilor cu cancer tiroidian, în funcție de tipul operației aplicate (A. Țibîrnă, A. Clipca)**

Volumul operației	Numărul bolnavilor	3 ani			5 ani		
		observați	sănătoși	%	observați	sănătoși	%
Operații tipice	1916						
Operații lărgite:							
- Superioară	117	88	66	75,5+15,3	55	33	60,0+21,9
- Inferioară	88	77	55	71,0+17,2	44	22	50,0+25,0
- Laterală	123	99	66	66,6+15,7	66	44	66,6+19,25
Tireoidectomia combinată	167	60	54	90,0+5,5	48	42	87,5+9,27
Total	2411	324	241	75,7+13,4	213	141	66,0+18,8

Astfel, cele mai bune rezultate au fost obținute în tireoidectomii combinate, iar cele mai nefavorabile – în tireoidectomii extinse inferioare. Maxima indicelui mortalității revine primilor 2 ani după operație, în cercetările noastre, din 77 de bolnavi, 15 au decedat în primii 1,5 ani după intervenția chirurgicală. Analiza rezultatelor tardive justifică operațiile lărgite și combinate în cancerul local-răspândit al glandei tiroide (supraviețuirea de 5 ani, în total, constituie 66,0±18).

Bibliografia contemporană prezintă puține date despre supraviețuirea la 5 și 10 ani a bolnavilor, în funcție de forma histologică a tumorilor tiroidiene (tabelul 8).

În baza datelor noastre, am constatat că cel mai favorabil pronostic îl au adenocarcinoamele papilare și foliculare, nefavorabil – în cazul cancerului medular și absolut nefavorabil – în cancerul nediferențiat. În ce privește stadiul procesului tumoral, eficacitatea tratamentului va depinde mai mult de răspândirea tumorului primar decât de metastazele regionale. Mortalitatea postoperatorie a constituit 1,7%, recidivarea cancerului tiroidian în 0,5% cazuri.

În ultimii ani, oncologii tot mai mult sunt îngrijorați de problema operațiilor repetate la bolnavii cu cancer tiroidian, după operații primare neadecvate în alte instituții medicale.

De obicei, intervențiile chirurgicale sunt efectuate pentru gușă nodulară, fără a bănui existența unei tumori maligne, astfel, cancerul tiroidian se depistează doar la examenul histologic al piesei operatorii. Diagnosticul stabilit doar pe baza datelor anamnezei, al examenului vizual și palpator, este insuficient pentru a stabili diagnoza corectă. Se cer intervenții speciale în examenul citologic al punctatului.

Tabelul 8

**Rezultatele tardive în tratarea bolnavilor cu cancer tiroidian, în dependență de morfologia tumorii (în %)**

Autorul	Adenocarcinom papilar		Adenocarcinom folicular		Cancer medular		Cancer nediferențiat	
	5 ani	10 ani	5 ani	10 ani	5 ani	10 ani	5 ani	10 ani
E.A. Valdina 1987	95	90	80	73				
K.Helman 1977	54	52	42	40	56	33	11	
K.Aldinger 1978	91,4		85,1				13,2	

W. Simson 1984					57	50		
A.I.Paces și R.M. Propp 1984	95,3	94,2	90,1	75,7	87	80		
S.Bologa 1995	91,2	90,1	90,0	82,4	81	35		
Catanio Antonio 2004	89,8	90,0	89,3	80,2	50	36		
Djatin P. Shah 2007	90,3	90,0	90,0	78,3	80	37		
Datele noastre (2009)	93,2	91,1	90	84,1	50	30		

De obicei, intervenția chirurgicală de tipul enucleației nodului se desfășoară sub anestezie locală. După sosirea rezultatului examenului histologic (unii bolnavi de acum sunt externati), trezește nedumerire îndreptarea în instituțiile oncologice. Și atunci apare întrebarea: „Ce tactică trebuie aplicată în aceste cazuri?”.

În clinica noastră, toți acești bolnavi au fost reopeși. La 47% din ei a fost depistat cancerul în fragmentele restante ale glandei tiroide, iar la 18,2% – era afectat de cancer și celălalt lob. Desigur, reoperațiile sunt mai complicate, sunt suportate mai greu de bolnavi și mai frecvent apar complicații postoperatorii. Asta ne-a făcut să schimbăm tactica chirurgicală, asociind-o cu tratamentul medicamentos postoperator. Ca urmare, rezultatele tardive în tratarea bolnavilor reopeși s-au ameliorat, supraviețuirea de 5 ani constituind, conform datelor noastre, 81%.

Astfel, reperatele de bază în tratamentul modern al cancerului glandei tiroide sunt: 1) tactica selectivă de tratament și volumul adecvat al operației; 2) aplicarea rațională a radioterapiei, hormonoterapiei și terapiei medicamentoase. Hormonoterapia administrată sub control strict al fonului hormonal.

În clinica noastră, o atenție deosebită se acordă problemei reabilitării chirurgicale a bolnavilor cu oncopatologii în regiunea capului și gâtului (tabelul 9).

Noi aplicăm toate tipurile existente de plastie primară și secundară a defectelor postoperatorii, cea mai utilizată fiind plastia primară cu lambou musculo-cuianat pe pedicul vascular (cervical, humeral, delto-pectoral – C.I. Clim). Noi am fost primii care am aplicat în oncologia tumorilor capului și gâtului plastia cu lambou microchirurgical pentru acoperirea oricărui defect postoperator, indiferent de formă și dimensiuni (Gh. Țibîrnă, N. Antohii).

Tabelul 9

**Reabilitarea chirurgicală a bolnavilor oncologici cu defecte extinse ale țesuturilor capului și gâtului  
(C. Clim, Iu. Țurcan)**

Localizarea defectului	Num. bolnavilor (total)	Numărul bolnavilor, cărora li s-a efectuat plastie						
		lambou tubular	lambou cervic	lambou frunte	lambou DP	lambouri multiple	lambou insular	transplant micro-chirurgical
Fruntea și partea piloasă a capului	23	7				7		9
Zona medie a pielii feții	99	16	5	9	21	16	8	24
Partea inferioară a feții	202	25	55	5	47	26	6	38
Faringele, esofagul, regiunea cervicală	359	95	9		130	65	4	56
<b>Total</b>	<b>683</b>	<b>143</b>	<b>69</b>	<b>14</b>	<b>198</b>	<b>114</b>	<b>18</b>	<b>127</b>

În total au fost efectuate circa 2000 de operații plastice. Complicațiile în aplicarea lamboului delto-pectoral au alcătuit 20% cazuri; la aplicarea lamboului cervical – 40%; celui microchirurgical – 15% cazuri. Cercetările în această direcție continuă, reabilitarea bolnavilor oncologici și readucerea lor la modul de viață normal fiind sarcina majoră a oncologilor.

La trecerea în revistă a stării actuale în problemele tratamentului oncologic, pe exemplul a cinci localizări ale tumorilor capului și gâtului, menționăm că, în afară de metodele tradiționale de tratament: chirurgicală, medicamentoasă, combinată și radioterapeutică, noi am introdus o metodă nouă (metoda de crioacțiune), asupra elaborării căreia lucrăm pe parcursul a mai mult de 20 de ani.

Împreună cu specialiștii Centrului Oncologic Științific al Academiei de Științe a Federației Ruse (prof. V.V. Șentali, 1977), noi am participat la discuțiile tehnico-inginerice cu fizicienii și la aprobarea noilor aparate.

Am acumulat un număr mare de observări clinice la acest capitol. Analizând rezultatele investigațiilor, putem afirma că lucrările noastre au contribuit la fundamentarea științifică a metodei de criotratement în medicină.

Am propus două variante de crioacțiune – instalații staționare și aparate portative de dimensiuni mici. Noi am elaborat o metodă de prognozare a efectului criogen cu ajutorul unei serii de normograme speciale (V. Sucevan, A. Doruc, 2005), obținute în rezultatul cercetărilor clinicomorfoloogice ale formelor limitate de carcinom bazocelular, cancer cutanat etc. Aplicarea acestei metode de prognozare asigură rezultate înalte în tratament. Au fost elaborate diverse variante tehnologice de aplicare a crioacțiunii: de contact, în flux de aerazol, de penetrare. S-au propus metode combinate de criodistrucție a tumorii, de potențare a efectului criodestructiv cu ajutorul ultrasunetului de intensitate joasă (0,5 Wt/cm. pat.).

Tabelul 10

**Rezultatele criotratementului bolnavilor cu tumori benigne și maligne ale regiunii capului și gâtului în condiții de policlinică (A. Doruc)**

Localizarea	Numărul bolnavilor	Supraviețuirea de 5 ani	
		Fără recidive	%
Bazaliom de formă limitată (1-5 cm.)	9442	9442	100
Cancer cutanat st.I-II	842	842	100
Cancerul b/infer. st.I-II	1937	1937	100
Maladii Precanceroase facultative	3090	3090	100
<b>Total</b>	<b>15311</b>	<b>15311</b>	<b>100</b>

Tabelul 11

**Rezultatele criodistrucției la bolnavii cu cancer local-râspândit al capului și gâtului (A. Doruc)**

Localizarea	Numărul bolnavilor	Tratarea deplină		Remisie	
		n.b.	%	n.b.	%
Bazaliom al pielii local-râspândit (5-10 cm).	298	277	92,2	21	7,8
Cancer al buzei inferioare st.I-II cu progresare locală.	539	511	94,8	28	5,5
Cancerul pielii st.III-IV cu progresare locală.	187	171	91,4	16	9,3
Cancer al mucoasei cavității bucale st.III-IV, local-râspândit.	96	84	87,5	12	14,3
Cancer al orbitei și sinusurilor paranazale st.III-IV.	40	34	85,1	6	17,6
Melanom cutanat	110	90	81,8	20	22,3
<b>Total</b>	<b>1370</b>	<b>1167</b>	<b>91,8</b>	<b>103</b>	<b>13,9</b>

Rezultatele satisfăcătoare obținute prin crioterapie ne-au convins pe noi și noi, la rândul nostru, le propunem și altora această metodă eficientă, cu condiția respectării stricte atât a tehnicii cât și a indicațiilor.

În caz de bazaliom sau cancer cutanat al regiunii capului și gâtului, criodistrucția poate fi utilizată ca metoda de bază cu efect total.

Criodistrucția, ca metodă, mai are un avantaj serios – poate fi aplicată în condiții de policlinică și permite vindecarea dintr-o singură ședință, cu efectul de 100%. Către anul 2009, cota cazurilor de aplicare a crioterapiei a constituit 15311, deocamdată cel mai voluminos material de observare clinică în toate țările C.S.I. (tabelul 10).

Metoda criodistrucției este aplicată de noi și la bolnavii cu cancer local-râspândit al capului și gâtului, în special, la persoanele de vârstă înaintată, cu maladii asociate grave, când metodele tradiționale de tratament sunt contraindicate. Pentru mărirea potențialului de acțiuni criogene, am utilizat ultrasunetul, hipertermia, fracții majore de radioterapie și terapie medicamentoasă (tabelul 11).

Din tabel rezultă eficacitatea înaltă a metodei chiar în cazurile cele mai grave. Astfel, tratamentul criodestructiv al melanoamelor nu cedează în rezultate metodelor chirurgicale și combinate. Mai mult decât atât, are chiar o serie de avantaje, prin simplitatea și accesibilitatea metodei, posibilitatea aplicării la bolnavii cu maladii asociate grave, rezultatele cosmetice și funcționale mai favorabile.\*

Timp de peste trei decenii colaboratorii noștri au editat peste patru sute de comunicări științifice, dintre care 11 monografii și 13 brevete de invenție și trei recomandări metodice referitor la diagnosticul precoce, tratamentul și reabilitarea bolnavilor cu tumori în regiunea capului și gâtului.

**Referințe bibliografice**

1. Пачес А.И., Огольцова Е.С., Цыбырнэ Г.А. Актуальные вопросы хирургического лечения рака гортани, Кишинев, 1976, 176с.
2. Цыбырнэ Г.А., Годорожа Н.М. Рак нижней губы, Кишинев, 1978, 117с.



3. Б. М. Втюрин, Г.А. Цыбырнэ, К. И. Клим, Хирургическое лечение рака головы и шеи, Кишинев, 1981, 149с.
4. Цыбырнэ Г.А., Лечение местно распространенного рака головы и шеи, Кишинев, 1987, 266 с.
5. Цыбырнэ Г.А., Камышов Я.М. Мереуцэ И. Е. Лечение хронического болевого синдрома, Кишинев, 1993, 241с.
6. Boris Melnic, Gheorghe Țîbîrnă, Gheorghe Duca, Simona Corina Cică. Chimia, stresul și tumoarea, Chișinău: Universul, 1997, 236p.
7. Gheorghe Țîbîrnă, Ion Mereuță. Cancerul. Vigilența oncologică în activitatea medicului de familie, Chișinău: Universul, 1997, 175p.
8. Gh.Țîbîrnă, N.Ghidirim, Combaterea cancerului, Chișinău, 2000, 112p.
9. Gh.Țîbîrnă, Ghid clinic de oncologie, Chișinău, 2003, 827 p.
10. Г.Цыбырнэ, Клиническая онкология, Кишинэу: Универсул, 2005, 832 стр.
11. Gh.Ghidirim, I. Ababii, Gh. Țîbîrnă, Gh. Palade. Membrii secției de științe medicale Activitatea științifică și managerială. Ediție jubiliară. 60 de ani de la fondarea AȘM, Tipografia AȘM, Chișinău 2006, 222p.

1. Brevet de invenție Nr. 1965 Doruc A. „Dispozitiv și metodă de tratament a melanomului”. 2002.
2. Brevet de invenție Nr. 2419 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Suceveanu V., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Metodă de tratament al tumorilor maligne local răspândite”. 2004.
3. Brevet de invenție Nr.2601 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Metoda combinată de tratament a tumorilor maligne local răspândite”. 2004.
4. Brevet de invenție Nr. 2544 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Metoda combinată de tratament a tumorilor maligne local răspândite ale capului și gâtului”. 2004.
5. Brevet de invenție Nr. 2378 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Suceveanu V., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Metoda de determinare a parametrilor pentru crioaplicare”. 2004.
6. Brevet de invenție Nr.2543 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Doruc S., Railean E., Țîbîrnă A. „Metodă de tratament a tumorilor maligne local-răspândite”. 2004.
7. Brevet de invenție Nr.3003 Țîbîrnă Gh., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Metodă de tiroidectomie lărgită superioară în cancerul glandei tiroide”. 2006.
8. Brevet de invenție BOPI 12/2006 Darii Valentina, Țîbîrnă Gheorghe, Doruc Andrei, Postolache Alexandru „Metodă de tratament al cancerului laringian”. 2006.
9. Brevet de invenție Nr.3352 Doruc A., Țîbîrnă Gh., Suceveanu V., Doruc A., Doruc S.,Țîbîrnă A. „Procedeu de crioaplicare cu monitorizare integrală a temperaturii zonelor supuse distrucției”. 2007.
10. Brevet de invenție Nr. 3223 Cojocaru C., Țîbîrnă Gh., Timirgaz V., „Metoda chirurgicală de tratament al tumorilor craniofaciale”. 2007.
11. Brevet de invenție BOPI 4/2008 Jovmir V., Țîbîrnă Gh., Darii V., Rotaru A. „Metodă de tratament al plăgii postoperatorii după mastectomie”. 2008.
12. Brevet de invenție BOPI 5/2008 Jovmir V., Țîbîrnă Gh., Darii V., Rotaru A., Rotaru D. „Metodă de tratament al plăgii postoperatorii după mastectomie”. 2008.
13. Brevet de invenție Nr.103 Gh. Țîbîrnă, Nica Iu., Darii V., Doruc A., Postolache A., Ciorici V. „Dispozitiv chirurgical de suturare”. 2009.

1. Цыбырнэ Г.А., Огольцова Е.С., Антохий И.Н. Организация ранней диагностики и выбор оптимального лечения рака гортани. Метод. рекомендации, Кишинев, Штиинца, 1981, 25 с.
2. Цыбырнэ Г.А., Монул Ф.А., Бурджуа Г.И., Гуцан А.Э. К организации ранней диагностики злокачественных новообразований челюстно-лицевой области, Метод, рекомендации, Кишинев, Штиинца, 1980, 27.
3. P. Gurău, Gh. Țăbărnă. Organizarea depistării precoce a cancerului laringean, (Recomandări metodice). Chișinău – 1994, 15 p.

\* Timp de 30 de ani în clinica „Tumori ale regiunii capului și gâtului” au fost tratați peste 19000 de bolnavi, dintre care 12.500 cu tumori maligne. Au fost efectuate 20.000 de operații chirurgicale la bolnavii cu tumori în regiunea capului și gâtului, mortalitatea fiind numai de 1,9%.

Indiferent de succesele obținute, mai rămân a fi studiate încă multe probleme ce țin de aplicarea în practică a noilor metode de diagnostic și tratament al tumorilor capului și gâtului.

În încheiere, menționăm că cele expuse aici sunt doar o schiță a unui tablou vast, ce oglindește starea actuală a diagnosticului și problemele tratamentului bolnavilor cu tumori ale capului și gâtului. Sunt trasate doar unele etape și redate schițat cercetările pe viitor în speranța unor rezultate mai bune.

Acest lucru enorm și de o valoare incontestabilă noi n-am fi fost în stare să-l realizăm singuri, fără susținerea unei pleiade de învățători, colegi și discipoli cu care am împărtășit nu numai bucurii, ci am suportat și înfrângeri, fără de care nu există o școală științifică adevărată.

Îmi face mare plăcere să-i menționez pe unii dintre ei: acad. N.N. Blohin, acad. N.N. Trapeznicov, prof. A.I. Paces, E.S. Ogolitova, C.A. Draganiuc, G.B. Honelidze, C.A. Țîbîrnă, A.P. Ciornâi, E.T. Mălai, G.A. Bulbuc, I.T.

Corcimaru, I.T. Zisman, M.G. Zagarschii, M.V. Godină, E.N. Fomenco, A.G. Cucieru, V.C. Jovmir, N.F. Belev, V.F. Cernat, V.V. Eftodii, I.E. Mereuță, R.I. Codița, A.S. Marandiuc, N.V. Novicova, A.A. Grinberg, N.P. Ghidirim, I.S. Suharschii, V.A. Darie, A.S. Doruc, C.I. Clim, V.A. Ciorici, P. Gurău, A.M. Bejan, V. Paladi, R. Mîndruța, S. Marina, A.D. Postolachi, A.F. Soltan, N.I. Piterschii, A. Clipca, C. Cojocar, A. Țîbîrnă, G. Arîcu, D. Cebotari, L. Ursu, M.C. Gabunia, cât și mulți alți colegi, care au activat și continuă să activeze în institutul nostru.

Cuvinte de recunoștință și mulțumire le adresăm tuturor conducătorilor și colectivelor acestora, cu care colaborăm permanent și cărora le purtăm o stimă adâncă.

## ANEXĂ

Lista tezelor de doctor și doctor habilitat în medicină susținute de către colaboratorii Departamentului clinic de studiere a tumorilor capului și gâtului al Institutului Oncologic din Moldova și medicii altor instituții medicale, sub conducerea doc. hab., prof. Gh. Țîbîrnă (1977-1997).

### Tezele de doctor în medicină:

1. A.S. Doruc. Криогенный метод лечения ограниченных форм базалиом, рака кожи головы и шеи, рака нижней губы I-II стадии, в условиях онкологической поликлиники. Ленинград, 1987.
2. V. A. Darie. К тактике комбинированного лечения рака вестибулярного отдела гортани III стадии. Ленинград, 1990.
3. V. F. Cernat. Reabilitarea bolnavilor oncologici și posibilitățile ameliorării calității vieții lor în condițiile unui raion rural. Chișinău, 1993
4. Petru Gurău. Fibrolaringoscopia în diagnosticul și chirurgia cu laser a tumorilor și patologiei precanceroase a laringelui. Chișinău, 1994
5. Adrian Clipca. Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian "ocult" și incipient, Chișinău, 2008.
6. Corneliu Cojocar. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor craniofaciale, Chișinău, 2008.

### Tezele de doctor habilitat în medicină:

1. Gheorghe Țîbîrnă. Хирургическое лечение местно - распространенных злокачественных опухолей головы и шеи. Москва, 1982.
2. Ilie Vanari. Хирургическое лечение больных с периферическими параличами и сочетанными (рубцово-паралитическими) стенозами гортани. Ленинград, 1990.
3. P.M. Pihut. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы (клинико-эпидемиологические исследования). Москва, 1995.
4. Ion Mereuța. Реабилитация и паллиативное лечение онкологических больных в Республике Молдова. Санкт-Петербург, 1995.
5. N.F. Belev. Генетический анализ предрасположенности к аденомам и раку толстой кишки. Москва, 1996.
6. V.V. Eftodii. Posibilități moderne de ameliorare a rezultatelor postoperatorii precoce la bolnavii oncologici. Chișinău, 1997.

### Rezumat

Experiența acumulată timp de peste 30 de ani ne permite să afirmăm, că la momentul actual secțiile „Tumori ale regiunii capului și gâtului” constituie cea mai reușită formă organizatorică în sistemul instituțiilor oncologice.

Odată cu organizarea lor a decăzut necesitatea transferului bolnavilor în alte instituții și secții de profil, toate etapele tratamentului fiind asigurate și urmărite de o singură echipă de medici cu pregătire oncologică specială.

Timp de peste 30 de ani, în clinica Tumori ale capului și gâtului au fost tratați peste 24.000 de bolnavi, dintre care 14.500 cu tumori maligne. Au fost efectuate 25.000 de operații chirurgicale la bolnavii cu tumori în regiunea capului și gâtului, mortalitatea fiind numai de 1,9%.

### Summary

The experience for over 30 years showed, that the Department of Head and Neck Tumors is the most successful organizational form in the system of Oncologic Institutions.

With its creation the necessity of transferring patients from one specialized institution or department to another disappeared, all the stages of treatment being provided and supervised by a single team of doctors, that have a special oncologic preparation.

For more than 30 years, in the clinic of head and neck surgery were treated over 24.000 patients almost 14.500 with malignant tumors. There were performed 25.000 of surgical operation to the patients with tumours of the head and neck region. The mortality being only 1,9%.

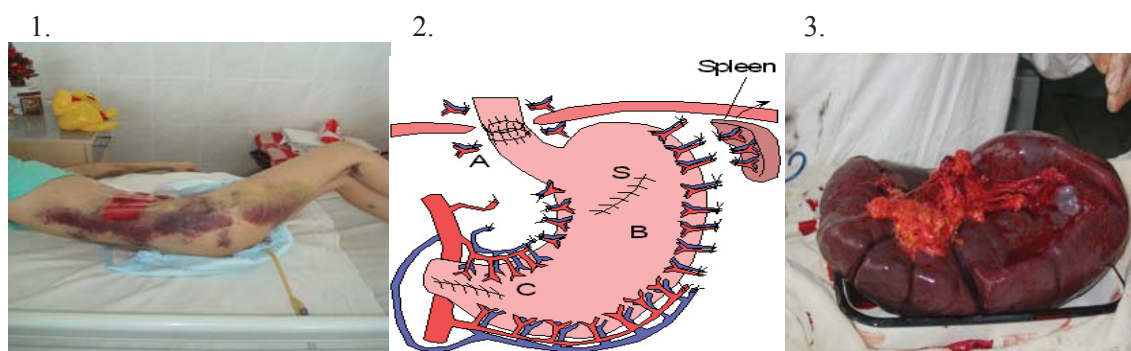
# REPERE HISTOPATOLOGICE ÎN DECIZIA TERAPEUTICĂ A HIPERSPLENISMULUI PORTAL CIROGEN

*Vladimir Cazacov*

Prognosticul și managementul bolilor cronice ale ficatului depind în mare măsură de gradul și progresia fibrozei hepatice [4, 9, 11]. Evoluția clinică a pacienților cu ciroză este adesea complicată de un număr de modificări importante, care sunt independente de etiologia bolii hepatice subiacente [1, 2, 8, 10, 12]. Acestea includ hipertensiunea portală și consecințele sale, printre care splenomegalia și hipersplenismul portal sunt prezente în 80-90% din cazuri. Hipersplenismul portal grav ridică o serie de probleme practice, deoarece adesea se traduce prin devieri funcționale polisistemice, tulburări de circulație hepatică, sindrom anemic, leucopenie și trombocitopenie marcată care infulețează prognosticul bolii [3, 4, 5, 6, 7, 13, 14, 15]. Luând în considerare cele expuse, analiza modului în care parametrii histologici influențează diferențierea atitudinii terapeutice este imperioasă.

**Scopul studiului.** Ne-am propus să studiem modificările clinico-imuno-histopatologice la pacienții cu hipersplenism portal, înainte și după intervenție chirurgicală.

**Material și metode.** Am studiat buletinul histopatologic, completat cu cel imunohistochimic, al biopstatelor hepatice și splenice, provenite de la 94 de pacienți operați în perioada 2000–2009, în Clinica nr. 1 Chirurgie. S-a practicat devascularizarea azigo-portală HASSAB-KALIBA, splenectomia și omentopexia (imagine 1, 2, 3).



La cazurile analizate s-au urmărit: stabilirea diagnosticului histopatologic, cuantificarea leziunilor necroinflamatorii și gradarea severității lor (indicele de activitate hepatică), aprecierea stadiului de extensie a fibrozei și implicațiilor prognostice.

**Rezultate.** Leziunea caracteristică nodulului cirogen, a fost identificată în toate cazurile, având dimensiuni variabile, de la hepatocite dispuse sub forma de grupuri mici sechestrate în spațiul limitrof vaselor sanguine, până la noduli de dimensiuni mari, care ocupă întregul câmp microscopic. La majoritatea cazurilor am observat că predomină hepatocite balonizate, rotunde, care maschează spațiile sinusoidale și prezintă citoplasma cu granule fine acidofile (figurile 1A, 1B)

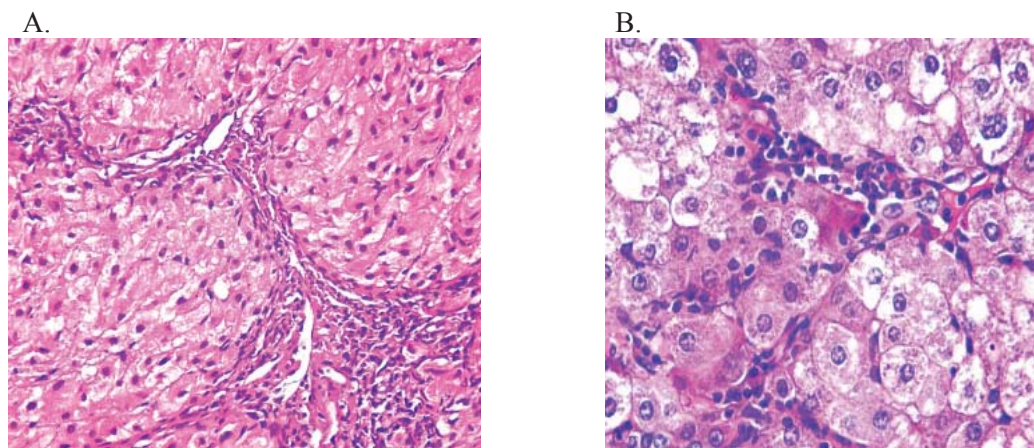


Figura 1A, 1B.

Fibroza și infiltratul inflamator predominant limfocitar au fost cantitativ și ca densitate variabile de la un caz la altul. Odată cu creșterea scorului HAI, se remarcă acumularea de limfocite dispuse în bandă, mai ales la periferia nodulilor cirogeni (figura 2C), la care se acosiază trabecule foarte fine de collagen care se dispun prin hepatocitele de neoformație (figura 2D).

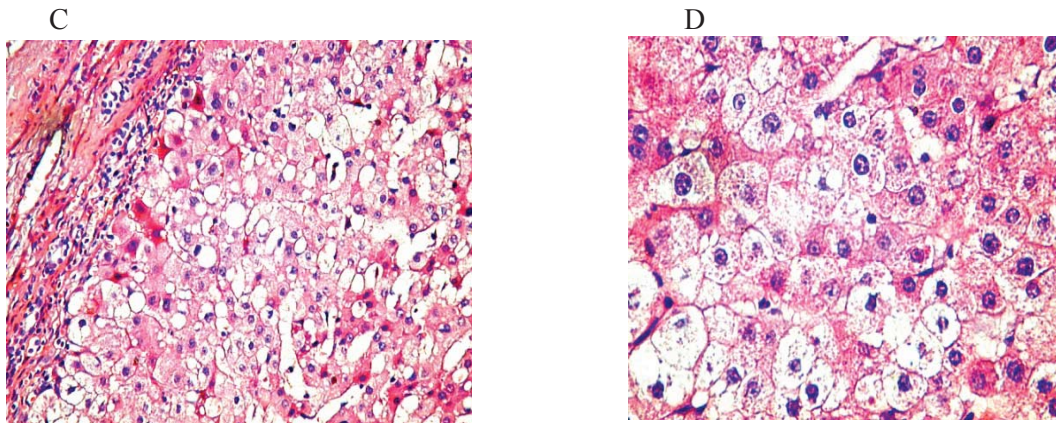


Figura 2C, 2D

- La 28 de cazuri am atestat CH incompletă care au încadrat expansiunea fibrozei din spațiile porte cu punți de fibroză porto-portale și porto-centrale delimitate de noduli ;
- În alte 56 de cazuri – CH completă– noduli de regenerare cu fibroză în jur și activitate necroinflamatorie intensă.

Studiul a demonstrat că severitatea hepatitei periportale și infiltratul plasmocitar sunt mult mai frecvente la pacienții la care predomină componenta autoimună, în timp ce agregatele limfoide portale, steatoza și injuria ductelor biliare sunt întâlnite mai des la pacienții cu injurie virală mai pronunțată (figura 3).

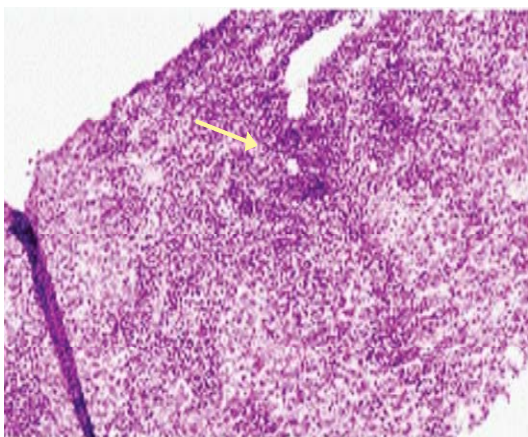
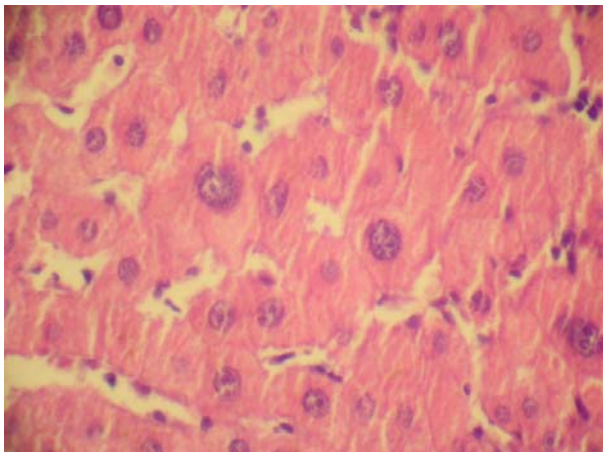
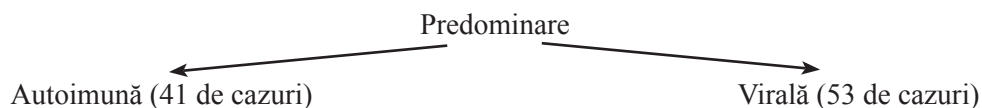


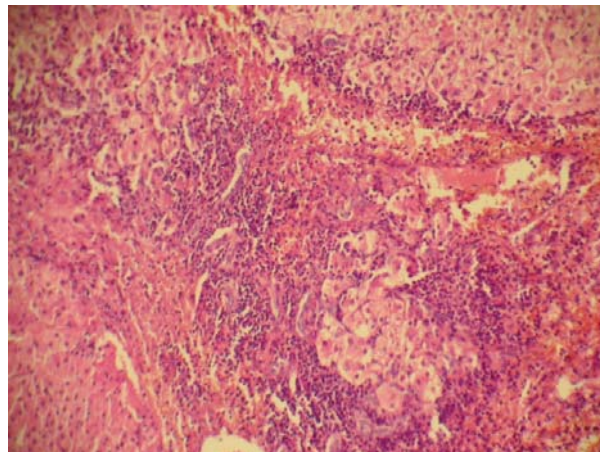
Figura 3. Infiltrație limfoplasmocitară, necroze porto - portale și portocentrale (hematoxylină / eosină, 100).

Patogeneza autoimună a HP a fost susținută de valori crescute ale complexelor imune circulante prezente în 74,9% din cazuri ( $298 \pm 17,7$ ); nivel seric scăzut al IgA; mărirea indicelui imunomodulator; creștere semnificativă a IgG, corelată cu activitatea necro-inflamatorie hepatică înaltă. Sindromul overlap sau sindromul de interferență, definit prin prezența simultană a autoanticorpilor și markerilor de infecție virală B sau C și caracterizat printr-un tablou clinic și biochimic mixt, un repertoriu serologic combinat, cu trăsături histologice comune Hepatitei Autoimune prezente simultan sau succesiv la același pacient.

Diferențierea acestor două tipuri de boală este esențială pentru instituirea unui tratament adecvat pre- și postoperator. Experiența acumulată în clinică demonstrează că, indiferent de formele pe care le iau aceste sindroame în cazurile când postoperator constatăm o creștere inexplicabilă a titrului aminotransferazelor sau apariția unor manifestări sistemice sau serologice de tip autoimun, decizia terapeutică este relativ simplă: tratament imunosupresor cu prednisolon, doze mari, individualizate de la caz la caz.



Infiltrate inflamatorii porto-portale, limfoplazmocitare.  
Fibroză subcapsulară minimă



Infiltrate inflamatorii intralobulare centro-centrale și  
centro-portale. Modificări distrofice granulare pronunțate

Examenul imunohistochimic a inclus anticorpi: anti-vimentină, actină de tip mușchi neted, CD34, Ki67. Evaluarea expresiei CD34 a indicat pozitivarea celulelor endoteliale în strat continuu. În anumite arii am găsit strat discontinuu de celule endoteliale CD34 pozitive, aspect ce susține circulația deschisă; nu am observat diferențe semnificative între expresia imunohistochimică a CD34 la pacienții cu și fără ciroză hepatică. Expresia Ki 67 în celulele endoteliale din vasele sanguine ale splinei a fost diferită la pacienții cu hepatită cronică față de cei cu ciroză hepatică. Prin comparație, în cazul pacienților cu ciroză hepatică, am observat că numeroase vase de la nivelul pulpei roșii au prezentat celule endoteliale Ki 67 pozitive (figura 4).

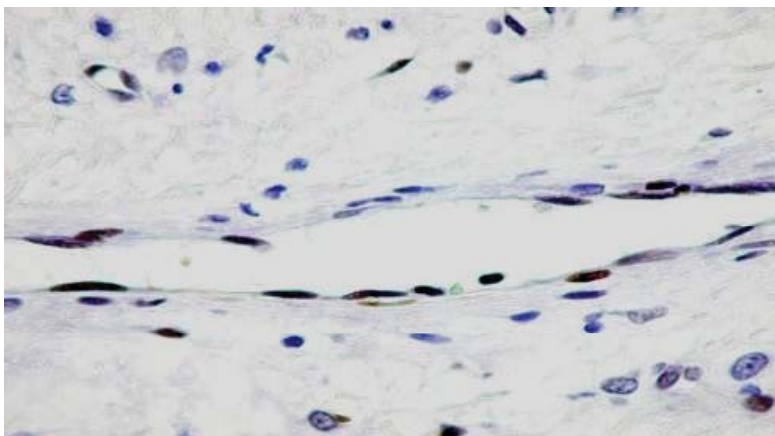


Figura 4. Celule endoteliale Ki 67 pozitive în vasele pulpei roșii la pacienții cu ciroză hepatică, ob.X10

Reacția pozitivă pentru Ki67 în celulele endoteliale susține proliferarea acestora la pacienții cu ciroză hepatică. Această observație poate avea legătură cu remodelarea vasculară din timpul creșterii în volum a splinei ce se întâlnește la pacienții cu ciroză hepatică. Imunohistochimia pentru VEGF a evidențiat diferențe de expresie între cele două tipuri de leziuni studiate. În hepatitele cronice am observat o expresie slabă până la moderată pentru VEGF, cu distribuție omogenă a reacției pozitive în întregul parenchim hepatic. Un aspect particular a fost găsit în hepatocitele dispuse în imediata vecinătate a infiltratului inflamator. În aceste zone, câteva celule au fost intens colorate pentru VEGF cu pattern granular citoplasmatic. Am observat că expresia VEGF s-a corelat cu expresia VEGFR2, fără diferențe semnificative între hepatitele cronice și ciroze.

Ficatul cirotic prezintă aspecte particulare ale expresiei VEGF. Intensitatea reacției crește cu creșterea valorilor HAI. Toate hepatocitele din structurile nodulare exprimă VEGF, dar cu model heterogen al distribuției și intensității reacției pozitive. Cea mai puternică expresie s-a observat la periferia nodulilor hepatici. În interiorul nodulilor reacția pentru VEGF a fost de intensitate moderată și a avut o distribuție omogenă (figura 5, X400).

Astfel, studiul nostru susține efectele angiogenice ale VEGF în leziunile hepatice datorită corelației existente între expresia puternică a VEGF și microdensitatea vasculară crescută pentru F VIII în ciroză.

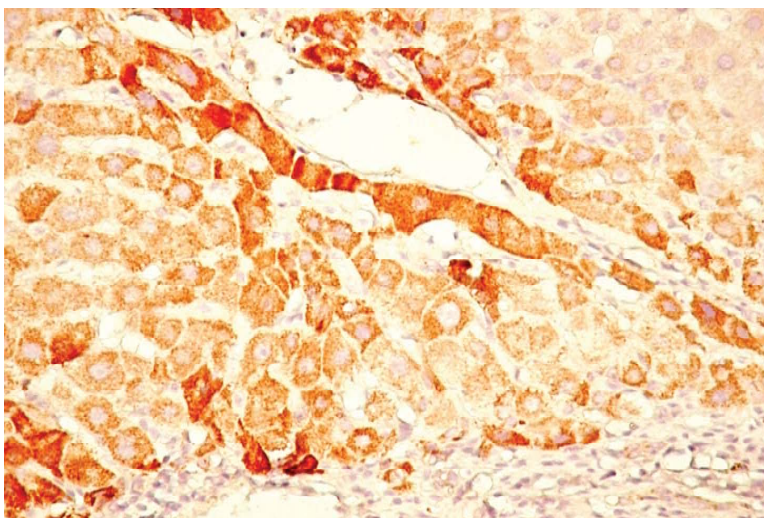


Figura 5. Supraexpresia VEGF în hepatocitele din vecinătatea venulei terminale hepatice

Studii recente sugerează că splenectomia, realizând extirparea unui important sector mezenchimal activat, inhibă procesele autoimune. Studiul nostru a demonstrat că expresia reperкусиunilor imuno-hematologice a fost variabilă și postoperator a corelat cu tipul de răspuns histologic: *ameliorarea statutului clinico-funcțional și suprimarea simptomelor induse de splenomegalie/hipersplenism a fost precedată de micșorarea indexului activității histologice (Knodell) de la 13 la 9, atestat în 22 de cazuri din totalul celor 31 examinate la distanță*. Nu s-a observat o relație semnificativă cu parametri biochimici, constatând totuși o tendință spre normalizare a celulelor T și a indicelui imunoregulator, o ameliorare susținută a  $\gamma$ -globulinelor, micșorarea CIC și concentrației Igg serice, în mare parte a IgG, și mai puțin a Igg M,A. Răspunsul clinic postterapeutic s-a manifestat prin menținerea stării de compensare a bolii hepatice și amendarea simptomelor/semnelor de HTP și HP, ameliorarea trombocitopeniei înregistrată în 86% din cazuri a survenit imediat după operație, prezența trombocitozei funcționale postsplenectomie atestându-se în 14 cazuri.

#### Concluzii:

● Aspectele histopatologice hepato-splenice identificate în studiul prezentat servesc drept criterii pentru monitorizarea corectă a evoluției bolii, apreciază prognosticul și orientează terapia corectă postoperatorie în beneficiul pacientului.

● Splenectomia asociată cu devascularizare azygo-portală și omentopexii are efect pozitiv clinic, imunobiologic și morfologic la pacienții cu hipersplenism sever secundar cirozei hepatice.

#### Referințe bibliografice

1. Bozomitu L., Moraru E., Stana B., Disfuncția endotelială. Sursa modificărilor aptogenetice și a progresiei clinice în hipertensiunea portală, Revista Română de pediatrie. –Vol.LVI, nr.2, an 2007. p.119-123.
2. Bușoi Gr. Hepatofibroza latentă, o entitate clinică care își cere dreptul la existență. Revista Medicală Română, 2008, Vol. LV, Nr.3, pag. 161-163.
3. Desmet et al. – Classification of chronic hepatitis diagnosis, grading and staging, Hepatology, 1994; 19:1513.
4. Popa M., Vasilescu C. Splenectomia minimal invazivă la pacientul cirotic. Chirurgia 2010, 105( 1): 15-20.
5. Poynard et al. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers. Gastroenterol. Clin. Biol., 2008, 32: p. 8-21.
6. Shaheen A.A., Wan A.F., Myers R.P. FibroTest and FibroScan For the prediction of hepatitis C - Related Fibrosis: A systematic review of diagnostic test accuracy. Am J Gastroenterol., 2007, 102: p. 2589-2600.
7. Siu Anca. Fibroza perisinusoidală în hepatita virală C. Evaluare cantitativă prin microscopie și morfometrie. Târgu Mureș, 2008.
8. Woodward J., Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes, Hepatology, 2001, 33(4): p.994-1003.
9. Hotineanu V., Cazacov V., Rusu S. Aspecte histopatologice și imunoserologice în hipersplenismul portal cirogen, Constanța 2009.
10. Zhang Y., Li Z.F., Sun X.L., et al. Splenic macrophage phagocytosis and hypersplenism in cirrhotic portal hypertensive patients. Chin J Gen Surg (Chin), 2005, 20: p.115-116.
11. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Кузьмина О.С., Трофимова М.Н. Стратегии лечения цирроза печени. К Л И Н И Ц И С Т, № 4, 2006, с.68-73.
12. Бурневич Э.З., Арион Е.А. Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени. Фарматека, 2009, с.28-33.
13. Непомнящих Г. И ., Айдагулова С. В., Непомнящих Д. Л . Морфогенез хронического гепатита С и цирроза печени инфекционно- вирусного генеза. Бюллетень СО РАМН, 2008, N 6 (134), С. 66-75.

14. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Contents, N.2, 2009.*

15. Черненко Н.В. Морфофункциональная характеристика печени после экспериментальной спленэктомии / Н.В.Черненко // *Мат. научно-практ. конф. студ. и молодых ученых ИВГМА «Неделя Науки – 2006», Иваново, 2006, с.86-88.*

#### Rezumat

Lucrarea se bazează pe analiza buletinului histopatologic al biopsiilor hepatosplenice prelevate de la 94 de pacienți cirofici operați pentru hipersplenism portal sever. Rezultatele tratamentului chirurgical confirmă că studiul efectuat influențează în bine diferențierea atitudinii terapeutice adresată acestei entități patologice.

#### Summary

The study is based on reviews of histopathologic form of hepatosplenic biopsy taken from 14 cirrhotic patients operated with severe portal hypersplenism. The results of the surgical treatment confirm that performed study has a good influence on differentiation of therapeutic attitude addressed to this pathologic entity.

## EXPLORAREA RADIOIMAGISTICĂ ÎN SPLENOPATIA PORTAL HIPERTENSIVĂ CIROGENĂ

*Cazacov Vladimir, dr., conf. univ.*

Afecțiunile hepatice cronice sunt o problemă de sănătate publică prin prevalența crescută, proporția complicațiilor evolutive pe care le determină, scăderea calității vieții pacienților și reducerea speranței de viață a acestora [1, 3, 4, 19, 21]. Ciroza hepatică reprezintă stadiul final evolutiv al oricărei afecțiuni hepatice [9, 19]. Istoria sa naturală se caracterizează printr-o fază asimptomatică denumită „ciroză hepatică compensată”, urmată de o fază rapid progresivă, în care se dezvoltă complicații datorate hipertensiunii portale și/sau disfuncției hepatocitului, fază denumită ciroză hepatică decompensată [2, 6, 7, 10, 18, 23]. Cele mai comune semne și simptome clinice ale cirozei includ 3 aspecte: disfuncția hepetică, hipertensiunea portală și hipersplenismul, iar cauzele majore în apariția decesului la persoanele cu ciroză sunt reprezentate de insuficiența hepatică și hemoragia digestivă [6, 7, 19]. Cercetările clinice [3, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 22] demonstrează că investigarea pacientului cu suferință hepatică, aflat în perioada preoperatorie, are obiective variabile: estimarea leziunilor patologice hepatosplenice și caracterizarea modificărilor circulației portohepatice; determinarea sediului barajului portal și stadializarea HTP; diagnosticarea și monitorizarea complicațiilor evolutive; selecția pacientului cu indicație chirurgicală, aprecierea volumului intervenției chirurgicale și ghidarea tratamentului.

Un rol crucial în atingerea obiectivelor enumerate îl prezintă aprecierea gradului modificărilor morfopatologice și hemodinamicii portohepatice și splenice, cuantificate prin examenul imagistic complex [12, 14, 15, 16, 19]. Se utilizează o gamă largă de metode imagistice (endoscopia digestivă, ecografia și scintigrafia hepatosplenică, CT), metode care pot aduce elemente diagnostice și prognostice importante pentru optimizarea diagnosticului și terapiei [1, 3, 4, 9, 11, 18]. Nu există însă un consens asupra metodei imagistice optime. Utilitatea lor în algoritmul diagnostic ține cont atât de acuratețea fiecărei metode, cât și de costul explorării, de contraindicațiile acestora și disponibilitatea echipamentelor. Lucrarea de față își propune să evidențieze aportul metodelor radioimagistice în diagnosticul splenopatiei portal hipertensive cirogene urmărind corelarea rezultatelor obținute.

**Material și metode.** Lotul studiat cuprinde un număr de 176 de pacienți care au fost diagnosticați cu ciroză hepatică și hipersplenism portal, internați și operați în Clinica 2 Chirurgie a USMF „Nicolae Testemițanu”, într-o perioadă de 7 ani (2003-2010), la care examenul radioimagistic a adus un aport diagnostic și terapeutic considerabil. Diagnosticul a fost confirmat printr-o combinație de investigații clinice, biochimice, chirurgicale și patologice. Protocolul de examinare imagistică a cuprins endoscopia digestivă, în scopul determinării varicelor esofagiene cât și gradul lor, o examinare ecoDoppler a axului vascular portal, cu utilizarea analizei doppleroflaxometrice, examen scintigrafic hepatosplenic și, după caz, CT în regim angiografic, cu evidențierea modificărilor circulației portohepatice și lienale. Examinările au fost efectuate cu același aparat, în aceleași condiții standard de setare a aparatului și de același examinator. Pentru exemplificare s-au folosit imagini selecționate din arhiva ecografică și CT. Funcția hepatocitelor a fost apreciată după criteriile scorului Child-Pugh modificat: Child-Pugh A/B/C = 27/124/25. Severitatea leziunilor necrotico-inflamatorii și a fibrozei hepatice a fost cuantificată prin utilizarea scorului Knodell-Desmet. Ulterior, am corelat datele clinice și biologice cu rezultatul examenelor imagistice efectuate cu multă acuratețe. Toți pacienții au fost supuși

intervențiilor chirurgicale practicându-se: devascularizare azygo-portală+splenectomie(SPL) – 165 de cazuri, SPL+anastomoze portocave radiculare – 6 cazuri, SPL singulară – 5 cazuri.

**Rezultate.** Sindromul de hipertensiune portală prezent în toate cazurile luate în studiu s-a caracterizat printr-o mare veritate de semne imagistice (figura 1).

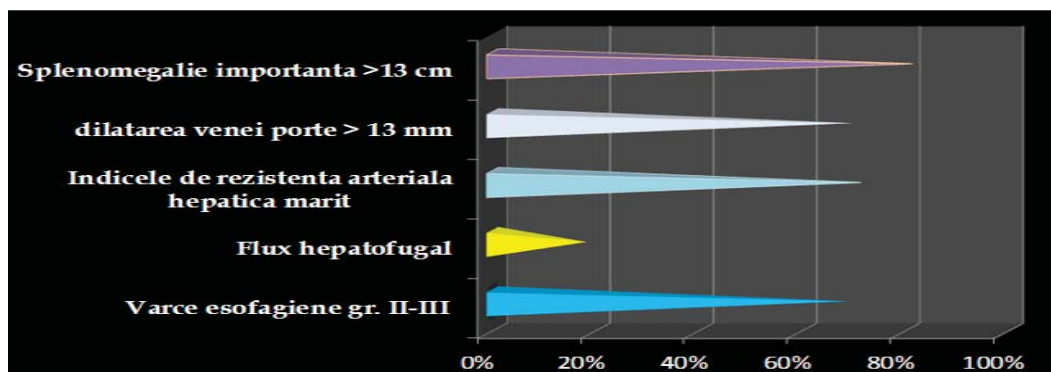


Figura 1

Ecografic au fost evaluate atât elementele nevasculare (parenchim hepatic, splina, cavitatea peritoneală, cât și elementele vasculare (v.portă, v.splenică, v.mezenterică superioară, v.suprahepatice, v.cavă inferioară, circulația colaterală în teritoriul splenoportal, v.ombilicală).



Figura 2. Aspect clinic și CT de Sindrom Cruveilhier-Baumgarten

Modificările de densitate ale parenchimului hepatic și lienal au fost variabile. În numai 11% din cazuri ficatul are dimensiuni normale, 56% sunt cu atrofie hepatică difuză, restul reprezentând o combinație de atrofie și hipertrofie segmentară. Splina a fost mărită în majoritatea cazurilor: la 12 bolnavi, cu 15%, la 25 de bolnavi, cu 20-25% și la 8 bolnavi, cu 30-40% comparativ normei. Parenchimul lienal a fost neomogen, hipocogen cu multiple anastomoze între artera lienală și vena în hilul splinei. Lungimea splinei în mediu a fost de 14,8±2,9 cm, indicele splinei (IS) a variat foarte mult (19,6–42,0 cm<sup>2</sup>), constituind media 24,6±8,0 cm<sup>2</sup> N=(15±7 cm<sup>2</sup>). Un fenomen demn de remarcat este faptul că mărirea splinei a fost corelată cu numărul trombocitelor, iar raportul nr. trombocite/IS≤0,250 a fost un bun marker de prezență a venelor esofagiene diagnosticate în marea majoritate a cazurilor, 69% din ele, gr.II-III, cu risc de hemoragie. Splinele accesorii USG și scintigrafic au fost diagnosticate la 27 de pacienți și intraoperator la alți 19 pacienți.

Evaluarea vasculară a circulației portohepatice a atestat că cele mai frecvente modificări vasculare în HTP sunt: mărirea diametrului VP peste 13mm, creșterea diametrului VS și VMS peste 10mm, scăderea fluxului în vena portă ≤ 12-16cm/sec. și inversia fluxului Doppler prin portă: hepatopetal (53 de cazuri).

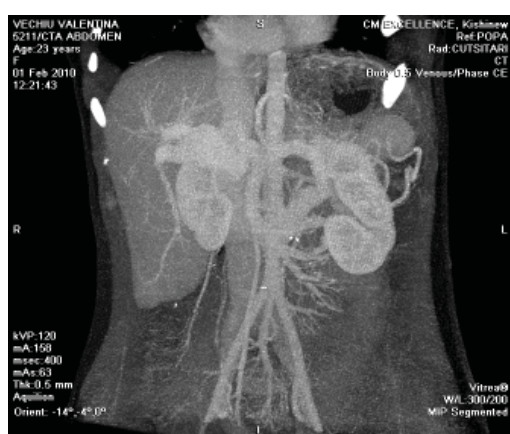
Tabelul 1

Măsurarea ecografică	Dimensiunea (valoarea medie)	Observații (incidența semnelor ecografice)
Diametrul venei porte, mm (1,0±0,4)	1,42±0,02	VP≤14 : 19 pacienți (10,8 %)
		VP=14-15 : 142 de pacienți (80,6%)
		VP≥15,1 : 15 pacienți (8,6%)



Viteza medie a fluxului în vena portă (16±0,9 cm/sec)	20,05±0,5	VFVP≤15,9 : 15 pacienți (8,6%)
		VFVP=16-19,9:126 de pacienți (71%)
		VFVP=20-23,9 : 16 pacienți (9%)
		VFVP>24 : 19 pacienți (11,4%)
Diametrul venei splenice (6,1±1,1 mm)	1,12±0,02	VS=7-8 : 26 de pacienți (14,8%)
		VS=8,,1-10 : 120 de pacienți (68,2%)
		VS>10,1 :30 de pacienți (17%)
Viteza medie a fluxului în vena lienală (15,3±0,8 cm/sec)	25,9±0,6	VFVL=14-16 : 39 de pacienți (22%)
		VFVL=16,1-19 : 56 de pacienți (32%)
		VFVL>19,1 : 81 de pacienți (46%)
Indicele splenic (15±7 cm <sup>2</sup> )	-	IS<19 : 42 de cazuri (24%)
		IS=20-29 : 111 de cazuri (63%)
		IS=30-39 : 23 de cazuri (13%)
Inversia fluxului Doppler prin porta	-	Bidirecțional – 41 de cazuri
		Hepatofug – 12 de cazuri

Studiul statistic al acestor modificări caracteristice HTP a atestat că modificările de calibru portal nu sunt permanente și la 59,8% bolnavi cu HTP diametrul v. porte nu depășea limitele normalului, moment ce atestă apariția circulației portohepatice colaterale. Evaluarea prezenței colateralelor venoase (vene din baza esofagului, vene din hilul splenic, coronară gastrică, gastricele scurte, venele paraombelicale) a fost diagnosticat la 42/48/12/8/12 cazuri, respectiv. Indicele de perfuzie portohepatic la acești pacienți avea valoarea 0,27±0,032, cu oscilație în diapazonul 0,11-0,35 (P<0,001). Examenul imagistic a permis și evaluarea permeabilității anastomozelor radiculare splenorenale practicate (figura 3).



A. Șunt splenorenal funcțional



B. Ciroză hepatică gr.III-IV după Rong-Tu

Figura 3. Explorare CT+angiografie

Modificări ale hemodinamicii extrahepatice (mărirea diametrului v.lienale, dilatarea v.mezenterice superioare, recanalizarea v.ombelicale) au fost prezente la (65%) pacienți cu CH Child B/C. Anomaliile vasculare ale splinei atestate în cazuistica noastră includ: infarctul splenic (9 cazuri), anevrismul arterei splenice (5 cazuri), varicele perisplenice (56 de cazuri), tromboza venei splenice (6 cazuri) și șunturile splenorenale (9 cazuri). Conform datelor din literatura de specialitate, mărirea diametrului v.lienale peste 8 mm, a.lienale peste 5 mm și v.mezenterice superioare peste 7 mm sunt markeri importanți ai HTP. Analiza statistică a cazuisticii noastre a arătat că în 16% din cazuri acești indicatori aveau valori normale, probabil, cauzate de dezvoltarea colateralelor. Evaluarea velocimetrică a circulației hepatosplenice în regim Doppler a decelat următoarele modificări a hemodinamicii portale: micșorarea vitezei și volumului fluxului în vena portă, mărirea vitezei medii a fluxului în artera hepatică comună, micșorarea vitezei medii a fluxului sanguin în artera hepatică proprie, mărirea indicelui de rezistență (IR) și a indicelui pulsatil în artera hepatică proprie. Mărirea indicelui splenoportal atestat în 59 de cazuri indică la redirecționarea fluxului din sistemul venei porte în cel al venei lienale. În 52% din cazuri indicele de rezistență în artera lienală și hepatică a fost mărit. S-au atestat și diferențe semnificative

ale valorilor acestor parametri, în funcție de prezența sau lipsa VE, predominând valorile crescute la pacienții cu VE gr. II-III. Analiza raportului dintre volumul fluxului v.lienale (ml/min) și v.porte (indicele spleno-portal – ISP),  $V \text{ vol VL/V vol VP}$  a stabilit că la bolnavii de ciroză subcompensată, faza incipientă, valoarea ISP a fost  $26,7 \pm 4,1\%$  vs  $49,3 \pm 4,5\%$  ( $p \leq 0,05$ ) atestat la pacienții cu CH Child B/C, moment ce indică la micșorarea semnificativă a perfuziei portohepatice. Acest lucru este documentat și pe scintigrafia hepato-splenică, prin micșorarea acumulării preparatului radiofarmaceutic în ficat și sporirea concentrației acestuia în splină și oase, formarea sindromului hepatolienal. Evaluarea Dopplerografică a înregistrat mărirea vitezei maxime și totale a circulației în vv.mezenterică superioară și lienală, iar valoarea lor medie crește pe măsura avansării fibrozei hepatice. Histopatologic, din punct de vedere al fibrozei, 12 subiecți au avut fibroză ușoară ( $F_1$ - $F_2$ ), iar 164 au fost cu fibroză de grad  $F_3$ - $F_4$ . Evaluarea computer tomografică realizată la 39 de pacienți prin reconstrucție 3D asociată cu portografie, regim angiografic cu utilizarea protocolului Rong-Tu (2007) de apreciere a gradului de alterare hepatică, a permis aprecierea gradului CH pentru estimarea prognosticului și stabilirea indicației unui gest terapeutic adaptat situației lezionale. Informațiile obținute în urma utilizării acestui protocol au demonstrat, că bolnavii care au format lotul studiat se află în diverse stadii cirotice: gradul I-II = 16, III-IV=23. Conform datelor portografiei, studiul incipient al cirozei hepatice (CH) a fost prezent la 8 pacienți cu funcție compensată hepatică, tabloul CH formate s-a constatat la 27 de pacienți, cu stare funcțională hepatică subcompensată, semne de ciroză distrofică – la 4 pacienți, cu stare decompensată hepatic. Caracteristic CH oformate a fost dilatarea moderată sau diametrul normal al arterei hepatice, sărăcirea desenului intrahepatic, asociat cu dilatarea arterei lienale. Pentru CH distrofică desenul vascular este constrâns, brusc abrupt la nivelul ramurilor I-II semnul „copacului uscat”, se atestă prezența fluxului colateral hepatofugal.

### Concluzii:

1. Fiecare explorare radioimagică are un rol important și participă la diagnosticul final clinic și funcțional al leziunii hepatosplenice.
2. EcoDopplerografia axului vascular portal permite o cunoaștere aprofundată a modificărilor hemodinamicii, completează cunoștințele despre patologia hepatică și aduce elemente diagnostice și prognostice importante pentru optimizarea diagnosticului și terapiei.
3. Examenul CT în regim angiografic, cu utilizarea protocolului Rong-Tu, permite obiectivarea modificărilor patologice ale circulației portohepatice prin indicatori adăugători specifici, favorizează caracterizarea vascularizației anormale.

### Referințe bibliografice

1. Anghelici Gh. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice. Teza de doctorat. Chișinău, 2008.
2. Anghelici Gh., Moraru V., Cazacov V., Țibîrnă C., Hotineanu V., Aspecte ale patogeniei hipertensiunii portale. Modificări ale hemocirculației portale la bolnavul cirotic. *Arta Medica* 2008, Nr. 1 (28), p.53-58.
3. Bao-Min Shi, Wang X.Y., Mu Q.L. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J. Gastroenterol.* 2005, 11(5):708- 711.
4. Bruno Cola. Splenopatie di interesse chirurgico. Bologna, 2007, chirurgico.ppt.
5. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J. Hepatol.* 2004, vol.40, p.860-867.
6. Dumbravă Vlada –Tatiana. Bolile ficatului, Scheme și tabele. Chișinău, 2009.
7. Georgescu Șt., Dubei L., Gârdeiu M, Hipersplenism trombocitopenic prin spline accesorii după splenectomie. *Chirurgia*, 2008, nr.2, 103: p.233-237.
8. Grigorescu M. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice. *Gastro.Ro.*, 2006, nr.3, p.12-18.
9. Hotineanu V., Cazacov V. Managementul perioperator al pacientului chirurgical. În: *Chirurgie. Cours selectiv*. Chișinău, 2008, Cap.XXXIX, p.819-847.
10. Hung C.H., Lu S.N., Wang J.H., et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol.*, 2003, 38: p.7-153.
11. Lamb P. M., Lund R., Kanagasabay R. The Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *British Journal of Radiology*, 2002, 75 p.573–577.
12. Lewis M. and D. Swirsky. Spleen: consequences of lack of function. *Encyclopedia of life sciences*, 2005, p.1-10. <http://www.els.net>.
13. Liang P., Y. Gao, Wang Y. Sonographically guided microwave ablation of secondary splenomegaly and hypersplenism, 2009, vol.32, Issue 5, p.186-186.
14. Li-Wu Lin, Xue-Jun Duan, Xiao-Yan Wang, et al. Color Doppler velocity profile and contrast - enhanced ultrasonography in assessment of liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, vol.7, nr.1, p.15.

15. Merkel C., Gatta A. Splenic haemodynamics and portal hypertension in patients with liver cirrhosis and spleen enlargement. Clin Physiol., 1985, 5: p.53-531.
16. Mișhin I. and Ghidirim Gh. Accessory Splenectomy with Gastroesophageal Devascularization for Recurrent Hypersplenism and Refractory Bleeding Varices in a Patient with Liver Cirrhosis. 2004, 34: p.1044-1048.
17. Rong Tu, Li – Ping Xia, Ling Wu. Assesment of hepatic functional reserve by crrosis grading and liver volume measurement using CT . World J Gastroenterol., 2007, vol.7, 13(29): p.3956-3961.
18. Șarpe E., Popescu S., Bordei P., Onciu M. Aspecte anatomoimagistice în patologia splinei. ARS Medica Tomiană, 2004, Nr.3(38), p.18-20.
19. Șchiopu Ana Orban, Soare Simona, Rotaru Rodica, și alții. Semnificația parametrilor hemodinamici ai circulației portale în ciroza hepatică, Noutatea Medicală, 1999, 4: p.7-11.
20. Shohei Yamaguchi, Hirofumi Kawanaka, Daisuke Yoshida, et al. Splenic hemodynamics and decreased endothelial nitric oxide synthase in the spleen of rats with liver cirrhosis, Life Sciences, 2007, p.2036-2044.
21. Signal A.K., Soloway R. D. Duplex Doppler Ultrasound examination of the Portal Venous System: An Emerging Novel Technicue for the Estimation of Portal Vein Pressure. Dig Dis Sci., 2009, 2:10.1007/s 106 20-009-0887-0.

#### **Rezumat**

Rezultatele investigațiilor imagistice obținute confirmă că identificarea modificărilor hemodinamice și stadiului evolutiv al unei suferințe hepatice este esențială pentru diagnostic, tratament și descifrarea secvențelor evolutive.

#### **Summary**

The results of imagistic investigations identified the importance of hemodynamic changes and evolution status of hepatic cirrhosis for positive diagnostic and prescription of evolutive steps of the hepatic disease.

## **PERSPECTIVELE DEZVOLTĂRII SERVICIULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA ÎN CADRUL ACORDULUI DE ASOCIERE A REPUBLICII MOLDOVA LA UNIUNEA EUROPEANĂ**

**Vasile Jovmir**, dr. hab. în medicină, conf. univ., specialist principal  
Ministerul Sănătății în Oncologie

**Introducere.** Aderarea Republicii Moldova la UE este o doleanță a cetățenilor statului nostru, cu speranța de a obține în familia țărilor membre a UE o viață mai prosperă și consolidarea democrației. Această speranță poate fi realizată numai prin munca comună a tuturor cetățenilor, inclusiv prin schimbarea mentalității în privința multor probleme în domeniul ocrotirii sănătății, promovarea politicilor de optimizare a serviciilor medicale la standardele UE, inclusiv a celui oncologic.

Pentru determinarea căilor și variantelor de optimizare a serviciului oncologic din Republica Moldova, pe parcursul anului 2009–2010, Compania „Sanigest Europe” a efectuat Studiul de Fezabilitate asupra IMSP Institutul Oncologic al Republicii Moldova, al cărei obiectiv a fost de a prezenta scenariile alternative pentru prestarea pe viitor a serviciilor oncologice în Republica Moldova și pentru contextul fizic în care aceste servicii urmează a fie prestate.

În continuare, sunt prezentate unele momente principale recomandate în cadrul Studiului de Fezibilitate asupra IMSP Institutul Oncologic al Republicii Moldova. Mai mult ca atât, raportul prezintă concluziile și recomandările, ce au reieșit din atelierul de lucru, organizat în data de 23 octombrie 2009 la Chișinău, Republica Moldova și concluziile vizitelor de studiu efectuate la Institutul Oncologic European din Milano, Italia, și Institutul Oncologic Catalon din Barcelona.

Anual în Republica Moldova, peste 42.000 de persoane trăiesc cu diagnostic de cancer, și, în 2010, peste 5.600 de persoane își vor pierde viața în urma afecțiunilor oncologice. Cancerul reprezintă a doua cauză majoră a mortalității din țară și constituie o prioritate crucială pentru Ministerul Sănătății. În pofida resurselor limitate, Institutul Oncologic (IO) a realizat progrese remarcabile în ultimul deceniu la capitolul tratamentul afecțiunilor oncologice și rămâne în continuare fidel angajamentului de dezvoltare a Institutului drept Centru de excelență. În 2009, Guvernul Republicii Moldova a propus un șir de strategii în vederea înlăturării deficiențelor în tratamentul cancerului prin intermediul *Programului național de combatere a bolilor oncologice în Republica Moldova pe anii 2009-2011*. În timp ce acest program a scos în evidență o gamă de subiecte importante cu privire la prevenire și tratament, schimbările importante în focusarea serviciilor oncologice ce s-au produs în ultimii câțiva ani oferă oportunități adiționale pentru a îmbunăți transformarea îngrijirilor oncologice din Republica Moldova.

Patru aspecte importante stau la temelia elaborării unei noi viziuni pentru serviciile oncologice în Republica Moldova:

1. În peste o treime din toate cazurile de afecțiuni maligne, riscul poate fi considerabil diminuat prin schimbarea stilului de viață, care, la rândul său, poate fi influențat de politicile din domeniul sănătății publice (OMS, 2003; Fondul mondial pentru studii în domeniul cancerului, anul 2009).

2. Accesul timpuriu la programele de diagnostic și prevenție, cum ar fi, de exemplu, screening-ul pentru cancerul mamar, cervical și colo-rectal, poate exercita un impact considerabil, atât asupra incidenței, cât și asupra ratei mortalității cauzate de afecțiunile oncologice.

3. Elaborarea serviciilor axate pe pacient, conform cărora, necesitățile individuale ale pacientului stau la baza organizării îngrijirilor oferite în cadrul sistemului de asistență medicală, trebuie să fie dezvoltate ca principiu de bază în prestarea asistenței oncologice.

4. Progresul tehnologic realizat în ultimul deceniu a servit drept catalizator, care schimbă accentul de la necesitățile de asistență medicală în bază de staționar spitalicesc pe serviciile prestate în condiții de ambulatoriu și impune noi cerințe față de investițiile în infrastructură și utilaj în viitor.

Acești patru factori stau la fundamentul elaborării propunerilor de fortificare a programului de asistență oncologică și al cartografierii transformării IMSP Institutul Oncologic (IO) într-un Centru de excelență, a infrastructurii și echipamentului acestuia. Astfel, raportul conturează o strategie pentru Planul de Optimizare a Asistenței Oncologice (POA), care urmează să ofere contribuții valoroase la planificarea viitoare a serviciilor oncologice din țară. Raportul se bazează pe multiplele discuții cu șefii departamentelor din cadrul IO, discuțiile cu membrii grupului de lucru, administrația IO și analiza detaliată și revizuirea rezultatelor și efectelor atinse de Institutul Oncologic în contextul nevoilor Republicii Moldova și în comparație cu cele mai bune practici internaționale.

**Cancerul în Republica Moldova.** În serviciul oncologic din Republica Moldova există multe aspecte cu care țara, pe bună dreptate, se poate mândri. În 2010, obstacolele financiare privind accesul la asistență oncologică sunt mai mici, grație extinderii asigurării naționale cu asistență medicală și creșterii acoperirii cu servicii oncologice în cadrul pachetului de bază de asistență medicală. Deprinderile profesionale, experiența și gradul de completare al efectivului de cadre medicale din sistem sunt adecvate pentru asigurarea întregii populații cu un nivel excelent de asistență. În ultimii cinci ani, finanțarea Institutului Oncologic s-a majorat mai mult de două ori, asigurând Institutul cu resurse în creștere pentru a face față uneia dintre cele mai mari probleme ale țării. Actorii implicați în combaterea afecțiunilor oncologice din toată țara, fie din sistemul sănătății, fie din sectorul voluntarilor, comunitate sau familii, demonstrează un angajament robust. Însă în prea multe domenii realitatea serviciilor oncologice nu este pe măsura angajamentului asumat. În pofida eforturilor maxime ale statelor de personal ale IO și ale pacienților oncologici din toată țara, deceniile de subfinanțare, de rând cu practicile învechite, s-au cristalizat în rate de supraviețuire inferioare celor înregistrate în restul Europei pentru multe din principalele afecțiuni oncologice. Persistă probabilitatea ca populația pauperizată să sufere în continuare de afecțiuni oncologice într-o măsură cu mult mai mare decât persoanele cu venituri mai mari, iar șansele de supraviețuire ale acestora sunt și ele cu mult mai mici. Mai mult decât atât, există o variație mult prea mare în calitatea asistenței și tratamentului la nivel național, pacienții oncologici fiind frustrați de loteria „localizării geografice”, potrivit căreia, calitatea rezultatelor terapeutice ar putea depinde în totalitate de amplasarea geografică sau de medicii pe care cineva îi cunoaște și de faptul dacă este posibil de a accesa îngrijire oncologică gratuită acoperită financiar de către Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM).

**Situația în domeniul oncologic în Republica Moldova.** În Republica Moldova, către finele anului 2009, au fost înregistrate 41.943 de persoane cu diagnostic de afecțiune oncologică, ceea ce prezintă 1,17 la sută din populație (Centrul Național de Management în Sănătate). Această valoare este sub rata generală a prevalenței raportate în Regiunea Europeană a OMS (REOMS), egală cu 1,73 la sută (OMS/EURO, anul 2009), dar totuși evidențiază povara impunătoare, pe care o exercită afecțiunile oncologice asupra populației. Deși incidența raportată a cazurilor oncologice în Republica Moldova a crescut subit în ultimii opt ani: majorându-se de la 140 de cazuri oncologice noi la 100.000 populație, în anul 2001, până la 177, în anul 2003, 210, în anul 2007 (7.501 cazuri) și, ulterior, până la 213, în anul 2008 (7.612 cazuri) și până la 218, în anul 2009 (7.713 cazuri). Comparativ cu alte țări europene de referință, Republica Moldova deține locul 11 în lista țărilor cu valori scăzute ale incidenței afecțiunilor oncologice. Comparativ cu țările din Europa Occidentală, în anul 2006 rata standardizată pe vârste a incidenței în Republica Moldova pentru bărbați (331/100.000) și femei (238/100.000) era aproximativ cu o treime mai mică decât în cele 25 de state membre ale UE (453/100.000 pentru bărbați și 325.5/100.000 pentru femei). Deși o parte a acestui decalaj poate fi atribuit diferențelor din stilul de viață, o parte considerabilă se datorează probabil unui nivel mai scăzut de acces la testarea și raportarea diagnostică. Acesta este un indiciu al numărului mare de persoane care nu sunt diagnosticate din cauza lipsei accesului.

Există o mare probabilitate ca incidența afecțiunilor oncologice în Republica Moldova să fie mai mare decât indică datele statistice curente, elucidând probleme în aspect de diagnostic timpuriu și depistarea afecțiunilor oncologice în rândul populației.

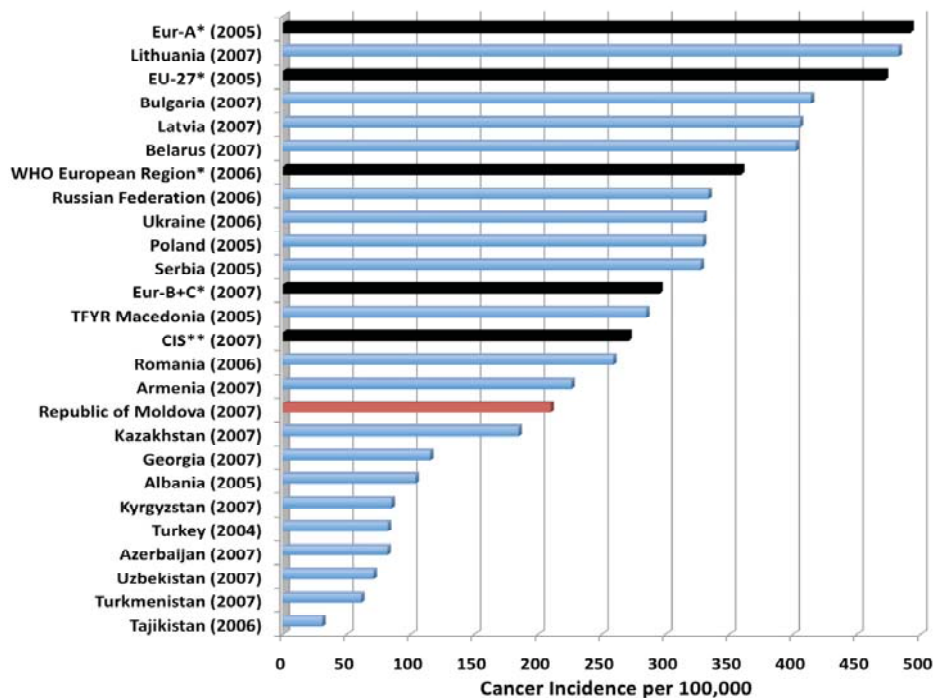


Figura 1. Incidența afecțiunilor oncologice în Regiunea Europeană a OMS, la momentul ultimului an disponibil, la 100.000 populație

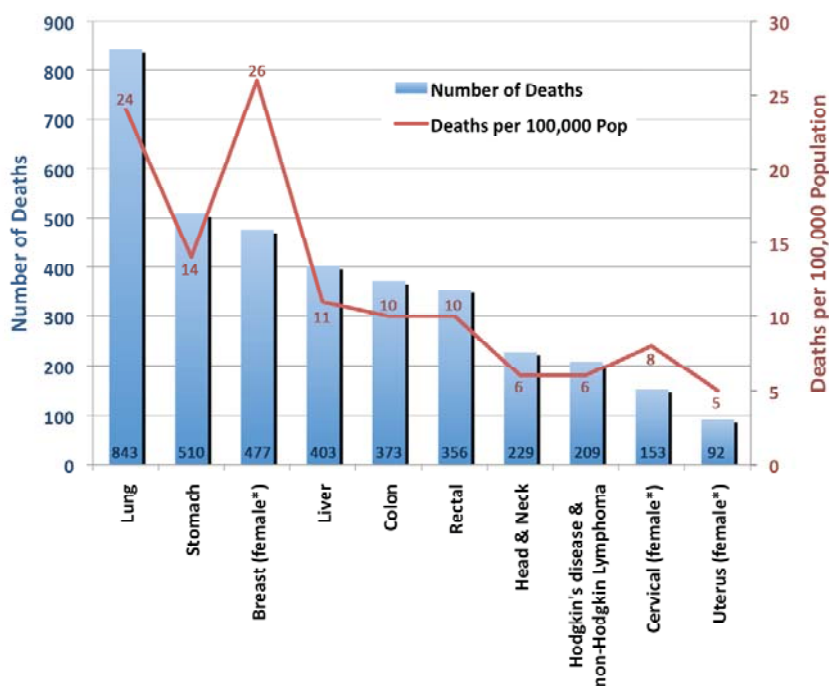


Figura 2. Numărul deceselor și rata mortalității, anul 2008

În general, nivelul mortalității în Republica Moldova pare să fie relativ înalt, comparativ cu alte state europene, utilizând rata standardizată a mortalității (RSM) prin cancer în grupul de vârstă sub 65 de ani pentru ambele sexe. Republica Moldova ocupă locul 9 în lista țărilor cu cea mai înaltă valoare a RSM în Regiunea Europeană a OMS și locul 7 în lista țărilor cu cea mai înaltă valoare a RSM din țările în curs de dezvoltare. În plus, Republica Moldova ocupă locul 7 în lista țărilor din REOMS cu cea mai înaltă valoare a RSM pentru cancerele înregistrate în rândul femeilor. În legătură cu analiza precedentă axată pe principalele forme de

cancer ce afectează populația Republicii Moldova, este, de asemenea, importantă și o analiză a cancerelor ce cauzează numărul maximal de decese. Cancerul pulmonar este responsabil pentru un număr considerabil mai mare de decese prin cancer (843) decât cele ce afectează alte organe. Decesele cauzate prin cancerul pulmonar sunt urmate de cele prin cancer gastric (510) și cancer mamar (477).

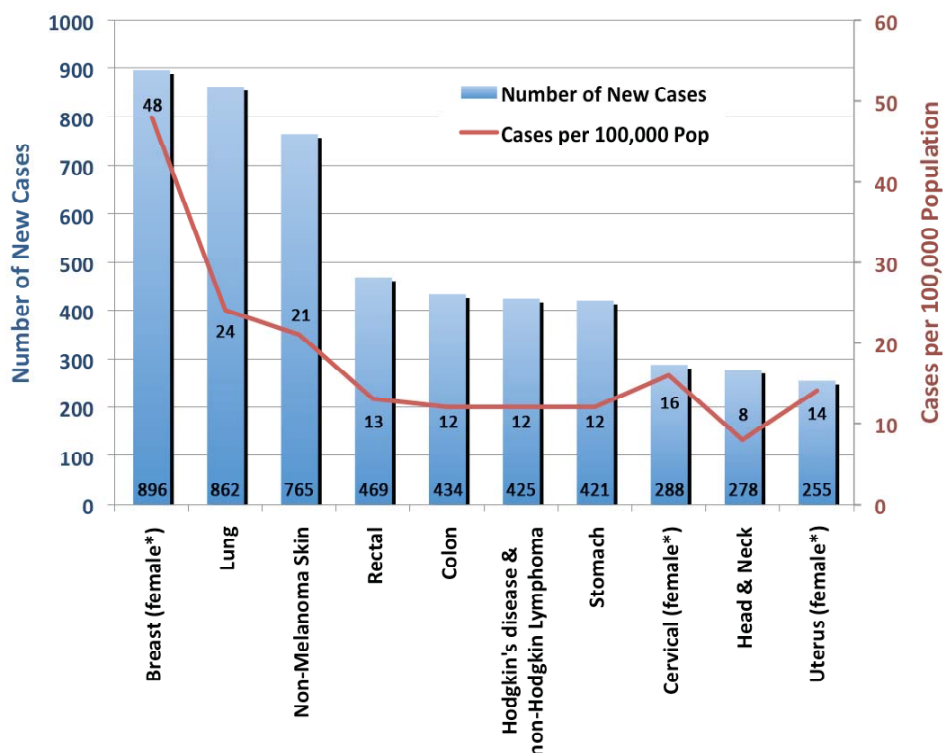


Figura 3. Primele zece tipuri de cancer din Republica Moldova, în funcție de numărul de cazuri noi înregistrate, anul 2008

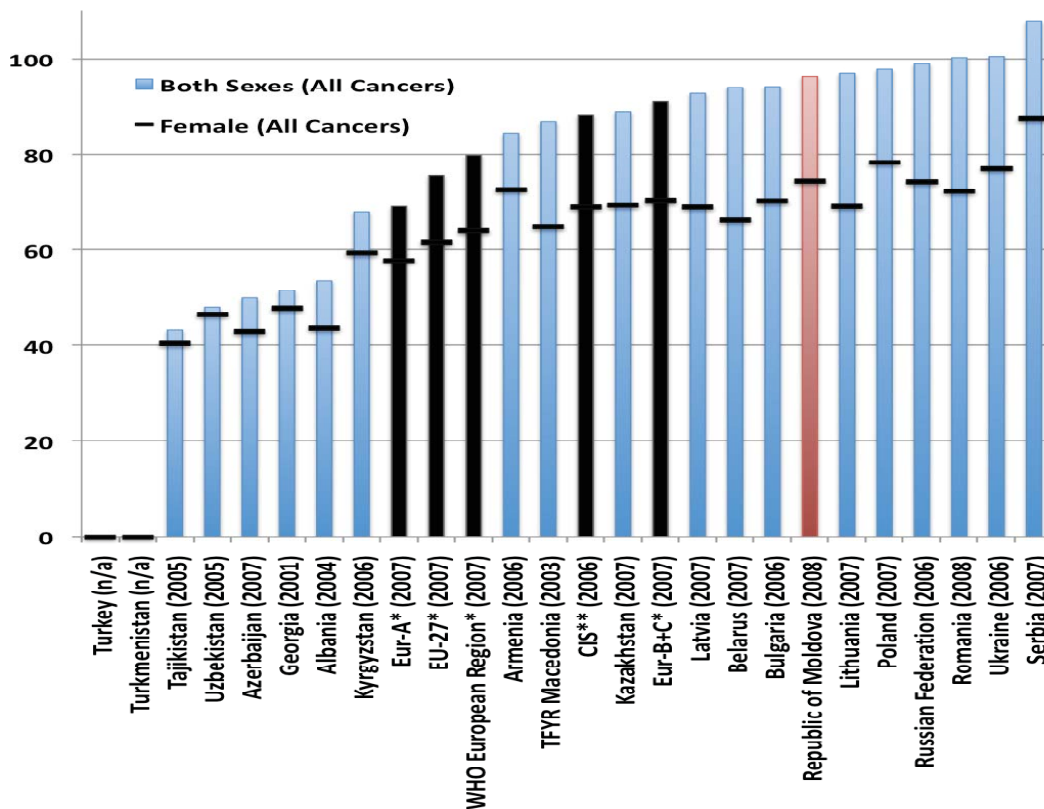


Figura 4. Rata standardizată a mortalității prin neoplazmele maligne (toate), grupul de vârstă 0-64 de ani, la 100.000 populație

În scopul asigurării unei imagini de ansamblu a rezultatelor comparative din Republica Moldova, figurile 1, 2, 3, 4 compară RSM pentru diversele tipuri de cancer din Republica Moldova cu cele din țările comparabile. Ratele prezentate în continuare sunt exprimate în număr de decese prin cancer la 100.000 populație (figurile 5, 6, 7). Se poate observa, că în timp ce RSM cauzate de cancerul mamar și cervical în Republica Moldova sunt înalte, comparativ cu alte țări, RSM prin cancerul pulmonar (anterior demonstrat ca fiind cancerul responsabil pentru cele mai multe decese din Republica Moldova) este relativ mică.

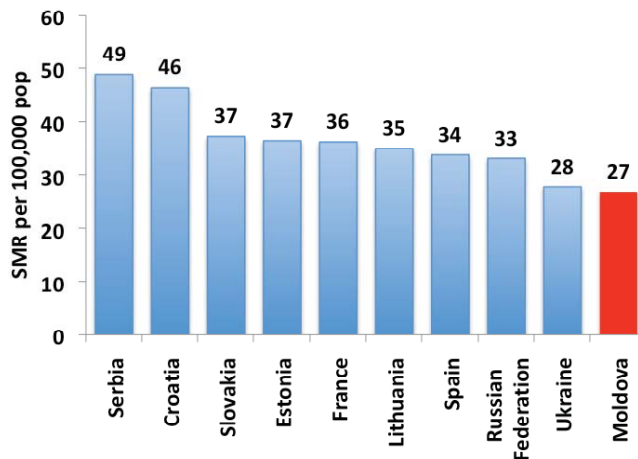


Figura 5. Ratele standardizate ale mortalității prin cancer traheal, bronhial și pulmonar în funcție de țară

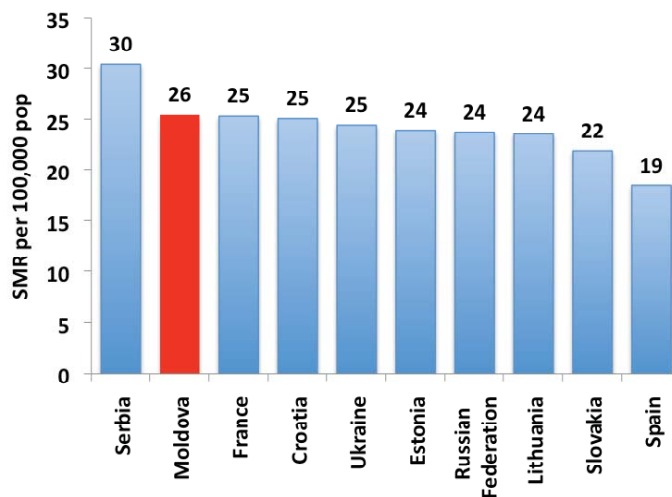


Figura 6. Ratele standardizate ale mortalității prin cancer mamar feminin în funcție de țară (toate vârstele)

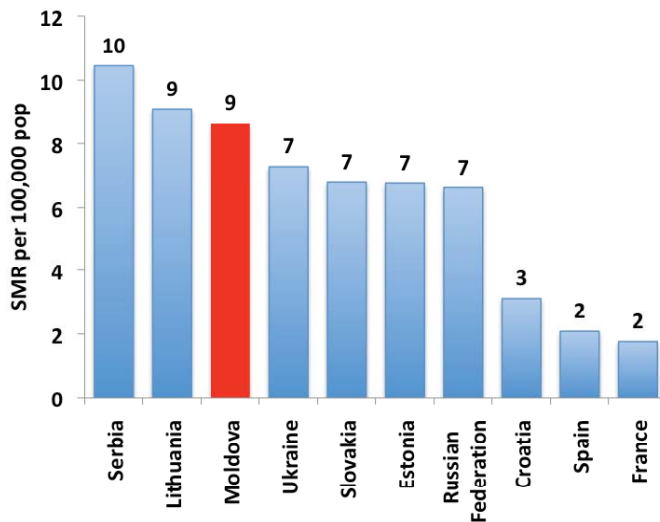


Figura 7. Ratele standardizate ale mortalității prin cancer cervical în funcție de țară (toate vârstele)

Există o variație substanțială în ratele mortalității prin cancer între diferite raioane ale Republicii Moldova. Mai mult ca atât, ratele mortalității prin cancer par să fi crescut destul de consecvent în toate regiunile țării, dar pe parcursul anilor 2004-2008 s-a înregistrat o reducere mică în această variație. În anul 2004, raionul Râșcani a înregistrat o rată a mortalității (193,9 la 1.000 populație) de două ori mai mare decât cea din Rezina – raionul cu cea mai mică valoare înregistrată (94,9 la 1.000 populație). În anul 2008, raionul Rezina continua să înregistreze cea mai scăzută rată a mortalității prin cancer, deși aceasta s-a majorat până la 111,1 la 1.000 populație, iar la Dondușeni – raionul cu cea mai înaltă rată a mortalității (214,5 la 1.000 populație) a fost din nou aproape de două ori mai mare decât valoarea înregistrată în Rezina. Câteva raioane, totuși, au înregistrat o reducere a ratelor mortalității în această perioadă, dar în general, s-a atestat o majorare medie de 11 la sută în ratele mortalității între diverse regiuni ale Republicii pentru intervalul de patru ani (de la 140, în anul 2004, până la 155, în anul 2008). Sunt necesare date suplimentare pentru a realiza o analiză exhaustivă a cauzelor ce determină diferențele în mortalitate între regiuni, dar este posibil ca principalele cauze să le constituie diferențele privind accesul la diagnostic și tratament.

**Diagnosticul tardiv este un factor-cheie în mortalitatea mai înaltă media și în ratele scăzute de supraviețuire în Moldova.** Datele prezentate mai sus, indică în general rate ale mortalității crescute și rate de supraviețuire mai mici pentru Republica Moldova, comparativ cu alte țări din Regiunea Europeană. Deși există factori mai puțin clari, cum ar fi accesul la tehnologia cea mai modernă tehnologie – radioterapia, și terapiile medicamentoase, în mare parte, faptul că performanța este mai mică decât cea dorită, se datorează, probabil, accesului relativ mai mic la diagnostic timpuriu și tratament, cu care se confruntă cetățenii Republicii Moldova. Este cert stabilit că un diagnostic timpuriu al afecțiunilor oncologice sporește șansa de vindecare a pacientului, reduce mortalitatea și prelungeste perioada de supraviețuire. Raportul de activitate pe anul 2007 al Ministerului Sănătății a elucidat existența a două probleme majore legate de ratele unui diagnostic timpuriu: 1 – rata generală de diagnostic timpuriu este sub nivelul dorit; 2 – variații largi între raioane în ceea ce privește ratele de diagnostic timpuriu, aceasta posibil contribuind la diferențe mari geografice în ratele mortalității și supraviețuirii.

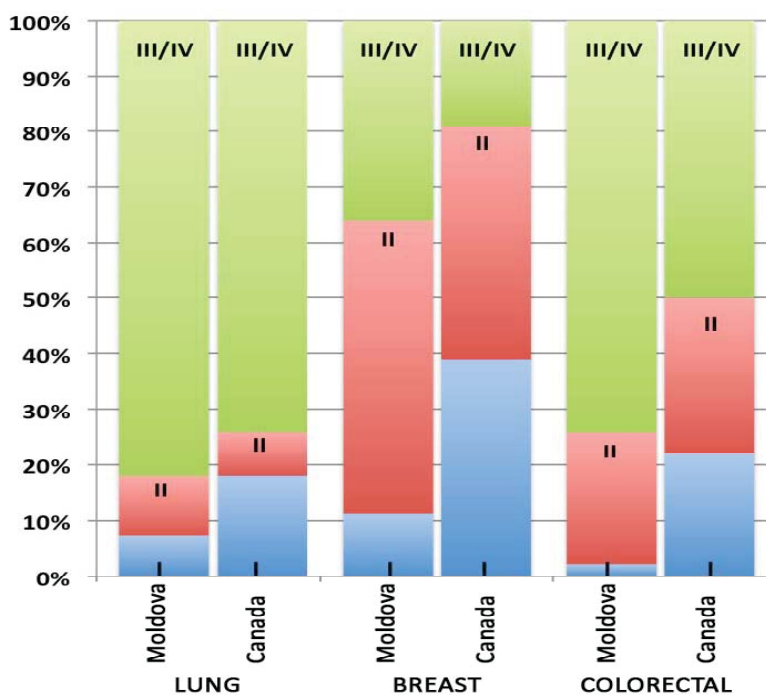


Figura 8. Proporția procentuală a cazurilor diagnosticate la etape precoce (I sau II) comparativ cu etapele tardive (III sau IV), Republica Moldova și Canada, anul 2008

Figura 8 reprezintă o comparație a stadiilor cancerului, la momentul diagnosticării, comparativ cu valorile de referință din Canada. Aceasta indică asupra celor trei afecțiuni oncologice cu cele mai înalte rate ale incidenței din țară, că mai rămân multe a fi realizate în domeniul diagnosticării timpurii a afecțiunilor oncologice. Acest fapt se soldează cu consecințe serioase pentru ratele mortalității și supraviețuirii, deoarece ratele supraviețuirii diminuează considerabil odată cu avansarea stadiului maladiei.

Referitor la cancerul mamar, în timp ce 39 la sută din cazurile din Canada sunt diagnosticate în stadiul I, doar 11 la sută din cazuri sunt diagnosticate în acest stadiu în Republica Moldova.



La fel, în timp ce 22 la sută din cancerul colorectal este diagnosticat în stadiul I, doar 2 la sută din cazurile acestei maladii sunt diagnosticate la o etapă timpurie în Republica Moldova.

De exemplu, în SUA, ratele de supraviețuire de 5 ani în cazul cancerului colorectal descrește de la 90,8 la sută în cancerule localizate (stadiul I) până la 69,5 la sută în stadiul II și unele forme (regionale) în stadiul III până la doar 11,3 la sută pentru unele cancere în stadiul III (distant) și stadiul IV. O dinamică asemănătoare este observată și pentru alte afecțiuni oncologice.

În plus, implicațiile de cost sunt și ele mari – în timp ce șansele supraviețuirii tratamentului unui cancer în stadiu avansat sunt mai mici, costul este considerabil mai mare: un studiu al eficienței de cost din Bulgaria a utilizat datele UE din anul 2004, concluzionând: costul mediu al tratării unui pacient cu cancer cervical diagnosticat în stadiul I sau II se ridică la 9.000 euro comparativ cu costul de 30.000 euro pentru un pacient diagnosticat în stadiul III sau IV .

Dovezi ale unui diagnostic tardiv pot fi din nou observate în cazul cancerului cervical. Cancerul cervical este considerat a fi aproape 100% prevenibil, iar prevalența acestuia este foarte mult corelată cu succesul programului de screening al cancerului cervical al țării în cauză. Incidența cancerului cervical în Republica Moldova (16 la 100.000 populație) este dublă față de valoarea înregistrată în Regatul Unit și SUA (8 la 100.000 populație), constituind o dovadă robustă a necesității îmbunătățirii screening-ului la nivel de țară. În Statele Unite, rata cancerului cervical s-a micșorat cu 75 la sută din momentul introducerii frotiului Papanikolau (Pap) cu peste 40 de ani în urmă și state ca Anglia și Țara Galilor, din componența Regatului Unit, au înregistrat o reducere cu 42 la sută a incidenței cancerului cervical între anii 1988 și 1997, după introducerea programului de screening cervical (SNS, 2009).

**Oferirea asistenței oncologice.** Principala contribuție la rezultatele serviciilor oncologice se referă în mod evident la disponibilitatea personalului și abilitățile lui. Odată cu schimbările în domeniul tehnologiilor, care au fost evidențiate în întreg prezentul raport, în special sporirea chirurgiei în ambulatoriu, procedurile endoscopice și posibilitatea de fortifiere a centrelor oncologice regionale, planificarea resurselor umane va deveni critică. În contextul schimbărilor propuse de îmbunătățire a îngrijirii oncologice regionale, în această secțiune vom evidenția două subiecte privitor la resursele umane pentru îngrijirea oncologică.

Nivelul general de personal pentru asigurarea serviciilor oncologice este potrivit, însă distribuția între cele trei centre preconizate ar putea avea nevoie de ajustări. În timp ce numărul total de medici, asistente medicale și alt personal este în general comparabil cu acela din ICO Barcelona și IEO Milan, concentrația din Chișinău va trebui examinată. Ca exemplu, pentru a evidenția modul în care echilibrul s-ar putea schimba cu timpul. ICO din Barcelona este folosit drept exemplu deoarece populația acoperită este de 2.5 milioane și acesta operează în sector public. ICO dispune de 168 de paturi pentru 2.5 milioane de persoane, astfel încât nivelul propus de 200 de paturi în Chișinău pentru 3.6 milioane de persoane și deschiderea eventuală a dispanserelor oncologice (centre oncologice regionale) la Bălți și Cahul este ușor escaladabil în scopuri conceptuale. Conform analizei efectuate, circa 70% din personal va lucra în spitalul principal (Centrul Oncologic de Excelență), în timp ce restul de 30% vor fi distribuiți practic egal între cele două centre regionale. Raportul personal-pat, la fel este prezentat pentru fiecare categorie, dar și la general. Aplicând acest model în cazul Moldovei, este clar că nivelul general de asigurare cu cadre este adecvat, însă s-ar putea să fie nevoie de a descentraliza o parte din personal în cadrul organizării, pe viitor, a centrelor oncologice regionale la Bălți și Cahul.

Descentralizarea va necesita consolidarea capacităților în spitalele regionale. Decizia de a pune în seama centrelor regionale oferirea îngrijirilor, va necesita un efort comun, în vederea ajustării setului de abilități și disponibilității specialiștilor în domeniul oncologic la nivel local. Această secțiune se bazează pe propunerile din Australia, de a crea centre regionale de excelență și evidențiază standardele minime care ar trebui asigurate, pentru a gestiona un program completamente integrat de îngrijiri oncologice. În timp ce aceste lucruri nu vor fi necesare în Moldova de la bun început, având în vedere nivelul propus de îngrijire ce urmează a fi descentralizat, cu toate acestea, este important pentru scopuri de planificare a forței de muncă.

**Asistența oncologică 2011 - 2020: obiective strategice.** În anul 2010, peste o zecime din decese vor fi cauzate de neoplasme. În conformitate cu modelele de morbiditate și mortalitate din țară, aproape fiecare persoană din Moldova, în timpul vieții sale, este în contact cu cancerul, fie prin boala proprie, fie prin faptul că cineva din familie sau din prieteni are această boală. Povara asupra societății și economiei este mare și continuă să fie în creștere. În 2009, mai mult de 30 la sută din totalul deceselor au fost decese ale persoanelor apte de muncă, care nu și-au terminat viața lor la o vârstă înaintată, în propriul pat. Conform OMS, aproape treizeci la sută din aceste decese ar putea fi evitate în eventualitatea îmbunătățirilor ce țin de prevenirea, depistarea și tratamentul cancerului. Moldova ar putea evita, probabil, o rată și mai înaltă de mortalitate din cauza cancerului, fiindcă ratele actuale de mortalitate sunt aproape de două ori mai mari față de cele din țările europene, chiar și după depistarea cancerului. Acest aspect al performanței reflectă depistarea tardivă – în Republica Moldova

ratele depistării cancerului după stadiul bolii sunt aproximativ de două ori mai joase comparativ cu valorile de referință din Canada, de exemplu – și protocoalele inadecvate de tratament – ratele de supraviețuire de 5 ani constituie aproximativ 50 la sută din valorile înregistrate în țările europene, reflectând existența unui spațiu de îmbunătățire a rezultatelor. Planul de Optimizare a Asistenței Oncologice stabilește schimbările majore în strategia serviciilor de asistență oncologică și evidențiază alternative pentru planurile de investiții în scopul dezvoltării serviciilor de sănătate ale secolului 21, care să ofere asistență medicală rapidă, convenabilă, de înaltă calitate, axată pe pacient. Guvernul Republicii Moldova a identificat asistența oncologică drept o prioritate de vârf în beneficiul populației.

Deși accesul la servicii și eficiența asistenței oncologice s-au îmbunătățit în mod radical în ultimul deceniu întrucât disponibilitatea resurselor a crescut substanțial, este important ca creșterile viitoare ale cheltuielilor pentru serviciile de asistență oncologică să fie direcționate către modelele cu un raport cât mai înalt de cost-eficiență, axate pe pacient. Este necesară stabilirea obiectivelor de investiții și modul în care această investiție va trebui să fie însoțită de reforme: prin fortificarea și promovarea prevenirii în scopul reducerii riscului de cancer; prin introducerea unor abordări moderne de asistență oferite în condiții de ambulatoriu; prin îmbunătățirea rolului de supraveghere a Institutului Oncologic în stabilirea și aplicarea standardelor înalte de tratament în întreaga rețea, prin descentralizarea serviciilor, astfel încât pacienții să beneficieze de îngrijiri medicale mai aproape de casele lor, precum și prin oferirea unui mai mare sprijin din partea comunității acelor pacienți care necesită îngrijiri paliative.

În rezumat, obiectivele strategice ale optimizării serviciului oncologic au ca scop efectuarea schimbărilor pe care poporul Moldovei să le vadă și să le simtă. Aceste schimbări sunt:

**1. Reducerea riscului de cancer** – prin îmbunătățirea eforturilor de reducere a fumatului, promovarea unui mod sănătos de viață și prin promovarea vaccinării fetelor tinere împotriva Virusului Papilloma Uman (HPV);

**2. Sporirea depistării precoce a cancerului** – prin creșterea gradului de conștientizare publică, consolidând integrarea programelor de screening și de depistare precoce în serviciile de asistență medicală primară;

**3. Acces mai rapid la servicii, mai aproape de casă** – prin consolidarea capacității de diagnosticare a cancerului la spitalele regionale, creând două centre regionale de asistență oncologică care să includă descentralizarea chimioterapiei și a intervențiilor chirurgicale minore, și extinderea îngrijirilor paliative prin rețele de îngrijire la domiciliu;

**4. Îmbunătățirea condițiilor pentru pacienții care trăiesc cu diagnosticul de cancer** – pacienții și familiile lor trebuie să primească informații, sprijin și îngrijiri specializate pentru a le ajuta să facă față problemelor de cancer, din momentul în care cancerul este suspectat pentru prima dată și pe parcursul etapelor ulterioare ale bolii. Sub acest aspect, buna comunicare între specialiștii din domeniul sănătății și pacienți este esențială.

**5. Îmbunătățirea tratamentului bazat pe cercetare și evidență** – pentru a concentra resurse suplimentare în scopul îmbunătățirii capacității de cercetare și a colaborării internaționale a programului de asistență oncologică din Moldova și centrele internaționale de excelență, pentru a asigura ca pacienții în Moldova să beneficieze de cunoștințele acumulate de rețelele internaționale, iar specialiștii oncologi din Moldova să aibă condițiile necesare pentru a putea cerceta cum să asigure modul optim de tratament.

Aceste angajamente noi vor consolida pe întreg teritoriul țării lupta pentru prevenirea cancerului; vor asigura celor care vor avea nevoie un diagnostic și un tratament rapid; se va oferi un sprijin sporit persoanelor care trăiesc cu diagnosticul de cancer.

**Factorii principali ai reformei serviciului oncologic.** O importanță decisivă în optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova o au dimensiunile clinice ale calității asistenței oncologice, importanța lor pentru siguranță și calitate precum și semnificația lor specială pentru asistența oncologică. Aceste dimensiuni determină esența a ceea ce reprezintă „asistența de calitate” și sunt recunoscute la nivel local, național și internațional ca bază pentru îmbunătățirea siguranței și calității asistenței medicale. Concluziile cu privire la ceea ce ar stimula reforma în domeniul optimizării asistenței oncologice în Republica Moldova sunt sprijinite de concluziile unor grupuri de lucru și vizitele de studiu în vederea elaborării unei viziuni noi asupra asistenței oncologice în Republica Moldova. Principalele concluzii cu privire la pașii care urmează a fi întreprinși includ:

1. O „schimbare a filozofiei” prin tranziția de la un sistem axat pe prestator la o abordare axată pe pacient.

2. Principalele direcții ale reformei modelului clinic sunt:

- Promovarea serviciilor în cadrul staționarelor de zi;

- Descentralizarea serviciilor de chimioterapie;

- Dezvoltarea capacității centrelor oncologice regionale de a efectua intervenții chirurgicale de bază în domeniul asistenței oncologice;

- Consolidarea IO ca Centru de Excelență de înaltă tehnologie, cu control amplu al domeniului de aplicare și al calității asistenței prestate în întregul sistem;
- Tranziția asistenței din spitalele pentru afecțiuni acute, dacă este posibil, dezvoltând servicii de îngrijire de tip hospice și un program de îngrijiri paliative, susținut de îngrijiri la domiciliu;
- Îmbunătățirea informațiilor pentru pacienți, prin implicarea lor în planificarea serviciilor de asistență și creșterea disponibilității informațiilor atât pe suport de hârtie cât și on-line.
- Îmbunătățirea nivelului de cercetare și cercetare clinică în cadrul IO prin parteneriate cu IOE (Milan), ICO (Barcelona) și alte institute oncologice din Europa.

3. Modelele de finanțare inovatoare, inclusiv PPP, trebuie să fie luate în considerare pentru a finanța costul programului de asistență oncologică.

Aceste concluzii indică o serie de factori principali pentru optimizarea asistenței oncologice. În combinație cu concluziile din analiza situației și o analiză a celor mai bune practici la nivel internațional, apare profilul temeliei unui nou program de optimizare a serviciului oncologic. Aceste dimensiuni constituie direcția de dezvoltare pentru a îmbunătăți siguranța și calitatea asistenței oncologice în Republica Moldova.

# STUDII ȘI SINTEZĂ

## ANGIOGENEZA ȘI LIMFANGIOGENEZA TUMORALĂ

Anatolie Cernii<sup>1</sup>, dr. hab. în medicină, prof. univ. Lilian Șaptefrați<sup>2</sup>, dr. în medicină, conf. univ.

<sup>1</sup>Institutul Oncologic din Moldova

USMF „Nicolae Testemițanu” <sup>2</sup>Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

În 1863, R. Virchow [32] observă intraoperator și semnaleză, în lucrarea sa „Die Krankhaften Geschwulste”, vascularizarea abundentă și hiperemia vaselor peri- și intratumorale. Faptul a fost explicat drept o simplă dilatare vasculară în jurul tumorii, care se datora metaboliților eliberați de celulele necrotice neoplazice. Ulterior, a fost relatată prima corelație dintre vasodilatație și creșterea densității vasculare în tumori [20], și s-a demonstrat că vasele peritumorale provin din vasele vecine și nu din tumoră [2].

În 1971, J. Folkman emite ipoteza angiogenezei tumorale, conform căreia creșterea exponențială și metastazarea tumorală sunt strâns legate de asigurarea suportului vascular tumoral [15]. Printr-o serie de experimente elegante (majoritatea confirmate pe material uman), J. Folkman a demonstrat caracterul angiogen-dependent al proliferării și diseminării tumorilor maligne. Altfel spus, fără cooptarea vaselor sanguine și angiogeneză, proliferarea tumorală este imposibilă [15]. Mai mult, Folkman sugerează folosirea vascularizației tumorale ca țintă pentru terapia antineoplazică [15].

**Etapele angiogenezei tumorale.** Trecerea de la statutul normal la cel malign implică, în primul rând, achiziția fenotipului malign de către viitoarea celulă neoplazică. Acest proces include activarea oncogenelor, inhibarea genelor supresoare tumorale, creșterea sensibilității celulare la factori mitogeni, abandonarea apoptozei, abandonarea potențialului limitat de replicare [4]. Toate aceste caracteristici sunt necesare, dar nu suficiente, pentru ca o celulă să evolueze spre o formațiune tumorală detectabilă clinic. În afară de cerințele enumerate, celula tumorală, pentru a dezvolta o tumoră, mai trebuie să inițieze și să susțină angiogeneza, cât și să fie aptă de invazie și metastazare [4]. Dezvoltarea și progresia tumorală include următoarele etape [12]:

- a. Etapa prevasculară;
- b. Angiogenic switch;
- c. Faza vasculară.

**Caracteristica vaselor tumorale.** În tumori, vasele sanguine se găsesc în stadii diferite de diferențiere și maturare la un moment dat, astfel că putem identifica trei tipuri de vase intratumorale, conform lui M.S. Gee și colab. (2003) [17]: 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 său 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.

Vasele tumorale au arhitectură modificată, haotică: sunt neregulate, dilatate, tortuoase, se termină adesea în „deget de mânășă”. Diametrul acestora este variabil, atât în cadrul aceluiași vas, cât și de la un vas la altul. Vasele tumorale nu se diferențiază definitiv în arteriole, capilare sau venule, ci prezintă caractere mixte, comune tuturor celor trei tipuri. Endoteliul lor este subțire, fenestrat, iar membrana bazală are o grosime variabilă [6]. Peretele vascular are aspect de mozaic, fiind constituit din celule endoteliale mature, număr redus de celule endoteliale progenitoare încorporate și celule endoteliale slab interconectate. Incluziunile celulelor tumorale în structurile vasculare tumorale este controversată. Nu este încă bine stabilit dacă acestea fac parte din peretele vascular sau sunt doar în migrare spre lumenul vascular. Pericitele sunt absente sau reduse cantitativ, fără de joncțiuni stabile cu celulele endoteliale [6]. Consecința acestei eterogenități structurale a vaselor tumorale este hiperpermeabilitatea și tendința la hemoragii. Fluxul sanguin prin aceste vase este încetinit, oscilant, cu tendință la stază. Modificările morfofuncționale ale vaselor tumorale, comparativ cu cele normale, au ca substrat o serie de particularități moleculare exprimate în toate structurile peretelui vascular.

Astfel, la nivelul endoteliului din aria tumorală se observă supraexpresia VEGFR1 și VEGFR2. Totodată, VEGFR3, exprimat în mod normal în dezvoltarea embrionară a vaselor sanguine și limfatice, restricționat mai apoi la nivelul endoteliului limfatic, este exprimat în cantități mici în endoteliul vaselor tumorale.

**Markerii vaselor sanguine.** Markerii endoteliali pot fi clasificați în constitutivi, exprimați fiziologic pe

toate celulele endoteliale ale endoteliului specializat, induși în anumite condiții patologice. De asemenea, există un grup de anticorpi monoclonali cu afinitate pentru celulele endoteliale, dar pentru care antigenul exprimat pe celula endotelială nu este cunoscut.

Markerii constitutivi sunt: antigenul asociat factorului VIII, CD36, CD31/PECAM-1, CD34, Ulex europaeus I, CD73/VAP-2, corpii Weibel Palade, enzima de conversie a angiotensinei, AAMP, VE-cadherina, CD102/CAM-2, S-ENDO1/MUC18, CS51/61 (vitronectina), CD105/endoglina, Trombomodulina. Din grupul markerilor induși fac parte CD54/CAM1, CD106/VCAM-1, CD62 E-E selectina, CD62 P-P selectina, VEGFR2, VEGFR1, TIE1, TIE2, FB5/endosialina, fibronectina ED-B [11].

Imunohistochimia standard a fost utilizată pentru a obține date calitative despre expresia moleculelor de adeziune în vasele tumorale precum și a altor markeri pentru celula endotelială. Identificarea vaselor în neoformație se realizează folosind două tipuri de anticorpi: pan-endoteliali și specifici pentru endoteliul activat [7, 11, 23].

Markerii pan-endoteliali se caracterizează prin intensitate similară a colorației în vasele mari și mici, pot fi utilizați atât pe secțiuni la gheață, cât și la parafină. Mai frecvent sunt utilizați markeri panendoteliali CD31/PECAM1, CD34 și factorul von Willebrand [7, 11, 23].

CD31/PECAM1 este un marker (proteină transmembranară cu greutate moleculară de 130 kDa) exprimat pe suprafața tuturor celulelor endoteliale vasculare. Reprezintă markerul de elecție pentru vasele sanguine, inclusiv cele implicate în angiogeneză, pe secțiunile la parafină. CD31 mai este exprimat de către trombocite, monocite, neutrofile și limfocite T CD8+ [23].

CD34 (proteină transmembranară înalt glicozidată de tip I) este mai puțin specific decât CD31, fiind pozitiv și în endoteliul vaselor limfatice. Poate fi exprimat și de fibroblaste, fibrocite, celule progenitoare hematopoietice, adipocite. Dezavantajele acestui marker sunt că el nu este specific pentru endoteliul tumoral și că este exprimat și de celulele fibroblast-like din stroma tumorală [7, 11].

Factorul von Willebrand (vWF) este o glicoproteină sintetizată de celule endoteliale și megacariocite sub formă de precursor polipeptidic. După clivare, glicozilare și polimerizare covalentă a precursorului, vWF este stocat în corpii Weibel-Palade din celulele endoteliale, precum și în granulele alfa din trombocite. În ciuda faptului că corpii Weibel-Palade sunt organite specifice ale celulei endoteliale, vasele tumorale exprimă variabil acest marker [7, 11].

Cei mai frecvent utilizați markeri ai endoteliului activat sunt CD105/Endoglina și anticorpii specifici pentru receptorii VEGF [11].

CD105/Endoglina este o glicoproteină transmembranară, cu greutatea moleculară de 180 kDa, care participă la legarea TGF- $\beta$ 1 (Transforming growth factor- $\beta$ 1), TGF- $\beta$ 3, dar nu și TGF- $\beta$ 2. La adult, endoglina se exprimă slab sau deloc pe endoteliul vascular normal, precum și pe celulele musculare netede. Este foarte important că CD105 este exprimat de endoteliul vaselor sanguine tumorale. Astfel, în tumorile mamare, CD105 este considerat în prezent ca anticorp ideal pentru aprecierea vaselor de neoformație [11, 13]. CD105 este exprimat și de vasele sanguine în CSFI [22, 36].

**Markerii vaselor limfatice.** Discriminarea capilarelor limfatice de cele sanguine în microscopia optică este foarte dificilă și se bazează pe criterii cum ar fi: aspect festonat, neregulat, absența eritrocitelor în lumen și a pericitelor în peretele vasului limfatic. Este practic imposibilă identificarea vaselor limfatice în cazul tumorilor maligne, care își constituie propria rețea vasculară, atât sanguină, cât și limfatică. Majoritatea markerilor imunohistochimici utilizați pentru identificarea endoteliului vaselor sanguine sunt pozitivi și pentru endoteliul limfatic. Prin urmare, devine evidentă supraestimarea numărului de vase sanguine în studiile care și-au propus aprecierea microdensității vasculare din tumorile maligne prin includerea în numărare și a vaselor limfatice. Aceasta explică parțial divergențele de date oglindite în studiile axate pe microdensitatea vasculară în tumorile maligne.

Singura investigație capabilă să ofere un anumit grad de certitudine în acest caz este imunohistochimia, prin utilizarea markerilor specifici pentru ambele sisteme vasculare. Cerințele față de un marker ideal de vas limfatic sunt mari. Astfel, el trebuie să fie exprimat doar de celulele endoteliale limfatice (specificitate), să fie exprimat în toate vasele limfatice ( greu de obținut prin prisma eterogenității marcate ale celulelor endoteliale limfatice) și să-și păstreze expresia în stările patologice. Nici unul dintre markerii utilizați în prezent nu îndeplinește ideal toate aceste calități. Totuși, apariția markerilor specifici, cum ar fi VEGFR-3, LYVE-1, Prox-1, podoplanina și D2-40 a adus contribuții valoroase în domeniul morfologiei și distribuției vaselor limfatice, facilitând cuantificarea lor pe secțiunile histologice.

Unul dintre primii markeri identificați a fost VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor 3), care în țesuturile adultului este restricționat la nivelul endoteliului vaselor limfatice. Acest marker este exprimat la embrionii de șoarece (celulele endoteliale limfatice), embrionii de păsări (celulele notocordului) și

embrionii umani (celulele endoteliale limfatice, cu unele excepții). Pe de altă parte, VEGFR-3 este exprimat de unele capilare sanguine tumorale și în țesutul de granulație din timpul vindecării plăgilor, astfel acest marker nu are specificitate absolută pentru endoteliul limfatic. Din aceste considerente, VEGFR-3 este utilizat mai frecvent la imunofenotipizarea limfaticelor dermului normal și la studiile vaselor limfatice în cultură.

LYVE-1 (**l**ymphatic **v**essel-1), un alt marker al endoteliului limfatic, a fost descoperit drept o variantă a CD44 (receptorul celular pentru hialuronan), exprimat de celulele endoteliale limfatice. Markerul nu are specificitate absolută pentru celulele endoteliale ale vaselor limfatice, fiind exprimat de capilarele sinusoide ale ficatului și splinei, celulele Kupffer, capilarele pulmonare, celule pancreatice exocrine, cât și de celulele zonei reticulate din corticosuprarenală. Un tip mai performant de anticorp policlonal anti-LYVE-1 a fost propus de Akishima și col. [1]. Acești anticorpi au o sensibilitate mai mare (identifică vasele limfatice mici din intestin, plămân, cord, rinichi, derm, tiroidă, pancreas, stroma prostatică, ovariană și testiculară), fără a reacționa cu celulele corticosuprarenale și pancreasului exocrin, dar păstrând reactivitatea pentru sinusoidale hepatice și splenice. Atenție, însă, expresia sa pare să fie blocată de celulele tumorale mamare, ceea ce explică, probabil, raportările divergente cu privire la limfangiogenază în cancerul mamar. Cu toate aceste inconveniente, LYVE-1 este markerul cel mai frecvent utilizat la ora actuală pentru identificarea calitativă și cantitativă a vaselor limfatice, poate și din cauza că el nu se exprimă de celulele endoteliale ale vaselor sanguine CD34 pozitive.

Podoplanina este o mucoproteină membranară integrală, descoperită în premieră în podocitele renale, de unde vine și denumirea. Acest marker este specific pentru vasele limfatice și nu este exprimat de endoteliul vaselor sanguine [26]. În afară de podocite, podoplanina mai este exprimată și de osteoblaste, alveolocite de tip I, celule mezoteliale, celule reticulare, celule mioepiteliale și celule foliculare dendritice [28]. Funcția podoplaninei în celulele endoteliale limfatice nu este cunoscută. Markerul este exprimat de celulele endoteliale ale limfaticelor mici, inclusiv în vasele limfatice la o serie de tumori, unde este coexprimat cu CD31 și CD34, și este asociat cu VEGFR3. Vasele limfatice mari (cu celule musculare în perete) au endoteliul negativ pentru podoplanină. Utilitatea podoplaninei devine evidentă mai ales în cazurile cu celule endoteliale limfatice, la care expresia LYVE-1 este negativă.

Prox-1 (**P**rospero homeobox gene-1) este un marker cu expresie predominant nucleară, dar poate fi exprimat și de citoplasmă. La adult este mai frecvent exprimat în ficat și inimă. Markerul își păstrează specificitatea pentru celulele endoteliale din limfaticele tumorale, dar din cauza expresiei predominant nucleare, greu de detectat, nu este utilizat pe scară largă. În pofida celor menționate, este singurul marker de limfangiogenază, care nu necesită efectuarea altor markeri de proliferare celulară.

D2-40 nu este un marker al celulelor endoteliale limfatice, ci este un anticorp monoclonal care se leagă de o sialoglicoproteină de pe suprafața acestor celule [11]. Are o specificitate înaltă față de endoteliul vaselor limfatice și nu este exprimat de celulele endoteliale ale vaselor sanguine. Este util pentru identificarea invaziei tumorale prin vasele limfatice. Un dezavantaj al acestui anticorp este că poate fi exprimat de o varietate mare de celule normale și tumorale.

**Bazele moleculare ale limfangiogenezei.** A fost demonstrat experimental, că din familia VEGF cel puțin doi factori – VEGF-C și VEGF-D au abilitatea de a induce limfangiogeneza [9]. VEGFR-2 leagă VEGF-A, VEGF-C și VEGF-D; iar VEGFR-3 leagă doar VEGF-C și VEGF-D. Există puternice dovezi experimentale că cei doi liganzi ai VEGFR-3, VEGF-C și VEGF-D au acțiune limfangiogenică [3]. Unele date [5], însă, mărturisesc despre faptul că VEGF-D nu este indispensabil pentru inducția angiogenezei și că VEGF-C sau un alt factor neidentificat ar putea înlocui funcția VEGF-D.

Se pare că VEGF-A este implicat în limfangiogeneza embrionară [35]. Acest factor provoacă înmugurirea vaselor limfatice din sacii limfatici primitivi, probabil, prin intermediul VEGFR-2. Calea de semnal comună prin VEGFR-2 a VEGF-A și VEGF-C, ultimul fiind agent limfangiogenetic demonstrat, este un alt argument pentru implicarea VEGF-A în limfangiogeneza embrionară [35]. Este necesar de menționat, că în afară de factorii nominalizați, în procesul de limfangiogenază sunt implicați și alți factori de creștere, reprezentanți ai diferitor familii, cum ar fi PDGF, FGF-2, Ang2, neuropilina-2 și Prox-1.

**Limfangiogeneza tumorală.** În multe tumori maligne, sistemul limfatic reprezintă principala cale pentru diseminarea metastatică a celulelor tumorale în ganglionii limfatici și, posibil, prin ductul toracic și apoi pe cale sanguină în diferite organe. În prezent, nu este încă clar dacă celulele tumorale invadează vasele limfatice periferice preexistente sau vasele de neoformație, apărute în rezultatul limfangiogenezei tumorale [11].

Există două căi de schimb paracrin de factori de proliferare și supraviețuire între celulele tumorale și endoteliocitele din vecinătate: celulele tumorale stimulează angiogeneza, activând celulele endoteliale; celulele endoteliale activate pot produce cel puțin 20 de mitogeni și factori antiapoptotici pentru celulele tumorale [16]. În tumorile umane solide celulele maligne din frontul de invazie pot avea anumite proprietăți biologice deosebite de cele din ariile centrale ale tumorii, având un rol-cheie în progresia tumorală [18]. Din această

perspectivă, au fost efectuate mai multe studii experimentale, care au dovedit implicarea celulelor tumorale în procesul de neoformare a vaselor limfatice, atât peritumorale, cât și intratumorale. În multe studii a fost raportată corelația semnificativă dintre nivelele de VEGF-C, invazia vaselor limfatice și metastazele din ganglionii limfatici. Unele studii [37] demonstrează că supraexpresia de VEGF-C/D în asociere cu formarea vaselor limfatice de novo (limfangiogeneza) sunt necesare, dar nu suficiente pentru diseminarea metastatică a celulelor tumorale în ganglionii limfatici. În afară de acești factori, pentru invazia metastatică, sunt necesare și alte citokine/chemochine, cum ar fi factorul de creștere a hepatocitelor, factorul BB de creștere a trombocitelor, chemochina CCL21 [37].

Apariția markerilor specifici pentru celulele endoteliale a permis identificarea și cuantificarea limfaticelor tumorale, care anterior rămăneau neobservate. Până în prezent, investigațiile imunohistochemice cu utilizarea markerilor specifici pentru endoteliul limfatic au demonstrat prezența limfaticelor intratumorale în câteva varietăți de tumori umane, semnificația funcțională a acestor vase rămânând încă controversată [24]. Vasele intratumorale au frecvent arhitectură reticulară, cu multiple lumene înguste și slab definite. Morfologic sunt diferite atât de vasele peritumorale, cât și de cele din țesutul normal. Este evident că vasele limfatice intratumorale de neoformare cu pereții subțiri și joncțiuni intercelulare simple pot servi drept căi optimale pentru migrarea celulelor tumorale, chiar în pofida faptului că rețeaua limfatică de neoformare este mai puțin ramificată comparativ cu rețeaua matură. Dar aceste limfatice nu au suportul structurilor adiacente, de aceea sunt influențate ușor de presiunea fluidului interstițial. În general, este acceptat că presiunea interstițială înaltă, generată de proliferarea rapidă a celulelor tumorale, previne diseminarea acestora în limfaticele de neoformare [14]. În pofida celor menționate, într-o serie întreagă de studii a fost raportată densitatea limfaticelor intratumorale drept un factor predictiv independent al prognosticului nefavorabil, cât și în incidența apariției metastazelor în așa tumori cum ar fi melanomul malign, carcinomul mamar, endometrial, de colon, pulmonar, prostatic, ovarian, pancreatic de cap și gât [8].

Într-un număr mult mai mare de tumori [10, 33] au fost raportate vasele limfatice peritumorale (limfaticele din imediata apropiere a tumorii), care, de regulă, au un lumen larg, cu celule endoteliale proliferante și care frecvent conțin celule tumorale în lumen. Se sugerează ca aceste vase reprezintă limfaticele preexistente compresate într-un cadru peritumoral de expansiunea maselor tumorale [10]. Pe de altă parte, a fost raportată proliferarea celulelor endoteliale limfatice din aceste vase în unele tumori, ceea ce confirmă limfangiogeneza vaselor limfatice peritumorale [33]. Adicional, limfangiogeneza tumorală este asociată cu metastazarea regională și prognosticul nefavorabil în melanomul malign, iar identificarea factorilor limfangiogenici are semnificație de pronostic în carcinomul de cervix uterin, ovar, mamar și gastrointestinal [30].

Prezența vaselor limfatice peritumorale reprezintă o modalitate facilă de diseminare a celulelor maligne. Din acest motiv, unii autori consideră că vasele limfatice preexistente sunt suficiente pentru metastazare [30]. Diseminarea tumorală pe cale limfatică ar fi astfel facilitată de densitatea intrinsecă a vaselor limfatice în organele unde se dezvoltă tumora. Din acest motiv, recrutarea vaselor limfatice ale gazdei de către tumoră este discutabilă, iar densitatea limfaticelor și prezența lor intratumorală nu ar prezenta o condiție necesară pentru metastazare. Chiar dacă unele studii au arătat că densitatea crescută a limfaticelor se corelează cu fenotipul tumoral și cu un potențial mai mare de metastazare, sunt necesare cercetări care să clarifice semnificația prognostică a limfaticelor peritumorale. În pofida faptului că importanța limfaticelor intratumorale versus limfatice peritumorale pentru invazia metastatică rămâne încă un subiect de dezbatere, este clar că limfaticele asociate tumorii au un rol important în metastazarea ei [34].

Expresia VEGF-C a fost demonstrată în tumorile maligne de sân, colon, plămân, tiroidă, stomac, carcinoamele scuamocelulare, sarcoame și melanoame. În tumorile care supraexprimă VEGF-C, se constată prezența a numeroase vase limfatice mici, în zona centrală, și largi, în aria peritumorală. Sunt date care mărturisesc despre acțiunea dilatatoare a VEGF-C asupra vaselor limfatice peritumorale, ceea ce ar facilita transportul celulelor tumorale [19]. Din aceste considerente, unii autori [34] admit posibilitatea că *in vivo* VEGF-C/-D, prin mecanisme paracrine, pot contribui la apariția metastazelor în ganglionii limfatici fără a induce limfangiogeneza. Analiza secțiunilor groase a relevat că limfaticele intratumorale formează canale interconectate cu vasele limfatice de la periferie. De asemenea, pe secțiuni colorate cu LYVE-1, s-a constatat o creștere de 4,6 ori a densității vaselor limfatice la tumorile care supraexprimă VEGF-C. În anumite arii tumorale, densitatea vaselor limfatice era atât de mare, încât ajungea la valori similare cu cea a vaselor sanguine [8].

Diseminarea tumorală este un proces complex, care se produce prin câteva mecanisme generale: invazie tisulară locală, invazie a cavităților/suprafețelor, diseminare hematogenă și limfatică. Diseminarea precoce pentru multe carcinoame se produce pe calea vaselor limfatice, dar mecanismele intime prin care celulele maligne invadează sistemul limfatic nu sunt cunoscute [25]. Lucrurile se complică și din cauza că progresia tumorală poate cauza distrugerea vaselor limfatice, cu reducerea semnificativă atât a numărului limfaticelor

intratumorale, cât și a celor peritumorale. Mai mult, în rezultatul progresiei tumorale, aceste două tipuri de vase pot deveni indiscernibile [18].

Tradițional, până la introducerea tehnicii imunohistochimice pe scară largă, se considera că sistemul limfatic nu este implicat activ în metastazare, deși adenopatia tumorală era un criteriu de prognostic fundamental [11]. Se credea că celulele maligne trec pasiv în vasele limfatice, împreună cu lichidul interstițial, iar limfangiogeneza nu este o componentă a tumorigenezei. Studiile recente, bazate pe utilizarea markerilor celulei endoteliale limfatice, au demonstrat existența vaselor limfatice largi și a limfangiogenezei active în aria peritumorală.

Sistemul limfatic reprezintă o cale aproape ideală pentru metastazare din mai multe considerente: vasele limfatice inițiale au lumen larg, nu au membrană bazală continuă, viteza fluxului este redusă și componența chimică a limfei este similară cu cea a lichidului interstițial, care menține viabilitatea celulelor maligne. Metastazarea pe cale hematogenă are eficiență redusă, un număr semnificativ de celule maligne din sângele circulant fiind dormante sau apoptotice. Eficiența metastazării este mai mare pe cale limfatică, în acest mediu asigurându-se viabilitatea celulelor maligne diseminate. Totodată, aproape toate investigațiile asupra mecanismelor metastazării s-au concentrat asupra comportamentului celulelor maligne în sângele circulant (intravazare, supraviețuire, extravazare). Din acest context, se impune înțelegerea interacțiunii dintre celulele maligne și vasele limfatice, precum și punerea la punct a unui model de metastazare pe cale limfatică, similar cu cel propus pentru metastazele hematogene [31].

Deși nu există în prezent dovezi majore, accesul celulelor maligne în sistemul limfatic pare a fi logic, prin structura semnificativ mai simplă a capilarelor limfatice. Există opinii, conform cărora, invazia limfatică are loc pasiv, prin faptul că celulele tumorale din frontul de invazie erodează pereții limfaticelor și nimeresc în ganglionii limfatici prin drenare pasivă [25]. Alți autori, însă, invocă interacțiuni mult mai complexe între celulele tumorale și endoteliul limfatic [27].

În prezent, cunoaștem foarte puțin despre comportamentul celulelor tumorale, care au ajuns în circulația limfatică. Studiile care se bazează pe tehnici de injecție a vaselor limfatice nu au reușit să demonstreze o rețea funcțională limfovaculară în tumori. În țesuturile normale fibrele țesutului conjunctiv sunt aranjate ideal pentru a îndrepta fluidul în vasele limfatice. În tumori, însă, stroma este frecvent modificată și, posibil, nu direcționează fluxul spre vasele limfatice în manieră organizată.

VEGF-C este principalul candidat responsabil de metastazele în ganglionii limfatici, deoarece se corelează cu acestea în cancerul tiroidian, esofagian, prostatic, gastric, pulmonar, endometrial etc [29]. Supraexpresia VEGF-C are drept rezultat creșterea semnificativă a numărului de metastaze, aspect demonstrat pe model de *AngioMouse* cu proteină fluorescentă verde. Examinarea histologică a preparatelor efectuate de la acest model a relevat că incidența metastazelor identificate prin fluorescență crește cu 60% în comparație cu tumorile la care nu supraexprimă VEGF-C [29].

Expresia de VEGF-C în linia celulară umană de cancer mamar MCF-7 demonstrează sporirea ratei de metastazare în ganglionii limfatici, în prezența creșterii densității limfaticelor intratumorale și, în particular, a celor peritumorale [21]. Mai mult, anticorpii solubili anti-VEGFR-3 au inhibat limfangiogeneza și metastazarea ulterioară [21]. Fenomenul similar de sporire a densității limfaticelor intra- și peritumorale a fost observat și în modelul alternativ de linie celulară umană de cancer mamar MBA-MD-435, care expresa VEGF-C, or, creșterea densității acestor vase a sporit numărul metastazelor în ganglionii limfatici și metastazele pulmonare viscerale [27].

Mai mulți autori au relatat prezența metastazelor în carcinomul mamar în absența limfangiogenezei tumorale. După ultimele date [34], supraexpresia de VEGFR-3 în angioogeneza tumorală, menține populația celulelor endoteliale mai mult în stare embriologică primitivă, decât în stare de diferențiere, proprie vaselor mature. În speciile umane cu cancer mamar, limfaticele intratumorale sunt frecvent în stare de colaps și se identifică prost cu markerii de proliferare. În contrast, în ariile peritumorale, limfaticele au o densitate sporită și frecvent conțin emboli tumorali [34]. Acest fapt demonstrează posibilitățile tehnice limitate ale utilizării unui singur marker, cum ar fi LYVE-1, care poate eșua în identificarea relevantă a vaselor, în particular a subtipurilor de limfatice.

#### Referințe bibliografice

1. Akishima Y., Ito K., Zhang L., Ishikawa Y., Orikasa H., Kiguchi H., Akasaka Y., Komiyama K., Ishii T. *Immunohistochemical detection of human small lymphatic vessels under normal and pathological conditions using the LYVE-1 antibody*. *Virchows Arch.* 2004 Feb; 444(2): 153-7.
2. Algire G.H., Chalkley H.W., Legallais F.Y., Park H.D. *Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reactions of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants*. *J. Natl Cancer Inst.* 1945: 73-85.
3. Alitalo K., Tammela T., Petrova T.V. *Lymphangiogenesis in development and human disease*. *Nature*. 2005 Dec 15; 438(7070): 946-53.



4. Axelrod R., Axelrod D.E., Pienta K.J. *Evolution of cooperation among tumor cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Sep 5;103(36): 13474-9.
5. Baldwin M.E., Halford M.M., Roufai S., Williams R.A., Hibbs M.L., Grail D., Kubo H., Stacker S.A., Achen M.G. *Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system*. Mol Cell Biol. 2005 Mar; 25(6): 2441-9.
6. Baluk P., Morikawa S., Haskell A., Mancuso M., McDonald D.M. *Abnormalities of basement membrane on blood vessels and endothelial sprouts in tumors*. Am J Pathol. 2003, 163(5): 1801-15.
7. Baluk P., McDonald D.M. *Markers for microscopic imaging of lymphangiogenesis and angiogenesis*. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1131: 1-12.
8. Beasley N.J., Prevo R., Banerji S., Leek R.D., Moore J., van Trappen P., Cox G., Harris A.L., Jackson D.G. *Intratumoral lymphangiogenesis and lymph node metastasis in head and neck cancer*. Cancer Res. 2002 Mar 1; 62(5): 1315-20.
9. Bikfalvi A. *Angiogenesis: health and disease*. Ann Oncol. 2006 Sep;17 Suppl 10: x65-70.
10. Botting S.K., Fouad H., Elwell K., Rampy B.A., Salama S.A., Freeman D.H., Diaz-Arrastia C.R. *Prognostic significance of peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor receptor 3 in invasive squamous cell cervical cancer*. Transl Oncol. 2010 Jun 1; 3(3): 170-5.
11. *Cehula endotelială și angiogeneza tumorală*. Manualul cursului. Sub redacția Raica M., Timișoara, 19 aprilie, 2007.
12. Cîmpean A.M. *Caracteristica fenotipului angiogenic al tumorilor maligne și modularea sa în condiții clinice și experimentale*. Teză de doctorat. Timișoara, 2007; 218 p.
13. Dallas N.A., Samuel S., Xia L., Fan F., Gray M.J., Lim S.J., Ellis L.M. *Endoglin (CD105): a marker of tumor vasculature and potential target for therapy*. Clin Cancer Res. 2008 Apr 1; 14(7): 1931-7.
14. Farnsworth R.H., Achen M.G., Stacker S.A. *Lymphatic endothelium: an important interactive surface for malignant cells*. Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19(1): 51-60.
15. Folkman J. *Tumor angiogenesis: therapeutic implications*. N Engl J Med. 1971 285(21): 1182-86.
16. Folkman J. *Incipient angiogenesis*. J Natl Cancer Inst. 2000 Jan 19; 92(2): 94-5.
17. Gee M.S., Makonnen S., al-Kofahi K., Roysam B., Payvandi F., Man H.W., Muller G.W., Lee W.M. *Selective cytokine inhibitory drugs with enhanced antiangiogenic activity control tumor growth through vascular inhibition*. Cancer Res. 2003 Dec 1; 63(23): 8073-8.
18. Gombos Z., Xu X., Chu C.S., Zhang P.J., Acs G. *Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early-stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. Clin Cancer Res. 2005 Dec 1; 11(23): 8364-71.
19. He Y., Rajantie I., Pajusola K., Jeltsch M., Holopainen T., Ylä-Herttua S., Harding T., Jooss K., Takahashi T., Alitalo K. *Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels*. Cancer Res. 2005 Jun 1; 65(11): 4739-46.
20. Ide A.G., Baker N.H., Warren S.L. *Vascularization of the Brown-Pearce rabbit epithelioma transplant as seen in the transparent ear chamber*. Am J Roentgenol, 1939, 42: 891-899.
21. Karpanen T., Egeblad M., Karkkainen M.J., Kubo H., Ylä-Herttua S., Jäättelä M., Alitalo K. *Vascular endothelial growth factor C promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth*. Cancer Res. 2001 Mar 1; 61(5): 1786-90.
22. Mazibrada J., Rittà M., Mondini M., De Andrea M., Azzimonti B., Borgogna C., Ciotti M., Orlando A., Surico N., Chiusa L., Landolfo S., Gariglio M. *Interaction between inflammation and angiogenesis during different stages of cervical carcinogenesis*. Gynecol Oncol. 2008 Jan; 108(1): 112-20.
23. Nico B., Benaglio V., Mangieri D., Maruotti N., Vacca A., Ribatti D. *Evaluation of microvascular density in tumors: pro and contra*. Histol Histopathol. 2008 May; 23(5): 601-7.
24. Padera T.P., Kadambi A., di Tomaso E., Carreira C.M., Brown E.B., Boucher Y., Choi N.C., Mathisen D., Wain J., Mark E.J., Munn L.L., Jain R.K. *Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics*. Science. 2002 Jun 7; 296(5574): 1883-6.
25. Pepper M.S. *Lymphangiogenesis and tumor metastasis: myth or reality?* Clin Cancer Res. 2001 Mar; 7(3): 462-8.
26. Raica M., Cîmpean A.M., Ribatti D. *The role of podoplanin in tumor progression and metastasis*. Anticancer Res, 2008, 28, 5B: 2997-3006.
27. Qian F., Hanahan D., Weissman I.L. *L-selectin can facilitate metastasis to lymph nodes in a transgenic mouse model of carcinogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Mar 27; 98(7): 3976-81.
28. Schacht V., Dadras S.S., Johnson L.A., Jackson D.G., Hong Y.K., Detmar M. *Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors*. Am J Pathol. 2005 Mar; 166(3): 913-21.
29. Skobe M., Hawighorst T., Jackson D.G., Prevo R., Janes L., Velasco P., Riccardi L., Alitalo K., Claffey K., Detmar M. *Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis*. Nat Med. 2001 Feb; 7(2): 192-8.

30. Stacker S.A., Achen M.G., Jussila L., Baldwin M.E., Alitalo K. *Lymphangiogenesis and cancer metastasis*. Nat Rev Cancer. 2002 Aug; 2(8): 573-83.
31. Swartz M.A., Skobe M. *Lymphatic function, lymphangiogenesis, and cancer metastasis*. Microsc Res Tech. 2001 Oct 15; 55(2): 92-9.
32. Virchow R. *Die krankhaften geschwulste*. August Hirschald, Berlin, 1863, 3: 306-425.
33. Wang X.L., Fang J.P., Tang R.Y., Chen X.M. *Different significance between intratumoral and peritumoral lymphatic vessel density in gastric cancer: a retrospective study of 123 cases*. BMC Cancer. 2010 Jun 17; 10: 299.
34. Williams C.S., Leek R.D., Robson A.M., Banerji S., Prevo R., Harris A.L., Jackson D.G. *Absence of lymphangiogenesis and intratumoural lymph vessels in human metastatic breast cancer*. J Pathol. 2003 Jun; 200(2): 195-206.
35. Wilting J., Tomarev S.I., Christ B., Schweigerer L. *Lymphangioblasts in embryonic lymphangiogenesis*. Lymphat Res Biol, 2003, 1: 33-40.
36. Zijlmans H.J., Fleuren G.J., Hazelbag S., Sier C.F., Dreef E.J., Kenter G.G., Gorter A. *Expression of endoglin (CD105) in cervical cancer*. Br J Cancer. 2009 May 19; 100(10): 1617-26.
37. Zlotnik A. *Chemokines in neoplastic progression*. Semin Cancer Biol. 2004 Jun; 14(3): 181-5.

### Rezumat

Articolul crecează angiogeneza și limfangioneza tumorală. După ultimele date, supraexpresia de VEGFR-3 în angiogeneza tumorală, menține populația celulelor endoteliale mai mult în stare embriologică primitivă, decât în stare de diferențiere, proprie vaselor mature. În specișenele umane cu cancer mamar, limfaticile intratumorale sunt frecvent în stare de colaps și se identifică prost cu markerii de proliferare. În contrast, în ariile peritumorale, limfaticile au o densitate sporită și frecvent conțin emboli tumorali. Acest fapt demonstrează posibilitățile tehnice limitate ale utilizării unui singur marker, cum ar fi LYVE-1, care poate eșua în identificarea relevantă a vaselor, în particular a subtipurilor de limfatic.

### Summary

The article studies tumoral lymphangiogenesis and angiogenesis. According to the latest data, the overexpression of VEGFR-3 in tumoral angiogenesis maintains endothelial cells population of more primitive embryological state than the state of differentiation. In human breast cancer specimens, intra tumoral lymphs are often in a state of collapse and are poorly identified by markers. In contrast, peri tumoral areas, lymph have a high density and frequently contain tumor emboli. This demonstrates the limited technical possibilities of using a single marker, such as LYVE-1, which may fail to identify the relevant vessels, in particular subtypes of lymphatic.

## EXPRESIA ACTINEI MUȘCHIULUI NETED-ALPHA (A SMA) ÎN NEOPLAZIA DE COL UTERIN

*Lilian Șaptefrați*, conf. univ., dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Histologie, Citologie și Embriologie; *Anatolie Cerniș*, prof. univ., dr. hab. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova; *Vitalie Mazuru*, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

**Introducere.** Cancerul de col uterin este o problemă de importanță majoră în sănătatea publică. Această importanță derivă din faptul că în majoritatea țărilor această maladie se situează pe locul trei în structura patologiei oncologice feminine, iar în țările în curs de dezvoltare pe locul doi, sau chiar ocupă primul loc [10]. În Republica Moldova incidența prin cancer de col uterin a crescut constant din anul 1999 până în anul 2007, respectiv de la 13,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> populație feminină în anul 1999 (256 de cazuri) până la 17,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> populație feminină în anul 2007 (334 de cazuri). Remarcăm faptul că în anul 2008 incidența prin cancer de col uterin a scăzut la nivelul anului 2003 și a atins valoarea de 15,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> populație feminină (288 de cazuri) [14].

Schimbările care se produc în epiteliu în cadrul infecției cu papilomavirusuri, în procesele precanceroase (displazii), în carcinomul microinvasiv și cel invaziv ale colului uterin sunt larg investigate. Modificările structurale ale stromei conjunctive din leziunile menționate au rămas până în prezent în afara atenției cercetătorilor, deși datele din ultimii ani demonstrează că factorii de creștere secretați de celulele de origine mezenchimală din stroma conjunctivă au un rol important în proliferarea, diferențierea și morfogeneza structurilor epiteliale [18]. Compartimentul stromal al tumorii nu este un sistem inert simplu cu funcția de a asigura nutriția celulară, ci un element reglator activ. Altfel spus, fără stromă nu există cancer.

În stroma colului uterin este prezentă o populație complexă de celule, eterogene morfologic și funcțional, ce interacționează atât cu matricea extracelulară, cât și reciproc. Carcinomul scuamos de col uterin constă din celule maligne, stromă și rețea vasculară. Dacă celulele maligne sunt atipice, stroma și vasele sunt considerate derivate din progenitori normali [7].

În stroma cervixului uterin normal din celulele diferonului fibroblastic predomină fibrocitele CD34 pozitive, numărul fibroblastelor fiind semnificativ mai mic. În contrast, în condiții normale, stroma cervicală nu conține miofibroblaste [1]. În literatura de specialitate există date despre modificarea componenței celulare a diferonului fibroblastic (cu apariția miofibroblastelor în stroma neoplaziei) pe măsura progresiei neoplaziei de col uterin, aceste date fiind, însă, destul de controversate [1, 3]. Astfel, scopul cercetării a fost studiul miofibroblastelor stromale pozitive la actina de mușchi neted- $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), în funcție de sporirea severității neoplaziilor colului uterin.

**Material și metodă.** Au fost investigate biopsiile țintite din cervixul uterin și speciamentele colectate prin conizație de la pacientele cu leziuni detectate macroscopic. Speciamentele au fost fixate în formol tamponat și incluzionate la parafină conform tehnicii histologice convenționale. Ulterior s-au efectuat secțiuni de grosimea 3 mkm. Inițial secțiunile au fost colorate cu hematoxină și eozină pentru stabilirea diagnosticului histopatologic și gradului tumorii. Leziunile au fost divizate în CIN I (n=17), CIN II (n=11), CIN III (n=7), carcinom microinvaziv (n=10) și carcinom invaziv (n=49). Speciamentele de conizare ale cervixului uterin cu aspect normal au fost folosite drept control (n=5). În subgrupele de carcinom microinvaziv și invaziv gradul tumorii G1 a fost în 28 de cazuri, G2 în 20 de cazuri și G3 în 8 cazuri. Pentru evidențierea epitopilor  $\alpha$ -SMA ale miofibroblastelor, secțiunile au fost incubate timp de 30 de minute cu anticorpii primari anti  $\alpha$ -SMA clona 1A4, DakoCytomation (Danemarca). Am folosit tehnica imunohistochimică avidin biotină cu utilizarea sistemului de lucru LSAB+. Drept control pozitiv intern au fost considerate pericitele vaselor sanguine ale microcirculației, cât și celulele musculare netede ale arterelor și tunicii musculare a colului uterin. Nucleii au fost colorați cu hematoxină Lille modificată. Întreaga procedură imunohistochimică a fost executată cu ajutorul DakoCytomation Autostainer. Examinarea microscopică și obținerea imaginilor s-a efectuat cu microscopul Nikon Eclipse E600, imaginile microscopice fiind capturate în formatul JPEG.

**Rezultate. Specificitatea  $\alpha$ -SMA.** Markerul  $\alpha$ -SMA este exprimat de către celulele musculare netede, celulele mioepiteliale, miofibroblastele și în măsură mai mică de către pericite. Controlul pozitiv intern pentru  $\alpha$ -SMA a fost reprezentat de reacția pozitivă a miocitelor din tunica musculară a colului uterin, cât și de celulele musculare netede și pericitele vaselor sanguine. În lamina proprie superficială a cervixului normal  $\alpha$ -SMA a fost exprimată de vasele patului microcirculator: arteriole, capilare și venule. O parte din vase nu exprima  $\alpha$ -SMA, fiind, probabil, vase limfatice. Reacția a fost exprimată la nivelul citoplasmei cu pattern difuz.

**Expresia  $\alpha$ -SMA în leziunile precursore.** În CIN1 expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale era eterogenă. În 9 din 17 cazuri de CIN1 a fost observată o imunoreacție moderată exprimată de mai puțin de 10% din celulele stromale; în 5 cazuri  $\alpha$ -SMA era exprimată moderat de către celulele stromale în proporții de 10-50%; în 3 cazuri de CIN1 celulele stromale nu exprimau  $\alpha$ -SMA (tabelul 1). În toate cazurile cu CIN2-3, celulele stromale exprimau  $\alpha$ -SMA, scorul expresiei variind în limitele 1-2 (tabelul 1). Celulele pozitive aveau o formă elongată, fiind localizate în apropierea membranei bazale a epitelului neoplazic.

**Expresia  $\alpha$ -SMA în carcinoamele microinvazive și invazive.** În majoritatea cazurilor cu carcinom microinvaziv nu mai puțin de 10% din celulele stromale exprimau  $\alpha$  SMA, doar în două cazuri fiind constatată expresia  $\alpha$ -SMA în mai puțin de 10% celule stromale (tabelul 1). Majoritatea celulelor stromale  $\alpha$ -SMA erau localizate la interfața cu celulele tumorale din frontul de invazie a carcinomului. În toate cazurilor de carcinoame scuamoase frank invazive celulele stromei intra- și peritumorale exprimau  $\alpha$ -SMA. Ca intensitate, expresia varia în limite largi, de la expresie moderată (scor 1), până la expresie medie (scor 2) și pronunțată (scor 3). Mai mult, în 4 cazuri (8,2%) a fost observată expresia  $\alpha$ -SMA moderat pozitivă a celulelor tumorale. Cum am menționat, în toate cazurile carcinoame scuamoase frank invazive celulele stromale exprimau  $\alpha$ -SMA. Expresia  $\alpha$ -SMA varia în funcție de ariile tumorii. Astfel în frontul de invazie a tumorii celulele  $\alpha$ -SMA pozitive erau amplasate în grupuri, izolate de celulele stromale  $\alpha$ -SMA negative. În majoritatea cazurilor, în stroma intratumorală exprimau  $\alpha$ -SMA doar celulele din componența pereților vaselor sanguine.

Tabelul 1

**Expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin**

Diagnosticul	Nr. de cazuri	Scorul expresiei			
		0	1	2	3
Cazuri control (normă)	5	5	0	0	0
CIN I	17	3	9	5	0
CIN II	11	0	6	5	0
CIN III	7	0	3	4	0
Carcinom microinvaziv	10	0	2	8	0
Carcinom invaziv	49	0	4	23	22

**Discuții.** Tradițional, în literatura de specialitate sunt vehiculate două opinii *vis-à-vis* de reacția stromală în cadrul progresiei neoplaziei. Această reacție poate fi considerată sau un mecanism defensiv în vederea izolării tumorii, sau un proces activ al progresiei tumorale și angiogenezei, care în ultimă instanță facilitează invazia și metastazarea celulelor tumorale. Aceste opinii derivă din manifestarea diferită a reacției stromale nu numai printre diferite categorii de tumori, dar chiar și în cadrul unui singur tip de tumoră. Mai mult, până și semnificația pronostică a reacției desmoplastice rămâne încă controversată. Se pare că actualmente tot mai mult este acceptat faptul că proliferarea celulară în situațiile normale și patologice se află sub controlul activității coordonate a celulelor epiteliale și stromei lor.

În procesul evoluției tumorale are loc perturbarea interacțiunii dintre populația neoplazică și anturajul său – stroma, compusă din fibroblaste și miofibroblaste, celule inflamatorii, vase sanguine și matricea intercelulară. Dacă celulele maligne sunt atipice, stroma și vasele sunt considerate drept fiind derivate din progenitori normali. Părțile distinctive ale neoplaziei de col uterin sunt celulele tumorale, ce invadează țesuturile locale ale organului, dar și metastazele lor la distanță. Până în prezent mecanismul exact al progresiei neoplaziei de col uterin rămâne, în linii mari, incert.

Ideea interacțiunii dintre celulele tumorale și cele stromale în procesul de invazie tumorală a apărut acum câteva decenii în urmă [11]. Studiile recente aduc contribuții substanțiale în favoarea opiniei că stroma normală induce diferențierea celulelor tumorale [20]. Cercetările efectuate de J.L. Camps și coaut. au arătat că coinocularea celulelor de cancer epitelial linia WH cu fibroblastele embrionare prostatice de șobolan NbF-1 sporește frecvența proliferării tumorale, creând un sinergism dintre fibroblaste și celulele tumorale, aceste fibroblaste modificate pot genera sarcoame, iar fiind coinoculate cu celule epiteliale normale formează carcinosarcoame [2]. Astfel, interrelațiile celule tumorale – stroma asociată tumorii pot fi elementele cheie în procesele de supraviețuire, proliferare, invazie și metastazare a celulelor tumorale.

În favoarea acestei opinii vin și un șir de studii clinicopatologice, care au relevat rolul important al stromei asociate tumorii în evoluția postoperatorie a pacienților cu cancer. Astfel, prezența stromei extensive în jurul nodurilor tumorali ai cancerului de sân corelează cu pronosticul prost [16]. Prezența focarelor fibrotice în ganglionii limfatici pozitivi sporește considerabil riscul relativ al recurențelor precoce și al decesului la pacientele cu cancer de sân [6]. Există date despre legătura stromei activate din frontul de invazie al tumorii cu pronosticul prost în melanomul malign [12] și în cancerul endometrial [17].

Conform datelor noastre, componentul celular al stromei asociate tumorii este alcătuit din miofibroblaste, fibroblaste, celule musculare netede și pericite. Fibroblastele activate și miofibroblastele din frontul de invazie a tumorii derivă, probabil, din fibroblastele stromei normale pe măsura progresiei neoplaziei. Pe de altă parte, studiile experimentale sugerează că și celulele măduvei roșii a oaselor contribuie la îmbogățirea stromei peritumorale cu predecesorii fibroblastelor și miofibroblastelor [4]. În ambele cazuri, fibroblastele asociate tumorii sunt specifice, în sensul că au un fenotip imunohistochimic diferit de fibroblastele țesutului conjunctiv normal sau de cele din fibrozele reactive. Mai ales, după cum am stabilit, este vorba de expresia pronunțată actinei de mușchi neted de către miofibroblastele asociate tumorii, care nu se expresează de către fibroblastele din țesutul conjunctiv normal.

Mecanismele activării fibroblastelor și înrolarea lor în procesul neoplazic sunt destul de obscure. Citokinele și factorii de creștere eliberate de celulele tumorale și macrofagele asociate tumorii sunt stimuli potențiali, care provoacă și mențin modificările structurale și funcționale ale fibroblastelor. În ciuda faptului că fibroblastele activate și miofibroblastele reprezintă sursa cea mai evidentă de formare a neostromei, nu poate fi exclusă nici recrutarea predecesorilor mezenchimali din măduva roșie a oaselor [13]. În plus, există date despre posibilitatea transformării fibroblastelor stromale în miofibroblaste sub acțiunea TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta 1) [19]. Alte surse ale miofibroblastelor pot fi pericitele și celulele musculare netede [3]. Celulele tumorale produc cantități importante de TGF- $\beta$ 1, mai ales în ariile de invazie a tumorii, la hotarul cu fibroblastele stromei normale. În plus, TGF- $\beta$ 1 stimulează expresia bFGF (basic fibroblast growth factor) și induce producere de AP-1 (activator protein-1) factorului nuclear ce reglează expresia genelor implicate în procesul de fibroză [5]. Și izoformele PDGF (platelet-derived growth factor) au un rol important în proliferarea rapidă, dar și în migrarea miofibroblastelor. Acest lucru a fost dovedit pe modele experimentale, unde PDGF a fost esențial în răspunsul desmoplazic [15]. VEGF (vascular endothelial growth factor 3) produs de celulele tumorale, de asemenea poate fi implicat în procesul de proliferare a fibroblastelor asociate tumorii prin activarea receptorilor VEGFR2 [9]. În ultimă instanță, dar nu și după importanță, este necesar de a menționa citokinele produse de macrofagele și limocitele, situate în frontul de invazie a tumorii. Astfel, IL-6 are acțiune antiapoptotică asupra miofibroblastelor, menținând proliferarea rapidă a acestora [8]. Efect de proliferare asupra fibroblastelor din frontul de invazie al tumorii are și TNF- $\alpha$ , produs de macrofagele asociate tumorii [8].

Conform opiniei lui Desmoulière și col. [3], implicarea miofibroblastelor în evoluția tumorală poate fi

explicată cel puțin prin 3 mecanisme: sinteza componentelor specifici ai matricei extracelulare; remodelarea mecanică a țesutului de granulație prin contracția izometrică a  $\alpha$ -SMA și transmiterea acestei tensiunii celulelor tumorale; producerea citokinelor specifice.

**Concluzii.** Neoplazia cervicală de col uterin reprezintă o situație bine definită de progresie tumorală. În această neoplazie umană modificările stromale pot fi ușor corelate cu modificările care au loc în celulele epiteliale. În acest studiu, cum era și firesc, noi inițial am stabilit severitatea neoplaziei epiteliale, corelând apoi expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale cu diagnosticul histopatologic. Datele noastre demonstrează că expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale este tot mai pronunțată, pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin, adică și în cazul proliferării epiteliale noninvazive în CIN. Astfel, formulăm opinia despre existența semnalelor celulelor epiteliale neoplazice înainte de începutul procesului de invazie. Corelația clară dintre expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale și severitatea leziunii sugerează existența complicității dintre celulele neoplazice și cele stromale în evoluția procesului carcinomatos. Chiar dacă mecanismele acestor interrelații sunt încă în mare măsură obscure, se pare că celulele tumorale creează un cerc vicios cu implicare clară a celulelor stromale.

#### Referințe bibliografice

1. Barth PJ, Ramaswamy A, Moll R. *CD34(+) fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri*. Virchows Arch. 2002 Dec; 441(6): p.564-8.
2. Camps JL, Chang SM, Hsu TC, Freeman MR, Hong SJ, Zhau HE, von Eschenbach AC, Chung LW. *Fibroblast-mediated acceleration of human epithelial tumor growth in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Jan; 87(1): p.75-9.
3. Desmoulière A, Guyot C, Gabbiani G. *The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior*. Int J Dev Biol. 2004;48(5-6): p.509-17.
4. Direkze NC, Hodivala-Dilke K, Jeffery R, Hunt T, Poulosom R, Oukrif D, Alison MR, Wright NA. *Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts*. Cancer Res. 2004 Dec 1; 64(23): p.8492-5.
5. Finlay GA, Thannickal VJ, Fanburg BL, Paulson KE. *Transforming growth factor-beta 1-induced activation of the ERK pathway/activator protein-1 in human lung fibroblasts requires the autocrine induction of basic fibroblast growth factor*. J Biol Chem. 2000 Sep 8; 275(36): p.27650-6.
6. Hasebe T, Tsuda H, Tsubono Y, Imoto S, Mukai K. *Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: a histopathological prognostic parameter for tumor recurrence and tumor death within three years after the initial operation*. Jpn J Cancer Res. 1997 Jun; 88(6): p.590-9.
7. Hashimoto G, Inoki I, Fujii Y, Aoki T, Ikeda E, Okada Y. *Matrix metalloproteinases cleave connective tissue growth factor and reactivate angiogenic activity of vascular endothelial growth factor 165*. J Biol Chem. 2002 277: p.36288-95.
8. Moodley YP, Misso NL, Scaffidi AK, Fogel-Petrovic M, McAnulty RJ, Laurent GJ, Thompson PJ, Knight DA. *Inverse effects of interleukin-6 on apoptosis of fibroblasts from pulmonary fibrosis and normal lungs*. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003 Oct;29(4): p.490-8.
9. Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, Orpana A, Ferrara N, Saksela O, Alitalo K. *Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor-beta in fibroblastic and epithelial cells*. J Biol Chem. 1994 Mar 4; 269(9): p.6271-4.
10. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. *Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden*. Int J Cancer 1993; 55: p.891-903.
11. Redler P, Lustig ES. *Differences in the growth-promoting effect of normal and peritumoral dermis on epidermis in vitro*. Dev Biol. 1968 Jun; 17(6): p.679-91.
12. Ruitter D, Bogenrieder T, Elder D, Herlyn M. *Melanoma-stroma interactions: structural and functional aspects*. Lancet Oncol. 2002 Jan; 3(1): p.35-43.
13. Sangai T, Ishii G, Kodama K, Miyamoto S, Aoyagi Y, Ito T, Magae J, Sasaki H, Nagashima T, Miyazaki M, Ochiai A. *Effect of differences in cancer cells and tumor growth sites on recruiting bone marrow-derived endothelial cells and myofibroblasts in cancer-induced stroma*. Int J Cancer. 2005 Jul 20; 115(6): p.885-92.
14. Șaptefrați L. *Aspecte medico-biologice și sociale ale cancerului de col uterin în Republica Moldova*. Teza de master în Management în Sănătate Publică, Chișinău 2009, 69p.
15. Shao ZM, Nguyen M, Barsky SH. *Human breast carcinoma desmoplasia is PDGF initiated*. Oncogene. 2000 Sep 7; 19(38): p.4337-45.
16. Sivridis E, Giatromanolaki A, Galazios G, Koukourakis MI. *Node-related factors and survival in node-positive breast carcinomas*. Breast. 2006 Jun; 15(3): p.382-9.
17. Sivridis E, Giatromanolaki A, Gatter KC, Harris AL, Koukourakis MI. *Tumor and Angiogenesis Research Group. Association of hypoxia-inducible factors 1alpha and 2alpha with activated angiogenic pathways and prognosis in patients with endometrial carcinoma*. Cancer. 2002 Sep 1; 95(5): p.1055-63.
18. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis MI. *"Stromatogenesis" and tumor progression*. Int J Surg Pathol. 2004 Jan; 12(1): p.1-9.

19. Vaughan MB, Howard EW, Tomasek JJ. *Transforming growth factor-beta1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast*. Exp Cell Res. 2000 May 25; 257(1): p.180-9.
20. Willhauck MJ, Mirancea N, Vosseler S, Pavesio A, Boukamp P, Mueller MM, Fusenig NE, Stark HJ. *Reversion of tumor phenotype in surface transplants of skin SCC cells by scaffold-induced stroma modulation*. Carcinogenesis. 2007 Mar; 28(3): p.595-610.

### Rezumat

Am studiat distribuția miofibroblastelor stromale pozitive la actina de mușchi neted- $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA) în materialul biopsic și postoperator colectat din colul uterin la 17 paciente cu CIN I, 11 paciente cu CIN II, 7 paciente cu CIN III, 10 paciente cu carcinom microinvaziv, și 49 de paciente cu carcinom invaziv. Specimenele de conizare ale cervixului uterin cu aspect normal au fost folosite drept control (n=5). Am stabilit că expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale crește pe măsura sporirii severității neoplaziei de col uterin. Corelația clară dintre expresia  $\alpha$ -SMA de către celulele stromale și severitatea leziunii sugerează existența complicității dintre celulele neoplazice și cele stromale în evoluția procesului carcinomatos.

### Summary

We studied the distribution of stromal myofibroblasts, positive to smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), in bioptic and postoperative material, which was collected from patients with CIN I – 17 cases; CIN II – 11; CIN III – 7; microinvasive carcinoma – 10; invasive carcinoma – 49. Five cases of postconization, macroscopically unmodified cervical specimens, were used as control. We have established that expression of  $\alpha$ -SMA by stromal cells increases during the progression of lesions severity. Clear correlation between stromal cells which express  $\alpha$ -SMA and severity of cervical lesions suggests the existence of cooperation among cancer modified cells and stromal cells during the neoplastic process evolution.

## DEPISTAREA, CU AJUTORUL ANTI KI-67, A VASELOR LIMFATICE PROLIFERANTE ÎN LEZIUNILE PRENEOPLAZICE ȘI NEOPLAZICE ALE CERVIXULUI UTERIN

**Vitalie Mazuru**, asist. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Histologie, Citologie și Embriologie; **Anatolie Cernii**, profesor universitar, dr. hab. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova; **Lilian Șaptefrăți**, conf. univ., dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Histologie, Citologie și Embriologie

**Introducere.** Carcinomul de cervix uterin reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni maligne umane. Pe parcursul ultimelor decenii a fost demonstrat caracterul evident infecțios al acestei maladii. Este cunoscut nu numai agentul etiologic (papilomavirusul uman), dar și serotipurile cu potențial cancerigen marcat, a fost introdusă în practica medicală vaccinarea împotriva acestui agent. Aceste evenimente au avut drept efect micșorarea dramatică a incidenței neoplaziei de cervix uterin. Există, însă, regiuni cum ar fi Africa ecuatorială (Uganda, Rwanda), America Centrală (Mexic, Honduras, Costa Rica), America de Sud (Columbia, Bolivia, Brazilia, Peru), Țările Europei de sud-est, în care morbiditatea și mortalitatea prin carcinomul de col uterin ocupă poziții de top în patologia oncologică [1]. Astfel, este absolut firesc interesul față de această afecțiune în rândul cercetătorilor de specialitate.

Pe parcursul ultimelor decenii, a fost demonstrat faptul, că pentru progresia tumorală au importanță nu numai evenimentele ce se petrec în celulele tumorale (indiferent de tumoră), ci și cele care au loc în stroma intratumorală și peritumorală. Este bine cunoscut faptul că orice tumoare, la etapa inițială de dezvoltare, își satisface necesitățile nutritive, plastice și respiratorii din contul rețelei vasculare preexistente. Pe parcursul creșterii, intervine un moment critic, când aceste necesități nu mai pot fi acoperite de către rețeaua vasculară preexistentă. În acest moment, tumoarea și celulele stromei (celulele rezidente, celulele inflamatorii recrutate din sângele periferic) încep o colaborare coordonată în vederea formării unei rețele vasculare noi [2] prin remodelarea stromală și sinteza factorilor de creștere (mitogeni pentru endoteliul atât vascular, cât și limfatic). Angiogeneza tumorală a fost studiată cu lux de amănunte. Se cunosc bine circumstanțele, mecanismele moleculare și consecințele acestui fenomen. În schimb, fenomenul de formare a vaselor limfatice, sub acțiunea tumorii, este mult mai puțin studiat. Limfangiogeneza tumorală este un fenomen biopatologic ce decurge paralel sau secundar angiogenezei [3]. Este bine cunoscut faptul că tumorile solide metastazează prin câteva căi: per continuam, prin vasele sangvine și prin cele limfatice. Răspândirea celulelor neoplazice pe cale limfatică este calea primară de metastazare pentru un șir de neoplazii cum ar fi: carcinomul cervical, ovarian, mamar, gastric, pulmonar [4]. În rezultatul acestei metastazări, sunt implicați în proces ganglionii limfatici regionali,

aspect care corelează cu înrăutățirea prognosticului de supraviețuire la pacienții respectivi [5]. Descoperirea markerilor specifici pentru endoteliul limfatic a constituit un salt important în studiul limfangiogenezei fiziologice și tumorale. Una din întrebările la care nu există un răspuns echivoc până în prezent este originea vaselor limfatice prin intermediul cărora are loc metastazarea celulelor neoplazice: prin vasele limfatice preexistente sau prin rețeaua vasculară limfatică formată de tumoră [6]. Reieșind din cele expuse, scopul lucrării a fost studiul limfangiogenezei în leziunile colului uterin prin depistarea proliferării endoteliocitelor limfatice cu ajutorul anticorpului monoclonal anti Ki-67.

**Material și metodă.** Au fost supuse studiului speciemenle obținute prin biopsii țintite și conizație de la pacientele cu leziuni macroscopic decelabile. Materialul biologic a fost fixat în soluție de formol tamponat. După spălarea în apă de robinet, dehidratarea în soluții descrescânde de alcool și clarefierea în soluție de xilen, speciemenle au fost incluzionate în parafină. Întreaga prelucrare preliminară a materialului a fost efectuată în conformitate cu prevederile tehnicii histologice convenționale. Secțiunile, cu grosimea de 3mm, au fost făcute la microtomul de tip „sliding” ERMA Japan. Diagnosticul histopatologic și gradarea leziunilor au fost efectuate prin colorarea cu hematoxilină și eozină. Au fost identificate următoarele tipuri de leziuni: metaplazie scuamoasă (n=22), CIN I (n=14), CIN II (n=12), CIN III (n=6), carcinom microinvaziv (n=15) și carcinom invaziv (n=32). Am efectuat dublă imunocolorare a secțiunilor, utilizând 2 anticorpi monoclonali: anti Ki-67 clona MIB1 Dako Cytomation (Carpinteria, CA, USA) și anti D2-40 clona D2-40 DakoCytomation (Dane-marca). Anti Ki-67 a fost utilizat pentru evidențierea endoteliocitelor limfatice proliferante, iar anti D2-40, pentru a pune în evidență vasele limfatice și, astfel, de a diferenția anume endoteliul limfaticelor pozitiv la anti Ki-67 de alte elemente celulare ale tumorii aflate în proliferare (*Ex* endoteliul vaselor sangvine). Tehnica imunohistochimică utilizată a fost *LSAB+/HRP Double Stain*. Demascarea antigenică s-a făcut în soluție Target Retrieval pH6, la temperatura 97°C, timp de 20 de minute. Primul anticorp aplicat a fost anti D2-40, cu timpul de incubare 30 de minute, apoi s-a aplicat sistemul avidin-biotin HRP, iar vizualizarea s-a făcut cu 3,3'-diaminobenzidin (DAB) în calitate de cromogen. Al doilea anticorp aplicat a fost anti Ki-67, cu perioada de incubare 30 de minute. După aplicarea sistemului avidin-biotin HRP, vizualizarea s-a făcut cu cromogenul amino-etilcarbazon (AEC). Pentru contracolorarea nucleilor a fost utilizată hematoxilina Lille modificată. Speciemenle histologice colorate imunohistochimic au fost montate în mediu apos. Procedura de imunocolorare a fost efectuată cu ajutorul DakoCytomation Autostainer. Examinarea lamelor histologice s-a făcut la microscopul Nikon Eclipse E600.

Cuantificarea densității microvasculare limfatice (LMVD) s-a efectuat în conformitate cu metoda modificată a câmpurilor fierbinți (hot spot) a lui Weidner [7]. Ea constă în examinarea, la amplificarea X200, a trei câmpuri de stromă localizate în imediata vecinătate a neoplaziei sau a epiteliului normal, în care expresia anticorpului mai puternic se exprimă. Suma primită în rezultatul identificării structurilor țintă se împarte la 3, iar media aritmetică obținută este rezultatul final al examinării unui caz. Au fost numărate doar acele vase limfatice, pozitive la D2-40, la care s-a depistat cel puțin o celulă endotelială Ki-67 pozitivă.

**Rezultate.** LMVD Ki-67 pozitive în metaplaziile scuamoase. În 8 cazuri nu a fost depistat nici un vas limfatic (VL) cu endoteliocite proliferante. Densitatea maximală a fost de 2,8 VL, valoarea medie fiind de 0,93 VL.

LMVD Ki-67 pozitive în leziunile preneoplazice. S-a constatat o creștere stabilă a numărului de VL proliferante, o dată cu progresia gradului de leziune intraepitelială. În CIN I, numărul VL cu endoteliocite proliferante a variat între 0 (în 2 cazuri) și 2,4. Media a fost de 1,4. În CIN II, rezultatele au variat între 0 (într-un singur caz) și 3,8. Media a constituit 3,33 VL. În CIN III, în toate cazurile au fost detectate VL Ki-67 pozitive. Densitatea lor a variat între 4 și 5,2, cu media de 4,56. E de menționat faptul că în leziunile intraepiteliale de grad înalt (CIN II și, mai ales, CIN III) vasele limfatice se depistau deja nu numai în stroma profundă, dar și în imediata vecinătate cu membrana bazală a epiteliului exocervical. Majoritatea VL Ki-67 pozitive aveau un lumen bine definit (erau perfuzabile).

LMVD Ki-67 pozitive în carcinoamele microinvazive și invazive. În carcinoamele scuamocelulare microinvazive și frank invazive, densitatea microvasculară a VL D2-40 pozitive, și a VL proliferante (Ki-67 pozitive) scade. Cu cât este mai avansat procesul tumoral, cu atât mai mică este această densitate. În carcinoamele microinvazive numărul de VL Ki-67+ a variat între 0 (un caz) și 5,2 (media 3,01). În cele invazive, numărul vaselor limfatice a fost între 0 (2 cazuri) și 3,4 (media 2,14). Majoritatea VL proliferante erau localizate în stroma peritumorală, VL intratumorale Ki-67 pozitive constituind aproximativ ¼ din toate vasele identificate. Limfatice intratumorale, indiferent de statutul lor de proliferare, erau non-funcționale, având o structură apăsată, sinuoasă, lipsite de lumen. VL din zona peritumorală erau mari, perfuzabile, cu un lumen evident. Majoritatea VL proliferante aveau lumen mediu, mult mai rar, lumen mare. Remarcăm faptul, că embolii tumorali au fost depistați atât în limfaticele neactivate, cât și în cele activate (Ki-67 pozitive).

**Densitatea vaselor limfatice Ki-67 pozitive în leziunile preneoplazice și neoplazice ale colului uterin**

Tipul leziunii	Nr. total de cazuri	Valoarea minimă	Valoarea maximă	Valoarea medie
Metaplazia scuamoasă	22	0	2,8	<b>0,93</b>
CIN I	14	0	2,4	<b>1,4</b>
CIN II	12	0	3,8	<b>3,33</b>
CIN III	6	4	5,2	<b>4,56</b>
Carcinom microinvaziv	15	0	5,2	<b>3,01</b>
Carcinom invaziv	32	0	3,4	<b>2,14</b>

**Discuții.** Importanța sistemului vascular limfatic în răspândirea la distanță a celulelor tumorale este bine cunoscută. Există o serie de tumori solide, la care calea limfatică de metastazare este cea primară [8]. Prin intermediul acestei căi are loc afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali. Acest fapt are o importanță majoră în evoluția ulterioară a neoplaziei, în tratamentul antitumoral și asupra termenului de supraviețuire a pacienților. Implicarea în proces a ganglionilor limfatici corelează cu un pronostic nefavorabil.

Apariția markerilor specifici pentru endoteliul limfatic a făcut posibilă elucidarea mecanismelor moleculare ale limfangiogenezei, mai ales în cazul limfangiogenezei tumorale. În pofida succeselor marcate obținute pe parcursul ultimelor două decenii, mai există încă o serie de întrebări ce planează asupra acestui fenomen asociat proceselor tumorale.

Au fost efectuate mai multe cercetări axate pe studiul LMVD, cu ajutorul diferitor markeri specifici, cum ar fi: LYVE-1[9], VEGFR3[10], Prox-1 [11]. În baza rezultatelor obținute a fost stabilit faptul că tumorile determină formarea unei rețele limfovaskulare din vasele preexistente. „Switch-ul limfangiogenic” (formarea masivă a VL, dictată de tumoare), în neoplaziile scuamocelulare de cap și gât, ale cavității bucale, esofagiene și cervicale începe la stadiul de leziune intraepitelială CIN I și își atinge apogeul în stadiul de CIN III [12]. Densitatea VL în leziunile preneoplazice a fost corelată și cu gradul de expresie a VEGFC[13] – mitogen foarte puternic și specific al endoteliul limfatic. Densitatea VL, odată cu momentul invaziei tumorale, începe să descrească. Acest fenomen poate fi explicat prin liza proteolitică a VL de către celulele neoplazice din frontul invaziv al tumorii. VL aflate inițial la periferia tumorii, ulterior, odată cu creșterea ei în volum, sunt racolate în aria plajei tumorale [14]. Rezultatele noastre vin să confirme acest lucru și în cazul neoplaziei de cervix uterin. Este evident că VL intratumorale sunt limfatice de neoformație, pe când cele peritumorale au o origine mai mult sau mai puțin obscură. Cu toate că studiile LMVD cu markeri specifici pentru endoteliul limfatic indică o creștere evidentă a densității microvasculare în progresia neoplaziilor cervicale, densitatea VL rămâne totuși un indiciu indirect, de constatare, al neoformării acestor vase. Din această cauză, am decis să studiem densitatea vaselor limfatice proliferante, utilizând markerul proliferării nucleare Ki-67.

Ki-67 este o proteină nucleară, care se exprimă preferențial pe parcursul fazelor active ale ciclului celular ( $G_1$ , S,  $G_2$  și M), dar nu se expresează în celulele aflate în  $G_0$ [15]. În interfază, antigenul este depistat exclusiv în nucleu, în timp ce pe parcursul mitozei markerul se localizează pe suprafața cromozomilor. În celulele ce intră în faza non-proliferativă, antigenul este rapid supus degradării [16].

Rezultatele acestei cercetări indică faptul, că pe parcursul evoluției neoplaziei de col uterin are loc formarea de VL tumoral-derivate. Rata limfaticelor proliferante are o dinamică comparabilă cu densitatea generală de vase limfatice, curbele lor de creștere și descreștere fiind identice.

Marea majoritate a studiilor axate pe morfologia VL din zonele intratumorală și peritumorală pledează pentru ideea că limfaticele din plaja tumorii nu sunt funcționale [17, 18], rolul în răspândirea celulelor neoplazice revenind limfaticelor de la periferia tumorii [19]. Totuși există date, foarte puține, despre unele tumori în care limfaticele intratumorale sunt funcționale [20]. Aceste rezultate stau la baza conceptului conform căruia anume limfaticele peritumorale asigură răspândirea celulelor neoplazice pe cale limfovaskulară. Rezultatele noastre confirmă aceste date. În carcinoamele invazive, limfaticele intratumorale, atât VL D2-40+, cât și Ki-67+, sunt mici și colabate, lipsite de lumen. Limfaticele din aria peritumorală, însă, sunt medii sau mari, cu un lumen evident. Mai mult, au fost depistate VL cu emboli tumorali doar în ariile peritumorale. Prezența embolilor tumorali și în limfaticele activate indică faptul că, în carcinoamele cervicale invazive, sunt implicate în metastazarea limfovaskulară atât limfaticele preexistente, cât și cele de neoformație.

**Concluzii.** Limfangiogeneza tumorală este unul din evenimentele cheie care se produce în cadrul progresiei neoplaziei de col uterin. În baza rezultatelor despre densitatea microvasculară limfatică generală, dar mai ales cea proliferantă, corelată la stadiul de progresie a leziunii cervicale, am constatat că debutul formării de vase limfatice, condiționată de leziune, începe la nivelul de CIN I și crește progresiv, atingând apogeul său la nivelul de CIN III. Odată cu apariția invaziei, densitatea limfaticelor scade, ajungând în carcinoamele frank



invazive să fie la un nivel comparabil cu nivelul LMVD din CIN II. Acest aspect denotă faptul că pe parcursul evoluției neoplaziei cervicale are loc formarea unei rețele vasculare limfatice de neoformație. În opinia noastră, datorită faptului că raportul LMVD general/LMVD proliferant rămâne același, în carcinoamele invazive are loc o limfangiogeneză tumorală tot atât de intensă ca și în leziunile preneoplazice, chiar dacă densitatea VL este simțitor în descreștere. Prezența embolilor tumorali și în interiorul VL proliferante ne face să concluzionăm că metastazarea limfovaculară în carcinoamele cervicale invazive are loc atât prin limfaticele preexistente, cât și prin cele apărute în rezultatul limfangiogenezei tumorale.

#### Referințe bibliografice

1. Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. GLOBOCAN I: cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase no 3. Lyon: IARC Press; 1998.
2. Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nature Rev Immunol.* 4, 35-45 (2004).
3. Alitalo K, Tammela T, Petrova V. Lymphangiogenesis in development and human disease. *Nature* 438, 946-953 (2005).
4. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the „seed and soil” hypothesis revisited. *Nat. Rev. Cancer*, 3, 453-458 (2003).
5. Alitalo K, Mohla S, Ruoslahti E. Lymphangiogenesis and Cancer: Meeting Report. *Cancer Research* 64, 9225-9229 (2004).
6. Stacker SA, Achen MG, Jussila L, Baldwin ME, Alitalo K. Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2, 573-583 (2002).
7. Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density with breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat*, 36, 169-180 (1995).
8. Skobe M, Hawighorst T, Jackson D et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat. Med.*, 7, 192-198 (2001).
9. Trojan L, Michel MS, Rensch F, Jackson DG, Alken P, Grobholz R. Lymphangiogenesis in prostate carcinoma assessed with novel lymphatic marker, lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor (LYVE-1). *J. Urol*, 172, 103-107 (2004).
10. He Y, Rajante I, Pajusola K et al., Vascular endothelial cell growth factor receptor 3 – mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res*, 65, 6901-6909 (2005).
11. Yuanming L, Feng G, Lei T, Ying W. Quantitative analyses of lymphangiogenic markers in human gastroenteric tumor. *Archives of Medical Research*, 38, 106-112 (2006).
12. Saptefrati L, Cimpean AM, Ciornii A, Ceausu R, Esanu N, Raica M. Identification of lymphatic vessels and prognostic value of lymphatic microvessel density in lesions of the uterine cervix. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 50(4), 589-594 (2009).
13. Gombos Z, Xu X, Chu CS, Zhang PJ, Acs G., Peritumoral lymphatic vessel density and vascular endothelial growth factor C expression in early stage squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Clin Cancer Res*, 11(23), 8367-8371 (2005).
14. Roma AA, Magi-Galluzzi C, Kral MA, Jin TT, Klein EA, Zhou M., Peritumoral lymphatic invasion is associated with regional lymph node metastasis in prostate adenocarcinoma., *Mod Pathol*, 19(3), 392-398 (2006).
15. Gerdes J, Lemke H, Baisich H, Wacker HH, Schwab U, Stein H., Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol*, 133, 1710-1715 (1984).
16. Scholzen T, Gerdes J., The Ki-67 protein: from the unknown to known. *J Cell Physiol* 182, 311-322 (2000).
17. Padera PT, Kadambi A, di Tomaso E., Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. *Science*, 296, 1883-1886 (2002).
18. Leu AJ, Berk DA, Lymboussaki A, Alitalo K, Jain RK., Absence of functional lymphatics within a murine sarcoma: a molecular and functional evaluation. *Cancer Res.*, 60, 4324-4327 (2000).
19. Schopman SF, Birner P, Stockl J, Kalt R, Ullrich R, Caucig C, Kriehuber E, Nagy K, Alitalo K, Kerjaschki D., Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis, *Am. J. Pathol*, 16(3), 947-956 (2002).
20. Sipos B, Klapper W, Kruse ML, Kalthoff H, Kerjaschki D, Kloppel G., Expression of lymphangiogenic factors and evidence of intratumoral lymphangiogenesis in pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Pathol.*, 165, 1187-1197 (2004).

#### Rezumat

*Scopul lucrării* a fost studierea densității microvasculare limfatice proliferante în leziunile preneoplazice și neoplazice de cervix uterin. *Material:* metaplazie scuamoasă – (n=22) cazuri, CIN I – (n=14), CIN II – (n=12), CIN III – (n=6), carcinom microinvaziv – (n=15), carcinom invaziv – (n=32). *Metode:* hematoxilina și eozină pentru diagnosticul histopatologic și stadializarea leziunilor; dublă imunocolorare, utilizând tehnica LSAB+/HRP Double Stain. Au fost utilizați pentru cercetare anti D2-40 și anti Ki-67. Numărarea vaselor limfatice s-a făcut prin metoda hot spot modificat a lui Weidner. *Rezultate:* densitatea vaselor limfatice proliferante în metaplazia scuamoasă este egală cu 0,93; CIN I – 1,4; CIN II – 3,33; CIN III – 4,56; carcinom microinvaziv – 3,01; carcinom invaziv – 2,14. Limfaticele intratumorale au fost mici, colabate, iar cele peritumorale – medii sau mari, cu lumen evident. Au fost depistate 8 vase limfatice proliferante

cu emboli tumorali în lumen. *Concluzii:* leziunile preneoplazice și neoplazice determină activ formarea limfaticelor de neoformație, switch-ul limfangiogen începe în CIN I și atinge apogeul în CIN III. Intensitatea limfangiogenezei tumorale în carcinoamele invazive nu este mai mică decât în CIN. Metastazarea celulelor neoplazice are loc atât prin limfaticele preexistente, cât și prin cele de neoformație.

#### Summary

The aim of this research was the study of proliferative lymphatics microvascular density in preneoplastic and neoplastic lesions of uterine cervix. *Materials:* squamous metaplasia – (n=22) cases, CIN I – (n=16), CIN II – (n=14), CIN III – (n=6), microinvasive carcinoma – (n=15), invasive carcinoma – (n=32). *Methods:* for histopathologic diagnosis and lesion's stadialisation hematoxylin&eosin staining has been used. For identification of general LMVD and density of proliferative lymphatics the LSAB+/HRP Double Stain technique were used. Two monoclonal antibodies have been used: anti D2-40 and anti Ki-67. Weidner hot spot modified method was used for lymphatic vessels quantification. *Results:* proliferative lymphatic vessels density in squamous metaplasia was equal with 0,93; CIN I – 1,4; CIN II – 3,33; CIN III – 4,56; microinvasive carcinoma – 3,01; invasive carcinoma – 2,14. Intratumoral lymphatics were small, flattened, without lumen. Peritumoral lymphatics were large, with distinct lumen. In peritumoral were found 21 lymphatic vessels with tumor emboli inside, 8 of them were proliferative lymphatics. *Conclusions:* preneoplastic and neoplastic lesions of uterine cervix determine active formation of new lymphatic vessels. Lymphangiogenic switch begins in CIN I stage. In CIN III stage the LMVD is the highest. The intensity of tumor lymphangiogenesis is not smaller than in CIN stages. The spreading of tumor cells occurs through both types of lymphatic vessels: preexisting and newly formed.

## ELUCIDAREA PARTICULARITĂȚILOR LOCALE ALE FACTORILOR CHIMICI DE RISC ONCOLOGIC PENTRU CANCERUL PULMONAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Grigore Bulbuc*, dr. hab. în medicină, *Valentina Stratan*, dr. în biologie,

*Natalia Guzun*, *Ion Mois*, dr. în medicină

IMSP Institutul Oncologic

La ora actuală în Republica Moldova se observă o răspândire sporită a cancerului pulmonar și a organelor căilor respiratorii superioare. Răspândirea sporită a maladiilor oncologice în țările Europei Centrale și de Est poate fi atribuită măsurilor insuficiente efectuate de către statele corespunzătoare în vederea prevenirii acestor boli.

În pofida faptului că ponderea acestor maladii în structura morbidității oncologice în Republica Moldova este considerabilă, informația despre rolul factorilor, care ar putea influența apariția lor, este insuficientă.

Cercetările epidemiologice cât și studiile de laborator demonstrează că majoritatea cancerelor umane sunt provocate de expunerea la substanțe chimice (Cantor K.P., 1994; Dich J., 1997; Baldi Z., 1998; Yang Miht Pyo Myung-Yung 2005; Cox. Le Ouis Anthony, 2006). Se știe, de asemenea, că apariția maladiilor maligne în anumite condiții este asociată cu anumite profesii, deprinderi nocive, ambianța habituală nocivă, influențe stresante etc.

Pornind la elaborarea unor măsuri concrete de prevenire a acțiunii nocive a anumitor substanțe chimice asupra sănătății omului, în general, și asupra proceselor de cancerogeneză, în special, este necesar de a concretiza particularitățile locale ale factorilor de risc oncologic pentru populație în condiții reale.

Reieșind din cele expuse, scopul prezentei lucrări a fost studierea frecvenței acțiunii unor agenți chimici, pe parcursul vieții, asupra pacienților de cancer pulmonar pentru identificarea particularităților locale ale acestora în diferite zone ale Republicii Moldova.

Pentru realizarea scopului menționat se prevede soluționarea următoarelor sarcini:

1. Identificarea agenților chimici de risc oncologic pentru cancerul pulmonar în Republica Moldova.
2. Estimarea frecvenței acțiunii agenților identificați asupra pacienților cu maladiile nominalizate, pe parcursul vieții.
3. Aprecierea particularităților locale ale factorilor chimic de risc oncologic pentru maladiile menționate în condițiile reale ale Republicii Moldova.

**Material și metode.** Investigațiile poartă un caracter de analiză retrospectivă a datelor selectate pentru cercetare la pacienții cu cancer pulmonar și la persoanele din lotul de control, prin intermediul interviurilor personale. Interviurile detaliate ale persoanelor selectate conțin date despre expunerea la agenții nocivi în activitatea profesională (activități de chimizare în agricultură, morărit, tutunărit, producerea cimentului și ar-

ticoalelor cu conținut sporit al acestuia, contact cu articole de azbest) și la alți agenți recunoscuți sau suspectați ca factori de risc oncologic: fumatul activ și pasiv, condițiile rezidențiale (locuință acoperită cu foi de ardezie, fond sporit de radiație naturală provenită din radon, poluarea aerului etc.), cancer la rudele apropiate.

Evaluarea expunerii la agenții nocivi a fost testată conform următoarelor criterii: probabilitatea expunerii, nivelul expunerii, durata expunerii, siguranța evaluării, bazată pe colectarea informației despre denumirea lucrărilor, conținutul lucrărilor, produsele alimentare.

### Rezultatele investigațiilor

#### 1. Identificarea agenților chimici de risc oncologic pentru cancerul pulmonar în Republica Moldova

Studiind interviurile pacienților și persoanelor din loturile de control, au fost identificate 2 grupuri de cauze de risc oncologic: antrenarea în diferite activități de muncă pe parcursul vieții și consumul de produse alimentare sau fumatul.

Dintre funcțiile de muncă practicate pe parcursul vieții, nocive pot fi următoarele: activități de chimizare în agricultură, cultivarea tutunului, morăritul, producerea cimentului, lucrul în cariere de piatră, cazangerii, benzinării, în calitate de mecanizatori.

Dintre factorii asociați cu deprinderi nocive, în primul rând trebuie menționat fumatul. Consumul de produse alimentare se referă la consumul de grăsimi de origine animalieră și băuturi alcoolice. S-a analizat și consumul permanent de fructe și legume în stare proaspătă.

#### 2. Estimarea frecvenței acțiunii agenților identificați asupra pacienților pe parcursul vieții

Pe parcursul perioadei de investigații, în total au fost completate 860 de anchete. Din zona de nord au fost completate 250 de anchete, din cea de sud – 240, și din or. Chișinău – 370.

La 490 de persoane a fost constatat cancer pulmonar, 205 – boli inflamatorii la plămâni și 165 de persoane erau practic sănătoase.

Prezența factorilor de risc oncologic în dependență de activitățile de muncă practicate la persoanele investigate din raioanele de sud ale Republicii Moldova pe parcursul vieții este demonstrată în tabelul 1.

Tabelul 1

#### Prezența factorilor de risc oncologic pe parcursul vieții în rândul pacienților de cancer pulmonar din raioanele de sud ale Republicii Moldova în dependență de activitățile de muncă practicate

Funcția de muncă practică	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Activități de chimizare în agricultură	21/45	33/65	91/140
Tutunărit	9/45	18/65	28/140
Morărit	3/45	4/65	5/140
Producerea cimentului	0/45	0/65	0/140
Cariere de piatră	0/45	1/65	3/140
Cazangerii	0/45	1/65	4/140
Mecanizatori, lucru la benzinării	10/45	17/65	22/140
Expunere la radiații	Nu cunosc	Nu cunosc	Nu cunosc

După cum se vede, în cele mai multe cazuri persoanele investigate au fost antrenate în activități de chimizare în agricultură. Astfel, din rândul persoanelor practic sănătoase, în activități de chimizare în agricultură au fost antrenate 21, dintre pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni – 33 și dintre pacienții de cancer pulmonar – 91. La cultivarea tutunului au fost antrenate câte 9, 18 și 28 de persoane corespunzător. Cam în aceeași proporție au activat persoanele chestionate în benzinării și în calitate de mecanizatori, șoferi. Foarte puține persoane dintre cele chestionate au fost implicate în lucrări de morărit, producere a cimentului, în cariere de piatră și cazangerii.

În tabelul 2 sunt prezentate datele despre frecvența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii investigați din zona de sud a Republicii Moldova.

Tabelul 2

**Datele despre prezența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii investigați în zona de sud a Republicii Moldova**

Denumirea factorilor de risc	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Fumatul	21/45	36/65	108/140
Consum de băuturi alcoolice:			
- tari;	17/45	26/65	57/140
- vin de casă	29/45	40/65	76/140
Consum de produse alimentare:			
- vegetale;	10/45	14/65	24/140
- de origine animalieră grase	14/45	21/65	54/140

Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că bolnavii de cancer pulmonar pe parcursul vieții au fumat într-o proporție mai mare decât persoanele practic sănătoase și pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni. Astfel, corespunzător, pe parcursul vieții au fumat 77,1%, 46,6% și 55,4% din pacienți. Totodată, consumul de băuturi alcoolice la persoanele din grupurile examinate era aproximativ același, atât dacă este luat în calcul consumul de băuturi alcoolice tari, cât și cel de vin de casă. Aceleași afirmații sunt valabile și pentru consumul de produse alimentare vegetale în stare proaspătă și al celor de origine animalieră grasă.

În continuare, vom prezenta analiza investigațiilor efectuate în raioanele din zona de nord a Republicii Moldova și în or. Chișinău.

Prezența factorilor de risc oncologic, în dependență de activitățile de muncă practicate, la persoanele investigate din raioanele de nord ale Republicii Moldova pe parcursul vieții este demonstrată în tabelul 3.

Tabelul 3

**Prezența factorilor de risc oncologic pe parcursul vieții în rândul pacienților de cancer pulmonar din raioanele de nord ale Republicii Moldova în dependență de activitățile de muncă practicate**

Funcția de muncă practică	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Activități de chimizare în agricultură	25/40	32/60	106/140
Tutunărit	7/40	15/60	26/140
Morărit	3/40	2/60	4/140
Producerea cimentului	0/40	0/60	0/140
Cariere de piatră	1/40	1/60	2/140
Cazangerii	0/40	1/60	3/140
Mecanizatori, lucru la benzinării	9/40	12/60	20/140
Expunere la radiații	Nu cunosc	Nu cunosc	Nu cunosc

După cum se vede, și în zona de nord, în cele mai multe cazuri persoanele investigate au fost antrenate în activități de chimizare în agricultură. Astfel, din rândul persoanelor practic sănătoase, în activități de chimizare în agricultură au fost antrenate 25, dintre pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni – 32, și dintre pacienții de cancer pulmonar – 106. La cultivarea tutunului au fost antrenate câte 7, 15 și 26 de persoane, corespunzător. Cam în aceeași proporție au activat persoanele chestionate în benzinării și în calitate de mecanizatori, șoferi. Persoane implicate în lucrări de morărit, producere a cimentului, în cariere de piatră și cazangerii practic n-au fost înregistrate: Foarte puține persoane dintre cele chestionate au lucrat în benzinării și în calitate de mecanizatori.

În tabelul 4 sunt prezentate datele despre frecvența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii de cancer pulmonar din zona de nord a Republicii Moldova.

Tabelul 4

**Datele despre prezența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii de cancer pulmonar în zona de nord a Republicii Moldova**

Denumirea factorilor de risc	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Fumatul	22/40	34/60	107/140

Consum de băuturi alcoolice:			
- tari;	23/40	31/60	87/140
- vin de casă.	11/40	13/60	42/140
Consum de produse alimentare:			
- vegetale;	7/40	9/60	23/140
- de origine animalieră grase	11/40	18/60	52/140

Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că bolnavii de cancer pulmonar pe parcursul vieții au fumat într-o proporție mai mare decât persoanele practic sănătoase și pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni, corespunzător 76,1%, 55,0 și 56,6%. Totodată, consumul de băuturi alcoolice la persoanele din grupurile examinate era aproximativ același, atât dacă este luat în calcul consumul de băuturi alcoolice tari cât și cel de vin de casă. Aceleași afirmații sunt valabile și pentru consumul de produse alimentare vegetale în stare proaspătă și a celor de origine animalieră grasă.

Prezența factorilor de risc oncologic, în dependență de activitățile de muncă practicate, la persoanele investigate din or. Chișinău pe parcursul vieții este demonstrată în tabelul 5.

*Tabelul 5*

**Prezența factorilor de risc oncologic pe parcursul vieții în rândul pacienților de cancer pulmonar din or. Chișinău în dependență de activitățile de muncă practicate**

Funcția de muncă practică	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Activități de chimizare în agricultură	2/80	2/80	3/210
Tutunărit	3/80	3/80	4/210
Morărit	2/80	3/80	7/210
Producerea cimentului	0/80	0/80	2/210
Cariere de piatră	0/80	0/80	0/210
Cazangerii	3/80	3/80	11/210
Șoferi, lucru la benzinării	9/80	10/80	64/210
Expunere la radiații	Nu cunosc	Nu cunosc	Nu cunosc

În orașul Chișinău, în cele mai multe cazuri, persoanele investigate au fost antrenate în activități de muncă în cazangerii și în benzinării și în calitate de șoferi. Astfel, din rândul persoanelor practic sănătoase, în activitățile menționate au fost antrenate 12, dintre pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni – 13 și dintre pacienții de cancer pulmonar – 75. Persoane implicate în lucrări de morărit, producere a cimentului, în cariere de piatră și la cultivarea tutunului n-au fost înregistrate.

În tabelul 6 sunt prezentate datele despre frecvența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii de cancer pulmonar din or. Chișinău.

*Tabelul 6*

**Datele despre prezența factorilor asociați cu deprinderi nocive, băuturi alcoolice și produse alimentare de origine animalieră grase la bolnavii de cancer pulmonar în or. Chișinău**

Denumirea factorilor de risc	Numărul de persoane pe grupe		
	Practic sănătoase	Boli inflamatorii nespecifice	Cancer pulmonar
Fumatul	42/80	41/80	146/210
Consum de băuturi alcoolice:			
- tari;	36/80	35/80	98/210
- vin de casă.	38/80	39/80	108/210
Consum de produse alimentare:			
- vegetale;	25/80	27/80	92/210
- de origine animalieră grase	26/80	29/80	114/210

Analiza rezultatelor obținute a demonstrat că bolnavii de cancer pulmonar pe parcursul vieții au fumat într-o proporție mai mare decât persoanele practic sănătoase și pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni, corespunzător 79,0%, 52,5% și 51,2%. Totodată, consumul de băuturi alcoolice la persoanele din grupurile examinate era aproximativ același, atât dacă este luat în calcul consumul de băuturi alcoolice tari cât

și cel de vin de casă. Aceleași afirmații sunt valabile și pentru consumul de produse alimentare vegetale în stare proaspătă și a celor de origine animalieră grasă.

### *3. Aprecierea particularităților locale ale factorului chimic de risc oncologic pentru cancerul pulmonar în Republica Moldova*

Bolnavii de cancer pulmonar din spațiul rural, pe parcursul vieții, au activat cel mai frecvent în lucrări de chimizare în agricultură, la cultivarea tutunului și în calitate de mecanizatori și șoferi.

Bolnavii de cancer pulmonar din spațiul urban, pe parcursul vieții, au activat cel mai frecvent în calitate de șoferi, în benzinării și cazangerii.

Fumatul a fost practicat pe parcursul vieții mai frecvent de către bolnavii de cancer pulmonar decât persoanele practic sănătoase și bolnavii cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni.

**Discuții.** Rezultatele investigațiilor efectuate confirmă datele conform cărora majoritatea cazurilor de cancer uman sunt provocate de expunerea la substanțe chimice. Mai mult, bolnavii cu cancer pulmonar din spațiul rural, pe parcursul vieții, au fost angajați în activități de chimizare în agricultură. Despre carcinogenicitatea pesticidelor utilizate în agricultură relatează K.P. Cantor (1994). Conform datelor lui N.I. Opopol (1992), cea mai mare parte a pesticidelor cunoscute au trecut aprobare pe teritoriile moldave.

Se consideră că mortalitatea mai sporită în rândul adulților, în fetele țări socialiste, față de țările din Uniunea Europeană, este legată de dietă. Aceasta se referă și la mortalitatea prin cancer. Populația fostelor țări socialiste consumă fructe și legume în stare proaspătă pe parcursul întregului an destul de rar, din cauza prețurilor mari ale acestora (J.Powles, 1998). Și fumatul în țările corespunzătoare contribuie la sporirea mortalității (R. Peto, 1998), fapt constatat și în investigațiile prezentate mai sus.

### **Concluzii**

1. În spațiul rural, riscul oncologic pentru cancerul pulmonar îl prezintă activitatea în lucrări de chimizare în agricultură, la cultivarea tutunului și munca în calitate de mecanizatori, șoferi.

2. În spațiul urban, riscul oncologic pentru cancerul pulmonar îl prezintă lucrul în calitate de șofer, în benzinării și cazangerii.

3. Fumatul prezintă risc oncologic pentru cancerul pulmonar atât pentru persoanele din spațiul urban, cât și cel rural.

### **Rezumat**

Bolnavii cu cancer pulmonar din spațiul rural, pe parcursul vieții, mai frecvent au activat în lucrări de chimizare în agricultură, la cultivarea tutunului, în calitate de mecanizatori, șoferi. Bolnavii din spațiul urban, pe parcursul vieții, au lucrat mai frecvent în calitate de șoferi, în cazangerii și benzinării. Au fumat atât bolnavii din spațiul rural, cât și cei din spațiul urban. Consumul de către bolnavi, și de cei din lotul de control al alcoolului; al legumelor și fructelor în stare proaspătă și produselor alimentare de origine animalieră grase nu se deosebea în mod esențial.

### **Summary**

Our data shows that lung cancer among rural patients is predominant among those who worked with chemicals in agriculture, in tobacco cultivation or as drivers. The lung cancer patients from urban areas, during lifetime, frequently worked as drivers, in boiler-houses. Both patients from rural and urban areas were smokers. The consumption of alcohol, fresh vegetables and animal fats did not vary much between the control group and cancer patients.

### **Referințe bibliografice**

1. Cox Louis Anthony. Quantifying potential health impact of cadmium in cigarettes on smoker risk of lung cancer. A portfolio-of-mechanisms approach. Risk. Anal., 2006, V.26, N6, p. 1581-1599.

2. Baldi L, Mohammed-Brahim B., Brochard P., Dartiques I.F., Salamon R. Effects retardes des pesticides sur la sante: etat des connaissances epidemiologiques. //Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique, 46(2): 134—42, 1998.

3. Cantor K.P. Carcinogenicity of Agricultural Chemicals and Prospects for Future Research. //XVI Int. C.C. Abstr. Book II, N—D, 1994, p.34.

4. Dich Z., Zahm S.H., Hanberg A., Adami H.O. Pesticides and cancer. //Cancer Causes and Control 8(3): 420—43, 1997 May.

5. Richard Peto. Tobacco. Conf. on Health development in Central and Eastern Europe after transition, Warsaw, 1998, p.21.

6. John Powles. East/west mortality differences potentially attributable to diet. Conf. on Health development in Central and Eastern Europe after transition. Warsaw, 1998, p.23.

## ARGUMENTAREA PRINCIPILOR DE TRATAMENT AL DISTROFIEI VULVARE SUB ASPECT DE CRAUROZĂ ȘI LEUCOPLAZIE

**Veronica Ciobanu**, dr. în medicină, **Alexandru Gudima**, dr. hab. în medică,  
**Dumitru Sofroni**, dr. hab. în medicină, prof., **Sergiu Roșca**, dr. în medicină, **Nicolae Eșanu**, **Roman Balan**, dr. în medicină, **Lililan Guțu**, dr. în medicină, **Irina Tripac**  
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

Leucoplazia și crauroza sunt categoric referite la afecțiunile care anticipă apariția cancerului vulvar, deși afirmațiile savanților sunt divergente în acest aspect: unii [4, 9, 10] le clasează categoric la speciile de precancer, alții, însă, cum ar fi Ia.V. Bohman (1989), consideră că acestea trebuie analizate ca fiind niște procese de fond care indică predispunerea organismului la cancer de vulvă, autorul invocând lipsa unor echivalențe morfologice clare. În literatura de specialitate, inclusiv în edițiile recente, aceste procese sunt raportate sub termeni de definiție neunivocă – *boala Breisky*, *scleroza atrofiantă a vulvei*, *vulvită atrofiantă progresivă*, *leucoplazie*, *leucokeratoză* etc., ceea ce ne convinge că nu există încă niște opinii unitare asupra mecanismelor etiopatogenice care determină inițierea proceselor distrofice în epitelul organelor genitale externe (M.I. Ștemberg, I.A. Iakovleva, 1980; D.G. Harnden, 1987; Ia. V.Bohman, 1989; E.A. Joura, A. Elmar, 2002).

Diagnosticul oportun și soluționarea adecvată a craurozei și leucoplaziei vulvare sunt un imperativ important în ordonarea măsurilor de prevenire eficientă a epiteliomelor regiunii vulvare, recunoscute ca fiind niște neoplasme de extremă malignitate, cu mare potențial de invadare precoce și diseminare metastatică rapidă și cu rezistență distinctă la tratamentele cunoscute până în prezent (Г.А. Палади, М.И. Штемберг, И.Я. Яковлева, 1986; D. Breisky, Z. Heilkd, 1885; P. Carii, A. Cattaneo, De Magnis A. et al, 1995; A. Cattaneo, P. Carii, De Marco A. et al., 1996; Carlson J. Andrew, S. Mudziski et al., 1998; J. Clarke, I.J. Etherington, D. Luesley, 1999; S. Costa, S. Syranen, C. Vendra, G. Guida et al., 1995). Acest deziderat derivă din preocuparea dintotdeauna a oncologilor care observă cu mare vigilență maladiile și toate fenomenele ce anticipă apariția cancerului și insistă să cunoască potențialul diferitor stări morbide de degradare spre neoplazie malignă [1, 3].

Potențialul malign al leucoplaziei și craurozei vulvare, deși semnalat în numeroase cercetări la temă, rămâne încă un domeniu destul de obscur. Pe lângă aceasta, reperarea fenomenelor aparente în contextul acestor distrofii de vulvă, sugestive pentru formele incipiente de neoplasme maligne (cancer *in situ*, microcarcinom), este indispensabilă și poate singura posibilitate de a inaugura cât mai timpuriu tratamentele care oferă șansa supraviețuirii și chiar a vindecării.

Desigur, ar fi ideal să putem beneficia de tratamente care mizează pe principii de abordare patogenetică a proceselor declarate ca fiind precursori ale procesului neoplastice malign, dar cum acestea nu se cunosc, am ținut să ne referim doar în linii mari la principiile farmacologice și biofizice ale terapiilor conservative propuse pe parcursul anilor de diferiți specialiști în domeniu pentru eradicarea acestor fenomene.

Autorul M.I. Sternberg (1980) a realizat un studiu de mare profunzime asupra proceselor distrofice care apar sub aspect de leucoplazie și crauroză vulvară, iar multe din postulatele de principiu în abordarea curativă complexă a acestora sunt actuale, înalt apreciate de specialiștii în problema vizată și aplicabile până în prezent.

Fără să minimizeze valoarea aplicațiilor curative locale, M.I. Sternberg sugerează șanse de efect pentru sesiunile de psihoterapie, autotrening, bolnavii fiind convinși de efectele reale ale tratamentului conservator îndelungat, inclusiv al regimurilor raționale de alimentație și de odihnă. Principiul dominant în alegerea tratamentului, este stricta lui individualizare, în funcție de vârsta bolnavei, caracterele clinico-evolutive ale procesului, criteriile diagnostice utilizate, eficiența curelor anterioare și, invariabil, evidența caracterelor precanceroase. Aplicarea stimulatoarelor biogeni ca FiBS, Aloe, Apilac pot fi la un moment dat o suplimentare eficientă a complexului terapeutic.

Vitaminoterapia se aplica practic fiecărei asemenea bolnave, medicația cu vitaminele A, E cu grupul vitaminic B reușind a ameliora pentru un timp situația, în special când se asociază metode de tratament. I.A. Kriveț (1983) accentuează valoarea terapiei sedative, autohemoterapiei, acupuncturii și a procedurilor fizice, care completează terapia cu vitamine.

Nu am putut urmări niște criterii apreciative pentru valoarea balneoterapiei, datele furnizate de literatură în acest sens fiind destul de limitate ca număr de observații.

Asemenea metode de tratament ca blocada cu alcool și novocaină, denervarea, administrarea de oxigen în organele genitale, diatermodenervarea circulară sau excizionarea prin separarea de fasciile subiacente a lam-boului de piele și mucoasei organelor genitale externe, diatermotomizarea terminațiilor nervoase periferice nu mai au susținerea specialiștilor din cauza unei serii de complicații ca necroza, supurarea, indurarea, sclerozarea

structurilor adipoase subcutanate; modificările degenerative ale nervilor, care aduc femeii tot atâta suferință ca și maladia cauzală [5, 6].

Unii specialiști consideră de valoare aparte aplicarea terapiei hormonale în remediarea afecțiilor precanceroase ale vulvei. Astfel, aplicarea locală și consumul sistematic al estrogenilor influențează favorabil asupra epiteliului vaginal (V. Kulakov, 1999), însă utilizarea lor de durată poate accentua atrofia pielii și mucoaselor (W. Lotze, 1988). O serie de autori remarcă eficiența aplicațiilor locale cu androgeni și corticoizi în remediarea craurozei și leucoplaziei, evidențiind acțiunea lor favorabilă asupra reglajului metabolic global și recomandându-i spre utilizare [7].

Cu acești autori polemizează I.I. Mavrov (1994), care atenționează că virusul herpetic serotip II se vehiculează pe cale neurogenă (axonii plasmatici) și de aceea este inadecvată aplicarea locală a corticosteroidilor, deoarece astfel infecția se poate disemina, el propunând pentru asemenea tratamente podofilina – un preparat citostatic care, de altfel, nu este lipsit de o serie de efecte colaterale.

E. Sowinska, W. Lazar și al. (1993) recomandă pentru remediarea craurozei la femeile de vârstă reproductivă aplicații locale de unguente care conțin estrogeni și vitamine, precum și respectarea unui regim dietetic bogat în vitamine. Autorii acestui program menționează reducerea intensității manifestărilor clinice. De altfel, despre importanța terapiei cu estrogene relatează și prof. M.I. Sternberg (1980), L.P. Maievskaja, L.I. Vorobiova și al. (1992).

Conform datelor prezentate de colaboratorii Universității de Stat din Cliveland, SUA (1996), aplicațiile locale cu unguent testosteronic în crauroza vulvară sunt indicate doar la etapele incipiente ale maladii, pentru atenuarea pruritului și a durerii de pe locul de escoriație până la emiterea diagnosticului (H. Rotzstejn, 1998). Utilizarea prelungită a remediului nu poate opri progresarea maladii și contribuie la accentuarea atrofiei.

O echipă de colaboratori ai Institutului Universitar de Obstetrică și Ginecologie din Florența, Italia (A. Cattaneo, R. Carri și al., 1996) au remarcat efectul negativ confirmat clinic și histologic al aplicării testosteronului și recomandă pentru acest scop cure timp de 24 de luni, cu un unguent emolient – Clobetayol propionate 0,5% (placebo). Eficiența remediilor placebo, confirmată clinic și histologic, s-a manifestat prin diminuarea fenomenelor clinice consemnate și de o serie de alte cercetări [7, 9, 10].

Toți specialiștii conștientizează, însă, că tratamentele locale sunt bune doar pentru jugularea unor simptome (M. R. Trivelli, C. Biglia, G. Chiara, 1997).

Teoria virală a originii procesului de crauroză și leucoplazie are numeroși adepți, care afirmă în unanimitate că tratamentele conservatoare trebuie să opereze în special cu preparate antivirale. Cu toate acestea, încă nu a fost găsit nici un fel de remediu specific eficient în abordarea curativă a craurozei și leucoplaziei. G. Lupi, F. Raspagliesi, E. Di Re și al. (1989) au fost cei care au propus și au testat interferonii pentru tratarea și prevenirea recidivelor de crauroză și leucoplazie a vulvei. Rezultatele acestor cure sunt destul de controversate, deși exploratorii, și nu doar cei menționați, au remarcat eficiența clară a interferonului.

Încă o echipă de cercetare, cea a lui G. Fischer, M. Rogers și al. [1997], a confirmat implicarea HPV în leucoplazie, crauroză și afect vulvar mixt, dar tot aceștia au constatat și ineficiența aplicațiilor locale de corticosteroizi, astfel că au sugerat conjugarea eforturilor ginecologilor cu cele ale dermatologilor pentru tratamentul în comun al acestor afecte. Terapia, în opinia lor, trebuie să asigure nu doar anularea manifestărilor clinice ci și distrugerea virusului cauzal, cu crema – *Imiquimod* de 5%. Teoria virală a originii procesului de crauroză și leucoplazie are numeroși adepți, care afirmă în unanimitate, că tratamentele conservatoare trebuie să opereze în special cu preparate antivirale, imunoterapie prin vaccinul virus encoding HPV16 18E6E7 [3]. Cu toate acestea, nu au fost încă găsite nici un fel de remedii specifice eficiente în accesarea terapeutică a craurozei și leucoplaziei. Pelisse M. [1997] a fost cel care a propus și testat pentru tratarea și prevenirea recidivelor de crauroză și leucoplazie a vulvei interferonii, adică remedii de echilibrare sau fortificare a rezistenței sistemice și celei locale a bolnavelor. Rezultatele acestor cure sunt destul de controversate, deși exploratorii, și nu doar cei menționați, au remarcat eficiența clară a interferonului. Se utilizează terapia complexă cu preparate care au acțiune nespecifică antivirală: vitaminele B6, C și E, adaptogeni – esență de eleuterococ, desensibilizante, tranchilizator. Larg se utilizează interferonii, ei fiind citochine endogene care au acțiune antivirotică, antiproliferativă și imunomodulatoare. Interferonii acționează asupra T-limfocitelor, mărindu-le activitatea citotoxică, stimulând în așa fel posibilitatea de a nimici celulele cu structură antigenă schimbată, ceea ce demonstrează veridicitatea utilizării interferonilor în infecția cu HPV. Se utilizează tratamentul local al infecției HPV cu Podofilină, Podofilotoxină, Rezorcină, unguent Omain 0, 5%, Ferezol, 5 – Ftororacel, unguent Bonafton 0,5%, Solcoderm la condiloanele vulvare, în urma cărora pot surveni complicații locale sub formă de dermatite. Tratament cu antivirale Laferon, Zovirax, Lovir și imunomodulatoare–Decaris, propune T.Ie Tcachuc, în anul 2002. Cercetările din ultimii 20 de ani au dus la înțelegerea multor momente din biologia HPV. Aceste cercetări au stat la baza a trei preparate – interferonii, imiquimod și cidofovir, efective la infecția HPV. Însă aplicarea lor pe larg este limitată din cauza efectelor adver-



se pronunțate, a eficacității moderate și a riscului înalt de apariție a recidivelor. Nici unul din preparatele care în prezent trec testările clinice nu pot principial să schimbe situația în tratamentul infecției HPV în ultimii ani. Însă în viitorii 10 ani, vaccinarea profilactică și terapeutică, preparatele antivirale noi vor fi efective nu doar în tratamentul neoplaștilor condiționate de HPV, dar și în traterea infecției asimptomatice cu HPV [8].

La o anumită etapă a investigațiilor ce vizau tratamente eficiente, specialiștii au consemnat rezultatele de moment ale unor aplicații fizioterapeutice (electroforeză, ultrasunete, fonoforeza, criodistrucția, laseroterapia), unii autori aplicând aceste idei pentru suplimentarea tratamentului complex al craurozei și leucoplaziei. Astfel В.В. Поляков., Э.П.Рымашевская, А.А. Кожин [1989] au propus ca laser aplicațiile să se combine cu aerosoli de corticoizi pe regiunea vulvară, raportând următoarele date despre incidența recidivelor maladiive pe parcursul unui an: crauroza a recidivat în 20% din cazuri, leucoplazia - în 43,3%, afectele mixte de crauroză și leucoplazie - în 46,6%. În timp, însă, aceste idei au fost lărgite, fiind testate noi și noi ingrediente farmacologice și fizioterapeutice, igienodietetice și psihoterapice. Actualmente au apărut multe lucrări consacrate laserului cu CO<sub>2</sub> ca metodă de tratament în maladiile precanceroase și cancerul vulvar. Laserul cu CO<sub>2</sub> s-a folosit de către J. Volz, M. Blanke, M. Melchert [1994] ca metodă de tratament a leucoplaziei și craurozei reușind următoarele rezultate: la primul control colposcopic executat după o ședință cu laser, la 2/3 din bolnavele asistate procesele hiperplastice au lipsit, de aceea acești autori recomandă laserul CO<sub>2</sub> drept metodă radicală de tratament al distrofiilor vulvare. Din datele relatate de С.Джебакумар, П.Д.Вулли, М.Н. Бхаттачариа [1997], rezultă că recidivele maladiiei și complicațiile au lipsit la 83% din cazurile observate după iradierea cu laser CO<sub>2</sub>. G.Pinzger, K. Heim și al.[1991] propun un program curativ mult mai complex, ei indicând, alături de băile șezânde cu remedii emoliente, administrarea preparatelor antihistaminice, vitaminele A și E, instilații cu alcool, crioterapie și aplicații locale cu hormoni. Sugerează gestul intervenției chirurgicale și Y.Abramov, U.Elchalal și al. [1996], dar acesta se va proceda numai după ce au eșuat tentativele reluate de terapie locale cu remedii steroidiene suprapotente: testosteron, tracolimus aplicate asupra leziunilor lichen scleros [5]. Pentru decizia de radicalitate, autorii respectivi propun următoarele tehnici de remediere chirurgicală:

1. Vulvectomie (cu sau fără plastie reparatorie);
2. Criochirurgie;
3. Amputație cu laser.

Majoritatea autorilor citați consideră că la reparația plastică ca terapie pentru procesele de crauroză și leucoplazie se va proceda doar în situații-limită. Criodistrucția este salvagardată ca procedeu curativ de mai mulți autori, dar cu privire la eficiența curativă sunt diferite opinii, deoarece este destul de complicat a se calcula profunzimea de afectare.

Rezumând materialele analizate în acest studiu, conchidem că respectivele procese precanceroase – crauroza și leucoplazia vulvei – sunt puțin cunoscute, nici pe departe descifrate sub aspect etiologic, iar realizările curative se pot estima ca fiind destul de modeste, lasând teren deschis unor elaborări mai rezultative.

#### Referințe bibliografice

1. Abramov Y., Elchalal U., Abramov D., Goldfarb A., Schenker J.G. *Surgical treatment of vulvar lichen sclerosus*, în *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1996, Mar., vol. 51, nr. 3, p. 193-199.
2. August P.J., Milward T.M., *Cryosurgery in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva*, în *Br. J. Dermatol.*, 1980, 103: 667-670.
3. Bousema M.T., Romppanen U., Geiger J.-M. et al., *Acitretin in the treatment of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double blind placebo controlled study*, în *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1994, 30: 225-231.
4. Breisky D., *Über Kraurosis vulvae*, 1885, 6: 69-80.
5. Carli P., Cattaneo A., De Magnis A., Biggeri A., Taddei G.L., Giannotti B., *Squamous cell carcinoma arising in vulvar lichen sclerosus: a longitudinal cohort study*, în *Eur. J. Cancer Prev.*, 1995, 4: 491-95.
6. Cattaneo A., Carli P., De Marco A et al., *Testosterone maintenance therapy. Effects on vulval lichen sclerosus treated with clobetasol propionate*, în *J. Reprod. Med.*, 1996, 41: 99-102.
7. Carlson J. A., Mudziski S., Sagedghi P., Maifetano J., Dupree M., *Elevated peripheral blood levels of right CD8+CD57+lymfocytes are associated with vulvar lichen sclerosus*, în *American Journal of Dermatopathology*, 1998, 20(6): 612.
8. Clarke J., Etherington I.J., Luesley D., *Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids*, în *J. Reprod. Med.*, 1999, 44: 958-62.
9. Costa S., Syranen S., Vendra C., Guida G. et al., *Human papillomavirus infections in vulvar precancerous lesions and cancer*, în *J. Reprod. Med.*, 1995, 40 (4): 291 - 298.
10. Darier J., *Lichen plan sclereux*, în *Ann. Dermatol. Syph.*, 1892, 3: 833-837.

#### Rezumat

Acest articol reprezintă o trecere în revistă a literaturii bazate pe principiile de tratament ale pacientelor cu distrofie

vulvară. Sunt oglindite cele mai contemporane și moderne metode curative alese pentru tratamentul craurozei și leucoplaziei vulvare, al căror diagnostic oportun și soluționare adecvată sunt un imperativ important în ordonarea măsurilor de prevenire eficientă a epiteliomelor regiunii vulvare.

#### Summary

The article is a general review based on the principles of treatment of the patients with vulva dysplasia. Best and modern methods of treatment have been presented and regarded as necessary to be used in curing the vulva Leucoplazie.

The article shows that vulva dystrophies is the first to be paid attention, in order to take measures of efficient prevention of the epithelium formation and its development in the vulva zone, known as presenting risk of cancer. The article draws attention to the important role of choosing the correct and most efficient treatment in this affection.

## CREAREA CANCER – REGISTRULUI FAMILIILOR CU RISC SPORIT DE CANCER EREDITAR

*Irina Tripac*, cerc. șt.  
IMSP Institutul Oncologic

Conform prognozelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), răspândirea maladiilor oncologice (cancerului) în lume va crește de 2 ori în perioada anilor 1999-2020 (de la 10 milioane la 20 milioane de cazuri noi de cancer și de la 6 milioane la 12 milioane decesuri înregistrate [1]. Una din măsurile de control a răspândirii lor este crearea cancer-registrului național.

Registrul oferă posibilitatea de a analiza, interpreta datele și prezenta informația, conform standardelor internaționale, cu privire la morbiditate, mortalitate și caracteristicile anumitor tipuri de neoformațiuni maligne în rândul diverselor grupuri de populație, modificările temporare ale indicilor. Posibilitatea de urmărire, pe termen lung, a pacienților după stabilirea diagnosticului și tratamentului în sistemul cancer-registrului, este o metodă sigură pentru studierea longevității și supraviețuirii pacienților cu cancer. Registrul este o sursă de date pentru cercetările epidemiologice, planificarea și evaluarea eficacității măsurilor asistenței medicale în scopul profilaxiei, diagnosticării și tratării acestei maladii.

Efectuarea cercetărilor clinico-genetice și epidemiologico-genetice pentru a examina contribuția factorilor ereditari la apariția și dezvoltarea neoformațiunilor maligne necesită analizarea unui material factual vast. În acest scop, în cadrul Institutului Oncologic din Moldova, a fost creat cancer-registrul automatizat al familiilor (CRF), care schematizează datele privind starea morbidității în familiile cu acumulare de neoformațiuni maligne (NFM), mai întâi de toate, cancerul de corp uterin (CCU), cancerul ovarian (CO), cancerul mamar (CM), cancerul colorectal (CCR), precum și neoformațiunile maligne primar-multiple (NMPM).

Sistemul cancer-registrului familiilor oferă posibilitatea de a primi informația operativă și datele analizei aprofundate cu privire la următoarele:

- îmbolnăvirea membrilor din familiile afectate de cancer, de neoformațiuni de diverse grupuri nozologice;
- caracteristicile clinico-morfologice ale îmbolnăvirii de neoformațiuni maligne din diverse grupuri nozologice în familiile afectate de cancer;
- evaluarea eficienței tratamentului neoformațiunilor maligne prin aplicarea diverselor metode;
- evaluarea metodelor de profilaxie a proceselor precanceroase necesare și a neoformațiunilor maligne în rândul rudelor probanzilor din familiile afectate de cancer;
- evaluarea nivelului de conformitate a diagnosticului neoformațiunilor maligne în rândul rudelor probanzilor din familiile afectate de cancer;
- evaluarea orientării proceselor oncologico-epidemiologice în ceea ce privește formele nozologice ale neoformațiunilor maligne în familiile cu anamneză canceroasă gravă;
- analiza mortalității din cauza neoformațiunilor maligne în familiile afectate de cancer;
- evaluarea influenței factorilor genetici asupra nivelului, structurii și dinamicii îmbolnăvirii de neoformațiuni maligne și mortalitatea din cauza acestora;
- identificarea necesităților materiale și de personal ale instituțiilor medicale, implicate în activitățile cu privire la diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea neoformațiunilor maligne.

Cancer-registrul familiilor (CRF) a fost realizat în baza produsului Fox Holdings Inc.- Fox Pro 9.0 [2].

Registrul are un asortiment vast de funcții, printre care formalizarea datelor genealogice, clinice și de laborator, formarea grupurilor omogene de date cu privire la selectarea ilimitată a semnalelor necesare, analiza

genetico- dispersională, genetico-corelativă și statistică, stocarea, actualizarea și accesul la informația de bază, obținerea formularelor rapoartelor.

CRF permite realizarea nu doar a acumulării sistematizate a materialului faptic, ci și soluționarea unui șir de probleme științifice și aplicate. CRF este utilizat pentru efectuarea cercetărilor științifice în scopul identificării markerilor de predispoziție la maladiile cercetate. CRF constituie baza pentru dezvoltarea unui sistem de expertiză, care va elabora abordări pentru identificarea persoanelor cu risc înalt de dezvoltare a neoplasmlor maligne în familiile care suferă de adenoame, cancer de colon, neoplasmlor maligne primar-multiple și punerea în aplicare a supravegherii dispensariale active asupra lor.

O astfel de structură oferă posibilitatea de a efectua studiarea caracteristicilor clinice ale neoplasmlor maligne la nivel individual, însă la nivel de populație să se realizeze analiza sigură cu privire la morbiditatea, mortalitatea bolnavilor de neoplasmlor maligne și alte maladii, despre neoplasmlor primar-multiple, de a efectua analiza decursului fiecărui proces tumoral separat și în comun cu procesele neoplastice paralele curente și cu patologia concomitentă.

Programul oferă posibilitatea de a obține date pentru o anumită perioadă și pentru diverse perioade de timp în dinamică.

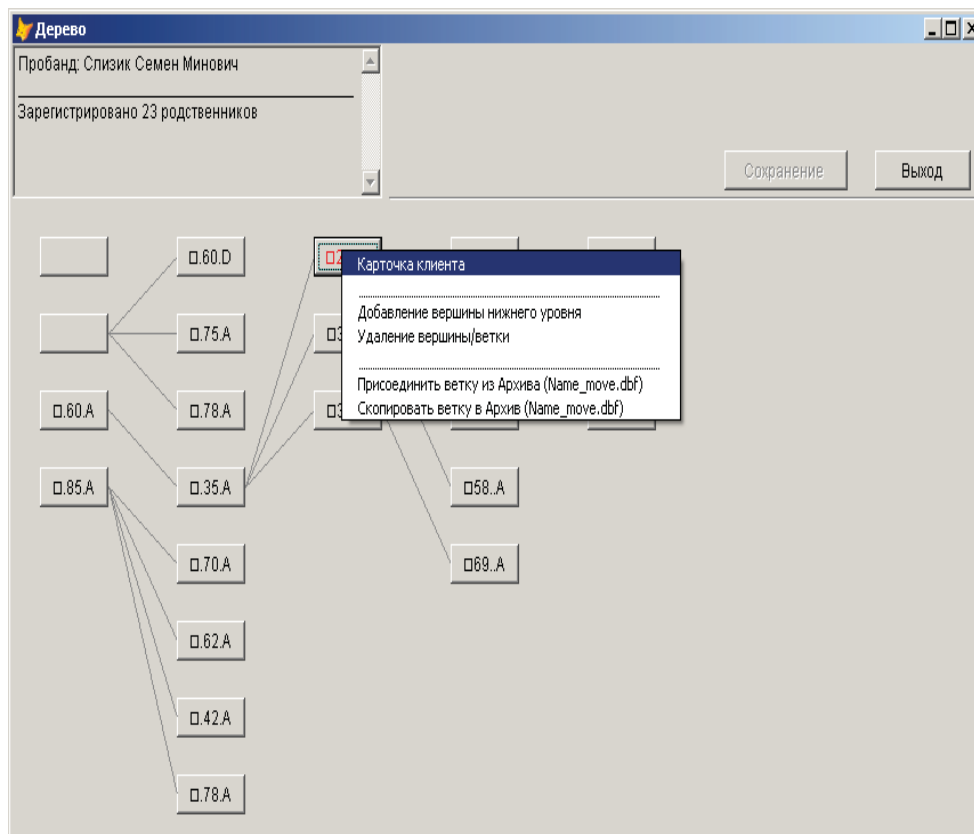
Pentru fiecare probant-pacient cu neoplasmlor maligne se completează „fișa de înregistrare a bolnavului de neoplasmlor maligne cu anamneză canceroasă gravă”, care include un volum mare de informații, este documentul operativ de bază din registru.

The image shows a screenshot of a medical record form in Russian. The form is titled "Код записи" (Record Code) and "Идентификатор" (Identifier). It contains several fields for patient information and a "Примечание" (Note) field at the bottom. The form is organized into sections for identification, family information, and clinical data.

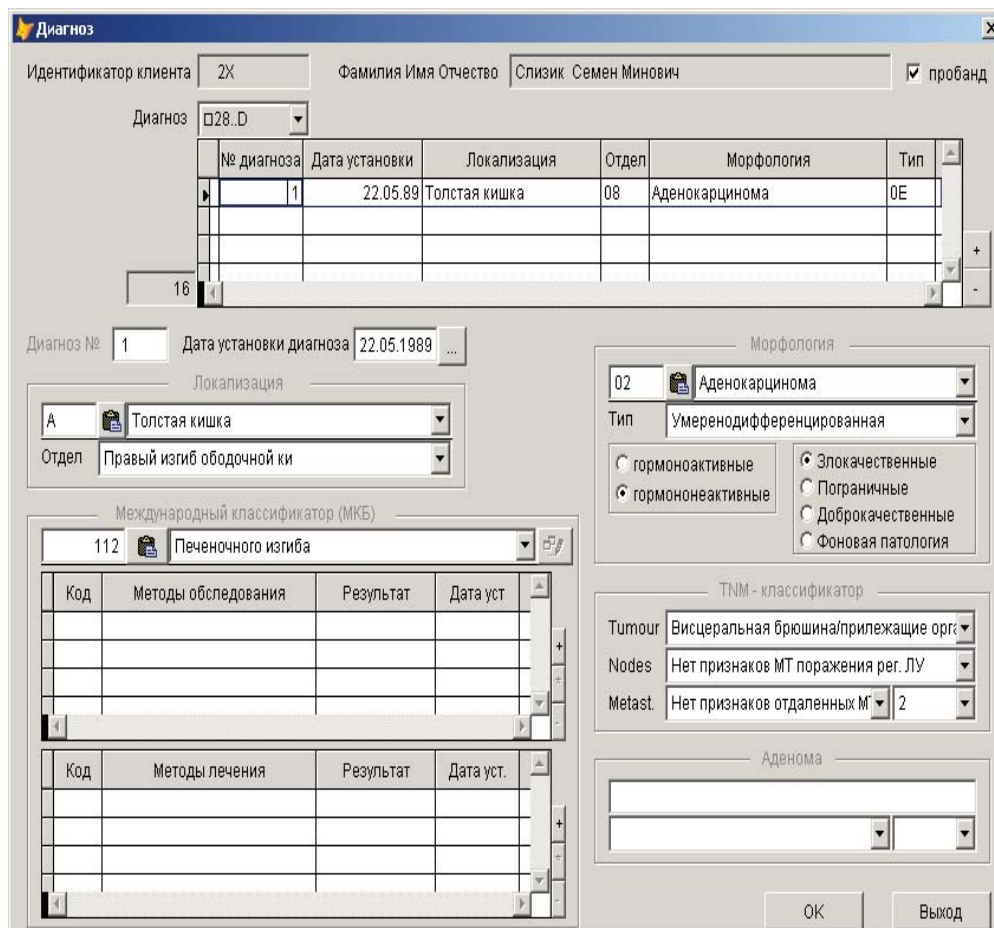
Код записи	142	Идентификатор	2X
<input checked="" type="checkbox"/> пробанд		Код родства	311
<input type="checkbox"/> treat		Общий диагноз	□28..D
Фамилия	Слизик	Пол	<input checked="" type="radio"/> мужской
Имя	Семен		<input type="radio"/> женский
Отчество	Минович		<input type="radio"/> неопределен
Дата рождения	05.04.1928	Возраст при регистрации	61
Дата регистрации	...		
Дата смерти	06.06.1989		
Примечание			

Buttons at the bottom: Дерево, Адрес, ОК, Выход.

În baza acestei fișe, este efectuată structura arborelui genealogic, precum și interpretarea grafică a acestuia.



La completarea fișei, este important să se utilizeze un număr cât mai mare de surse potențiale de informație cu privire la pacienții cu cancer și rudele acestora, precum și la documentele înregistrate posibile.



Alegerea din baza de date a probanților sau a rudelor de un anumit tip (ținându-se sau nu cont de sex) pentru analiză se efectuează prin criteriile indicate. Procedura de selecție a rudelor se bazează pe utilizarea codurilor elaborate pentru relațiile de rudenie, care permit orientarea cu ușurință chiar și în cazul celor 12 generații cu un singur probant.

Параметры справочника "МКБ-10" (Международный классификатор)

Иден. 94

Соответствие 'старой' классификации:

Локализация F Желудок

Отдел 0M Тело

Уровни вложенности:

2 Новообразования (c00-d48)

1 Злокачественные новообразования (c00-c97)

2 Злокачественные новообразования органов пищеварения

C16 Злокачественное новообразование желудка

C16.2 Тела желудка

Методы обследования

8 Фиброгастродуоденоскопия

9 Гастроскопия (графия)

Методы лечения

Примечание

OK Выход

CRF este completat în permanență, datorită informației noi parvenite cu privire la rezultatele examinării rudelor probanților, tratamentul acestora, apariția simptomocomplexului (sindromului). Este prevăzută protecția contra introducerii repetate a datelor cu privire la una și aceeași familie în procesul examinărilor pe termen lung.

Conform datelor colectate în baza „fișei de înregistrare”, se elaborează rapoartele operative, care prevăd posibilitatea obținerii informației în termen limitat din momentul înregistrării cazului de îmbolnăvire.

În afară de aceasta, foarte valoroasă este generalizarea datelor după precizarea multilaterală și completarea informațiilor despre pacienții aflați la evidență după data îmbolnăvirii și a datelor practic complete despre tratamentul efectuat. Conform informațiilor primite după precizările și completările bazei de date, se efectuează calculul indicilor de supraviețuire. Procesul de concretizare a bazelor de date se efectuează continuu: sunt eliminate dublurile, este precizat volumul tratamentului special, sunt excluși bolnavii, la care nu a fost confirmată diagnoza de neformațiune malignă.

Crearea unui astfel de registru prevede nu doar colectarea sistematizată a materialului faptic, ci și soluționarea unui șir întreg de probleme științifice și aplicative. Odată cu utilizarea CRF, se creează posibilitatea de depistare a grupurilor de bolnavi genealogic omogene în limita spectrului formelor clinice similare, de studiere a raportului de reciprocitate și a comunității patogenetice a CC cu AC și a unor serii de alte tumori, în general, a tumorilor hormonale ale organelor sistemului reproductiv la femei, a evaluării contribuției factorilor ereditari la expunerea la aceste boli, a structurii indicilor integrali ai riscului de îmbolnăvire.

Registrul are un asortiment vast de funcții, printre care formalizarea datelor genealogice, clinice și de laborator, formarea grupurilor omogene de date cu privire la selectarea ilimitată a semnalelor necesare, analiza genetica-dispersională, genetica-corelativă și statistică, stocarea, actualizarea și accesul la informația de bază, obținerea formularelor rapoartelor [3]. Formalizarea datelor clinico-genealogice și de laborator are loc la nivelul de introducere a informației în baza de date. Obținerea tabelelor utile pentru prelucrarea statistică are loc în interiorul membranei FoxPro cu ajutorul SQL–limbajul solicitărilor structurale [4, 5].

Astfel, CRF este necesar, pe de o parte, pentru identificarea persoanelor cu predispoziție ereditară la neoformațiunile maligne și reducerea acelor grupuri, care urmează a fi supuse screening-ului, pe de altă parte – pentru efectuarea cercetărilor științifice, în scopul depistării markerilor maladiilor studiate.

CRF servește drept bază pentru elaborarea unui sistem de expertiză, în cadrul căruia vor fi elaborate abordările cu privire la identificarea persoanelor cu risc înalt de dezvoltare a neoformațiunilor maligne în familiile cu acumulare de NFM, mai ales a CCU, CO, CM, a cancerului colorectal și a neoformațiunilor maligne primar-multiple și realizarea supravegherii dispensariale active a acestora, iar în cazul prezenței monitorizării pe termen lung a datelor cu privire la supraviețuirea bolnavilor de cancer, eficacității diverselor metode de tratament și a altor informații–pentru activitatea analitică și epidemiologică.

#### Referințe bibliografice

1. В.В. Парамонов, Е.А. Черкашин, Р.К. Федоров, Ю.Г. Сенькин, В.Г. Лалетин. О результатах разработки информационной системы «популяционный раковый регистр». Сибирский медицинский журнал, 2009, № 3
2. Статистика раковых заболеваний. Sursă electronică: asociația specialiștilor restabilitorilor Медицины статистика раковых заболеваний. Regimul Accesului: <http://www.asvomed.ru/php/content>.
3. Fowler M. Uml distilled: A brief guide to the standard object modeling language. – Addison\_Wesley, 2004.
4. David s. Frankel. Model driven architecture: Applying Mda to enterprise computing. – Indianapolis Indiana Usa, Willey Publishing inc., 2003.
5. Erik t. Ray. Learning xml. – O'Reilly, 2003.

#### Rezumat

Efectuarea cercetărilor clinico-genetice și epidemiogenetice pentru a examina contribuția factorilor ereditari la apariția și dezvoltarea neoformațiunilor maligne necesită analizarea unui material factual vast. În acest scop, în cadrul Institutului Oncologic din Moldova, a fost creat cancer-registrul automatizat al familiilor (CRF), care schematizează datele privind starea morbidității în familiile cu acumulare de neoformațiuni maligne (NFM), mai întâi de toate, cancerul de corp uterin (CCU), cancerul ovarian (CO), cancerul mamar (CM), cancerul colorectal (CCR), precum și neoformațiunile maligne primar-multiple (NMPM).

#### Summary

The main objective of the Registry of Cancer families is to contribute to the prevention, control and treatment of family cancer, in particular, and in general, by supplying timely and accurate data, based on a total track of cases of cancer in families with hereditary susceptibility to cancer. The Registry publishes regular reports showing numbers of cases and rates of different types of cancer in summary form.

## CANCERUL ENDOMETRIAL. PARTICULARITĂȚI CLINICE, ULTRASONOGRAFICE ȘI HISTOLOGICE

*Dumitru Sofroni<sup>1</sup>, Lilian Guțu<sup>1</sup>, Veronica Ciobanu<sup>1</sup>, Nina Sameț<sup>1</sup>, Roman Balan<sup>1</sup>,  
Neonila Casian<sup>1</sup>, Sergiu Ungureanu<sup>1</sup>, C. Cardaniuc<sup>2</sup>, Irina Tripac<sup>1</sup>, Anatol Cerniș<sup>1</sup>, M. Todiraș<sup>1</sup>*

Institutul Oncologic, Republica Moldova

<sup>2</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** Cancerul endometrial este o tumoare malignă a sistemului reproductiv feminin ce ocupă poziția patra în lume în structura morbidității cancerului la femei [2]. Factorii de risc implică stările caracterizate de hiperestrogenemie cum sunt obezitatea, cicluri anovulatorii, neoplazme estrogen-secretoare ș.a. [2, 4-8]. Terapia cu tamoxifen ce are efect estrogenic indirect asupra endometrului, de asemenea, mărește riscul apariției cancerului endometrial [9]. Tratamentul hormonal de substituție cu estrogeni în perioada menopauzală este asociată cu un risc de 8 ori mai mare de a dezvolta un cancer endometrial, iar adăugarea progestinelor scade considerabil acest risc [1, 3].

Astfel, Bohman lansează teoria conform căreia, un complex de dereglări endocrine și metabolice ce

apar cu mult timp înaintea dezvoltării carcinomului endometrial determină particularitățile biologice ale tumorii, evoluția clinică și pronosticul patologiei [3]. Autorul susține că prima variantă patogenetică se dezvoltă la femeile afectate de obezitate, hiperlipidemie și semne de hiperestrogenism: hemoragii uterine anovulatoare, infertilitate, menarhă tardivă și hiperplazia stromei ovarelor și a endometriului. A doua variantă patogenetică se dezvoltă la femeile ce nu prezintă semnele sus-menționate, sau acestea sunt slab evidențiate. Frecvența primului tip patogenetic în lotul de studiu era de 65%, pe când frecvența celui de-al doilea tip a fost de 35%.

Particularitățile determinative al primei variante condiționează dezvoltarea tumorilor înalt și moderat diferențiate (82,3% G1 și G2), invazie superficială a miometrului (69,4%), sensibilitate înaltă la progestine (80,2%) și pronostic favorabil (85,6% – rata supraviețuirii la 5 ani). Totodată, la pacientele care se includ în grupul variantei hormonal-independente, se dezvoltă tumori slab-diferențiate (62,5% G3), au o tendință mai exprimată către invazie tumorală în stratul endometrial (65,7%); se atestă o frecvență înaltă a răspândirii metastatice în ganglionii limfatici (27,8%) și un pronostic dubios (58,8% – rata supraviețuirii la 5 ani). Un studiu efectuat de Sofroni relevă repartizarea a 81,1% paciente cu cancer endometrial în prima variantă patogenetică și 18,9%, pentru varianta autonomă [9]. Aproximativ aceeași distribuție s-a stabilit și în studiul prezent: 78,8% paciente au avut varianta I de dezvoltare și 21,2% – II-a variantă patogenetică.

**Scopul studiului.** Cercetarea caracteristicilor ultrasonografice, histologice și clinice ale pacientelor afectate de cancer endometrial.

**Materiale și metode.** Investigațiile clinice au inclus examinarea a 232 de paciente afectate de cancer. Vârsta medie a pacientelor a fost de 53,0±8,2 ani.

Examinarea bolnavelor a debutat cu un interviu standard, care a urmărit scopul obținerii datelor privind vârsta, antecedentele personale patologice (patologii ginecologice și extraginecologice concomitente), acuzele prezentate, istoricul afecțiunii: debutul, dinamica și evoluția manifestărilor de bază ale cancerului endometrial. Examenul obiectiv general a constat în aprecierea stării generale, tipul constituțional, caracterul pilozității, țesutului adipos subcutanat. Examenul ginecologic local a cercetat starea vaginului, colului uterin, anexelor, parametrilor. De asemenea, pacientele au fost supuse unui examen ultrasonografic, care, fiind o metodă neinvazivă, a oferit informații ample despre dimensiunile, forma, poziționarea în spațiu, în raport cu alte organe, dar și date despre starea anexelor și endometriului. Toate specișenele postoperatorie au fost supuse examenului histologic.

**Rezultate și discuții.** Studiind diferențierea țesutului tumoral, s-a constatat că în majoritatea cazurilor (n=83) de adenocarcinom endometrial de tip endometrioid a fost prezent gradul de diferențiere G1, ceea ce constituie 48,8%. La 47 de bolnave (27,6%) a fost apreciat gradul G2, iar gradele G3 și G4 s-au stabilit în 31 de cazuri (18,2%) și 9 (5,3%), respectiv.

Potrivit simptoamelor caracteristice variantelor patogenetice de dezvoltare ale cancerului endometrial, circa 90% din cazuri au fost atribuite celei endocrin-dependente (tabelul 1).

*Tabelul 1*

***Divizarea adenocarcinoamelor endometriale endometrioid de conform gradului de diferențiere și variantei patogenetice de dezvoltare***

Tipul histologic	Varianta I		Varianta II	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
G1	81	47,6	2	1,1
G2	43	25,3	4	2,3
G3	25	14,7	6	3,5
G4	4	2,3	5	2,9
Total	153	90	17	10

Cercetarea histologică a mostrelor de cancer endometrial neendometrioid a relevat că în 29 de cazuri (46,8%), din totalul de 62 de paciente a fost atestat carcinomul seros papilar. La 10 bolnave (16,1%) s-a stabilit carcinomul cu celule clare, iar carcinomul mucinos și cel nediferențiat a fost depistat la 9 (14,5%) și 11 (17,7%) paciente, respectiv.

De menționat, prezența semnelor caracteristice divizării pacientelor investigate cu cancer endometrial neendometrioid, conform variantelor patogenetice de dezvoltare; circa 51,6% din cazuri au fost atribuite celei autonome și 48,4% – variantei endocrin dependente (tabelul 2).

**Divizarea adenocarcinoamelor endometriale neendometrioidice conform gradului de diferențiere și variantei patogenetice de dezvoltare**

Tipul histologic	Varianta I		Varianta II	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Seros papilar	18	29,1	11	17,7
Cu celule clare	3	4,8	7	11,3
Mucinos	4	6,45	5	8,06
Nediferențiat	5	8,06	9	14,5
Total	30	48,4	32	51,6

S-a cercetat conexiunea dintre varianta patogenetică a patologiei, stadiul afecțiunii și gradul de diferențiere. Majoritatea cazurilor de carcinoame endometriale de tip endometrioid ce aparțin I variante patogenetice au fost înregistrate în stadiile I și II; de asemenea, la majoritatea tumorilor endometriale endometrioidice din grupul variantei I al dezvoltării patogenetice s-a depistat gradul G1 și G2 de diferențiere tumorală. De menționat, că din toate tipurile histologice depistate în grupul variantei I, cele neendometrioidice au însumat 30 (16,4%), pe când în grupul variantei II acestea au constituit 32 de cazuri (65,3%), ceea ce vine în confirmarea faptului că varianta II-a îi sunt caracteristice tipuri histologice cu proprietăți maligne și pronostic nefavorabil (tabelul 3).

Din totalul de 13 cazuri de hiperplazii glandulare atipice, postoperator, la 7 (53,8±18,8%) paciențe a fost reconfirmat acest diagnostic, pe când în 5 (38,5±21,8%) cazuri a fost infirmat, posibil din cauza înlăturării totale a procesului primar în urma chiuretajului diagnostic fracționat.

De menționat, că 21 de cazuri de cancer de corp uterin preoperator aveau diagnosticul de hiperplazie glandulară atipică de grad mediu, 7 cazuri (33,3±17,8%) și exprimat, 14 cazuri (66,7±12,6%) care după examinarea morfologică finală a piesei organului înlăturat au fost retribuite grupului paciențelor cu cancer endometrial.

**Ratele gradului de diferențiere al tumorii, variantei patogenetice și stadiului afecțiunii**

Indice	Varianta I		Varianta II	
	Nr. cazuri	$M_1 \pm m_1, \%$	Nr. cazuri	$M_2 \pm m_2, \%$
Gradul de diferențiere				
G1-G2	124	77,0±3,8	6	8,5±11,3
G3-G4	29	18,0±7,1	11	15,5±10,9
Stadiile patologiei				
I	94	58,4±5,1	4	5,6±11,5
II	68	42,2±5,9	11	15,5±10,9
III	18	11,2±5,9	21	29,6±9,9
IV	3	1,9±7,9	13	18,3±10,7

Așadar, la paciențele cu cancer endometrial incluse în studiu, histologic s-a constatat o pondere considerabilă a adenocarcinomului endometrial de tip endometrioid, care s-a decelat mai frecvent (90%) în cazul variantei hormonal-dependente de dezvoltare etiopatogenetică. Pe de altă parte, circa jumătate din cazurile cu adenocarcinom neendometrioid au fost retribuite către varianta hormonal-independentă.

**Concluzii:**

1. Prezentul studiu a demonstrat întâietatea tipului endometrioid al cancerului endometrial în structura reprezentării histologice a acestuia (73,3%);
2. Tumorile neendometrioidice cu pronostic nefavorabil au alcătuit 26,7%;
3. În grupul variantei I patogenetice, cele neendometrioidice au însumat 30 de cazuri (16,4%), pe când în grupul variantei II au fost 32 de cazuri (65,7%);
4. Ultrasonografic, uterul afectat de cancerul endometrial este asociat cu un miom uterin de diverse dimensiuni în 45,7%; în 35,2%, cu formațiuni tumorale ale anexelor; în 4,1% s-au depistat conglomerate tumorale de dimensiuni mari, iar în 56,2% s-a depistat un uter de dimensiuni normale.

**Referințe bibliografice**

1. Barakat R.R. Tamoxifen and endometrial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1996; 39, p. 629-40.



2. Berek J.S., Hacker N.F., eds. Practical gynecologic oncology. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p. 285-326.
3. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1987; 15, p.7-10.
4. Ferenczy R.J., Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 1989, 160, p. 126-31.
5. Kurman R.J., Norris H.J. Endometrial carcinoma. In: Kurman R.J., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 3d ed. New York: Springer-Verlag, 1987, p.352.
6. Mack T.M., Pike M.C., Henderson B.E., Pfeffer R.I., Gerkins V.R., Arthur M., et al. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. N Engl J Med 1976, 294, p.1262-7.
7. Parazzini F., La Vecchia C., Bocciolone L., Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol Oncol 1991, 41, p.1-16.
8. Poma P.A. Endometrial cancer: broadening the focus on prevention. Female Patient 1997, 22, p. 39-43.
9. Sofroni D. Argumentarea clinico-morfologică a individualizării tratamentului cancerului de corp uterin. Teză de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 1996.

### **Rezumat**

Actualmente, cancerul endometrial reprezintă una din problemele stringente abordate în ginecologia oncologică. Ocupând poziția a 4-a în structura maladiilor genitale feminine, această patologie solicită un interes deosebit rețelei medico-sanitare și necesită efectuarea unor studii suplimentare în acest domeniu. Investigațiile clinice au inclus 232 de paciente afectate de cancer endometrial și 54 de paciente cu patologii benigne ale uterului. Vârsta medie a fost de 53,0±8,2 ani. Concluzii: prezentul studiu a demonstrat înțâietatea tipului endometrioid al cancerului endometrial în structura reprezentării histologice a cancerului endometrial (73,3%); tumorile neendometrioidice cu pronostic nefavorabil au alcătuit 26,7%.

### **Summary**

Nowadays, endometrial cancer represents an important problem that is worth of debates in gynecology oncology. This pathology occupies the 4-th place in female tract's morbidity structure and demands special attention to be paid by health care system. Our investigations included 232 patients with endometrial cancer and 54 non-cancer patients with benign uterine diseases. The mean age was 53,0±8,2 years. The present study has demonstrated endometriosis is the most representing type of endometrial cancer (73%); non-endometriosis tumors with unfavorable prognosis constitute 26,7%.

## **DIAGNOSTICUL CANCERULUI OVARIAN RECIDIVANT**

**Alexandru Gudima** dr. hab. în medicină, Institutul Oncologic, **Tudor Rotaru** dr. în medicină, USMF „Nicolae Testemițanu”, **Galina Lupașcu** dr. hab. în biol., Institutul de Genetică și Fiziologie a Plantelor al AȘM

**Actualitatea temei.** Cancerul ovarian rămâne una dintre cele mai dificile probleme ale oncoginecologiei.

Conform Agenției Internaționale de studiere a cancerului, anual în lume se înregistrează circa 165 mii de cazuri noi de cancer ovarian, iar 100 de mii de femei decedează anual în urma acestei patologii.

Atât lipsa unei simptomatologii specifice, cât și a metodelor de screening și diagnostic precoce, fac ca 70-80% din paciente să fie depistate în stadiile III - IV, iar tratamentul administrat asigură o supraviețuire de 5 ani doar în 30-50% din cazuri.

În linii generale, tratamentul cancerului ovarian este definitiv și include intervenția chirurgicală, cu excizia maximal posibilă a tumorii primare și metastazelor acesteia, urmată de 6 cure de polichimioterapie cu includerea preparatelor de platină.

În același timp, doar la 30-40% dintre paciente operate primar, este posibil de efectuat operație optimală cu tumoare restantă mai mică de 2 cm. Evoluția naturală a cancerului ovarian este agresivă și la 50-60% din paciente, la interval de 8-16 luni, apar recidive locale sau metastaze. Diagnosticul și tratamentul acestei categorii de paciente este cel mai dificil și nu sunt elaborate tactici și metode univoc aprobate [4, 5].

**Scopul lucrării:** a constat în ameliorarea rezultatelor diagnosticului la pacientele cu cancer ovarian recidivant și metastatic în bazinul mic.

**Material și metode.** În studiu au fost incluse 130 de paciente cu recidive și metastaze de cancer ovarian, tratate în Institutul Oncologic din Moldova, în perioada anilor 1995-2006. Pacientele incluse în studiu au fost divizate în două loturi: primul lot constituie 67 de bolnave ce au efectuat tratament combinat

(chirurgical+chimioterapic). În al doilea lot au fost incluse 63 de paciente, care au efectuat tratament complex (chirurgical+chimioterapic+radioterapic).

S-au analizat fișele de observație, s-au studiat rezultatele investigațiilor clinice, paraclinice (USG, colonoscopia, radioscopia-grafia cutiei toracice, nivelul seric al antigenului CA-125), s-au studiat protocoalele și analizele histopatologice ale tumorii, intervențiile chirurgicale primare.

Materialul a fost prelucrat statistic apreciind  $\chi^2$ ,  $p \geq 0,5$ .

**Metodele utilizate în diagnosticul recidivelor și metastazelor de cancer ovarian.** În scopul diagnosticului de recidive după o anamneză minuțioasă, studierea acuzelor pacientelor, caracterului simptomatic, durata și intensitatea acestora, s-au utilizat următoarele metode și procedee: examenul clinic și ginecologic al pacientelor, inclusiv tușeul recto-vaginal care a servit în calitate de metodă-standard.

Examenul ultrasonografic al abdomenului și bazinului mic la aparatul SAL – 77 A (Toşhiba corporation, Japonia), cu ajutorul transductorilor sectorali și liniari, în benzi de frecvențe de emisie-recepție de 1,5-3,5 și 7,5 MHz, care permit captarea și prezentarea imaginii în regim M,2D și Doppler.

Puncția fornexului posterior (puncția recidivelor și metastazelor ghidată cu USG).

Investigațiile s-au efectuat în laboratorul Ultrasonografie al Institutului Oncologic din Republica Moldova, după o pregătire standardizată a bolnavelor, pe vezica urinară plină, ceea ce permite deplasarea anselor intestinale în partea superioară și formarea unei ferestre acustice naturale pentru propagarea undelor ultrasonore în cavitatea bazinului mic.

Colonoscopia se efectua după o pregătire standard a pacientelor pentru investigații colonoscopice cu ajutorul aparatului „Filips”. Se analiza starea mucoasei intestinului și rigidității pereților intestinali.

Determinarea antigenului tumoral CA-125 s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), folosind chituri de reactive ale firmei „UBI” (*united biotech inc*), SUA, cu aparat de colorimetrie „Stat FAX 303”.

Radioscoopia-grafia cutiei toracice se efectua la aparatele de radiodiagnostic EDR–750B, PYM–20, Sirescop SX–70, pentru excluderea sau depistarea metastazelor pulmonare și a pleureziilor.

Extinderea procesului tumoral s-a determinat conform clasificării internaționale după sistemul TNM, ediția 1998.

Starea generală a pacientei s-a apreciat în scara Karnovsky și ECOG – OMS.

Evaluarea eficacității diferitelor metode de tratament al cancerului ovarian recidivant și metastatic în bazinul mic a fost efectuată prin calcularea ratelor, proporțiilor, valorilor medii, iar comparația dintre loturi – prin calcularea testului de semnificație „t-Student”, gradului de semnificație „p” și testului neparametric  $\chi^2$ .

### **Analiza cauzelor tumorilor restante, recidivelor și metastazelor de cancer ovarian în bazinul mic.**

Tratamentul cancerului ovarian și rezultatele nesatisfăcătoare, în mare măsură, sunt condiționate de agresivitatea biologică a tumorii, demonstrată prin extinderea masivă a acesteia în abdomen, generalizarea expresă a procesului prin poliserozite, rezistența la polichimioterapie.

Dificultățile principale în diagnosticul cancerului ovarian constau în lipsa unei simptomatologii care să permită un diagnostic precoce. Cancerul ovarian are o evoluție clinică necaracteristică și semne clinice ca disconfort abdominal, balonări, meteorism, constipații, dizurie, scăderea poftei de mâncare, simptome ce nu au nimic cu sfera genitală.

În pofida tuturor dificultăților, în diagnosticul cancerului ovarian examenul clinic rămâne una din metodele principale de a-l depista [3, 7]. Nici un simptom nu atrage atenția asupra progresării cancerului ovarian, atât timp cât volumul său nu produce modificări fizice importante, adică semne de compresiune, dureri sau disconfort abdominal. Durerea abdomino-pelvină este un semn frecvent și totodată grav, deoarece caracterizează de cele mai multe ori extinderea procesului tumoral. Marea majoritate a bolnavelor ajung pe masa de operație în stadii avansate, li se efectuează operații citoreductive ce reduc maximal tumora, sau se limitează cu o laparotomie explorativă cu biopsia tumorii sau metastazei [8].

Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară lotul I de studiu este demonstrată în tabelul 1.

Analiza protocoalelor primare de operație a pacientelor incluse în studiu (lotul I) a demonstrat că în 15 cazuri (22,4±5,1%) tumora restantă era plasată în septul recto-vaginal, în 16 cazuri (23,9±5,2%) pe ligamentele lombovariene, în 16 cazuri (23,9±5,2%) pe plica vezico-uterină, în 20 de cazuri (29,8±5,6%) pe peretele rectosigmoidian. La 30 de bolnave, ce au constituit 44,8±4,2%, tumora restantă a fost în limitele  $\leq 2$ cm, în 16 cazuri sau 23,9±5,2% – 2-4 cm și în 12 cazuri tumora depășea limita de 4 cm. Fără tumoră restantă s-au înregistrat 9 paciente, ceea ce constituie 13,4±4,2%.

Tabelul 1

**Distribuția pacienților cu cancer ovarian (lotul I) conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară**

Localizarea tumorii restante	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
Septul rectovaginal	15	**** 22,4 ±5,1	9	*** 13,4 ±4,2	4	6,0* ±2,9	-	-	2	3,0* ±2,1	-	-
Ligamentul lombovarian	16	**** 23,9 ±5,2	-	-	15	**** 22,4 ±5,1	-	-	1	1,5* ±1,5	-	-
Plica vezico-uterină	16	**** 23,9 ±5,2	-	-	9	** 13,4 ±4,2	7	** 10,4 ±3,7	-	-	-	-
Peretele rectosigmoidian	20	**** 29,8 ±5,6	-	-	2	3,0* ±2,1	9	** 13,4 ±4,2	5	7,5* ±3,2	4	6,0* ±2,9
Total	67	100	9	*** 13,4 ±4,2	30	**** 44,8 ±6,1	16	**** 23,9 ±5,2	8	** 11,9 ±3,9	4	6,0* ±2,9

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

Rezultatele operațiilor citoreductive primare pentru lotul II de studiu sunt oglindite în tabelul 2.

Din tabelul 2 se observă că în 32 de cazuri, sau 50,8±6,3%, tumora restantă a fost amplasată în septul recto-vaginal, în 22 de cazuri, ceea ce constituie 34,9±6,0% – pe ligamentul lombovarian, pe plica vezico-uterină, 7 bolnave cu 11,1±3,9% și peretele rectosigmoidian, 2 cazuri – 3,2±2,2%.

Tabelul 2

**Distribuția pacienților cu cancer ovarian (lotul II) conform dimensiunii și sediului tumorii restante după operație citoreductivă primară**

Localizarea tumorii restante	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
Septul rectovaginal	32	**** 50,8 ±6,3	5	* 7,9 ±3,4	25	**** 39,7 ±6,2	2	* 3,2 ±2,2	-	-	-	-
Ligamentul lombovarian	22	**** 34,9 ±6,0	-	-	18	**** 28,6 ±5,7	4	* 6,3 ±3,1	-	-	-	-
Plica vezico-uterină	7	** 11,1 ±3,9	-	-	2	* 3,2 ±2,2	5	* 7,9 ±3,4	-	-	-	-
Peretele rectosigmoidian	2	* 3,2 ±2,2	-	-	1	* 1,6 ±1,6	1	* 1,6 ±1,6	-	-	-	-
Total	63	100	5	* 7,9 ±3,4	46	**** 73,0 ±5,6	12	*** 19,0 ±4,9	-	-	-	-

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

Din datele obținute, se vede că dimensiunile tumorii restante variază în dependență de localizarea acestora. Astfel, pe rectosigmoid tumorile restante au avut cele mai mari dimensiuni, întrucât tentativele de rezecție a acestora riscă să se finalizeze cu colostomie. Tumorile restante din plica vezico-uterină, de regulă, sunt plate sau infiltrative, iar excizia acestora este riscantă prin fistularizarea vezicii urinare. Tumorile restante cu localizarea

pe ligamentele lombovariene și plica recto-vaginală, de regulă, au un caracter diseminat, iar tentativele de a le exciza riscă de a leza vasele inghinale cu pericol de hemoragii sau a peretelui rectal. Toate aceste particularități ale amplasării tumorilor restante îl fac pe medicul-chirurg mai prudent în deciziile sale.

Analiza fișelor de observație ne-a permis efectuarea comparațiilor între vârsta pacientei și dimensiunile tumorii restante lotul I (tabelul 3).

Tabelul 3

**Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform vârstei și dimensiunii tumorii restante (lotul I)**

Vârsta pacientelor, ani	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
<29	1	1,5* ±1,5	1	1,5* ±1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
30-39	9	** 13,4 ±4,2	4	6,0* ±2,9	4	6,0* ±2,9	1	1,5* ±1,5	-	-	-	-
40-49	29	**** 43,3 ±6,1	3	4,5* ±2,5	19	**** 28,4 ±5,5	7	** 10,4 ±3,7	-	-	-	-
50-59	16	**** 23,9 ±5,2	1	1,5* ±1,5	5	7,5* ±3,2	6	8,9* ±3,5	3	4,5* ±2,5	1	1,5* ±1,5
60-69	10	*** 14,9 ±4,4	-	-	-	-	4	6,0* ±2,9	4	6,0* ±2,9	2	3,0* ±2,1
70>	2	3,0* ±2,1	-	-	-	-	-	-	1	1,5* ±1,5	1	1,5* ±1,5
Total	67	100	9	** 13,4 ±4,2	30	**** 44,8 ±6,1	16	**** 23,9 ±5,2	8	** 11,9 ±3,9	4	6,0* ±2,9

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

Din 16 paciente, cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani, la 10 (62,5%) tumorile depășeau dimensiunile 2–6 cm. În grupul pacientelor cu vârsta cuprinsă în limitele 60-69 de ani, tumorile restante ce depășesc 2 cm au fost la toate 10 paciente. La 2 (3,0%) paciente ce depășeau vârsta de 70 de ani tumora era mai mare de 2 cm.

Caracteristica comparativă între vârsta pacientei și dimensiunile tumorii restante pentru lotul II este reflectată în tabelul 4.

Tabelul 4

**Distribuția pacientelor cu cancer ovarian conform vârstei și dimensiunii tumorii restante (lotul II)**

Vârsta pacientelor, ani	Total		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă		≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		>6cm.	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
<29	1	1,6* ±1,6	-	-	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-	-	-
30-39	5	7,9* ±3,4	2	3,2* ±2,2	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-	-	-
40-49	20	**** 31,7 ±5,9	-	-	17	**** 27,0 ±5,6	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-
50-59	23	**** 36,5 ±6,1	3	4,8* ±2,7	17	** 27,0 ±5,6	3	4,8* ±2,7	-	-	-	-
60-69	13	*** 20,6 ±5,1	-	-	8	** 12,7 ±4,2	5	7,9* ±3,4	-	-	-	-

70>	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-	1	1,6* ±1,6	-	-	-	-
Total	63	100	5	7,9* ±3,4	46	**** 73,0 ±5,6	12	*** 19,0 ±4,9	-	-	-	-

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

Conform datelor din tabelul 4, din 23 (36,5±6,1%) de paciente, cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani, 3 (4,8±2,7%) indicau tumori ce depășeau dimensiunile 2–6 cm. În grupul pacientelor cu vârsta cuprinsă în limitele 60-69 de ani, tumorile restante ce depășesc 2 cm au vădit 5 (7,9±1,6%) paciente. La o pacientă ce depășea vârsta de 70 de ani tumora era mai mare de 2 cm.

Acest fapt se explică atât prin extinderea tumorii cât și prin prezența patologiei concomitente la acele paciente care n-au permis extinderea volumului actului chirurgical.

Peste 2/3 din cancerurile ovariene se află în momentul diagnosticului în stadiile II și III, în care tumora este diseminată în pelvis, respectiv în marea cavitate peritoneală, realizând o masă tumorală apreciabilă. Actul chirurgical în aceste cazuri are ca scop îndepărtarea celei mai mari părți a leziunilor, decisivă pentru evoluția ulterioară fiind nu cantitatea de masă tumorală extirpată, ci masa reziduală.

Conform tabelului 5, dimensiunile tumorii restante în mare măsură depind de stadiul procesului malign.

Tabelul 5

**Distribuția pacientelor cu cancer ovarian (lotul I) conform stadiului de răspândire a procesului și dimensiunile tumorii restante**

Stadiul de răspândire a procesului tumoral	Total n=67		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă n=9		≤2cm. n=30		2-4cm. n=16		4-6cm. n=8		>6cm. n=4	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
St.I T1N0M0	9	13,4** ±4,2	9	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-	-	-
St.II T2N0M0	8	11,9** ±3,9	-	-	8	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-
St.III T3N1M0	42	**** 62,7 ±5,9	-	-	22	**** 52,3 ±7,7	16	**** 38,1 ±7,5	2	4,8* ±3,3	2	4,8* ±3,3
St.IV T4N1M0	8	11,9** ±3,9	-	-	-	-	-	-	6	*** 75,0 ±15,3	2	25,0* 25,0 ±17,6

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

Rezultatele analizei au demonstrat că din 8 (11,9±3,9%, p<0,05) paciente cu stadiul IV, în toate cazurile tumora restantă depășea limita de 2 cm. Din 42 (62,7±5,9%, p<0,001) de bolnave cu stadiul III, la 16 (38,1±7,5%, p<0,001) dimensiunile tumorii restante se încadrau în limita 2-4 cm, pentru stadiul IV – la 6 bolnave (75,0±15,3%, p<0,01), tumora restantă era în limitele 4-6 cm, iar la 2 bolnave (25,0±17,6%, p>0,05) – depășea 6 cm.

Tabelul 6

**Distribuția pacientelor cu cancer ovarian (lotul II) conform stadiului de răspândire a procesului și dimensiunile tumorii restante**

Stadiul de răspândire a procesului tumoral	Total n=63		Dimensiunile tumorii restante									
	Abs.	P±ES%	Fără tumoră restantă n=5		≤2cm. n=46		2-4cm. n=12		4-6cm. n=0		>6cm. n=0	
			Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%	Abs.	P±ES%
St.I T1N0M0	5	7,9* ±3,4	5	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-	-	-

St.II T2N0M0	18	28,6 ±5,7	-	-	18	100,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-
St.III T3N1M0	33	52,4 ±6,3	-	-	28	**** 84,9 ±6,2	5	15,1* ±6,7	-	-	-	-
St.IV T4N1M0	7	**** 11,1 ±3,9	-	-	-	-	7	100,0 ±0,0	-	-	-	-

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

Conform rezultatelor din tabelul 6, din 7 (11,1±3,9%, p<0,05) paciente cu stadiul IV, în toate cazurile tumora restantă depășea limita de 2 cm. Din 33 (52,4±6,3 %, p<0,001) de bolnave cu stadiul III, la 5 (15,1±6,7%, p>0,05) dimensiunile tumorii restante se încadrau în limita 2-4 cm. Toate 5 paciente, ceea ce constituie 7,9±3,4% (p>0,05) din stadiul I, au fost operate radical fără tumoră restantă. Astfel, se poate face următoarea concluzie: cauzele și dimensiunile tumorii restante la pacientele cu cancer ovarian operate primar au fost condiționate de răspândirea procesului tumoral, vârsta pacientei, localizarea anatomică a tumorii și raportul acesteia cu organele și țesuturile adiacente, iar volumul operației, în mare măsură, depinde și de calificarea chirurgului.

**Manifestările clinice și metodele de diagnostic al recidivelor și metastazelor cancerului ovarian în bazinul mic.** Marea majoritate a autorilor preocupați de diagnosticul și tratamentul pacientelor cu cancer ovarian subliniază lipsa unei simptomatologii specifice pentru această categorie de bolnave. Același lucru îl confirmă В.Л. Винокуров (2000), analizând 210 cazuri de recidivă de cancer ovarian. În același timp, studiul nostru a permis sistematizarea simptomelor mai des întâlnite la pacientele cu recidivă de cancer ovarian (tabelul 7).

Tabelul 7

**Frecvența simptomelor recidivelor și metastazelor în bazinul mic la pacientele cu cancer ovarian și structura lor în funcție de dimensiunile tumorii**

Simptome	Total paciente		Dimensiunile tumorii								
	Abs.	P±ES%	≤2cm.		2-4cm.		4-6cm.		≥6cm.		
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
Simptome generale		43,9****									
Slăbiciuni generale	57	±4,4	-	-	5	8,8	15	26,3	37	64,9	
Dispnee	12	9,2*** ±2,5	-	-	-	-	2	16,7	10	83,3	
Mărirea abdomenului în volum	19	14,6**** ±3,1	-	-	-	-	3	21,1	15	78,9	
Lipsa poftei de mâncare	72	55,4**** ±4,4	-	-	5	6,9	30	41,7	37	51,4	
Disconfort abdominal	112	86,2**** ±3,0	14	12,5	31	27,6	30	26,8	37	33,1	
Simptome locale		68,5****									
Constipații	89	±4,1	-	-	22	24,7	30	33,7	37	41,6	
Dizurie	43	33,1**** ±4,1	-	-	-	-	6	14,0	37	86,0	
Rectoragii	4	3,1*±1,5	-	-	-	-	1	25,0	3	75,0	
Eliminări sangvinolente din vagin	17	13,1**** ±2,9	-	-	-	-	6	35,3	11	64,7	
Determinarea tumorii la tușeul recto-vaginal	122	93,8**** ±2,1	23	18,85	32	26,22	30	24,59	37	30,34	

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

Dintre simptomele mai frecvente sunt nominalizate următoarele: disconfort abdominal în 112 cazuri, ceea ce constituie 86,2±3,0%, constipație, 89 de cazuri – 68,5±4,1%, slăbiciune generală, 57 de cazuri – 43,9±4,4% (p<0,001). De asemenea, se înregistrează o corelație între dimensiunile tumorii restante și manifes-

tarea simptomatică. Astfel din 36 (47,7%) de paciente cu dimensiunile tumorii reziduale în limitele 4-6 cm și mai mari, constipațiile și dizuria se semnalau la toate 36 de (100,0%) paciente.

După cum se știe, analiza corelațională (metoda dendrogramelor, *k*-mediilor ș.a.) și scanarea multidimensională sunt proceduri statistice moderne, pe larg utilizate în biologie și medicină, care arată cu precizie gradul de similitudine al factorilor aflați în studiu [6].

Astfel, prin construirea dendrogramelor și scanării multidimensionale a simptomelor recidivelor și metastazelor în baza dimensiunilor tumorii, s-au constatat similitudini sau manifestări comune frecvente ale disconfortului abdominal (5) și constipațiilor (6), slăbiciunilor generale (1) și eliminărilor sangvinolente din vagin (9). În ansamblu, simptomele recidivelor și metastazelor cercetate au format 3 cluster reprezentative: I – 1, 9, 4; II – 2, 7, 3, 8 și III – 5, 6 (figura 1).

Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare. Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 2).

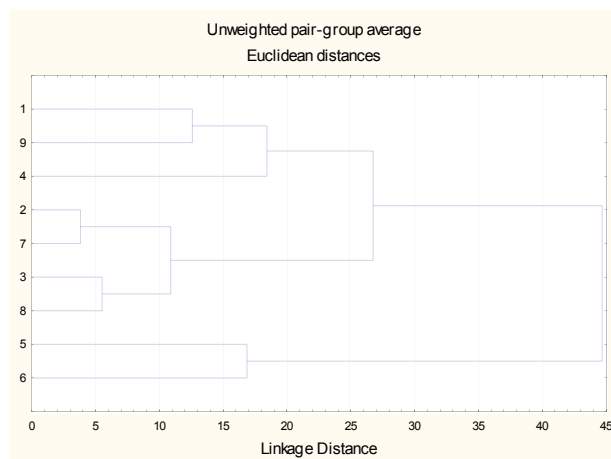


Figura 1. Dendrograma de repartitie a simptomelor recidivelor și metastazelor în baza dimensiunilor tumorii  
 1 – slăbiciuni generale, 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 4 – lipsa poftei de mâncare,  
 5 – disconfort abdominal, 6 – constipații, 7 – dizurie, 8 – rectoragii, 9 – eliminări sangvinolente din vagin

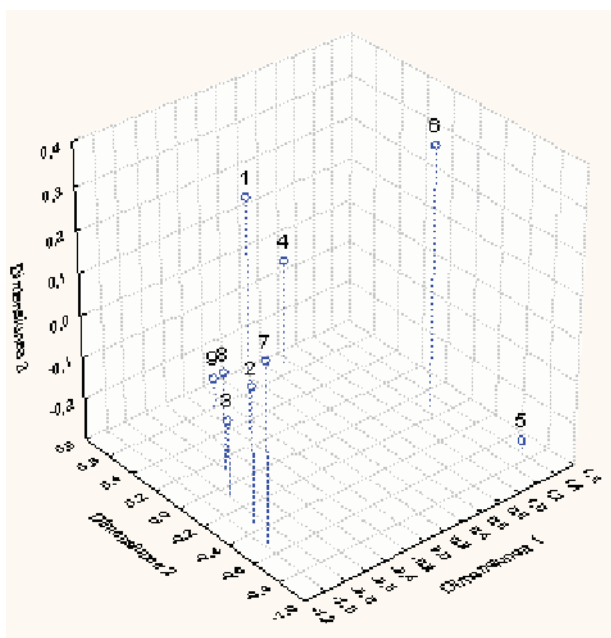
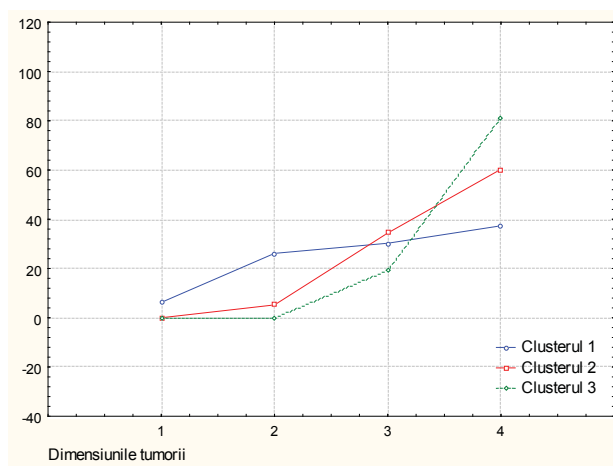


Figura 2. Scanarea multidimensională a simptomelor recidivelor și metastazelor funcție de dimensiunile tumorii  
 1 – slăbiciuni generale, 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 4 – lipsa poftei de mâncare,  
 5 – disconfort abdominal, 6 – constipații, 7 – dizurie, 8 – rectoragii, 9 – eliminări sangvinolente din vagin

Prin analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor recidivelor și metastazelor în funcție de dimensiunile tumorii, s-a constatat că cea mai mare capacitate de diferențiere a simptomelor generale și specifice o prezintă indicii 2 și 4, adică tumorile cu dimensiunile 2-4 și  $\geq 6$  cm.



1 –  $\leq 2$  cm, 2 – 2-4 cm, 3 – 4-6 cm, 4 –  $\geq 6$  cm

Figura 3. Analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor recidivelor și metastazelor funcție de dimensiunile tumorii

În clusterul 1 s-au localizat simptomele: 5 – discomfort abdominal, 6 – constipații; clusterul 2 – simptomele: 1 – slăbiciuni generale, 4 – lipsa poftei de mâncare, 9 – eliminări sangvinolente din vagin și clusterul 3 – simptomele: 2 – dispnee, 3 – mărirea abdomenului în volum, 7 – dizurie, 8 – rectoragii. Datele relevă manifestarea asociată a simptomelor pentru dimensiuni similare ale tumorilor.

În examenul clinic, cel mai informativ s-a dovedit a fi tușeul rectovaginal. Ținem să subliniem necesitatea acestui procedeu întrucât este mult mai informativ în comparație cu examenul vaginal bimanual. Tușeul rectovaginal face posibilă depistarea tumorilor reziduale din spațiul rectovaginal, pereții rectului, fornixurile laterale, ceea ce nu se poate analiza la examenul vaginal.

Mărirea abdomenului în volum, de regulă, este condiționată de acumularea de ascită ca rezultat al canceromatozei peritoniale. Atenuarea respirației în plămâni și apariția dispneei demonstrează generalizarea procesului cu metastazare în pleură și formarea pleureziilor.

Dintre metodele paraclinice în diagnosticul recidivelor și metastazelor de cancer ovarian, cea mai informativă rămâne a fi ultrasonografia (USG) organelor cavității abdominale și ale bazinului mic. Ultrasonografia poate fi luată în calcul ca o metodă ce permite obținerea unei sensibilități și specificități de 80–90% în detectabilitatea tumorilor cancerului ovarian.

Avantajele ultrasonografiei sunt disponibilitatea aparatului, timpul redus de examinare, inofensivă, indoloră, posibilitatea obiectivă de a documenta cât și examinări repetate. Investigația ultrasonografică a bazinului mic reprezintă o metodă de rutină în recidive și metastaze de cancer ovarian.

Dezavantajele USG apar, de regulă, în tumorile mici, anse intestinale destinse, acumulare de lichid în cavitatea abdominală [9].

Astfel, examenul USG efectuat la pacientele incluse în studiu a evidențiat diverse simptome (tabelul 8).

Tabelul 8

**Frecvența simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze în bazinul mic și structura acestora în funcție de dimensiunea tumorii**

Simptome USG	Total paciente		Dimensiunile tumorii							
	Abs.	P±ES%	$\leq 2$ cm.		2-4cm.		4-6cm.		$\geq 6$ cm.	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Tumoare în bazinul mic	121	93,0**** ±2,2	23	19,0	31	25,6	30	24,8	37	30,6
Lichid liber în abdomen	97	76,4**** ±3,7	-	-	31	32,0	30	30,9	36	37,1
Canceromatoză	97	76,4**** ±3,7	-	-	31	32,0	30	30,9	36	37,1
Anse intestinale destinse	27	20,8**** ±3,6	-	-	7	26,0	9	33,3	11	40,7
Comprimarea extrinsecă a vezicii urinare	24	18,5**** ±3,4	-	-	-	-	16	66,7	8	33,3



Comprimarea extrinsecă a rectosigmei	67	51,5**** ±4,4	-	-	-	-	30	44,8	37	55,2
Infiltrarea bontului colului uterin	9	7,0** ±2,5	-	-	-	-	-	-	9	100,0

\*\* p<0,05; \*\*\*\* p<0,001

Astfel, prin construirea dendrogramelor și scanării multidimensionale a frecvenței simptomelor ultrasonografice depistate în conformitate cu dimensiunea tumorii, s-au constatat similitudini sau manifestări comune frecvente: 1 tumoră în bazinul mic; 2 lichid liber în abdomen; 3 canceromatoză; 4 anse intestinale destinse și 5 comprimarea intrinsecă a vezicii urinare; 6 comprimarea intrinsecă a rectosigmei, 7 infiltrarea bontului colului uterin. În ansamblu, simptomele recidivelor și metastazelor cercetate au format 3 clustere reprezentative: I – 1, 2, 3, 4; II – 5, 6; și III – 7. Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare. Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 5).

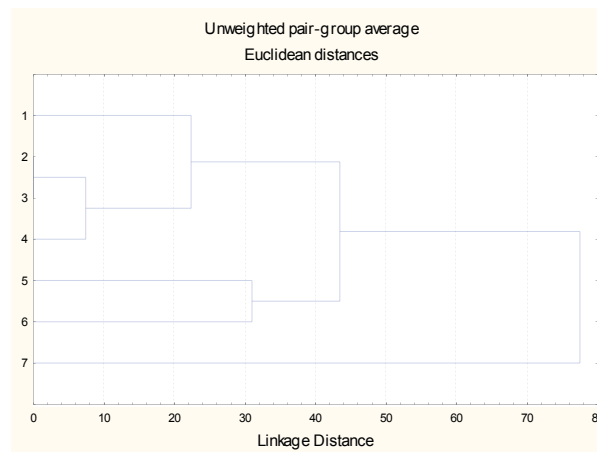


Figura 4. Dendrograma de repartiție a simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze  
1–tumoare în bazinul mic, 2–lichid liber în abdomen, 3 –canceromatoză, 4 –anse intestinale destinse,  
5 –comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6 – comprimarea extrinsecă a rectosigmei  
7 –infiltrarea bontului colului uterin.

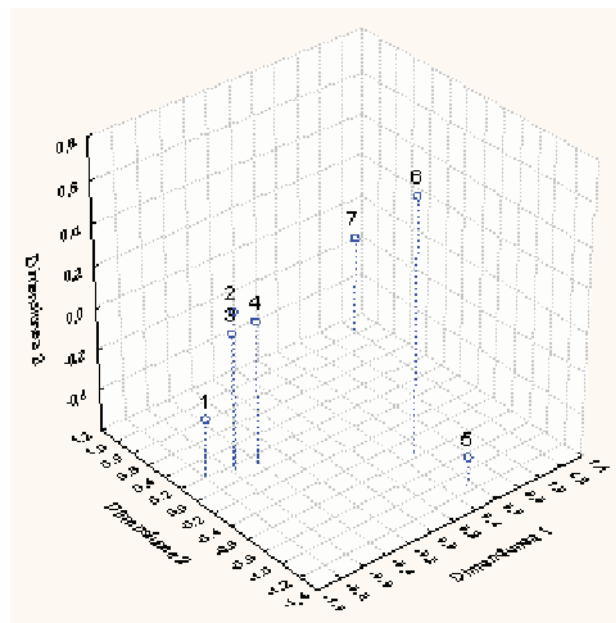


Figura 5. Scanarea multidimensională a simptomelor ultrasonografice la pacientele cu recidive și metastaze  
1–tumoare în bazinul mic, 2–lichid liber în abdomen, 3–canceromatoză, 4– anse intestinale destinse,  
5–comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6– comprimarea extrinsecă a rectosigmei,  
7–infiltrarea bontului colului uterin.

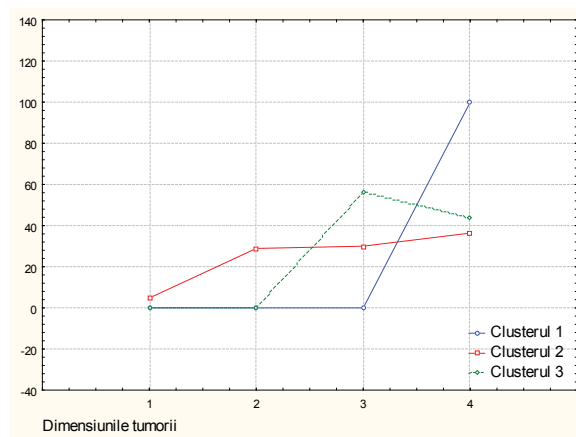


Figura 6. Analiza clusteriană (metoda *k*-medii) a simptomelor ultrasonografice funcție de dimensiunile tumorii

Membrii clusterelor: Clusterul 1: 7 – infiltrarea bontului colului uterin; clusterul 2: 1 – tumoare în bazinul mic, 2 – lichid liber în abdomen, 3 – canceromatoză, 4 – anse intestinale destinse; clusterul 3: 5 – comprimarea extrinsecă a vezicii urinare, 6 – comprimarea extrinsecă a rectosigmei

Cea mai mare capacitate de diferențiere (separare, discriminare) a simptomelor ultrasonografice au avut-o tumorile mari ( $\geq 6\text{cm}$ ). Repartiția simptomelor a fost confirmată și de datele obținute în cadrul scanării multidimensionale (figura 5).

Datele obținute au demonstrat că depistarea recidivelor în bazinul mic a fost posibilă în 121 de cazuri, ceea ce a constituit  $93,0 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,001$ ) și doar în 9 ( $7,0 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,05$ ) cazuri depistarea recidivei a fost dificilă din cauza dimensiunilor mici. Conform constatărilor autorilor E.Г. Новикова și al. (2008), în  $84,2\text{-}90\%$  cazuri, USG a permis aprecierea corectă a eficienței chimioterapiei.

De asemenea, s-a înregistrat o corelație între dimensiunile tumorii și apariția unor simptome ultrasonografice. Astfel, din 121 de bolnave ( $93,0 \pm 2,2\%$ ), comprimarea rectosigmei din exterior s-a atestat la 67 de bolnave ( $51,5 \pm 4,4\%$ ), comprimarea vezicii urinare din exterior – în 24 de cazuri ( $18,5 \pm 3,4\%$ ), anse intestinale balonate – în 27 de cazuri ( $20,8 \pm 3,6\%$ ), canceromatoză și lichid liber în abdomen – în 97 de cazuri, ceea ce a constituit în particular câte  $74,6 \pm 3,7\%$ , ( $p < 0,001$ ). Atât cancerul ovarian primar, cât și cel recidivant, progresează practic fără simptome, din care cauză manifestările clinice de multe ori sunt depistate la etape avansate.

Este importantă monitorizarea acestor bolnave în complex cu markerul tumoral CA-125. Aproximativ  $15\%$  din bolnave cu cancer sunt marker-negative, din care cauză pentru acestea monitorizarea USG este, practic, singura metodă oportună în diagnosticul recidivelor B.A. Горбунова (2001).

Markerul tumoral CA-125 a fost determinat la 97 de paciente, începând cu anul 2002, și a demonstrat o corelație directă între nivelul său în sânge și gradul de extindere a recidivei tumorale sau dimensiunea tumorii (tabelul 9).

Tabelul 9

**Nivelul CA-125 și dimensiunea tumorii recidivante în bazinul mic**

Nivelul concentrației CA-125 în sânge, UI/l.	Total		Dimensiunea tumorii recidivante							
	Abs.	P $\pm$ ES%	$\leq 2\text{cm}$ .		2-4cm.		4-6cm.		$\geq 6\text{cm}$ .	
			Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
75	24	24,7 $\pm 4,4$ ****	21	87,5	3	12,5	-	-	-	-
150	13	13,4 $\pm 3,5$ ***	-	-	10	76,9	3	23,1	-	-
300	23	23,7 $\pm 4,3$ ****	-	-	13	56,5	8	34,8	2	8,7
>300	37	38,1 $\pm 4,9$ ****	-	-	-	-	14	37,8	23	62,2
Total	97	100,0	21	21,6	26	26,8	25	25,8	25	25,8

\*\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*  $p < 0,001$ .

Din datele prezentate în tabelul 9 se vede că la 24 de paciente (24,7±4,4%, p<0,001) nivelul concentrației CA-125 în sânge a fost până la 75 UI/l, din care în 21 (87,5%) de cazuri dimensiunile tumorii erau ≤2cm.

În 13 cazuri (13,4±3,5%, p<0,01), nivelul concentrației CA-125 în sânge a fost la nivelul de 150 UI/l; în 10 (76,9%) cazuri, dimensiunea tumorii recidivante a fost în limitele 2-4 cm și în 3 (23,1%) de cazuri, tumorile se încadrau în limitele 4-6 cm. Nivelul înalt al concentrației CA-125 de până la 300 UI/l s-a constatat în 37 de cazuri (38,1±4,9% p<0,001). Tumorile recidivante, în 13 (56,5%) cazuri erau în limitele 2-4 cm, la 8 (34,8%) paciente – 4-6cm și în 2 (8,7%) cazuri, acestea depășeau dimensiunile de 6 cm.

O majorare a concentrației CA-125 peste nivelul de 300 UI/l a fost constatată la pacientele cu tumori recidivante de 4-6 cm în 14 (37,8%) cazuri, iar în 23 de (62,2%) cazuri tumorile depășeau dimensiunile de 6 cm. Conform datelor obținute, se poate afirma: cu cât tumorile recidivante sunt mai mari, cu atât sporește și nivelul concentrației CA-125 în sânge, ceea ce corespunde datelor din literatură [1,2].

Radiografia rămâne una dintre cele mai informative metode de diagnostic al recidivelor și metastazelor în bazinul mic la pacientele cu cancer ovarian.

Radioscopia-grafia panoramică a cutiei toracice a fost efectuată la toate cele 130 de bolnave, în scopul confirmării sau infirmării metastazelor pulmonare și mediastinale. În lotul nostru de studiu, radiologic nu au fost depistate metastaze în plămâni sau ganglioni limfatici mediastinali, dar s-au atestat pleurezii în 27 de cazuri (20,8±3,6% p<0,001), dintre care pleurezie unilaterală – în 19 (14,6±3,1%, p<0,001) cazuri (10 (52,6) cazuri pe dreapta și 9 (47,4) cazuri pe stânga) și bilaterală în 8 cazuri (6,2±2,1%, p<0,05).

Irigoscopia-grafia a fost efectuată în toate cazurile, în scopul de a exclude cel de al doilea cancer al intestinului gros sau pentru stadializarea loco-regională a cancerului de bază (ovarian) cu implicarea regiunii rectosigmoidului care s-ar fi manifestat printr-o compresie extrinsecă. Implicarea rectosigmoidului a fost confirmată în 67 de cazuri (51,5±4,4%, p<0,001). Date care confirmă invazia tumorii în lumenul intestinului gros nu au fost constatate.

Fibrocolonoscopia (FCS). Pentru a exclude implicarea sectorului rectosigmoidian prin răspândirea cancerului ovarian sau un posibil cancer primitiv al rectosigmoidului a fost efectuată colonoscopia în 57 (43,8±4,4%, p<0,001) de cazuri. Implicarea rectului sau sigmoidului în procesul tumoral de bază se manifestă prin compresie extrinsecă cu stenozarea lumenului intestinal și a fost diagnosticat în 30 de cazuri (52,6%). În studiul nostru, nu s-a constatat implicarea procesului tumoral în lumenul intestinului.

Starea generală a pacientelor incluse în studiu a fost apreciată conform scării Karnovsky înainte de a începe tratamentul recidivei și este prezentată în tabelul 10.

Din tabel se observă că o activitate în limitele 80–100% s-a manifestat la 30 de paciente (23,1±3,7%, p<0,001). La aceste paciente este menținută activitatea normală zilnică. Ajutorul medical nu este necesar.

Tabelul 10

**Starea generală a pacientelor cu recidivă de cancer ovarian în bazinul mic în scara Karnovsky (activitatea în %) la început de tratament al recidivei (n=130)**

Scara Karnovsky		%	Numărul de paciente	
			Abs.	P±ES%
Este menținută activitatea normală zilnică. Ajutorul medical nu este necesar	practic sănătoasă: acuze și simptome de boală nu prezintă	100	2	1,5* ±1,1
	este păstrată activitatea normală zilnică; apariția unor simptome de boală neînsemnate	90	12	9,2*** ±2,5
	activitatea normală zilnică este menținută cu forța; grad moderat de manifestare a bolii	80	16	12,3**** ±2,9
Activitatea de muncă este pierdută; posibil ar sta la domiciliu; în majoritatea cazurilor se poate deservi; necesită îngrijire în diferit volum	capabilă să se deservească; nu este aptă pentru a menține o activitate normală zilnică sau să îndeplinească muncă activă	70	20	15,4*** ±3,2
	în majoritatea cazurilor se poate deservi, dar în unele cazuri necesită îngrijire	60	17	13,1**** ±3,0
	parțial se poate deservi, parțial necesită îngrijire, frecvent necesită ajutor medical	50	63	48,5**** ±4,4
	nu este aptă de a se deservi, necesită îngrijire specială și ajutor medical	40	-	-
Nu este aptă să se îngrijească, necesită internare în staționar; este posibilă progresarea rapidă a bolii	nu este aptă de a se deservi, este indicată spitalizare, cu toate că pericol nemișlocit pentru viață nu este	30	-	-
	stare gravă: necesită spitalizare, necesită terapie intensivă	20	-	-
	perioada terminală: progresare rapidă a bolii cu proces fatal	10	-	-
	deces	0	-	-

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

La 100 de paciente sau  $76,9 \pm 3,7\%$ , ( $p < 0,001$ ) a fost apreciată activitatea între 50-70%. Aceste paciente sunt cu activitate de muncă pierdută, în majoritatea cazurilor se pot deservi, necesită o îngrijire în diferit volum. Pacientele cu indici mai jos de 50% nu au fost incluse în studiu, întrucât necesită tratament simptomatic.

Tabelul 11

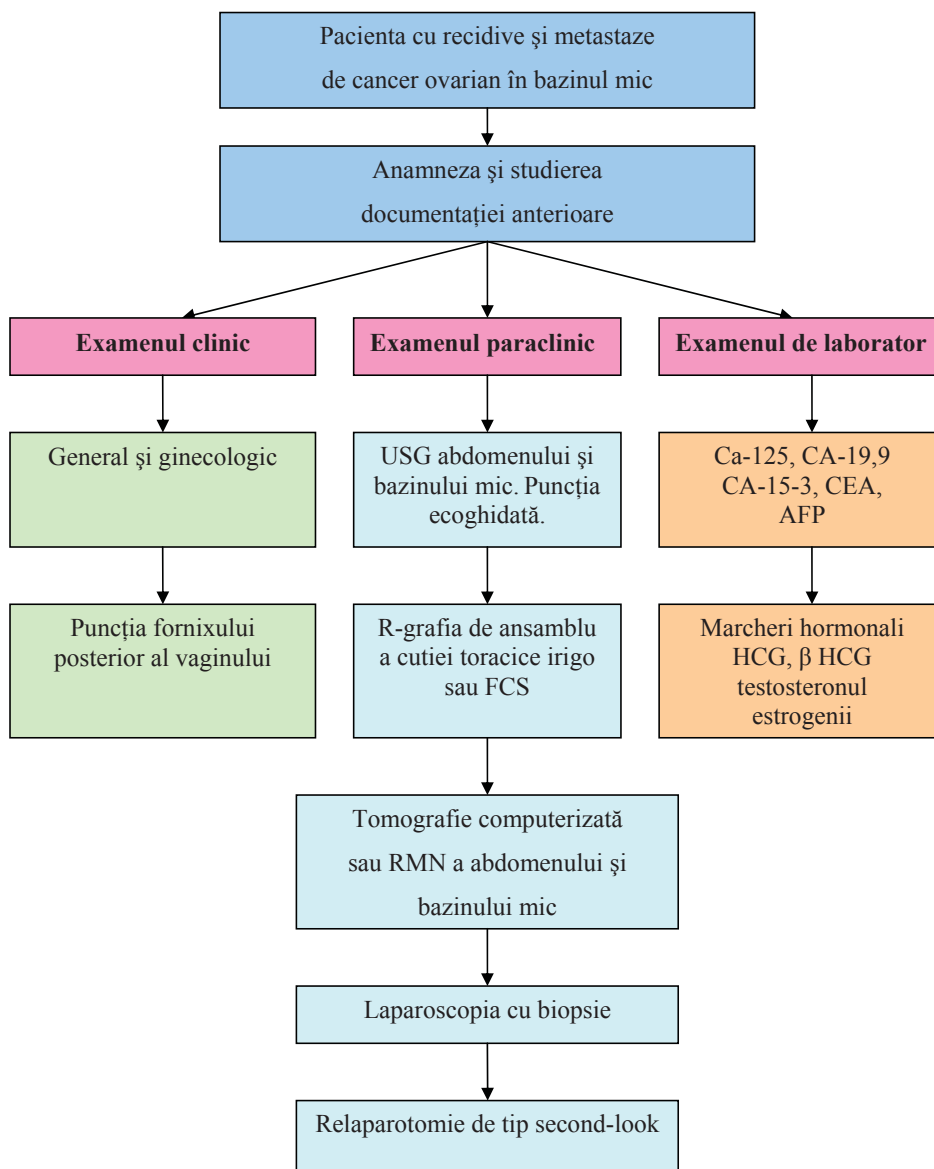
**Aprecierea stării generale după scara ECOG-OMS**

Criteriile	Puncte	Numărul pacienților	
		Abs.	P±ES%
Acuze și simptome de boală nu prezintă	0	2	1,5* ±1,1
Este păstrată activitatea normală zilnică; apariția unor simptome de boală neînsemnate	1	28	21,5**** ±3,6
Mai mult de 50% din timpul zilei este activă periodic are nevoie de odihnă la pat	2	100	77,0**** ±3,7
Mai mult de 50% din timpul zilei se află la pat	3	-	-
Nu este aptă de a se deservi, nu se scoală din pat	4	-	-

\* $p > 0,05$ ; \*\*\*\*  $p < 0,001$

Conform aprecierii stării generale după scara ECOG-OMS, pacientele cu 3 și mai multe puncte în studiu nu au fost incluse și au fost supuse tratamentului simptomatic.

În baza studiului s-a propus următorul algoritm de diagnostic al cancerului ovarian recidivant (figura 7).



**Concluzii.** Cauzele și dimensiunile tumorilor restante la pacientele cu cancer ovarian operate primar au fost condiționate de răspândirea procesului tumoral, vârsta pacientei, localizarea anatomică a tumorii și raportul acesteia cu organele și țesuturile adiacente, iar volumul operației în mare măsură depinde de calificarea chirurgului.

Analiza corelațională a demonstrat că în ansamblu simptomele recidivelor și metastazelor cercetate formează clustere reprezentative: I – 1, 9, 4; II – 2, 7, 3, 8 și III – 5, 6. Localizarea comună (apropiată) a simptomelor relevă o similitudine înaltă de manifestare.

Dintre metodele paraclinice, cele mai informative s-au dovedit a fi USG abdomenului și bazinului, și monitorizarea nivelului de CA – 125, care corelează cu dimensiunile tumorii.

#### Referințe bibliografice

1. Белохвостов А.С., Новик А.А. Роль молекулярно-генетических маркеров в диагностике солидных опухолей // Вопр.онколо.- т.45.-1999.-№5.
2. Горбунова В.А. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии, посвященный раку яичников. М., 2001, РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.–11–21с.
3. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке яичников / Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. М.: Изд. группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2003. 80 с.
4. Порханова Н.В. Рецидивы серозного рака яичников (факторы прогноза и диагностика). Дисс. Канд. мед. наук.1999.
5. Тамаева З.Э., Жордания К.И., Харитонов Т.В., Паниченко И.В.,Поддубная И.В. Зависимость возникновения рецидива рака яичника ранних стадий от прогностических факторов. Современная онкология Том 07/N 2/2005.
6. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований, 2008, 320 с. // [urss.ru/cgi-bin/db.pl?lang=Ru&blang=ru&page=Book&id=64320&list=549](http://urss.ru/cgi-bin/db.pl?lang=Ru&blang=ru&page=Book&id=64320&list=549).
7. Bankhead C, Kehoe S, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2005; 112: 857–865.
8. Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, Mooney J, Verbeke C, Bellamy C, Keith WN, Oien KA. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res.* 2005;11:3766–3772.
9. Zheng Y., Katsaros D., Shan S.J., et. al. A multiparametric panel for ovarian cancer diagnosis, prognosis, and response to chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2007 Dec 1;13(23):6984p

#### Rezumat

Studiul este consacrat diagnosticului recidivelor de cancer ovarian în bazinul mic. S-au evidențiat cauzele și simptomele relevante ale cancerului ovarian recidivant. S-a propus algoritmul de diagnostic.

#### Summary

The present study is focused on the diagnosis of recurrent ovarian cancer in the lower hip girdle. The study highlights the relevant causes and symptoms of recurrent ovarian cancer and presents a diagnostic algorithm.

## РАК ШЕЙКИ МАТКИ В КАЗАХСТАНЕ: МЕДИКО-ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

*Г.С. Игиснинова*, канд. мед. наук, врач-онколог  
Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы, Казахстан

**Введение.** С развитием медицины, достижениями в области географии и биологии менялись содержание, программа, задачи медико-топографических описаний. При этом рассматриваются вопросы медико-географического районирования с последующей оценкой природных, социально-экономических факторов применительно к медико-географическим районам и внедрением медико-географических карт. Поэтому медико-географическая карта является перспективным методом установления взаимосвязи между факторами географической среды и состоянием здоровья человека, возникновением и динамикой различных болезней. Именно медико-географический подход, путем картографирования заболеваемости отдельных форм рака, позволяет раскрыть особенности распространенности злокачественных опухолей в пределах природно-территориальных комплексов, в тесной связи с существующими системами условий жизни и деятельности населения.

**Цель работы.** Изучить показатели заболеваемости раком шейки матки с учетом административно-территориального деления Казахстана и составить картограмму заболеваемости.

**Методы исследования.** В качестве основного метода использовалось ретроспективное исследование с применением дескриптивных и аналитических методов современной медико-биологической статистики. При составлении картограмм заболеваемости были использованы показатели заболеваемости за 10 лет (1999-2008). Применен способ составления картограммы, предложенный в 1974 г. профессором Игисиновым С.И., основанный на определении среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ) от среднего ( $x$ ). Шкала ступеней вычислена так: приняв  $\sigma$  за интервал, определили максимальный и минимальный уровни заболеваемости согласно формуле:  $x \pm 1,5\sigma$ , причем минимальный показатель равен  $x - 1,5\sigma$  и максимальный равен  $x + 1,5\sigma$ . После чего определили шкалу ступеней картограммы: 1)  $(x - 1,5\sigma) + \sigma$ ; 2)  $(x - 1,5\sigma) + 2\sigma$ ; 3)  $(x - 1,5\sigma) + 3\sigma$  и т.д., а группировку показателей произвели по формуле  $x \pm 0,5\sigma$ , соответствующую среднему уровню ( $x - 0,5\sigma$  и  $x + 0,5\sigma$ ), а значения, отстоящие от среднего уровня заболеваемости на  $\sigma$ , показывают пониженный ( $(x - 0,5\sigma) - \sigma$ ) и повышенный ( $(x - 0,5\sigma) + \sigma$ ) показатели заболеваемости.

**Результаты.** Среднегодовые показатели заболеваемости раком шейки матки по областям и городам Казахстана представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Среднегодовые показатели заболеваемости раком шейки матки в Казахстане по регионам (1999-2008 гг.)**

№№	Область/город	М, ‰	Значения	
1	Мангыстауская	8,7	<i>min</i>	
2	Южно-Казахстанская	9,2	Количество областей и городов республиканского значения <i>n=16</i>  Среднее значение $x = \sum(M)/n = 14,4$  Стандартное отклонение $\sigma = 3,1$	
3	Кызылординская	10,4		
4	Жамбылская	12,0		
5	г. Астана	12,9		
6	Западно-Казахстанская	12,9		
7	Северо-Казахстанская	14,2		
8	Актюбинская	14,6		
9	Алматинская	16,0		
10	Карагандинская	16,1		
11	Атырауская	16,3		
12	Павлодарская	16,3		
13	Восточно-Казахстанская	16,7		
14	Акмолинская	17,4		
15	Кустанайская	17,6		
16	г. Алматы	18,6		<i>max</i>

Так, максимальный показатель заболеваемости раком шейки матки установлен в г. Алматы (18,6‰), а минимальный – в Мангыстауской области (8,7‰), количество областей и городов (*n*) равно 16. Далее были определены уровни заболеваемости раком шейки матки, которые соответствуют следующим критериям: низкий показатель – до 12,8‰, средний – от 12,8 до 15,9‰, высокий – выше 15,9‰.

Таким образом, на основе вышеуказанных расчетов, составлена картограмма заболеваемости раком шейки матки (рисунок 1) в различных медико-географических зонах республики; при этом определены следующие группы областей:

1. Регионы с низкими показателями (до 12,8‰) – Мангыстауская (8,7‰), Южно-Казахстанская область (9,2‰), Кызылординская (10,4‰) и Жамбылская (12,0‰) области.

2. Регионы со средними показателями (от 12,8 до 15,9‰) – город Астана (12,9‰), Западно-Казахстанская (12,9‰), Северо-Казахстанская (14,2‰) и Актюбинская (14,6‰), области.

3. Регионы с высокими показателями (выше 15,9‰) – Алматинская (16,0‰), Карагандинская (16,1‰), Атырауская (16,3‰), Павлодарская (16,3‰), Восточно-Казахстанская (16,7‰), Акмолинская (17,4‰), Костанайская (17,6‰) области и город Алматы (18,6‰).

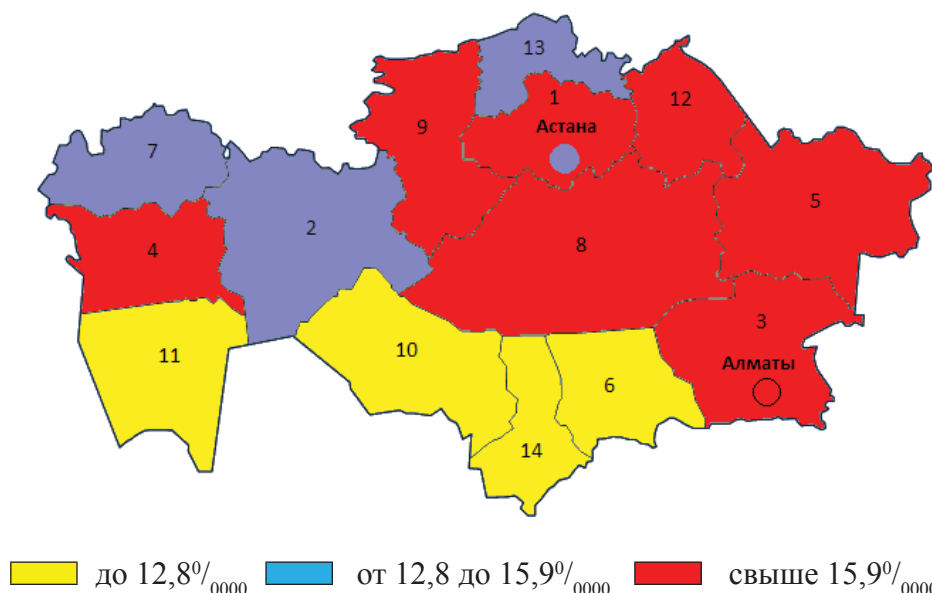


Рисунок 1. Картограмма заболеваемости раком шейки матки в Казахстане (1999-2008 гг.)

**Области:** 1. Акмолинская, 2. Актюбинская, 3. Алматинская, 4. Атырауская, 5. Восточно-Казахстанская, 6. Жамбылская, 7. Западно-Казахстанская, 8. Карагандинская, 9. Кустанайская, 10. Кызылординская, 11. Мангыстауская, 12. Павлодарская, 13. Северо-Казахстанская, 14. Южно-Казахстанская

**Выводы.** В результате составленной нозогеографической карты заболеваемости рака шейки матки с территориальной дифференциацией выделены регионы с низкими и высокими показателями. Полученные результаты позволят организаторам здравоохранения иметь четкую картину относительно частоты рака шейки матки, уровня заболеваемости, что дает возможность для принятия обоснованных организационно-методических мероприятий по раннему выявлению и профилактике рака шейки матки, а также принятию мер по снижению силы влияния факторов риска.

#### Rezumat

Mapa nosografică prezintă incidența teritorială a cancerului în Kazahstan. Rezultatele cercetării permit formarea unui tablou național asupra: incidenței, nivelului de îmbolnăvire, astfel îmbunătățind măsurile preventive pentru a reduce mortalitatea.

#### Summary

The nosographic map shows the high or low level of cervical cancer incidence within territorial differentiation. The received results allows health service managers to form distinctive picture of breast cancer incidence, level of sickness rate, therefore giving an opportunity to organize methodical activities for the prevention of cervical cancer and also organization of measures in order to decrease influence of risk factors.

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

*Н.И. Крутилина*<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии,  
*Р.М. Смолякова*<sup>2</sup>, д.б.н., заведующая отделом методов ядерной медицины и молекулярного анализа, *А.В. Мойсей*<sup>2</sup>, к.м.н., *Э.В. Макаревич*<sup>2</sup>, м.н.с., *О.С. Вишкова*<sup>2</sup>, м.н.с.

<sup>1</sup>Государственное учреждение образования *Белорусская медицинская академия последипломного образования* <sup>2</sup>Государственное учреждение *Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова*

**Введение.** Использование для лечения больных распространенным раком яичников наиболее эффективных режимов химиотерапии цисплатин/карбоплатин и таксотер в качестве первой линии те-

рапии приводит к полной или частичной ремиссии только в 73–78% случаев. Негативным фактором, влияющим на эффект химиотерапии, является феномен множественной лекарственной устойчивости распространенных форм рака яичников или химиорезистентность, в связи с чем поиск путей преодоления химиорезистентности является актуальной проблемой современной онкогинекологии.

Термином множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) обозначают резистентность клеток к ряду лекарственных препаратов, различающихся по химической структуре и механизму действия. S.P. Cole и соавт. в 1992 г. был открыт белок множественной лекарственной устойчивости MDR1 – (Multidrug resistance 1), который функционирует как аденозин-5-фосфатаза АТФ-зависимая помпа для цитотоксических препаратов. Белок транспортирует отрицательно заряженные ионы, конъюгированные с молекулой глутатиона. Р-гликопротеин (Р-gp) кодируется геном *MDR1*, локализованным на хромосоме 7 (7q21.1), ОММ \*171050, и экспрессируется, главным образом, в тех органах и тканях, которые подвергаются воздействию токсических или потенциально токсических для организма веществ и их продуктов: надпочечниках, кишечнике, печени, почках, мозге, языке, эндотелиальных клетках, клетках крови и т.д.

Цель данной работы – определить уровень экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) у больных распространенным раком яичников и оценить роль экспрессии данного гена в развитии химиоустойчивости опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужила опухолевая ткань 35 больных распространенным раком яичников III–IV стадии, получавших специальное лечение в онкогинекологическом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова» в период с 2006 г. по 2008 г.

Проанализированы истории болезни, протоколы операций, а также амбулаторные карты больных с гистологически верифицированным раком яичников. Общее состояние пациенток оценивалось по шкале Карновского 80–100% и 0–1 балла по шкале ECOG – ВОЗ. Все больные получали в качестве адъювантного лечения химиотерапию первой линии с включением препаратов платины и/или таксанов. До начала химиотерапии и последующих двух курсов проводилось контрольное обследование: гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, определение концентрации маркера СА-125. Для умерших больных имеются данные о дате и причине смерти. В настоящее время 15 пациенток находятся под наблюдением.

Прогрессирование заболевания послужило причиной смерти у 57,1% пациенток. Показатели выживаемости рассчитывались с использованием метода Каплан-Майера. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в 2-х группах использовался двухсторонний тест Уилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения 3-х и более групп использовался тест Крускала–Уоллиса.

Больные распространенным раком яичников были разделены на две группы: химиочувствительную и химиорезистентную (в зависимости от сроков прогрессирования заболевания). Химиочувствительную группу составили пациентки с рецидивом заболевания в срок более 6 месяцев от момента окончания специального лечения, химиорезистентную – в срок до 6 месяцев.

Образцы исследуемых опухолей были гомогенизированы в среде жидкого азота. Для выделения РНК из опухолевого гомогената применяли набор для выделения РНК (Ambion, USA). Уровень экспрессии гена MDR1 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, синтезировав предварительно кДНК на матрице опухолевой РНК методом обратной транскрипции. Для постановки ПЦР использовали олигонуклеотидные праймеры и зонды к гену MDR1, синтезированные фирмой-производителем Applied Biosystems (USA). кДНК получали с использованием набора для обратной транскрипции High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Ambion, USA). За базовое значение был принят уровень экспрессии гена MDR1 интактной (нормальной) ткани яичника. Уровни экспрессии гена в опухолевой ткани оценивали по отношению к базовому значению и выразив количественных значениях (более 1,0 отн. ед).

**Результаты.** Средний возраст пациенток составил  $57,2 \pm 10,1$  лет. Трехлетняя общая выживаемость наблюдаемых больных составила 50%. Медиана выживаемости была равна 22 месяцам (95% ДИ).

У 31 (88,5%) больной установлена IIIA–C стадия (pT3a-cN0M0-pT3cN1M0) заболевания, у 4 (11,5%) – IV (pT3a-cN0M1-pT3cN1M1) стадия. Отдаленные метастазы в печени выявлены у двух больных, опухолевый плеврит и метастаз в пупке – у двух больных.

Показатель общей трехлетней выживаемости больных химиочувствительной и химиорезистентной групп составил соответственно 86% и 32% ( $p_{\text{лог-ранк}} = 0,009$ ).

Первую группу больных (прогрессирование заболевания в срок менее 6 месяцев от момента окон-



чания специального лечения) составили 24 женщины с диагнозом рак яичников III-IV стадии. Вторую группу представили 11 больных распространенным раком яичников.

В зависимости от объема остаточной опухоли хирургические операции подразделялись на полные, оптимальные и субоптимальные. Субоптимальная циторедукция являлась наиболее часто выполняемой операцией у больных распространенным раком яичников (у 46,1% больных). Хирургическое вмешательство в полном объеме выполнялось у 42,8% больных, в оптимальном – у 11,1% пациенток. Остаточный объем опухоли не оказывал влияние на развитие химиорезистентности ( $p_{\text{Крускала-Уоллиса}}=0,09$ ).

Преобладающим морфологическим вариантом опухоли являлся серозный. Данный гистологический тип новообразования наблюдался у 92,3% больных распространенным раком яичников. Эндометриоидный вариант опухоли отмечался у 14,2% больных, недифференцированный – у 3,5% пациенток. Морфологический вариант опухоли также не оказывал влияние на развитие химиорезистентности ( $p_{\text{Крускала-Уоллиса}}=0,08$ ).

Асцитная форма заболевания выявлена у 80% пациенток.

Распределение показателя уровня экспрессии гена MDR1 в опухолевой ткани больных химиорезистентной и химиочувствительной групп не соответствовало закону нормального распределения и составило 1,18 и 0,18 (нижний квартиль – 0,19, верхний квартиль – 2,19; нижний квартиль – 0,08, верхний квартиль – 0,26) соответственно. Более высокий уровень экспрессии гена MDR1 отмечался в опухолевой ткани больных химиорезистентной группы по сравнению с химиочувствительной ( $p_{\text{Манн-Уитни}}=0,016$ ).

В проведенном исследовании выявлена зависимость между возрастом больных распространенным раком яичников и уровнем экспрессии гена MDR1: с увеличением возраста отмечается увеличение уровня экспрессии данного гена (коэффициент Спирмена 0,4;  $p=0,02$ ).

**Выводы.** Высокий уровень экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 (более 1) определяет прогрессирование заболевания в срок до 6 месяцев после окончания противоопухолевого лечения у 100,0% больных распространенным раком яичников.

#### Rezumat

Scopul acestei lucrări este de a estima rezistența chimică a cancerului ovarian prin estimarea valorilor MDR, utilizând metoda PCR.

#### Summary

The search of overcoming advanced ovarian cancer chemoresistance is the actual problem of modern oncogynaecology. The aim of this study is to estimate ovarian cancer chemoresistance by MDR levels using PCR method. The high level of MDR expression determined disease progression during 6 month after antitumor treatment in 100% patient with advanced ovarian cancer.

## PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII DUPĂ LARINGECTOMII ÎN CANCERUL LARINGIAN

*Gheorghe Țibîrnă*, dr. hab. în medicină; *Valentina Darîi*, dr. în medicină; *Andrei Doruc*, dr. în medicină; *Constantin Clim*, dr. în medicină; *Adrian Clipca*, dr. în medicină; *Cornel Cojocar*, dr. în medicină; *Andrei Țibîrnă*, dr. în medicină; *Alexandru Marandiuc*, dr. în medicină; *Anastasia Stanislav*, *Serghei Marina*, *Rodica Mândruța*, *Alexandru Postolache*, *I. Țurcan*  
IMSP Institutul Oncologic din R. Moldova

Cancerul de laringe se constituie ca o localizare particulară a cancerului căilor respiratorii superioare, care în țara noastră are tendință de creștere continuă a morbidității. Astfel, în R. Moldova, indicii morbidității prin cancer laringian în 1961 constituia 1,4%, în 1990 – 2,7%, în 2008 – 3,8% la 100000 de locuitori. Incidența mondială a cancerului laringian este variabilă, pe primul loc situându-se Spania, cu 8% la 100000 de locuitori, incidența fiind scăzută în țări precum Japonia – 2%, Irlanda – 2,2%, Costa-Rica – 2,3%.

În declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, majorarea poluării mediului, suprasolicitarea coardelor vocale, procese patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș.a.). Cel mai important este fumatul. În 98% din cazuri, pacienții sunt fumători abuzivi timp de 15–20 de ani. Riscul îmbolnăvirii îl constituie iradierea cronică a mucoasei. Simptomatologia cancerului laringian este variată și depinde de localizarea lui, gradul de invazie,

tipul de proliferare. În stadiul inițial, de regulă, cancerul laringian nu se manifestă prin careva simptome clinice pronunțate. În 65-70% din cazuri, diagnosticul a fost stabilit în stadiul III-IV. În 22,3% din cazuri, leziunea primară a fost asociată unei adenopatii satelite metastatice în ganglionii limfatici cervicali. În ordinea clasificării topografice a laringelui, regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 70-78%, regiunea glotică 18-19% și subglotică-3-4% cazuri. Statistica bibliografică mondială și a noastră au scos în evidență agresivitatea deosebită a cancerului regiunii vestibulare. El are proprietatea de a se extinde repede pe organele și țesuturile vecine, de a metastaza devreme în ganglionii limfatici cervicali, ceea ce se datorează caracterului lax al stratului submucos. Metoda de bază în tratamentul cancerului laringian local avansat, stadiul IIIa-IIIb, IVa este combinată, în care etapa chirurgicală ocupă locul principal și se efectuează în volum de laringectomie tipică și extinsă.

Scopul și sarcinile acestui studiu a fost elaborarea unui complex de măsuri profilactice și curative, spre micșorarea incidenței complicațiilor postoperatorii în operațiile efectuate la focarul primar: laringectomii tipice și extinse; și căile limfatice cervicale: evidare ganglionară cervicală, operația Cryle în cancerul laringian local avansat IIIa-IIIb-IVa.

Pentru atingerea acestui scop, ne-am propus următoarele obiective:

- A analiza și a perfecționa etapa chirurgicală de tratament în cancerul laringian local avansat: IIIa-IIIb-IVa;
- A aplica și a studia metoda mecanică de suturare a defectului faringelui și esofagului cervical după laringectomie;
- A analiza complicațiile postoperatorii de ordin general și local în laringectomiile tipice și extinse;
- A evidenția particularitățile și factorii de bază ce influențează apariția complicațiilor postoperatorii;
- A efectua analiza histologică fracționată în serii a materialului postoperator, pentru aprecierea câmpului tumoral, starea țesuturilor adiacente cu tumora, pentru aprecierea și argumentarea volumului intervenției chirurgicale efectuate.

#### **Rezumatul rezultatelor științifice**

Pe parcursul anilor 2006-2010 au fost tratați 112 bolnavi cu cancer laringian local avansat, st. IIIa-IIIb-IVa. În anul 2006 – 25 de bolnavi, în anul 2007 – 29 de bolnavi, în anul 2008 – 22 de bolnavi, în anul 2009 – 21 de bolnavi și în anul 2010 – 15 bolnavi. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este reprezentată în tabelul 1.

*Tabelul 1*

#### **Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere a tumorii**

<b>Gradul de extindere a tumorii</b>	<b>Cifre absolute</b>	<b>%</b>
St. III a	79	70,5
St. III b	25	22,3
St. IV a	8	7,2
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

Tipul de proliferare a tumorilor în laringe este ilustrat în tabelul 2.

*Tabelul 2*

#### **Tipul de proliferare a tumorilor**

<b>Tipul de proliferare</b>	<b>Cifre absolute</b>	<b>%</b>
Exofit	37	33,0
Endofit	30	26,7
Mixt	45	40,3
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

Cancerul laringian, în esență, este o tumoră epitelială. În lotul nostru de bolnavi a predominat cancerul pavimentos keratinizat (66,9%). Rezultatele sistematizate ale cercetarilor morfologice sunt prezentate în tabelul 3.

*Tabelul 3*

#### **Structura histologică a tumorilor**

<b>Tipul morfologic</b>	<b>Cifre absolute</b>	<b>%</b>
Cr pav. keratinizat	75	66,9
Cr pav. Nekeratinizat	37	33,1
<b>TOTAL</b>	<b>112</b>	<b>100</b>

Pronosticul cancerului laringian este determinat în mare măsură de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale, aprecierea tacticii de tratament și a volumului intervenției chirurgicale. În toate cazurile a fost efectuat tratament combinat: chirurgical + radioterapeutic, în diferită succesivitate. Radioterapia a fost efectuată la aparatul „ROCUS”, cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75cm pe două câmpuri opuse, cu dimensiunile 5x6cm, 6x6cm, 8x10cm și chiar 10x12cm, doză unică de 2Gy x5 ori în săptămână, doza sumară – 40Gy. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizare, avansarea procesului și particularitățile anatomice ale pacientului. La momentul actual, regimul fracționat de iradiere de 2Gy x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale neafectate. Radioterapia preoperatorie începea odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Radioterapia postoperatorie începea imediat după cicatrizarea plăgii. Câmpul de iradiere cuprindea loja postoperatorie, rădăcina limbii și zonele metastazării regionale în doze de 40 Gy. Intervalul dintre cele două etape ale tratamentului asociat a fost de două-patru săptămâni. Termenul de două săptămâni, interval între radioterapie și operație este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ două săptămâni. A fost demonstrat că în două-trei săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și se creează condiții favorabile pentru operație.

Variantele operațiilor efectuate sunt reprezentate în tabelul 4.

Tabelul 4

**Variantele operațiilor efectuate**

<b>Volumul intervenției chirurgicale</b>	<b>Cifre absolute</b>	<b>%</b>
Laringectomie tipică	79	70,5
Laringectomie extinsă superioară	12	10,7
Laringectomie extinsă inferioară	3	2,7
Laringectomie extinsă anterioară	6	5,3
Laringectomie extinsă posterioară	9	8,0
Laringectomie extinsă laterală	3	2,8
TOTAL	112	100

*Reieșind din particularitățile localizării leziunii tumorale în laringe, au fost efectuate laringectomii tipice și variante de laringectomie extinse (lărgite) în conformitate cu clasificarea propusă de A.I. Paces 1976, E.S. Ogoșova 1977, Gh. Țibîrnă 1982.*

Laringectomia tipică. Indicație pentru această operație a servit extinderea procesului tumoral afectând două și mai multe regiuni ale laringelui și a fost efectuată în 79 (70,5%) de cazuri.

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

Laringectomia extinsă superioară. Drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui, stadiul IIIa–IIIb, cu extindere în baza limbii, spațiul periglotic și a fost efectuată în 12 (10,7%) cazuri.

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicație pentru această variantă a servit extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiului preepiglotic, istmul glandei tiroide, țesuturile moi ale suprafeței anterioare a gâtului și a fost efectuată în 6 (5,3%) cazuri.

Varianta inferioară a laringectomiei extinse. Acest tip de laringectomie a fost efectuat în cancerul regiunii subglotice cu extindere în trahee – a fost efectuată la 3 (2,7%) pacienți.

Varianta laterală a laringectomiei extinse. Este indicată în cazurile, când procesul tumoral se extinde pe plicile faringoepiglotice și aritenoepiglotice, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform – 3 (2,7%) pacienți.

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 și a fost efectuată în 9 (8,0%) cazuri.

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local-avansat, un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă mai ales la cancerul regiunii vestibulare a laringelui ce are un potențial de metastazare local foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 6 cazuri și excizia celulară în teacă – 19 cazuri.

Operația Cryle – indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim crescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleidomastoidian, pereții tecii fasciale.

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, ganglionii modificați suspecți – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială.

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

A fost aplicată metoda mecanică de suturare a defectului postoperator la 58 de bolnavi cu ajutorul instalației de suturare mecanică ISF – 80 (instalație de suturare a defectului faringoesofagian). La 21 de bolnavi a fost efectuată suturarea manuală a defectului postoperator. La 33 de bolnavi care au suportat laringectomii extinse a fost efectuată faringostomă plană. 30 de bolnavi au urmat etapa de plastie a faringostomei plane cu lambou DP (delto-pectoral). În perioada postoperatorie au apărut complicații de ordin general și local. Cele mai frecvente complicații de ordin general au fost pneumoniile și traheobronșitele care sunt reprezentate în tabelul 5.

Tabelul 5

**Complicații postoperatorii de ordin general**

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Pneumonie	9	8,0
Insuficiență cardiovasculară	4	3,6
Traheobronșită	10	8,9
Insuficiență hepatorenală	--	--
Tulburări ale circulației	--	--
Sangvine cerebrale		

Cele mai des întâlnite complicații de ordin general au fost: pneumoniile și traheobronșitele în 8,0% - 8,9% cazuri.

Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Insuficiența suturilor aplicate pe peretele faringoesofagian după laringectomie, suturarea neermetică a defectului postoperator duce la pătrunderea în plagă a salivei și florei bacteriene din cavitatea bucală și căile respiratorii superioare ce provoacă supurarea plăgii postoperatorii, necroza eventuală a lambourilor cutanate, dihiscenta de suturi cu formarea ulterioară a fistulelor cutaneo-mucoase cu drenaj salivar. Complicațiile postoperatorii de ordin local în cazul aplicării suturii mecanice au fost la 11 (18,8%) bolnavi și sunt ilustrate în tabelul 6

Tabelul 6

**Complicații postoperatorii locale (în cazul aplicării suturii mecanice)**

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lambourilor cu dehiscența suturilor	6	10,3
Dehiscența suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	5	8,5
Dehiscența suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastie	0	0
TOTAL	11	18,8

În cazul aplicării suturii manuale a defectului postoperator după laringectomie, complicațiile postoperatorii locale au avut loc la 9 (42,9%) bolnavi și sunt reprezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

**Complicații postoperatorii locale (în cazul aplicării suturii manuale)**

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lambourilor cu dehiscența suturilor	3	14,3
Dehiscența suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	5	23,8
Dehiscența suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastie	1	4,8
TOTAL	9	42,9

Analiza incidenței complicațiilor postoperatorii de ordin local în cazul aplicării suturii mecanice și manuale ne-a permis să decidem că aplicarea suturii mecanice cu ajutorul instalației ISF – 80 este o metodă sigură de profilaxie și diminuare a complicațiilor postoperatorii de ordin local după laringectomie, ameliorând rezultatele regenerării plăgii postoperatorii cu 24,1%. Aceasta ne-a impus să elaborăm și să confecționăm un nou

aparatură de suturare mecanică a defectelor faringoesofagiene (ISF – 80) la bolnavii după laringectomie pe motiv de cancer al laringelui. În practica medicală este cunoscută metoda de suturare mecanică de tipul YKJI, УГ-70. Aparaturile sunt învechite, aplicarea acestor aparate nu înlătură complet problema sau nu permite reducerea ratei complicațiilor postoperatorii de ordin local. Analizând cauzele apariției complicațiilor postoperatorii de ordin local (dihiscentă de suturi, cu formarea ulterioară de fistule salivare), s-a constatat că în majoritatea cazurilor ele sunt condiționate de plasarea în linia suturii a vârfului epiglotei și mușchilor bazei limbii. Analizând particularitățile anatomice ale zonei faringolaringelui și bazându-ne pe practica chirurgicală acumulată de către colectivul departamentului Tumori ale capului și gâtului, în frunte cu academicianul Gheorghe Țîbîrnă, a fost elaborată instalația de sutură curbă a defectului faringoesofagian. În trecut s-au făcut mai multe încercări de a construi instalații de sutură curbă, însă s-au încheiat fără rezultat.



Figura 1. Instalație de suturare mecanică ISF-80



Figura 2. Instalație de suturare mecanică ISF-80 în formă dezasamblată



Metodele și mijloacele utilizate în realizarea proiectului au fost: simulările pe calculator ale funcționării instalației, proiectarea pe calculator a ansamblurilor și subansamblurilor instalației, prelucrarea prin metode de eroziune electrică a casetelor pentru agrafe, prelucrarea mecanică fină a dispozitivului de deplasare a agrafelor.

Parametrii tehnici ai instalației de suturare mecanică ISF-80 satisfac cerințele tehnice înaintate, corespund zonei anatomice cervicale. Implementarea și utilizarea practică a instalației ISF-80 furnizează siguranța suturilor efectuate în cadrul intervențiilor chirurgicale.

#### **Prioritățile suturii mecanice:**

- Se evită „deschiderea” cavității oro- și hipofaringelui, corespunzător evitându-se și contactul direct cu tumoarea (sporește randamentul aseptice și ablastice al intervenției chirurgicale);
- Suturarea defectului posoperator durează 2-3 minute;
- Defectul este închis unimomentan;
- Marginile mucoasei se suprapun simetric una peste alta;
- Distanța între suturi este simetrică;
- Mucoasa se traumează mult mai puțin comparativ cu suturarea manuală;
- Procesele de regenerare durează 10-12 zile.

Elementul de inovare a instalației de suturare mecanică unimomentală a defectelor faringoesofagiene ISF-80 constă în originalitatea lui absolută.

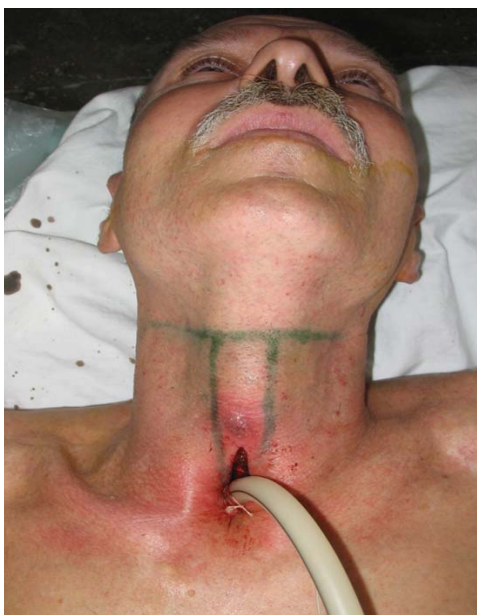
#### **Analiza statistică, în baza datelor obținute, ne permite să facem următoarele CONCLUZII:**

- Volumul intervenției chirurgicale este în dependență de extinderea leziunii tumorale;
- Agresivitatea tumorii este direct dependentă de forma de creștere a tumorii și gradul de osificare a cartilajului tiroidian;
- Cele mai frecvente complicații postoperatorii de ordin general sunt: traheobronșitele și pneumoniile, constituind 8,9 %, fiind influențate de starea generală a pacientului, prezența patologiilor concomitente, volumul intervenției chirurgicale;
- Cele mai frecvente complicații postoperatorii sunt de ordin local: dehiscentă de suturi și formarea ulterioară a fistulelor salivare, constituind 42,9%;
- Frecvența complicațiilor postoperatorii este mai mică în cazul aplicării suturii mecanice a defectului postoperator, constituind 18,8%.

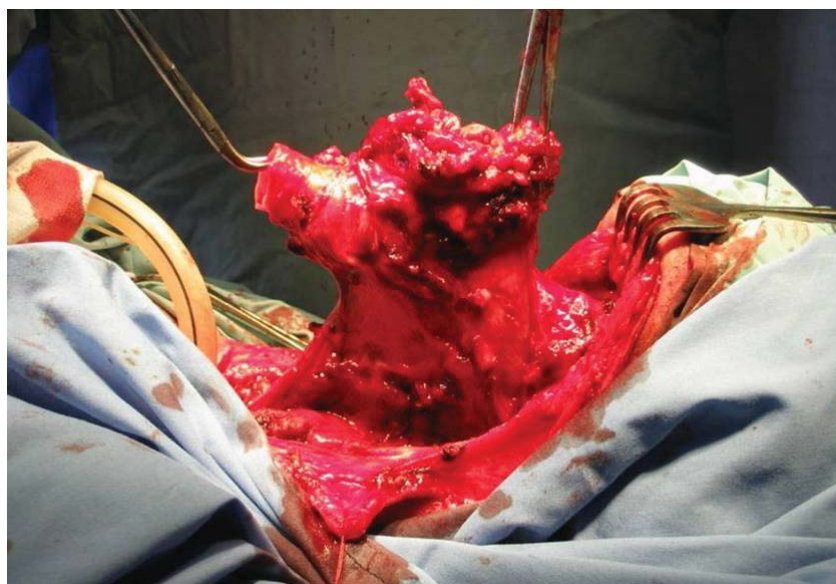
În urma studiului efectuat, a fost elaborat un algoritm de măsuri profilactice după laringectomie în cancerul laringian.

#### **Algoritmul măsurilor profilactice după laringectomie în cancerul laringian:**

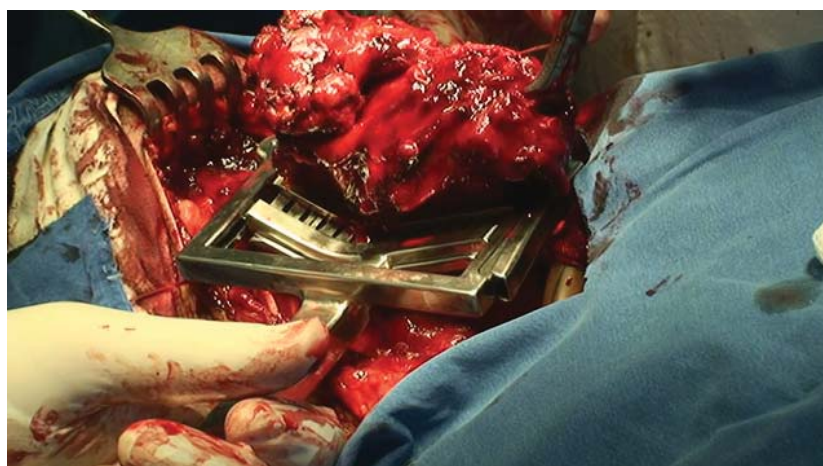
- Sanarea cavității bucale;
- Aprecierea florei bacteriene a cavității bucale și a căilor respiratorii superioare;
- Aprecierea sensibilității florei bacteriene la antibiotice;
- Aplicarea suturii mecanice în suturarea defectului postoperator al faringelui și esofagului cervical;
- Aplicarea fibrolaringoscopiei și bronhoscopiei de sanăție în perioada pre- și postoperatorie după laringectomie.



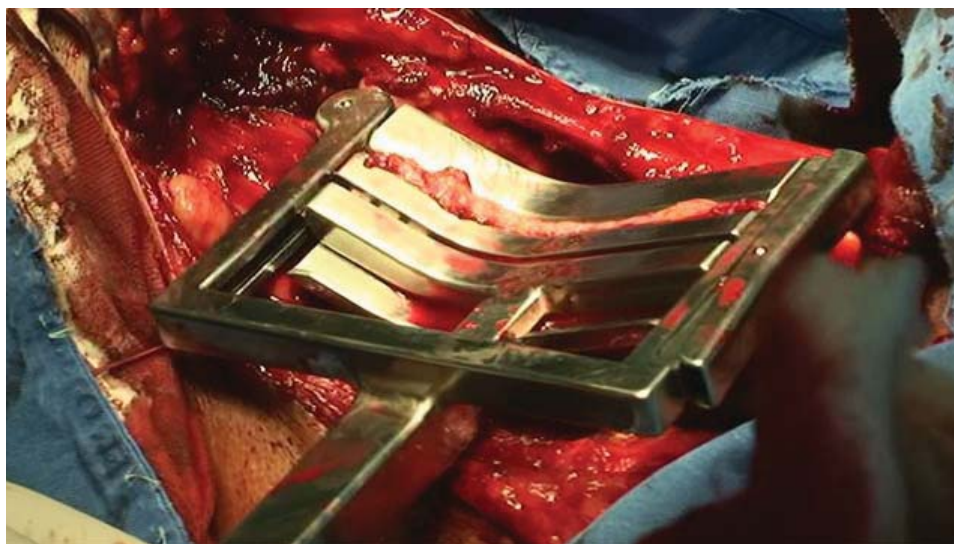
*Figura 3.* Pacient cu cancer laringian local avansat al regiunii vestibulare a laringelui, cu extinderea procesului și invazia cartilajului tiroidian, spațiul preepiglotic, țesuturilor moi și pielea suprafeței anterioare cervicale.  
Aspect clinic preoperator



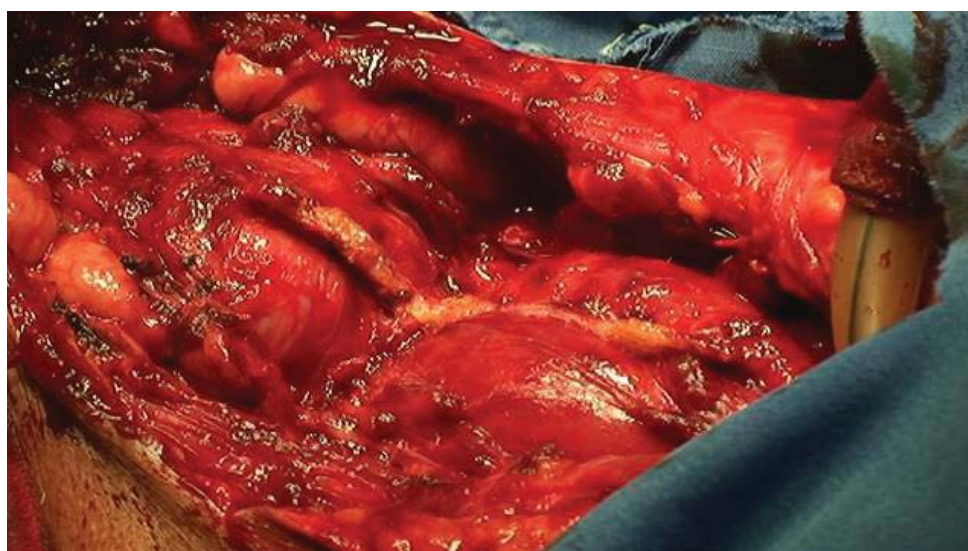
*Figura 4.* Caz clinic ilustrând separarea laringelui



*Figura 5.* Caz clinic ilustrând laringele separat și aplicarea instalației de suturare mecanică a defectului faringo-esofagian (ISF-80)



*Figura 7a*

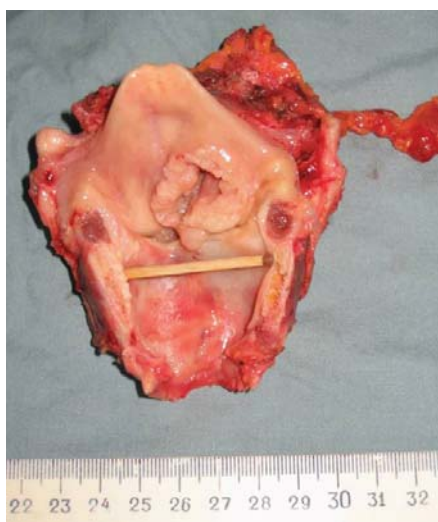


*Figura 7b. Laringele înlăturat și sutura mecanică aplicată cu ajutorul instalației ISF-80*



*Figura 8. Aspect clinic postoperator*





*Figura 9.* Macropreparat. Laringele înlăturat și ganglion limfatic cervical. Tumoare ce afectează regiunea vestibulară a laringelui cu extindere în cartilajul tiroidian

#### Referințe bibliografice

1. Țibîrnă Gh. Ghid clinic de oncologie, Chișinău: Universul, 2003, 828 p.
2. Галстеан А.М., Аракелян В.Р., Ованесбекова Т.Г. Значение двухсторонней профилактической шейной лимфаденэктомии при лечении рака гортани II-III стадии. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. - Минск, 2004.- Часть II.-с.10.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Москва, 1995.
4. Светицкий П.В. Хирургическая реабилитация функций гортани в лечении местно-распространенных процессов. Материалы VI Всерос. съезда онкологов – Ростов на Дону, 2005.-Т.1.- с.104-105.
5. Сметанин И.Г. К вопросу о бронхолегочных осложнениях у больных раком гортани; особенности предоперационной подготовки. Вестник оторинолар.-1998. - № 6.- с.34-36.
6. Огольцова Е.С. Опухоли верхних дыхательных путей, Москва 1997.
7. Babin E. Life after total laryngectomy /E. Babin // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol (Bord). -2001.-Vol.122.-No.5-P. 303-309.
8. Gonzalez Aguilar O. Total laryngectomy: pre- and intrasurgical variables of infection risk / O. Gonzalez Aguilar, N.A. Prado, A. Vanelli et al. // Int. Surg.-2001. Jan-Mar.-Vol.86.- No.1.- P. 42-48.
9. Mureșanu M. Chirurgia oncologică, Cluj –Napoca: Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, 2001.
10. Miron Lucian. Oncologie clinică, Bacău – Iași: Egal, 2001.
11. Brumund K.T., Garcia D. et al. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. a 25- year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005. Apr; 114 (4): 314-22.
12. Jovic R.M. The Pearson method of „near total” laryngectomy: a radical surgical procedure with preservation of laryngeal phonatory function / R.M. Jovic, H. Swoboda // Med. Pregl.- 2002. Nov-Dec.- Vol. 55.- No.11-12.- P.481-484.
13. Kociaturk S., Han U. et al. A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Apr;132 (4): 581-3.
14. Hishimoto N.I., Pinheiro A.N., Rogatto R.S., Carvalho N.A. Alcohol dehydrogenase 3 Genotipe as a Risk Factor Upper Aerodigestive Tract Cancer. Arh. Otoloryngol Head Neck Surg./ 130, Ian 2004: 78-81.
15. Ronchetti D., Neglia B.C., Cesana M.B., Cerboni N., Pruneri G., Pignataro L. Association Between p53 Gene Mutations and Tobacco Alcohol Exposure in laryngeal Squamous Cell Carcinoma. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg /130, 2004; 303 – 307.

#### Rezumat

În perioada anilor 2006-2010 au fost tratați 112 bolnavi cu cancer laringian local avansat; st. IIIa –IIIb, IVa. A fost efectuat tratament combinat: chirurgical+radioterapeutic, în diferită succesivitate. Complicațiile postoperatorii de ordin general au fost pneumoniile și traheobronșitele în 8-8,9% cazuri. Complicațiile postoperatorii de ordin local au fost: dehiscența de suturi, cu formarea ulterioară de fistule salivare faringoesofagiene în 42,9%, în cazul aplicării suturii manuale, și în 18,8%, în cazul aplicării suturii mecanice. Aplicarea suturii mecanice cu ajutorul instalației ISF-80 (instalație de suturare a defectului faringoesofagian) este o metodă sigură de micșorare a complicațiilor postoperatorii de ordin local.

#### Summary

Between 2006 and 2010, 112 patients with laryngeal cancer IIIA, IIIB and IVA stages were treated in our clinic. The treatment included surgery and radiotherapy in different combinations. General postoperative complications were pneumonia and tracheobronchitis in 8-8.9% of cases. Local postoperative complications were closure dehiscence with the ulterior formation of the pharyngeal salivary fistula in 42.9% of cases with manual suturing and in 18.8% of cases when the mechanical suture device ISF-80 was applied. The ISF-80 suture device is a secure suturing method and decreases the number of local postoperative complications.

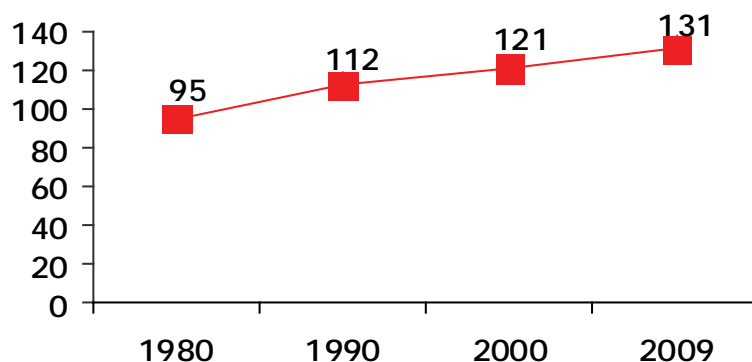
## PROBLEME DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CONTEMPORAN ÎN CANCERUL LARINGIAN

*Valentina Darii*, dr. în medicină  
IMSP Institutul Oncologic

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este unul dintre cel mai des întâlnite și constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL. Această maladie în ultimii ani este în centrul atenției oncologilor de specialitate, maladia având tendință de creștere continuă a morbidității. Astfel, în Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 2,8; în 2009 – 3,1 cazuri la 100000 populație (diagrama 1).

*Diagrama 1*

***Dinamica morbidității prin Cr laringian în R. Moldova (anii 1980, 1990, 2000, 2009)***



Așadar, anual se iau la evidență 130-140 de bolnavi primari. Paralel se constată și o creștere a mortalității. În studiul respectiv au fost incluși 1425 de bolnavi cu cancer laringian tratați în Institutul Oncologic din R. Moldova. Cancerul laringian este predominant la sexul masculin constituind 98%, și numai 2%, la cel feminin. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (85%) și extrem de rar sub 30 de ani. În declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, majorarea poluării mediului, suprasolicitarea coardelor vocale, procese patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș.a.). Cel mai important este fumatul. În 98% din cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15–20 de ani. Cancerile laringiene sunt esențial tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi, în 98% din cazuri au fost epiteliome spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74%) și cancer plat pavimentos nekeratinizat (24%). Tumorile maligne conjunctive au fost în 3% cazuri: adenocarcinomul -1%, sarcomul -1%, alte tumori ca melanomul, limfomul malign -1%. În 65-70% cazuri diagnosticul s-a stabilit în stadiul III–IV (tabelul 1). În 31% cazuri leziunea primară a fost asociată unei adenopatii satelite metastatice în ganglionii limfatici cervicali. În ordinea clasificării topografice a laringelui, regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 70-78%, regiunea glotică – 18-19% și subglotică –3-4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este repartizată în tabelul 1.

*Tabelul 1*

***Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene***

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

Statistica bibliografică mondială și a noastră au scos în evidență agresivitatea deosebită a cancerului regiunii vestibulare. El are proprietatea de a se extinde repede pe organele și țesuturile vecine, de a metastaza devreme în ganglionii limfatici cervicali, cea ce se datorează caracterului lax al stratului submucos în care este bine dezvoltat sistemul limfatic, fiind alcătuit dintr-o rețea profundă și superficială, cu un număr mare de glande mucoase. Analizând datele tabelului 1, numărul înalt de cazuri de cancer laringian al regiunii vestibulare depistat în stadii tardive face pronosticul foarte dezagregabil. Pentru a găsi și a evidenția cauzele depistării tardive a maladiei, a fost efectuată analiza fișelor medicale a 900 de bolnavi, ce s-au tratat între anii 1995 și 2003 în Institutul Oncologic din Moldova. La 630 de bolnavi diagnosticul a fost stabilit în stadiul III-IV, ce constituie 70%. Studiul detaliat al unui număr considerabil de cazuri avansate de cancer, ne-a permis să facem următoarele concluzii, că la baza lor stau dificultăți obiective ce țin de:

1. Adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical – 479 (79,8%);
2. Erori comise de medicii specialiști în policlinică, examinarea incompletă a bolnavilor – 121 (20,2%).

De aceea, problema cancerului laringian este dominată, pe de o parte, de frecvența crescândă, iar pe de altă parte, de necesitatea unui diagnostic precoce și a unei terapii eficiente. Știința modernă deține un arsenal mare de metode diagnostice, bazate pe ultimele realizări ale medicinei și tehnicii, cum ar fi stroboscopia electronică, microlaringoscopia, tomografia computerizată, fibrolaringoscopia. Aceasta însă nu diminuează rolul metodelor tradiționale și, în primul rând, al anamnezei, după care urmează palparea și inspecția vizuală. Deosebit de importantă este palparea pentru depistarea metastazelor regionale. O metodă simplă instrumentală, care nu cere mari cheltuieli, dar care permite, în majoritatea cazurilor, să se aprecieze starea laringelui și a regiunilor lui în parte, să se constate caracterul procesului, localizarea lui, gradul de invazie, este laringoscopia indirectă. Doar uneori apar dificultăți în efectuarea acestui examen laringoscopic: epiglot rigid, epiglot deformat, reflex laringian exagerat. În aceste cazuri, laringoscopia indirectă s-ar putea efectua aplicând anestezia locală. Pentru un examen mai amplu și un diagnostic mai precis se folosește metoda radiologică. Astăzi diagnosticul cancerului laringian este de neconceput fără radiografia laterală a laringelui, care evidențiază toate elementele lui structurale. Nu se proiectează ventriculele laringelui, plicile vestibulare, coardele vocale, din cauza suprapunerii lor și din cauza opacității cartilajului tiroidian osificat (după 40 de ani). În aceste cazuri, se recurge la analiza comparativă a radiogramelor și tomogramelor. Tomografia asigură examenul radiologic al laringelui în proiecție anterioară. Pentru o eficacitate mai mare a tomografiei se practică probe funcționale (expirare cu gura închisă, pronunțarea sunetelor vocale). O metodă modernă de ultimă oră este tomografia computerizată cu rezonanță magnetică. Un loc deosebit în diagnosticul cancerului laringian îl ocupă fibrolaringoscopia. Ea se aplică cu succes în clinica noastră din anul 1982. Metoda se folosește atât în plan diagnostic, pentru stabilirea extinderii leziunii tumorale, cât și în plan de diagnostic diferențial, cu tumori de alte origini. Fibrolaringoscopia se utilizează la colectarea materialului de biopsii, mai ales din regiunile greu accesibile sau în forme infiltrative de proliferare, în care deseori se recurgea la biopsii repetate. Astăzi biopsiile repetate s-au redus până la 1%. Etapa finală în examinarea completă a bolnavilor cu cancer laringian este confirmarea sau verificarea morfologică a diagnozei.

Pronosticul cancerului laringian este determinat în mare măsură de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate, stadiul I-II, s-a 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 55 de pacienți au fost cu cancer laringian stadiul I, unde durata vieții la 3- 5 ani constituie 98%, 233 de pacienți, cu cancer laringian, stadiul IIa, și 62 de pacienți – stadiul IIb. Durata vieții la 3-5 ani constituie 86- 93%. Metoda principală de tratament a formelor avansate (stadiul IIIa, IIIb, IVa) este radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal. Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați în secția Tumori cap și gât, cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc, cu înlăturarea procesului primar. Astfel bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidențiate. Pentru st. III a – VI grupe de evidență:

- I. Iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP;
- II. Laringectomie + iradierea logei focarului primar OFP + RFP;

- III. Hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP;
- IV. Hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP + OFP;
- V. Iradierea focarului primar și căilor limfatice cervicale cu țel 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 căilor limfatice cervicale cu scop profilactic OFP și CLC + RFP și CLC.

Pentru st. III b – II grupe de evidență:

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

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

S-a constatat că vârsta cea mai vulnerabilă pentru cancerul laringian este 50-59 de ani, preponderent bărbații, din tot lotul doar 2 bolnavi au fost femei (51 și 55 de ani în gr.III). La această vârstă pacienții suferă modificări fiziopatologice de vârstă sunt prezente diferite boli concomitente. Perioada de timp până la începerea tratamentului se folosea la maximum pentru investigații în ce privește starea fiziologică a bolnavului la moment, caracterul maladiilor concomitente, complicațiile maladiei canceroase. În toate grupele prevalează tipurile de proliferare exofit și mixt. Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul histologic fracționat în serie al ganglionilor extirpați în operațiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% din cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici variau între 0,3- 0,5 și 1,0 –1,5 cm. Incidența metastazelor este influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituie 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferită în raport cu tumoarea. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării ușurează concreșterea tumorii în cartilajul osificat (figura 1).

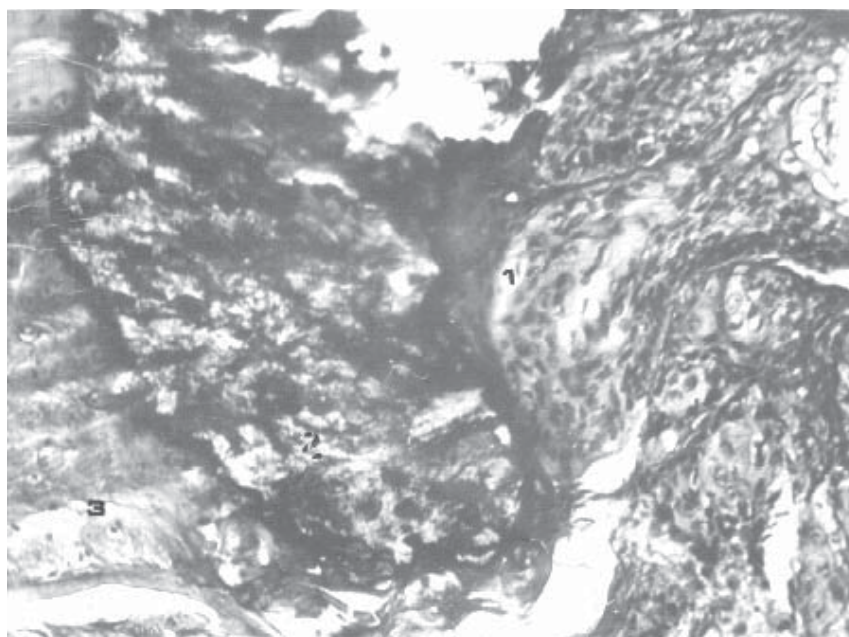


Figura 1. Concreșterea cancerului spino-celular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

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

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

Radioterapia preoperatorie începea odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică

a cancerului laringian. Aprecierea eficacității radioterapiei o facem la doza de 40 Gr. Efect total am considerat regresia tumorii, când ea nu putea fi depistată clinic în laringoscopie. Astfel de rezultate am obținut în 25 de cazuri, după care a urmat radioterapia, ca metodă de sine stătătoare, până la 60 Gr și bolnavii au fost excluși din lotul de observări. Efect parțial am considerat în caz de regresie a tumorii la 50% și ineficiența radioterapiei sau tumori radiorezistente la regresie sub 50%, creșterea tumorii sub 25%. Dacă tumorile s-au mărit în volum de 25% și mai mult, dacă au apărut metastaze, am constatat progresarea procesului tumoral. Rata de regresie s-a arătat a fi mai înaltă în formele exofite, comparativ cu cele endofite. Intervalul dintre cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Termenul de 2 săptămâni, interval între radioterapie și operație, este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și se creează condiții favorabile pentru operație. Un interval mai mare este inadmisibil, din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și riscului complicațiilor postoperatorii.

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

Pentru obținerea hipertermiei locale a fost folosit aparatul Volna-2, care generează câmp electromagnetic cu o frecvență de 915 MHz. Pentru hipertermia leziunii tumorale am folosit 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 a 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 în săptămână, înainte de radioterapie, intervalul de timp nu depășea o oră.

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

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

Toate operațiile au fost efectuate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondalul premedicației adecvate (A.F. Soltan 1985). În cele mai frecvente cazuri (60-69%) a fost efectuată laringectomia tipică. Din toate variantele de laringectomii extinse a fost utilizată mai frecvent varianta superioară (25%). Complicații introoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicații postoperatorii au fost de origine generală și locală. Cele mai des întâlnite complicații de ordin general au fost pneumonia și traheobronșita, cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (6-7,9%). 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 dihiscenta suturilor (13,5-15,8%); dihiscenta suturilor faringiene, cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10-11%); dihiscenta suturilor faringiene cu fistule care necesită plastie (6-7%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (Radioterapie; Hipertermie+ Radioterapie). Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament, am folosit nu numai datele clinice ci și rezultatele investigațiilor histologice. În acest scop au fost expuse examenului materialul postoperator raportat la 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 steoma tumorală și țesuturile adiacente,
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale,
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și încapsularea în el a celulelor tumorale,
- obliterarea vaselor sanguine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce ar inhiba alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (figura 2).

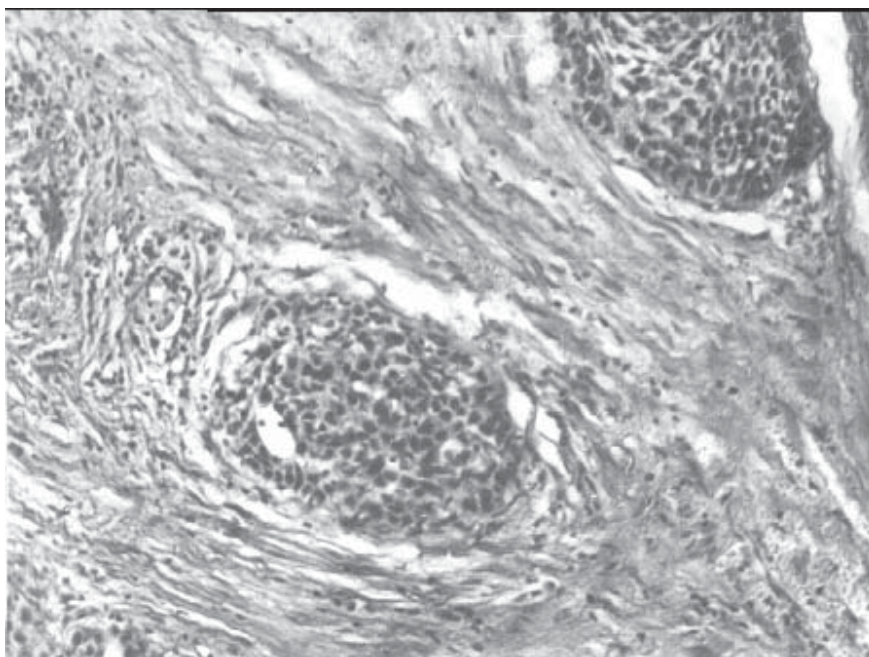


Figura 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gr (x 170)

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

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

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

În gr.IV (Hipertermie, Radioterapie+Laringectomie) – patomorfoză de gradul I – 31% cazuri și în 69% - patomorfoză de gradul II.

Criteriul de bază al eficacității tratamentului 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 socotește că pentru cancer laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ .

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

Tabelul 2

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

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

Analiza rezultatelor imediate și tardive, în funcție de varianta de tratament combinat a 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 căilor limfactice cervicale + evidare ganglionară cu țel profilactic și laringectomie. Așadar, datele obținute ne permit să facem următoarele concluzii:

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

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

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

#### Referințe bibliografice

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

#### Rezumat

Au fost tratați 1425 de bolnavi cu cancer laringian, stadiul I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, crioterapeutic, lazeroterapie și combinat, în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale și hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II, în 72 % cazuri. Duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, constituind 72,2% și 69%, respectiv. Evidarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

#### Summary

In the last 30 years 1425 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated. Combined methods of tumor therapy were performed. The treatment included radiotherapy, hyperthermia and surgery associated in different variants. The local electromagnetic hyperthermia of high frequency produced degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72%. It also reduced the incidence of recurrences and metastasis thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% and 5-years survival in 69%.

## ELABORAREA ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL AL ADENOMULUI ȘI CANCERULUI INCIPIENT AL GLANDEI TIROIDE

*Andrei Țibîrnă*, dr. în medicină, asist. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”  
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

**Actualitatea problemei.** În ultimul timp se observă o tendință de creștere a morbidității prin patologii nodulare și cancer al glandei tiroide. Aceasta se explică prin mai multe cauze, cele mai principale fiind: creșterea contingentului de persoane în vârstă, ameliorarea diagnosticului precoce și poluarea mediului ambiant. În mod deosebit menționăm creșterea fondului radioactiv în apă, aer, sol, în rezultatul activității umane. Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine, devenind o problemă serioasă în lumea întregă [17, 14, 10, 7].

Rata morbidității prin cancer tiroidian variază în lume de la 1,2‰ la 5,0‰ la femei și de la 0,6‰ la 1,6‰ la bărbați. O morbiditate foarte înaltă se înregistrează în Singapore, Israel, Canada, Suedia. Astfel, în SUA, morbiditatea prin cancer tiroidian constituie 3,7‰ la femei și 1,2‰ la bărbați, în Danemarca 3,7‰

și 2,5‰, respectiv. Cea mai înaltă morbiditate pe glob a fost înregistrată în Islanda și insulele Hawaii, unde indicele constituie 18,2‰ la femei și 6,3‰ la bărbați [2].

În Rusia morbiditatea în anul 1998 a constituit 5,3‰ la femei, și 1,24‰ la bărbați, în 2001, acest indice constituia deja 6,8‰ și, respectiv, 1,4‰. În toate țările, cancerul de tiroidă este mai frecvent la femei, raportul „femei/bărbați” fiind variabil: 2:1 în Spania [3]; 2,5:1 în SUA [6]; 3:1 în Marea Britanie [13]; în Italia 8:1 [9].

În Republica Moldova, în 1985, anul precedent accidentului Cernobâl, raportul „bărbați/femei” vizând cancerul tiroidian a constituit 3:1 [5], deci s-a deosebit mult de actualul raport 8:1.

S-au stabilit, în fond, cauzele și condițiile apariției cancerului tiroidian, dar evoluția de ultima oră a evenimentelor aduce noi incertitudini în această problemă. Astfel, dacă până nu demult morbiditatea prin patologii nodulare tiroidiene varia de la 1,2‰ - 5,8‰ la femei și 0,6‰ - 3,8‰ la bărbați, la ziua de azi, conform datelor statistice, indicele morbidității a atins cotele de 11,5‰ - 15,7‰ la femei, și de 5,2‰ - 6,3‰ la bărbați [15, 6, 1]. În R. Moldova acești indici au constituit recent 2,7‰ pentru bărbați și 6,7‰ pentru femei [1, 8].

Deși cancerul tiroidian prezintă, de regulă, o maladie tumorală vizibilă și accesibilă examinării, în marea majoritate a cazurilor diagnosticul este tardiv (st. I-II – 61,5%, st. III – 37,5%, st. IV – 1,2%). Dificultatea diagnosticului se explică prin faptul, că în cele mai multe cazuri, cancerul tiroidian se dezvoltă pe fondul patologiilor nodular-difuze tiroidiene, care au o evoluție lentă. Pentru a prinde momentul de malignizare a patologiilor benigne este necesară o monitorizare strictă a pacienților cu formațiuni nodulare și elaborarea unui algoritm de diagnostic.

Se observă existența unei corelații între cancerul tiroidian și gușa nodulară endemică. Astfel, în Kazahstan s-a constatat o morbiditate prin cancer tiroidian de 10-15 ori mai mare în ariile endemice [18], în România au fost înregistrate cancere tiroidiene în 75% de adenoame tiroidiene [12]. Alți autori [17] sunt de părere, că un cancer tiroidian nu se dezvoltă pe fondul adenomului tiroidian, ci inițial poartă caracter tumoral malign și se dezvoltă paralel cu un adenom tiroidian.

D.G. Zaridze și coautorii, în baza unor investigații clinice și microscopice, au demonstrat apariția cancerului tiroidian pe un fond pretumoral, cum ar fi adenomul tiroidian, procesele inflamatorii nespecifice (strumite) [16].

Însă, A.I. Paces și colaboratorii sunt de părerea că un cancer tiroidian nu se dezvoltă ulterior dintr-un adenom tiroidian, ci inițial poartă caracteristici de cancer [17]. Cancerul tiroidian papilar are o evoluție lentă de 5-10 ani, de aceea nodulul existent, probabil, conține celule canceroase de la începutul evoluției sale. În unele cazuri, în glanda tiroidă pot să decurgă paralel și concomitent atât procese canceroase, cât și adenomatoase.

Această divergență de opinii în ce privește fundalul pentru dezvoltarea cancerului tiroidian ne-a determinat să inițiem un studiu clinico-morfologic și epidemiologic pentru a stabili, dacă adenomul tiroidian poate fi considerat ca stare precursoră cancerului.

Referitor la tratamentul patologiilor nodulare tiroidiene, inclusiv al cancerului tiroidian, este unanim recunoscut rolul tratamentului chirurgical. Sunt contradictorii doar opiniile în ce privește volumul intervențiilor chirurgicale. O parte de cercetători se exprimă pentru tactici organomenajante, bazate pe numărul relativ mic de recidive locale și incidența relativ joasă a metastazării regionale. Alții pledează pentru operații radicale, cum ar fi tiroidectomia, motivând prin frecvența multifocalității cancerului tiroidian primar cu agresivitate locală accentuată [15]. Reieșind din aceasta, sunt necesare noi abordări în tratamentul chirurgical al cancerului de tiroidă.

**Caracteristica generală a observărilor clinice încadrate în studiu.** Studiul a fost efectuat în baza laboratorului științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” al Institutului Oncologic din R. Moldova, în perioada anilor 1995-2008. Pe parcursul acestor ani, în Cancer-Registrul Național au fost puși la evidență 2411 pacienți primari, cu diagnosticul de cancer tiroidian, verificat morfologic. Paralel au fost efectuate cercetări asupra 2543 de pacienți cu patologii nodulare benigne ale glandei.

În lotul de studiu au fost incluși 534 de pacienți cu diagnosticul de cancer tiroidian tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1995-2008, dintre care 362 (67,8%) de cazuri de carcinom folicular pe fond de adenom și 110 (20,6%) cazuri de carcinoame foliculare pe fond de strumă Hashimoto.

Lotul de studiu a fost constituit din 500 de femei și 34 de bărbați, vârsta medie la femei a fost de 38,3±13 ani, la bărbați – 43,3±10,9 ani. Paralel a fost supus studiului un grup selectiv de pacienți (202 femei și 4 bărbați) cu adenom tiroidian.

În rezultatul cercetărilor s-a constatat, că rata morbidității prin patologii nodulare benigne a crescut de la 2,5% în 1995 până la 9,1% în 2006 și 13,6% – în 2008. Incidența cancerului tiroidian pe fond de adenom și struma Hashimoto a crescut de la 1,8%, în 1995, la 9,3%, în 2006, și 25,7%, în 2008. Cercetările au scos în evidență o prevalență semnificativă a morbidității prin cancer tiroidian la femei, care în lotul nostru de studiu au constituit 93,6% (500), pe când la bărbați rata îmbolnăvirilor prin cancer a constituit doar 6,4% (34), raportul fiind de 14:1.

În scopul examinării optimale a particularităților clinico-morfologice ale patologiilor nodulare tiroidiene, lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri clinice:



I grup – 85 (15,9%) de pacienți cu patologii nodulare tiroidiene cu evoluție lentă (5-10 ani), tratament conservativ fără efect;

II grup – 196 (36,7%) de pacienți cu patologii nodular-difuze cu accelerarea creșterii tumorii în ultima perioadă;

III grup – 253 (47,3%) de pacienți cu formațiuni nodular-difuze cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția tuberozității și durtității.

În lotul de studiu (534 de pacienți) s-au înregistrat următoarele forme morfologice de cancer tiroidian: carcinom folicular pe fond de adenom – 362 (67,8%) de cazuri; carcinom folicular pe fond de struma Hashimoto – 110 (20,6%) cazuri; carcinom papilar pe fond de adenom – 49 (9,1%) cazuri; carcinom papilar pe fond de strumă Hashimoto – 13 (2,4%) cazuri.

În studiul imunohistochimic au fost utilizați anticorpii monoclonali la peroxidaza tiroidiană (clona MoAb47, Daco); CD34 (Clona QBEnd10, Daco), citokeratina (clona MNF116, Daco); vimentina (clona V9, NeoMarkers, CA, USA), de asemenea, anticorpii policlonali la tireoglobulină și cromogranină A (Daco). Prin metoda electronomicroscopică au fost cercetate 15 formațiuni nodulare tiroidiene: 3 adenoame și 12 carcinoame.

Divizarea clinică în grupuri a pacienților cu cancer pe fond de adenom a corespuns stadiilor pT1, pT2 și pT3 a tumorii primare (conform ediției a V-a a clasificării TNM a UICC, 1997). Astfel, 368 (68,9%) de pacienți au fost diagnosticați la stadiul pT1, 121 (22,6%) – la st. pT2 și 47 (8,8%) pacienți – la st. pT3 de cancer tiroidian.

La femei s-a observat o prevalență semnificativă a carcinomului folicular, raportul carcinom folicular – carcinom papilar constituind 451:49, la bărbați, raportul respectiv a fost de 21:13.

**Tratamentul chirurgical aplicat.** Toți cei 534 de bolnavi din lotul de studiu au fost supuși tratamentului chirurgical. Volumul intervenției a fost dictat de localizarea tumorii primare și de gradul de răspândire a acesteia în glanda tiroidă.

Tabelul 1

**Tipurile de intervenții chirurgicale aplicate bolnavilor din lotul de studiu**

Volumul intervențiilor	Intervenții primare		Intervenții repetate		Total
	Nr abs.	%	Nr abs.	%	
Rezecția glandei tiroide (lobul afectat)	102	19,1	-		102
Rezecția glandei tiroide (lob+istm)	264	49,4	-		264
Rezecția subtotală a glandei tiroide	91	17,4	1		92
Rezecția maximal subtotală	60	11,2	1		61
Tiroidectomie	17	3,2	1		18
<b>Total</b>	534		3		537

Cea mai frecvent utilizată s-a dovedit a fi rezecția lobului și a istmului (264 – 49,4%), iar cea mai rar utilizată a fost tiroidectomia (17 – 3,2%) (tabelul 1).

Deși cu câțiva ani în urmă tiroidectomia se aplica pe larg, am dat prioritate operațiilor organomenajante, care permit păstrarea funcției organului.

Durata medie a spitalizării a pacienților cu astfel de operații a fost de 8,5 zile/pat.

**Examenul clinic al pacienților cu formațiuni nodular-difuze ale glandei tiroide.** Având în vedere că glanda tiroidă este un organ accesibil, examenul clinic a avut o importanță majoră în diagnosticul patologiilor tiroidiene. Odată cu examinarea glandei, s-a determinat starea ganglionilor limfatici regionali. Prin palparea s-au apreciat dimensiunile glandei tiroide, durtatea ei, relieful și mobilitatea în timpul actului de deglutiție.

**ELABORAREA ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC AL ADENOMULUI ȘI CANCERULUI GLANDEI TIROIDE**

**Manifestările clinice ale adenomului și cancerului tiroidian**

Lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri clinice:

I – 85 (15,9%) de pacienți cu formațiuni nodulare tiroidiene cu evoluție lentă (5–10 ani), cu tratament conservativ fără efect;

II – 196 (36,7%) de pacienți cu formațiuni tiroidiene nodular-difuze, cu accelerarea creșterii tumorii în ultima perioadă;

III – 253 (47,3%) de pacienți cu formațiuni tiroidiene nodular-difuze, cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția indurației și tuberozității tumorii.

530 de pacienți din lotul de studiu au fost internați în clinica Institutului Oncologic din R. Moldova în

baza acuzelor, ce țin de patologia nodulară, și doar 4 pacienți au fost trimiși pentru consult după un examen ultrasonografic profilactic.

Cercetările au arătat că pacienții din grupul I au prezentat mai mult acuze de iritabilitate (44,7%), tulburări de somn (38,8%), scăderea capacității de muncă (44,7%).

Pacienții din grupul II au prezentat mai frecvent acuze de tahicardie (31,6%), iritabilitate accentuată (29,5%), astenie progresantă (24,4%) și tulburări de somn (23,9%).

În grupul III din simptome generale cele mai frecvente au fost: scăderea capacității de muncă (30,7%) și cardialgii (22,2%).

Din simptome locale cea mai răspândită a fost prezența formațiunii nodulare (100%), apoi senzația de discomfort și presiune în regiunea glandei (10,6% în I grup; 26% – în grupul II și 49,1% – în grupul III). Alt simptom grav și semnificativ ca disfonia s-a întâlnit în 55,9% cazuri în grupul III. În mod aparte menționăm, că simptomele locale grave vorbesc despre o posibilă malignizare a formațiunii nodulare difuze existente și la apariția lor pacienții trebuie examinați minuțios în instituția oncologică specializată.

Dintre metodele clinice de diagnostic menționăm palparea glandei tiroide, care ne dă informații despre consistența și relieful glandei tiroide. Apariția durtății și tuberozității formațiunii tiroidiene trebuie să ne atenționeze în privința malignizării. Astfel, conform datelor noastre, în I grup nu a fost înregistrat nici un caz de apariție a durtății și tuberozității, pe când în grupul III aceste simptome s-au înregistrat în 233 (92%) de cazuri. În lotul nostru de studiu cel mai frecvent a fost afectat lobul drept în grupurile I și II, iar în grupul III au fost afectați mai frecvent ambii lobi (210 (83%) de pacienți).

**Rolul ultrasonografiei în diagnosticul formațiunilor nodulare ale glandei tiroide.** Din lotul nostru de studiu noi am examinat prin metoda ultrasonografică 348 (65,1%) de pacienți, dintre care 43 (50,6%) în I grup, 121 (61,7%), din grupul II și 184 (72,7%), din grupul III.

Un mare avantaj al metodei ultrasonografice este faptul, că, pe lângă posibilitatea de a determina existența unei formațiuni nodulare, a dimensiunilor ei, se mai poate diagnostica și malignizarea acesteia după câteva semne caracteristice (figurile 1–6).

Tabelul 2

**Semnele ecografice analizate în cadrul examinării bolnavilor cu patologii nodulare ale glandei tiroide**

Semnul ecografic	Prezența nodulului		Contur neregulat al nodulului		Densitatea diferită de țesutul adiacent		Prezența zonei de ecogenitate diferită		Forma asimetrică a GT		Deformarea capsulei GT		Prezența calcinatelor	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%
Grupul I	43	100,0	3	6,9	31	72,0	25	58,1	7	16,2	1	4,3	-	-
Grupul II	121	100,0	65	53,7	119	98,3	93	76,8	35	28,9	19	15,7	3	2,4
Grupul III	184	100,0	172	93,4	180	97,8	179	97,3	163	88,6	89	48,3	57	30,9

În baza studiului noi am elaborat criteriile specifice ecografice pentru depistarea formațiunilor nodulare tiroidiene la început de malignizare. Dintre aceste cele mai semnificative sunt: conturul iregulat al nodulului, deformarea capsulei nodulului și prezența calcinatelor (tabelul 2).



Figura 1. Pacient din grupul I – Imagine USG a unei formațiuni nodulare ovoide, bine delimitate, de 14,3 x 10,0 mm, cu densitate diferită de țesutul tiroidian



Figura 2. Materialul postoperator – lobul drept al glandei tiroide în secțiune, cu prezența nodulului tumoral de 1,5 x 1,2 cm, culoare albicioasă, delimitată de țesutul tiroidian adiacent



Figura 3. Pacient din grupul II – Imagine USG a formațiunii tumorose masive, bine delimitate, de 4,6 x 3,5 cm, cu deformarea capsulei GT, densitate diferită, forma asimetrică a glandei tiroide

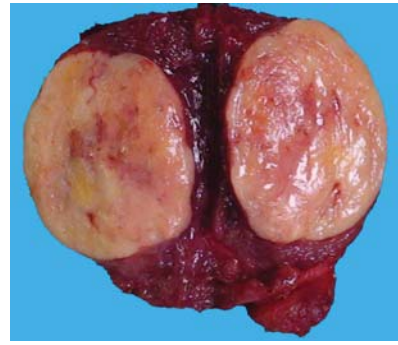


Figura 4. Materialul postoperator – lobul drept și istmul glandei tiroide în secțiune cu prezența tumorii de 4,5 x 3,6 cm, culoare alb-roz, delimitată de țesutul tiroidian adiacent



Figura 5. Pacient din grupul III – Imagine USG a unei formațiuni tumorose masive de 33 x 27 mm, cu contur neregulat, deformarea și invazia capsulei GT, prezența zonei de ecogenitate diferită pe perimetru, forma asimetrică a glandei tiroide



Figura 6. Materialul postoperator – tumor de 3,7 x 3,5 cm, culoare alb-surie, afectează practic tot lobul și istmul glandei tiroide, forma și suprafața neregulate, cu prezența de calcinate, infiltrarea capsulei tiroidei

Așadar, dacă în grupul I contur iregulat a fost depistat doar în 3 (6,9%) cazuri, în grupul II – în 65 (53,7%) de cazuri, apoi în grupul III – în 172 (93,4%) de cazuri, deformarea capsulei s-a întâlnit în 1 (4,3%) caz în grupul I, 19 (15,3%) cazuri, în grupul II, și în 89 (48,3%) de cazuri, în grupul III. Calcinatele au fost prezente în grupul II în 3 (2,4%) cazuri, în grupul III, în 57 (30,9%) de cazuri, pe când în I grup calcinatele nu s-au depistat în nici un caz.

**Rolul scintigrafiei în diagnosticul patologiilor nodulare ale GT.** Metoda scintigrafiei, bazată pe capacitatea glandei tiroide de a absorbi radioizotopii de  $I^{131}$ ,  $P^{32}$  și  $Tc^{99m}$ , se folosește destul de larg în diagnosticul patologiilor glandei tiroide. Principiul constă în diferența de absorbție, când țesutul afectat absoarbe radioizotopii mai puțin sau deloc, astfel înregistrându-se zone „rece” și „calde”.

Metoda nu este absolut specifică pentru tumori maligne, pentru că același tip de absorbție se poate întâlni și în tumori tiroidiene benigne. În rezultatul cercetării s-a constatat că nodulii „rece” mai frecvent manifestă semne de malignizare (figura 7).

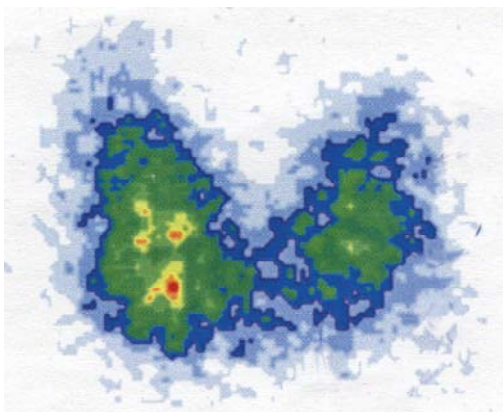


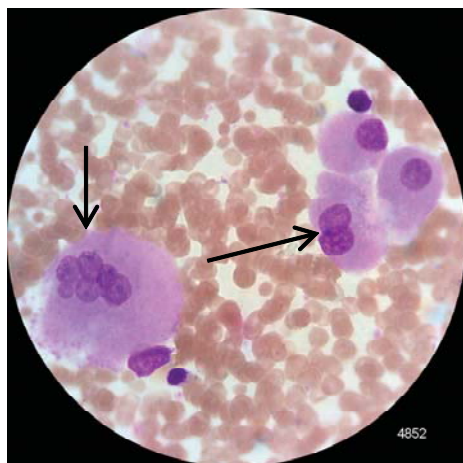
Figura 7. Scintigrafia–12.08.2009. Imaginea glandei tiroide contrastează clar, forma obișnuită, aranjată tipic, de dimensiuni normale, cu asimetrie pe stânga. Acumularea preparatului radiofarmaceutic redusă în ambii lobi, mai accentuat în lobul stâng, cu multiple zone de hipofixare–zone „rece”, repartizare neomogenă

### Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul formațiunilor nodular difuze ale glandei tiroide.

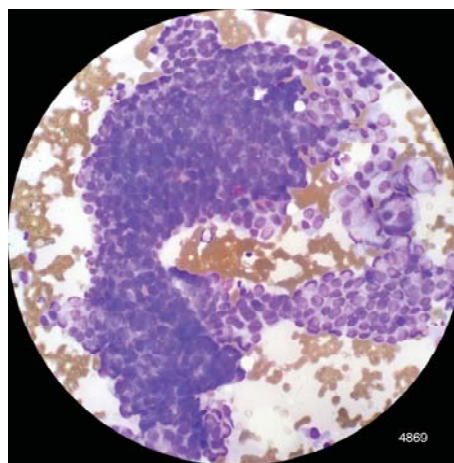
În patologiile glandei tiroide tomografia computerizată nu și-a găsit o aplicare largă. În studiul nostru, noi am recurs la această metodă de investigație numai în 27 de cazuri, când am avut nevoie de o informație mai amplă și mai exactă în ce privește integritatea capsulei nodulului tumoral.

Din 253 de pacienți ai grupului III, 89 au fost depistați ultrasonografic cu deformarea capsulei nodulare, iar 27 dintre acești 89 de pacienți au fost supuși tomografiei computerizate. În toate 27 de cazuri s-au depistat semne de malignizare ca penetrarea capsulei, iar în 18 dintre acestea, 27 de cazuri au fost găsite calcinate.

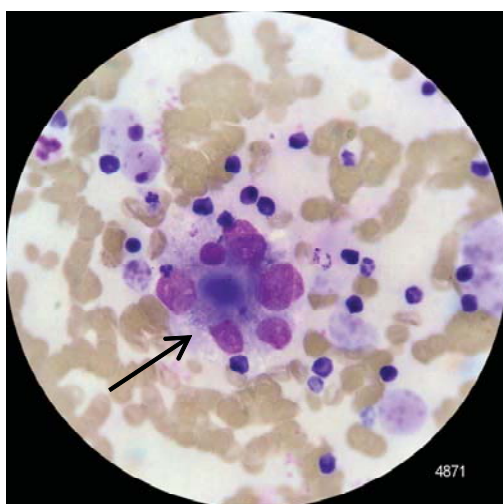
**Examenul citologic și rolul lui în diagnosticul formațiunilor nodulare ale glandei tiroide.** Noi am utilizat metoda citologică prin biopsie punctată cu ac subțire sub control ultrasonografic la 243 de pacienți din grupul I, 75 – din grupul II și 153 de pacienți din grupul III. Rata de confirmare preoperatorie a diagnosticului citologic (figurile 8–10) de cancer a constituit de la 45,7% până la 78,6%, în funcție de dimensiunile și forma morfologică a tumorii.



*Figura 8.* Citogramă (amplificarea x100). Adenom din celule Hurtle. Celule gigante monotipe cu citoplasmă oxifilă excesivă, ce conține o granulare fină azurie. Cromatina nucleelor microgranulară. În nucleee câte 1-2 nucleoli centripeți. Coraportul nucleu/citoplasmă relativ diminuat. Celule binucleare și polinucleare (→)



*Figura 9.* Citograma reprezintă un carcinom papilar (amplificarea x 40). Se apreciază o structură masivă papiliformă din celule tumorale cu aglomerare de nucleee, cu contur de aranjament. Nucleee caracteristice anizochrome cu romatină în formă de „lentile de ceasornic”

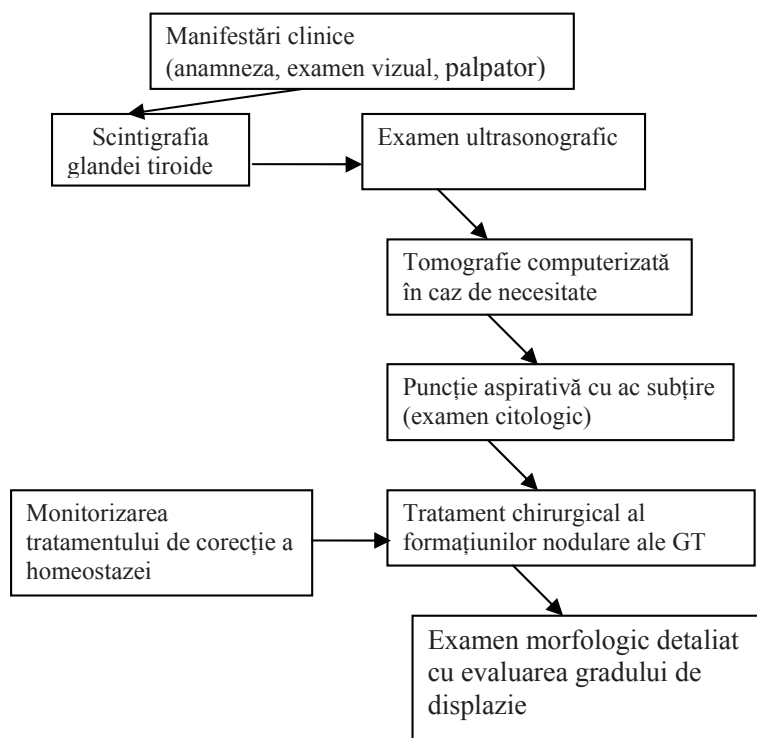


*Figura 10.* Citogramă (amplificare x 100). Carcinom folicular. Microfollicul atipic cu coloid albastru-dens în lumen (→). Celule monomorfe medii de formă sferică. Nucleeele cu contur șters, cu cromatina de structură neuniformă macrogranulară, conținând nucleoli polimorfi. Conturul citoplasmei neclar. Multipli limfociți în câmpul de vedere (→)

În clinica noastră a fost elaborat un algoritm de examinare complexă (figura 11) a pacienților cu patologii nodular-difuze ale glandei tiroide, care asigură un diagnostic diferențial exact, permite depistarea precoce a malignizării patologiilor benigne.

În baza rezultatelor cercetărilor efectuate în lotul de studiu constituit din 534 de pacienți cu patologii nodular-difuze tiroidiene, noi am constatat că cele mai informative și sensibile metode de diagnostic sunt: examenul clinic (anamneza, palparea), examenul ecografic și examenul citologic al punctatului obținut prin biopsie aspirativă ecoghidată. Cel mai înalt grad de veridicitate diagnostică o are examenul morfologic, care se efectuează după intervențiile chirurgicale organomenajante în volum adecvat pentru fiecare grup.

Aplicarea algoritmului propus de noi permite majorarea ratei diagnosticului preoperator de la 20,7% la 67,5%, pentru că fiecare metodă aparte își are limitele ei de veridicitate (schema 1).



Schema 1

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU PATOLOGII NODULARE ȘI CARCINOM TIROIDIAN

**Intervențiile chirurgicale aplicate în tratamentul pacienților din lotul de studiu.** Toți pacienții din lotul nostru de studiu (534) au fost supuși intervențiilor chirurgicale în laboratorul științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” a Institutului Oncologic, conform indicațiilor.

La ora actuală, în tratamentul chirurgical al cancerului incipient pe fond de adenom și strumă Hashimoto se utilizează 5 tipuri de operații: rezecția lobului afectat, rezecția lobului afectat și a istmului, rezecția subtotală, rezecția maximal subtotală și tiroidectomia.

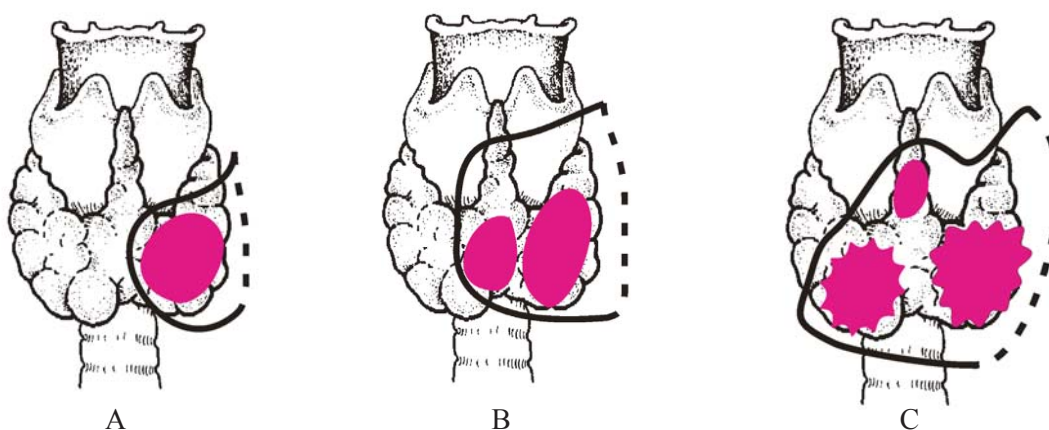


Figura 12. Reprezentarea schematică a tipurilor de intervenție chirurgicală preferate în tratamentul chirurgical al bolnavilor din lotul de studiu. A. – rezecția lobului glandei tiroide cu (sau fără) rezecția istmului. B. – rezecția subtotală a glandei tiroide. C. – rezecția maximal subtotală a glandei tiroide

Noi am ales o tactică mai conservativă și am recurs la operații organomenajante, cu păstrarea maximal posibilă a țesutului tiroidian sănătos, a glandelor paratiroidiene și a n. recurent (figura 12).

Aceste intervenții chirurgicale organomenajante au fost elaborate strict individual pentru fiecare grup clinic aparte (tabelul 3).

În studiul nostru volumul rezecției de glandă nu a fost dictat de forma morfologică a tumorii, a prezenței sau lipsei metastazelor, ci doar de gradul de răspândire locală a tumorii.

Astfel, au fost efectuate în total 534 de operații, dintre care 102 operații de rezecție a lobului afectat; 245 – rezecție subtotală a lobului afectat și a istmului; 85 de rezecții subtotale a glandei tiroide; 60 – rezecție maximal subtotală și 17 tiroidectomii. Operațiile radicale de tiroidectomie au fost efectuate în cazurile de recidive și de afectare totală a glandei tiroide de către cancer.

Tabelul 3

**Tipurile intervențiilor chirurgicale aplicate în tratamentul pacienților din lotul de studiu**

Nr. d/o	Volumul intervențiilor	Grupul I		Grupul II		Grupul III		Total
		Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	
1	Rezecția lobului afectat	85	100	17	8,7	-	-	102
2	Rezecția lobului și istmului	-	-	179	91,3	91	35,9	270
3	Rezecția subtotală	-	-	-	-	85	33,6	85
4	Rezecția maximal subtotală	-	-	-	-	60	23,7	60
5	Tiroidectomie	-	-	-	-	17	6,8	17
Total		85		196		253		534

În toate tipurile de operații noi am respectat tactica de vizualizare și păstrare a glandelor paratiroidiene și a nn. recurenți.

În clinica noastră a fost perfecționat accesul minimal traumatizant către glanda tiroidă prin disecția longitudinală a fasciei cervicale proprii și a mușchiului sternohioidian cu mobilizarea lor laterală (fără rezecție transversală), cu respectarea consecutivității etapelor disecției limfactice cervico-laterale pe varianta tiroidiană [14].

Deși operațiile au fost, în majoritate organomenajante (517), ele s-au efectuat strict conform principiilor oncologice de bază: radicalitate și ablative.

**Descrierea operației „rezecția glandei tiroide”.** Operația se face cu anestezie generală. Incizia cutanată de 5-7 cm de tip Kocher cu modificare, elaborată în clinica noastră: se secționează fascia cervicală superioară până la linia albă, vizualizându-se istmul tiroidian. Instrumental se depărtează mușchii sterno-hioidian și sterno-tiroidian, sub care se vizualizează polul superior al lobului afectat. Lobul afectat se trage medial, astfel vizualizându-se nervul recurent pe tot parcursul lui. Apoi se mobilizează și se rezectează polul inferior al lobului afectat. Plaga se suturează ermetic în straturi și se drenează cu dren pasiv.

În grupul II (196 de pacienți) cu accelerarea creșterii formațiunii nodulare în ultima perioadă au fost supuși operației organomenajante – rezecția glandei tiroide (rezecția lobului afectat și a istmului tiroidian). Etapele operației sunt identice cu ale celei descrise anterior până la rezecția lobului afectat cu istmul. În 25 de cazuri, când procesul tumoral a fost răspândit până în imediata apropiere de glandele paratiroidiene fără a le afecta, noi am efectuat implantarea acestor glande pe picioruș vascular în mușchiul sternocleidomastoidian (figurile 13 și 14), astfel păstrându-se funcția lor.

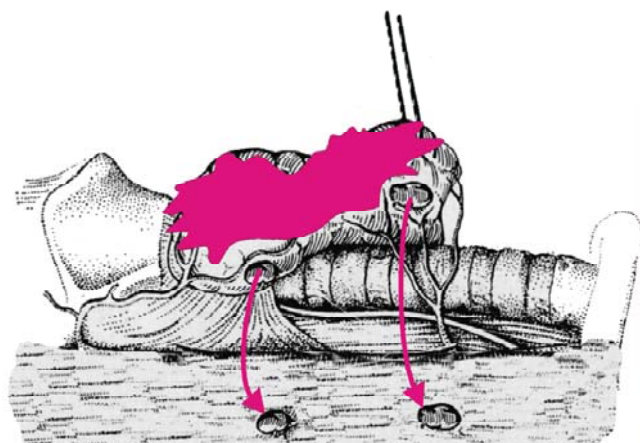


Figura 13. Reprezentarea schematică a transplantării glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoid



Figura 14. Secvență intraoperatorie. Transplantarea glandei paratiroide (marcat) în mușchiul sternocleidomastoid.

În grupul III, constituit din 253 de pacienți cu formațiuni nodular-difuze cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția tuberozității și duriității, au fost efectuate mai multe tipuri de operații, conform indicațiilor concrete: 1. Rezecția lobului afectat și a istmului (91 de pacienți – 17,4%); 2. Rezecția subtotală – rezecția lobului afectat, a istmului și parțial a lobului neafectat (85 de pacienți – 15,9%); 3. Rezecția maximal subtotală – rezecția lobului afectat, a istmului și a lobului contralateral (60 de pacienți – 11,4%), se lasă țesut glandular sănătos în locul penetrării n. recurent în laringe; 4. Tiroidectomie (17 pacienți – 3,8%).

Concomitent cu principalele 3 tipuri de intervenție la bolnavii din lotul de studiu au fost efectuate și 17 intervenții chirurgicale de tiroidectomie (aplicate preponderent în cazurile de recidivă a procesului și afectare totală a glandei tiroide). Astfel, repartizarea numerică a intervențiilor efectuate a fost următoarea: rezecția lobului afectat – 102 operații; rezecția lobului afectat și a istmului – 245 de operații; rezecția subtotală a glandei tiroide – 91 de operații; rezecția maximal subtotală – 60 de operații; tiroidectomii – 17 operații (figura 15).

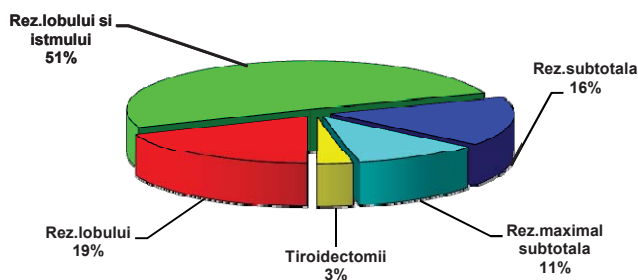


Figura 15. Tratamentul chirurgical aplicat bolnavilor din lotul de studiu

**Descrierea operației de rezecție maximal subtotală a glandei tiroide.** Operația se efectuează sub anestezie generală. Incizie cutanată de tip Kocher, cu modificarea elaborată în clinica noastră. Instrumental se depărtează mușchii sterno-hioidian și sterno-tiroidian. Operația propriu-zisă începe din partea, unde, conform spuselor bolnavului, au apărut primele simptome ale afecțiunii. Se vizualizează polul superior, se aplică ligatură pe fasciculul tiroidian superior, în regiunea polului inferior se vizualizează și se păstrează n. recurent, iar în locul penetrării lui în laringe se lasă țesut glandular sănătos. În regiunea polului inferior se separă și se ligaturează fasciculul vascular inferior. Dacă glandele paratiroidiene nu sunt afectate, ele se separă și se implantează în țesutul adipos dintre trahee și esofag, păstrându-se astfel funcția lor.

Se mobilizează lobul afectat și istmul, apoi se repetă aceleași procedee pe partea contralaterală, dacă procesul tumoral s-a răspândit până în imediata apropiere de glandele paratiroidiene, ele se implantează pe picioruș vascular în mușchiul sternocleidomastoidian. Astfel, această metodă de implantare a glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoidian s-a aplicat la 25 de pacienți (Nr. hotărârii 13/2009).

**Complicațiile.** Complicațiile, înregistrate în tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară tiroidiană, au fost divizate în 2 grupuri: 1) pacienții cu complicații intraoperatorii; 2) pacienții cu complicații din perioada postoperatorie precoce.

Dintre complicațiile intraoperatorii au fost înregistrate 5 cazuri de hemoragii (0,9%), dintre care 3 – din bontul fasciculului din cauza alunecării ligaturii și 2 hemoragii din vena jugulară internă. În ambele cazuri hemoragia a fost oprită prin suturarea peretelui vascular lezat. Complicațiile acestea s-au datorat accesului insuficient la câmpul operator din considerente cosmetice.

În perioada postoperatorie precoce în 2 cazuri (0,3%) s-au dezvoltat hematoame în țesuturile moi cervicale. În ambele cazuri hematoamele au fost înlăturate operator.

În 3 cazuri (0,5%) au fost înregistrate pareze tranzitorii ale nervilor recurenți cu disfonie, iar în 5 (0,9%) cazuri s-a instalat hipofuncția paratiroidiană de grad mediu la pacienții supuși rezecției subtotale și într-un caz de tiroidectomie.

Recidive locale au fost înregistrate în 3 (0,5%) cazuri la pacienții din grupul III, pentru care ei au fost supuși ulterior tiroidectomiei.

**Analiza rezultatelor tardive în tratamentul chirurgical al cancerului pe fond de patologie nodulară tiroidiană.** În lotul nostru de studiu (534 de pacienți) nu a fost înregistrat nici un caz de deces, cauzat de cancerul tiroidian. 47 (8,8%) de pacienți nu au putut fi monitorizați din diverse motive.

Rata de supraviețuire am calculat-o după metoda Kaplan-Meyer pentru fiecare moment (t) în care a fost înregistrat un nou caz de deces după formula  $\hat{S}(t) = \prod (1 - d^i/n^i)$ , unde  $\hat{S}(t)$  este indicele supraviețuirii pentru momentul (t),  $\prod$  – simbolul înmulțirii,  $d^i$  – numărul de persoane decedate la momentul (t),  $n^i$  – numărul de bolnavi supraviețuitori în momentul (t).

Eroarea standard a supraviețuirii s-a calculat după formula lui Grenvud:

$$S\hat{s}(t) = \hat{S}(t) \sqrt{\sum \frac{dt_i}{n^i(n^i - dt_i)}}$$

În urma calculelor, s-a ajuns la intervalul de credibilitate de 95%.

Supraviețuirea la 10 ani ajunge cu aproximație la 98%, rata fiind mai mare la femei și în categoria de vârstă sub 45 de ani.

Tabelul 4

**Rezultatele tardive în tratamentul bolnavilor cu cancer tiroidian pe fond de adenom și strumă în funcție de sex și vârstă**

Sex și vârstă	Rezultatele tratamentului														
	La 3 ani					La 5 ani					La 10 ani				
	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vin-decați	%	± mt	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vin-decați	%	± mt	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vin-decați	%	± mt
Femei	358	358	355	99,1	98,61-100	288	288	277	96,1	93,89-100	135	135	125	92,5	85,04-100
Bărbați	24	24	23	95,6	80,5-100	19	19	18	94,7	85,61-100	9	9	8	88,9	82,9-100
<b>Total</b>	<b>382</b>	<b>382</b>	<b>378</b>	<b>98,95</b>	<b>97,11-100</b>	<b>307</b>	<b>307</b>	<b>295</b>	<b>96,09</b>	<b>93,14-100</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	<b>133</b>	<b>92,36</b>	<b>84,18-100</b>
Până la 45 ani	233	233	232	99,57	98,96-100	187	187	183	97,8	95,33-100	88	88	84	95,5	89,41-100
După 45 ani	149	149	146	97,9	95,51-100	120	120	112	93,3	89,67-98,03	56	56	49	87,5	78,9-98,12
<b>Total</b>	<b>382</b>	<b>382</b>	<b>378</b>	<b>98,95</b>	<b>97,11-100</b>	<b>307</b>	<b>307</b>	<b>295</b>	<b>96,09</b>	<b>93,14-100</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	<b>133</b>	<b>92,36</b>	<b>84,18-100</b>

Astfel, la femei supraviețuirea la 10 ani a constituit 92,5%, comparativ cu 88,9% la bărbați. Supraviețuirea până la 45 de ani a fost de 95,5%, după 46 de ani – 87,5%. Analiza rezultatelor tardive a demonstrat eficiența înaltă a tratamentului chirurgical aplicat, cazuri de deces pe motiv de boală în perioada de monitorizare postoperatorie nu s-au înregistrat. Pentru aprecierea eficienței tratamentului, s-a analizat rata supraviețuirii bolnavilor fără semne de boală (tabelul 4 și diagrama 1).

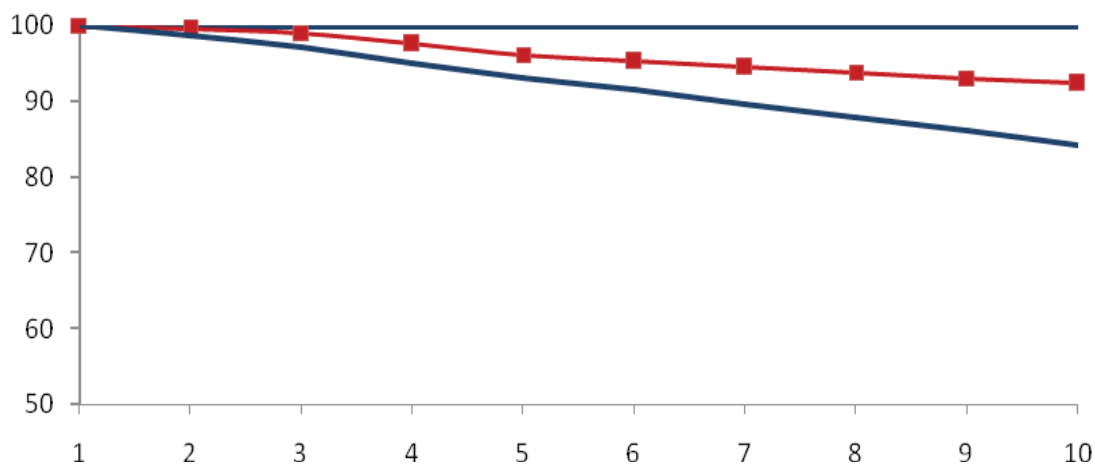


Diagrama 1. Reprezentarea grafică a supraviețuirii fără semne de boală a bolnavilor din lotul de studiu

Analizând tabelul precedent și datele diagramei, am ajuns la concluzia, că rata supraviețuirii fără semne de boală în lotul nostru a fost mai mare la femei, comparativ cu același indice la bărbați. În funcție de vârstă s-a observat o supraviețuire fără semne de boală, mai înaltă în categoria de vârstă pînă la 45 de ani. Astfel, supraviețuirea fără semne de boală la 10 ani la femei a constituit 92,52%, pe când la bărbați doar 88,9%. Până la 45 de ani supraviețuirea, fără semne de boală la 10 ani a constituit 92,0%, iar după 45 de ani – 83,1%

**Concluzii.** În Republica Moldova, cancerul tiroidian este în ultimii ani de 8 ori mai frecvent la femei decât la bărbați și se manifestă prin 4 forme histologice: carcinom folicular (73,7% cazuri); carcinom papilar (23,7% cazuri); carcinom medular (2,1% cazuri); carcinom nediferențiat (0,5% cazuri). Cancerul tiroidian se prezintă deseori ca angioinvasiv, în 21,2% cazuri, evoluția metastatică producându-se numai în 3,5% cazuri.



Adenoamele foliculare tiroidiene sunt de 13 ori mai frecvente la femei decât la bărbați, deseori se prezintă cu atipii tireocitare și cu arii de malignizare, pe fond de adenom dezvoltându-se 55,7% de cancere ale glandei tiroide. Cu o frecvență mult mai mică se atestă prezența cancerului tiroidian pe fond de strumă Hashimoto, în 8,7% cazuri, și incidental pe fond de alte patologii benigne.

Simptomele clinice, care permit a suspecta un cancer pe fondul formațiunii tiroidiene benigne, sunt: evoluția inițial lentă a formațiunii tumorale nodulare, creșterea bruscă în ultimele 6 luni, apariția indurației și a tuberozității suprafeței nodulare.

Algoritmul de diagnostic al formațiunilor nodulare tiroidiene, elaborat în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, scintigrafic, ecografic și citologic prin puncție ecoghidată. Mai informative s-au dovedit a fi ecografia și examenul citologic al punctatului colectat prin aspirație ghidată, care permite depistarea cancerului incipient pe fondul adenomului în 65,2% din cazuri.

În tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară a glandei tiroide, cele mai adecvate și organomenajante s-au dovedit a fi operațiile extrafasciale:

- rezecția glandei tiroide (a unui lob și a istmului);
- rezecția subtotală a glandei tiroide;
- rezecția maximal-subtotală a glandei tiroide, cu implantarea glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoidian.

Aceste operații asigură ablația și radicalitatea, păstrând, totodată, funcția organului și garantând o calitate bună a vieții.

#### Referințe bibliografice

1. Anestiadi Zinaida, „Epidemiologia patologiei tiroidiene în Republica Moldova”, Materialele Conferinței Științifice dedicate jubileului de 90 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, 26 decembrie, 2007. Arpa Medica, Ediție specială.
2. Barbaro D., Simiu U., Mencci G., Lapi P., Orsini P., Pasquini C., „Thyroid papillary cancers: microcarcinom and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers – are they different disease. Clinical endocrinology”, 2005 -63, N5, p. 577-581.
3. Catanio Antonio, Sorrenti Salvatore, Berni Alberto, Stefano Matteo, Antoni Eurico, „Pronostic significance of the age factor in the thyroid cancer. Statistical analysis”, J. Surg. Oncol., 2004-88, Nr.4, p. 217-222.
4. Cernii A., Țibîrnă A. Protocol for histopathological examination of surgical specimens from patients with thyroid nodules. In: Radioterapie & Oncologie Medicală Vol. XIV, nr.3, 2009, supliment, p. 29-30.
5. Clipca A., „Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și incipient” Autoreferat disertație de doctor în medicină. Chișinău, 2008, 27 pag.
6. Davies L., Welech H., „Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002”. IAMA, 2006, May 10; 295/18, p.21-54.
7. Djatin P. Shah, Surgical treatment of locally extensiv thyroid cancer. В монографии „Рак щитовидной железы и эндокринологический зоб”; Екатеринбург, 2007, стр. 26..
8. Dubinin O., „Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian”. Autoreferatul tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2006, 30 pag.
9. Gandolfi Pier Paolo, Frisina Antonio, Ruggeri Corrado, Tombolini Alberto, „The incidence of the thyroid carcinoma in multinodular Goiter: Retrospective analysis”, Acte biol. Medical., 2004 - 75, Nr 2, p.114 - 117.
10. Hotineanu V., „Chirurgie: Curs selectiv”, Chișinău, 2008, p. 847, cap. II „Bolile chirurgicale ale tiroidei”, p. 61-80.
11. Menzel Christian, Grunwark Franc, Biersack Hans I., „Monitoring of low-risk patient with papillary thyroid carcinoma”, Jurnal de chirurgie – 1992 ianuarie – 129(1) p. 41-46.
12. Milcu Șt., Arseni C., Juvora J., „Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin”, Vol.14., Cluj-Napoca, „I.P. Cluj”, 1984, Colecție Enciclopedică Oncologică, Capitol 5, Cancerele tiroidiene, p.140-243.
13. Shaha Ashok R., Ferlito Alfio, Rivaldo Alessandro, „Thyroid cancer. A unique human neoplasm. Acta otolaryngol”, 2002-122, Nr. 3, p. 343-347.
14. Țibîrnă Gh., „Ghid clinic de oncologie”, Chișinău, Universul, 2003, 828 pag.; Cap. 12, §7 – Cancerul glandei tiroide, p. 268-282.
15. Валдина Е.А. „Заболевание щитовидной железы. Руководство”, Изд. „Питер”, Санкт-Петербург, 2005, 368 стр.
16. Заридзе Д.Г., „Зоб и эпителиальные опухоли щитовидной железы”. Автореферат дисс. докт. мед., 1948-28 стр.
17. Пачес А.И., Пропп Р.М., „Рак щитовидной железы”, Москва, „Медицина”, 1985, 320 стр.
18. Пачес А.И., „Опухоли головы и шеи”, Москва, „Медицина”, 2005-479 стр.

#### Rezumat

A fost elaborat un algoritm de diagnostic al formațiunilor nodulare tiroidiene, care cuprinde examenul clinic, scintigrafic, ecografic și citologic prin puncție ecoghidată. A fost demonstrată importanța investigațiilor imunohistochimice și electronomicroscopice în diagnosticul formațiunilor tiroidiene și în aprecierea gradului de diferențiere a carcinoamelor de tiroidă. În tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară a glandei tiroide, cele mai adecvate și organomenajante

s-au dovedit a fi operațiile extrafasciale, care au asigurat ablazia și radicalitatea, păstrându-se, totodată, funcția hormonală a țesutului tiroidian restant și calitatea bună a vieții. Operațiile organomenajante realizate au permis obținerea unei rate de supraviețuire de 5 ani la 98,7% pacienți. Prin aprecierea indicilor de sensibilitate și specificitate ale diferitor metode investigative, a fost elaborat un algoritm de diagnostic al patologiilor nodulare tiroidiene. Au fost elaborate noi procedee chirurgicale, cu scopul prevenirii complicațiilor postoperatorii și ameliorarea tratamentului cancerului tiroidian.

#### Summary

It was elaborated a diagnostic algorithm of thyroid nodules, that included clinical examination, scintigraphy, ultrasound and cytology examination by puncture. It was demonstrated the importance of immunohistochemistry and electron microscopy in diagnosis of thyroid nodules and in appreciation of differentiation degree of thyroid carcinoma. Regarding the surgical treatment of patients with nodular pathology of thyroid gland, the most adequate and conservative surgery was proved to be extrafascial operation, which assure ablation and radicalism. Such operation preserves hormonal function of thyroid tissue and good quality of life, allows to obtain a survival rate at 5 years to 98,7% of patients. On the basis of sensibility and specificity of different methods of investigation was elaborated an algorithm of diagnosis of thyroid nodular pathology. It was elaborated new surgical proceedings to prevent postoperative complications and to improve the thyroid cancer treatment.

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Т.П. Казубская*, канд. мед. наук, *Ф.А. Амосенко*, канд. мед. наук, *В.М. Козлова*, *В.Ж. Бржезовский*, др. мед. наук, *В.Г. Поляков*, др. мед. наук, *Л.Н. Любченко*, др. мед. наук, *Р.Ф. Гарькавцева*, др. мед. наук

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Важной проблемой является выявление медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) на ранней стадии заболевания. Роль наследственного компонента в развитии МРЦЖ стала несомненной с открытием герминальной мутации в протоонкогене *RET*, локализованного на длинном плече хромосомы 10(10q11.2). МРЦЖ при синдромах МЭН 2 у носителей мутации гена *RET* развивается с вероятностью до 100% и является наиболее частой причиной летальности. Молекулярная диагностика мутаций гена *RET* стала мощным диагностическим методом, позволяющим выявлять носителей этой мутации на самых ранних стадиях заболевания. В этой связи доклиническая диагностика этих синдромов стала реальной.

**Цель работы:** идентификация генетически детерминированных форм МРЦЖ, изучение частоты и спектра молекулярных изменений при этом заболевании, выявление герминальных мутаций гена *RET* у бессимптомных родственников больных множественными эндокринными неоплазиями 2 типа (МЭН2), включая пренатальную диагностику.

**Материалы и методы.** В исследование включено 68 больных с гистологически верифицированным МРЦЖ и 382 кровных родственника, проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. ДНК-диагностика наличия точковых мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 гена *RET* проводилась в лаборатории молекулярной генетики Медико-генетического научного центра. Генотипную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови, образцов опухолевых и нормальных тканей щитовидной железы (кусочки или гистологические срезы) использовали в качестве матрицы для ПЦР-амплификации экзонов гена *RET*. Пациентам, носителям патологической мутации гена *RET*, проводилось полное клиническое и лабораторное обследование (включавшее УЗИ щитовидной железы, органов грудной и брюшной полости, биохимический анализ крови – кальцитонина (базального и комбинированного с пентагастрином) и в моче – продуцируемых надпочечниками катехоламинов).

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ 68 семей больных МРЦЖ выявил генетически детерминированный МРЦЖ в 24,9% случаев, которые имели разные формы проявления, такие как МЭН2А, МЭН2Б, синдром семенного МРЦЖ и медуллярный РЦЖ как компонент нейрофиброматоза 1 типа. Исходя из важного наблюдения, что ген *RET* экспрессируется только в определенных тканях нейроэндокринной дифференцировки, включая парафолликулярные С-клетки щитовидной железы, экстра и интраадrenalовые хромафинные клетки надпочечников, периферические нервы, описываемые случаи совместного поражения этими редкими формами заболеваний как нейрофиброматоз и МРЦЖ предполагают возможность существования общего биологического механизма, ответственного за их развитие [3, 4]. Частота спорадического МРЦЖ составила 75,1%, среди которых, могут быть случаи обусловленные мутацией „de novo” в половых клетках одного из родителей.

Клинико-генетическое изучение семей с МЭН 2А позволило установить широкий спектр клинических проявлений этого синдрома и высокую вариабельность риска развития неоплазии у родственников. Для синдрома МЭН2А характерно билатеральное развитие феохромоцитом у больных и их родственников, которые часто являлись причиной внезапной смерти и встречались в 50% семей. Другая особенность – ассоциация МРЦЖ с аномалией почек. У самой юной пациентки 3,5 лет, носительнице мутации гена *RET* (семья №1, таблица 1) при обследовании обнаружена дистопированная, с измененной структурой почка. Клинические аномалии, которые постоянно ассоциируют с синдромом МЭН 2А, не известны, но в некоторых наблюдениях у носителей этого синдрома есть указания на наличие кожного амилоидоза и, сочетанное проявление синдрома МЭН 2А с болезнью Гиршпрунга [1]. В литературе также имеется единичное сообщение об унилатеральной агенезии почки у матери и ее сына, носителей мутации гена *RET* с синдромом СМРЦЖ [2].

Проведенный скрининг герминальных мутаций в гене *RET* в семьях больных с МЭН2 позволил установить четкую ассоциацию мутаций в этом гене с МЭН2 синдромами. Каждая обследованная семья с МЭН2А имела одну из специфических мутаций, которые локализовались в 634 кодоне (экзон 11) гена *RET*. Из 12 обследованных пациентов у 9 наблюдалась наиболее известная мутация *TGC(Cys)→CGC(Arg)* (замена цистеина на аргенин), кодон 634, экзон 11 гена *RET*. У трех (мать, сын и дочь с МЭН 2А) (семья № 4) из них, мутация обнаружена в том же кодоне 634, но замена *TGC(Cys) → GGC(Gly)* (табл.1). Возраст манифестации заболевания у членов семей с МЭН2А варьировал от 7 до 45 лет, в среднем составил 28 лет. У некоторых родственников к моменту изучения возраст превышал 50, 62 и 75 лет.

Другой тип наследственного МРЦЖ – синдром МЭН2Б, был диагностирован у 8 пациентов. Эта форма заболевания МЭН 2 типа имеет типичный фенотип, позволяющим визуально установить диагноз в раннем возрасте. Если такие признаки заболевания как невриномы или изменения в пищеварительном тракте не распознаются достаточно рано, то диагноз обычно устанавливается с выявлением МРЦЖ. В нашем исследовании все случаи заболевания МЭН 2Б были направлены к онкологу в возрасте от 10 до 18 лет. К сожалению, 80% больных поступили в клинику на поздних (III и IV) стадиях заболевания, с наличием регионарных и отдаленных метастазов. У 6 доступных для ДНК-диагностики больных выявили одну и ту же мутацию (*Met→Thr*) в кодоне 918 (экзон 16) гена *RET*. У их матерей ДНК-тестирование изменений в гене *RET* не обнаружило. Из 8 семей, один отец (в 51 год) умер от сердечнососудистого заболевания, другой – страдал сахарным диабетом и 5 из них, были клинически здоровы, но для обследования недоступны. Только в одной семье было возможно обследование отца больного, у которого внешних признаков заболевания не было. Уровень базального кальцитонина (4,9 пг/мл) у него был в пределах нормы, тогда как уровень стимулированного кальцитонина (269,8 пг/мл) многократно превысил норму – 20,0 пг/мл, однако от дальнейшего обследования он отказался.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, случаи заболевания синдромом МЭН 2Б, за исключением выше упомянутой семьи, являются спорадическими, а мутации у 6 тестированных пациентов вероятнее всего «de novo». Возраст манифестации МРЦЖ у пациентов и их родственников при этом синдроме в среднем составил 8,6 года и заболевание клинически протекало более агрессивно, показывая самый тяжелый фенотип.

Семейная форма МРЦЖ, была обнаружена трех случаях. Изучение этих семей показало, что в каждой из них, имеется от 3 до 5 родственников пораженных сайт-специфическим МРЦЖ и не было выявлено клинических или биохимических признаков поражения надпочечников или паращитовидных желез. Возраст манифестации заболевания этих больных варьировал от 7 до 45 лет, в среднем состав 30 лет. При синдроме семейного МРЦЖ обнаружена мутация *TGC(Cys)→CGC(Arg)* в кодоне 620 (экзон 10) гена *RET*.

Исходя из полученных данных, характерные для синдромов МЭН 2 межиндивидуальная изменчивость по возрасту начала заболевания и по тяжести его проявления могут быть обусловлены не только варьирующей экспрессивностью и пенетрантностью гена *RET*, но и положением точковой мутации в одном из цистеиновых кодонов этого гена, указывая на наличие аллельной гетерогенности. Это находит свое отражение в выявленной взаимосвязи между фенотипом - *RET* генотипом и тяжестью проявления заболевания. У больных с МЭН2А мутация в кодоне 634 ассоциируется с феохромоцитомой и гиперпаратиреозом и до сих пор, не была обнаружена ни в одной из семей с синдромом семейного МРЦЖ, что позволяет рассматривать ее в качестве маркера при прогнозировании риска развития этих заболеваний у бессимптомных носителей этой мутации. Герминальные мутации в кодоне 918 характерны только для МЭН2Б и связаны с пороками развития скелета и слизистых. Выявленная ассоциация позволяет дать более точный прогноз течения заболевания у больных МЭН2.

Единственным эффективным методом лечения МРЦЖ является тиреоидэктомия, поэтому так важна ранняя и доклиническая диагностика этого заболевания. Однако вопрос о профилактической

тиреоидэктомии остается предметом постоянной дискуссии, поскольку все еще отсутствуют данные длительного наблюдения за пациентами, перенесшими в раннем детском возрасте тиреоидэктомию, основанную на прямом тестировании гена *RET*, и которые могли бы показать, что МРЩЖ радикально излечен. Прямое тестирование гена *RET* среди родственников больных МЭН2А обнаружило 8 бессимптомных носителей герминальных мутаций этого гена в возрасте от 3,5 до 42 лет из 4-х обследованных нами семей (таблица 1). Первый российский опыт профилактического хирургического лечения выполнен у 6 из них, согласившихся на оперативное лечение. Как оказалось, только у двух из них, самых юных пациентов (3,5 и 9 лет), операция была профилактической, у остальных обнаружены очаги С-клеточной гиперплазии и медуллярный рак.

Таблица 1

**Клиническая характеристика родственников семей с МЭН 2А и результаты тестирования гена *RET* (выявленный генотип) каждой семьи**

Пациенты: № семьи, (возраст/пол)	Наличие феохромоцитомы/ медуллярного рака у пациентов (Ф/М)	Мутация гена <i>RET</i> (генотип) замена аминокислоты/кодон	Бессимптомные носители мутации гена <i>RET</i> (+), тиреоидэктомия
Семья №1: 32 года/м 50 лет/м 3,5 года/ж 9 лет/м 38 лет/ж 9 лет/ж 10 недель, беременности	Ф/М Ф - - - - -	<i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 Не тестировался <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 (-) (-) (-) (-)	(+) тиреоидэктомия
Семья №2: 35 лет/ж 25 лет/ж 29 лет/ж 20 лет/м 9 лет/ж 2 года/м	Ф/М Ф Ф М - -	<i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 Не тестировалась Не тестировалась <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 (-)	(+) тиреоидэктомия (+) тиреоидэктомия
Семья №3: 14 лет/ж 21 год/ж 42 года/ж 31 год/ж 69 лет/ж	М - М М От лечения отказалась	<i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 (-) <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11 <i>TGC</i> → <i>CGC</i> , кодон 634, экзон 11	(+) тиреоидэктомия (+) (+)
Семья №4: 14 лет/ж 12 лет/м 38 лет/ж 74 года/ж	М М М щитовидная железа удалена в 45 лет	<i>TGC</i> → <i>GGC</i> , кодон 634, экзон 11 <i>TGC</i> → <i>GGC</i> , кодон 634, экзон 11 <i>TGC</i> → <i>GGC</i> , кодон 634, экзон 11 Не тестировалась, от обследования и лечения отказалась	(+) тиреоидэктомия (+) тиреоидэктомия

Эти данные показали, что носители мутаций могут быть подвергнуты тиреоидэктомии до появления МРЩЖ. Послеоперационное наблюдение от 1,5 до 8 лет (в среднем 4,8 года) позволило установить, что тиреоидэктомия проведенная на доклиническом уровне, позволяет избежать метастазирования и имеет более благоприятный исход заболевания (табл.2), раннее выявление заболевания на основе ДНК-тестирования может изменить течение МРЩЖ. Изучение исходного и стимулированного уровня кальцитонина – как диагностического маркера показало, что этот тест не всегда является абсолютным критерием. У пациентки 3,5 лет из семьи с МЭН2А наблюдаемый уровень кальцитонина был выше нормы почти в 2,5 раза (76,8 пг\мл). Однако при гистологическом исследовании признаков МРЩЖ обнаружено не было (таблица 2). Неоспоримая ценность этого метода в возможности оценить полноту хирургического лечения.

**Клиническая характеристика членов семей больных МЭН 2А, до и после тиреоидэктомии**

<b>Данные обследования пациентов до тиреоидэктомии</b>						
Возраст	3,5 года	9 лет	14 лет	20 лет	38 лет	42 года
Кальцитонин (пг/мл)	76,8	42,3	97,0	20,3	40,0	83,4
Катехоламины	норма	норма	Норма	норма	норма	норма
Мутация гена <i>RET</i>	+	+	+	+	+	+
<b>Данные обследования пациентов после тиреоидэктомии</b>						
Гистологическое исследование щитовид. железы	Без признаков С-клеточ. гиперплазии	Без признаков С-клеточной гиперплазии	С-клеточная гиперплазия, узлы медуллярного рака (0,7-1,0 см)	Множ. узлы медулл. рака (0,7-1,0 см), очаги С-кл. гиперпл. в обеих долях	Множ. узлы медулл. рака (до 1,0 см) с амилоидозом в обеих долях	Множеств. узлы медулляр. рака (до 1,0 см) на фоне С-клет. гиперплазии
Кальцитонин (пг/мл)	норма	норма	норма	норма	80,3	норма
Катехоламины	норма	норма	норма	норма	норма	норма
Длительность наб-ния после опер.	4 года	8 лет	3 года	7 лет	5 лет	2 года

Исходя из приобретенного опыта, пациентам с мутацией в кодоне 634, мы рекомендуем проводить тиреоидэктомию независимо от уровня кальцитонина. Выявленная взаимосвязь генотипа и фенотипа у носителей этих мутаций может способствовать планированию тиреоидэктомии, принятию решения относительно объема и времени проведения профилактической тиреоидэктомии, разработке терапевтических подходов по отношению к пациентам-носителям мутаций. Следовательно, комбинированный с молекулярными технологиями подход к клинической, биохимической диагностике и ведению пациентов из семей с МЭН2А может стать основным в уменьшении летальности от МРЩЖ.

Первый опыт дородовой диагностики синдрома МЭН2 в России проведен в семьях с МЭН2А и синдромом СМРЩЖ. Пренатальная диагностика проведена в семье №1 (таблица 1), где у пациента 32 лет с синдромом МЭН2А (носителя мутации в кодоне 634) ожидалось появление потомства. На сроке беременности 10 недель из клеток ворсин хориона у будущего ребенка выделена геномная ДНК и выполнена прямая ДНК-диагностика гена *RET*. Для исключения контаминации исследуемого материала материнскими тканями проведено контрольное исследование. Мутации гена *RET* не обнаружено, выявлен мужской пол плода, родился здоровый мальчик. В возрасте 1 месяца, ему проведено повторное тестирование ДНК, анализ оказался отрицательным. В семье с синдромом СМРЩЖ, у пациентки с мутацией *TGC(Cys)→CGC(Arg)* в кодоне 620 (экзон 10), в 35 лет на фоне лечения МРЩЖ, на сроке беременности 13-14 недель встал вопрос о дородовой диагностике. Проведено прямое тестирование гена *RET*, у плода выявлена аналогичная мутация гена *RET*. Пациентка приняла решение прервать беременность.

Таким образом, применение *RET*-анализа дает возможность диагностировать (или исключить) наследственную форму МРЩЖ, подготовить родителей к рождению больного ребенка или предотвратить рождение такового.

Проведенный поиск соматических мутаций в гене *RET* у больных со sporadическим МРЩЖ позволил идентифицировать мутации в 28,6%. Выявлено 6 типов соматических мутаций, три из которых – гетерозиготные мутации в кодонах 639, 641 и 922 оказались неизвестными ранее. Полученные данные дают новые сведения по молекулярной генетике синдромов МЭН2, позволяет расширить спектр мутаций, который можно рекомендовать для рутинного лабораторного анализа и создают предпосылки для формирования банка генетической информации клинически верифицированных больных с МЭН2 в России. При изучении мутаций гена *RET* в образцах крови 13 больных со sporadическим МРЩЖ, обнаружена герминальная мутация „de novo” тем самым показана необходимость ДНК-тестирования sporadических форм МРЩЖ.

Молекулярная ДНК-диагностика гена *RET*, стала реальным подтверждением наследственных форм МРЩЖ и позволила выявлять бессимптомных носителей этих мутаций. Структура выявленных наследственных форм МРЩЖ включает семейный синдром МЭН2А (7,4%), МЭН2Б (11,7%), синдром СМРЩЖ (4,4%), в составе синдрома Реклингхаузена (1,4%). На основе полученных в ходе исследования данных, высокий риск развития гиперпаратироза и феохромоцитомы в семьях с синдромом МЭН2А предполагает необходимость включения в скринирующие программы диагностику этих заболеваний. Выявление мутации

в кодоне 918 гена *RET* свидетельствует о самом агрессивном типе синдромов – МЭН2Б и возможность раннего метастазирования заболевания и соответственно планирования возраста тиреоидэктомии, выбор которого проводится индивидуально, но не позднее первых 5 лет жизни. Синдром семейного МРЦЖ протекает менее тяжело и возникает в более позднем возрасте. ДНК-диагностику в семьях с МЭН 2 следует проводить основываясь на вариантах этого синдрома и в соответствии с характеристиками мутаций гена *RET*.

Проведенный генетический анализ МРЦЖ позволил разработать комплексную программу выявления лиц, предрасположенных к развитию этого заболевания и включает три этапа мероприятий: 1) выявление и регистрация семей с МЭН2; 2) ДНК-диагностику бессимптомных членов семей с наследственным МРЦЖ («группа риска»); 3) клинический мониторинг индивидов из группы риска. В отличие от традиционных методов выявления, как начинающейся малигнизации щитовидной железы, так и наличия МРЦЖ, генетическое тестирование гена *RET* позволяет выявлять потенциальных больных до появления у них клинических или биохимических признаков развития медуллярного рака, расширяет диагностические, профилактические и терапевтические возможности при наследственных синдромах МЭН2 и должно быть внедрено в онкологическую практику.

#### Литература

1. Butter A., Gagne J., Al-Jazaeri A., Emran M.A., Deal C., et al., // Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Surg.* - 2007.- V.42.- № 1.- P.203-206.
2. Lore f., Talidis F., Cairano G.Di., Ranieri A. Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes may be associated with renal malformations // *J Int.Med.* - 2001.-Vol. 250.- P. 37-42.
3. Pachnis V, Mankoo B, Costantini F // Expression of the c-ret proto-oncogene during mouse embryogenesis. // *Development.* 1993.- V.119.- P.1005–1017.
4. Vlahovic G, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. // *Oncologist.* 2003.- V.8.- № 6.- P.531-8.

#### Rezumat

Detectarea mutației germline *RET* proto-oncogene, care predisune la neoplazie endocrină multiplă de tip 2 (MEN 2), a permis un diagnostic precoce și un tratament chirurgical profilactic pentru pacienții cu aceste mutații.

#### Summary

The detection of germline mutations in the *RET* proto-oncogene, predisposing to multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), has allowed an early diagnosis and prophylactic surgery treatment for the patients with these mutations. Among 68 patients with medullary thyroid carcinoma (MTC) were identified 24,9% hereditary forms MTS such as MEN2A (7,4%), MEN2B (11,7%), familial MTC (4,4%) and MTS as component of neurofibromatosis (1,4%). Two different germline *RET* mutations at the codon 634 were revealed in 12 patients with MEN2A. From all the patients with MEN 2B the same mutations at the codon 918 were identified, but the germline mutation in this gene of their mothers was not revealed. Persons with syndrome familial MTC had mutation at the codon 634. Direct DNA analysis for mutations in the *RET* proto-oncogene has identified 8 relatives as gene carriers of MEN 2A in whom thyroid carcinoma will develop. Of these 6 patients underwent thyroidectomy. Two of them (3,5 and 9 years) presented prophylactic surgery, the other four (14 years and older) had thyroidectomy at the early stage of the disease. The youngest patients have the best therapeutic results after surgery. A median follow-up of 5 years (ranged from 2 to 8 years), all patients were well and cancer free. Correlation between specific *RET* mutation and effect of the pace of malignant progression was analyzed.

## INITIATION OF PROSTHETIC SERVICE AND COMPLEX REHABILITATION FOR PATIENTS AFTER EXTENSIVE OPERATIONS FOR HEAD AND NECK TUMORS, CONGENITAL DISEASE AND TRAUMATIC INJURIES, MAXILLO-FACIAL PROSTHETICS IN PMSI ONCOLOGIC HOSPITAL, CHISINAU

*Rodica Mîndruța Stratan<sup>1</sup>, Victor Cernat, Gheorghe Tîbîrnă<sup>1</sup>, Vadim Pogoneț<sup>1</sup>,  
Harry Reintsema<sup>2</sup>, Robert P van Oort<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Department Head and Neck Oncology and microsurgery PMSI Oncological Institute, Chisinau;

<sup>2</sup>Oral Maxillofacial Surgery and Maxillofacial Prosthetics, University Medical Centre Groningen, the Netherlands

**Introduction.** In the Republic of Moldova, maxillofacial prosthetics service is a new, developing domain and first in the field of Head and Neck Oncology. The PMSI Oncological Institute is organising a clinic of

maxillofacial prosthetics in order to treat patients with oral and facial defects after combined multidisciplinary treatment. The infrastructure of the department is from the founding date of the hospital. A basic structural organisation of patient planning for every day consultations is present.

**Epidemiology.** The incidence of head and neck cancer in the Republic of Moldova has increased in the last decades. In the last decade the incidence was:

- Lip cancer (COO) is variable from 94 to 98, with 5 year survival of 45,3%;
- Head and neck cancer (CO1-CO14) incidence shows a variation from 258 up to 274 to 231, with a five-year survival of 34,7%;
- Melanoma (C43) incidence shows an increase from 58 to 82, with a five-year survival of 47,4 %.

**Project of PMSI Head and Neck oncology.** The purpose of the present project is to start a new service in the PMSI Institute of Oncology – a health care team for these types of cancer is formed from specialists from different fields, such as: head and neck oncology surgeon, oncologist, radiotherapist, chemotherapist, reconstructive surgeon and maxillofacial prosthodontist, technician and palliative care doctor.

The main objective is the organization of a new health care service, that will raise the quality of life for a large group of patients with physical incapacities, caused by oral and facial defects. This category of patients also needs psychological rehabilitation and integration into family and society. The project will support the existent national health system and social protection assistance.

The prosthetic service comprise of a doctor with competence in head and neck, a technician and a palliative care doctor.

**Project organization and realization.** The implementation of a multidisciplinary team supports the main objectives for organization, therefore the efforts that have to be taken by the doctor promoters, were divided into four steps.

1. Organization and initiation of a rehabilitation service (prosthetic and palliative) in the Republic of Moldova (PMSI Institute of Oncology), that will offer qualitative services and treat patients with facial defects after combined anticancer treatment and extensive operations for head and neck tumors and patients after traumatic injuries.

2. Finding funding for the initiation, reconstruction and refurbishing of the offices for prosthetic service and the department of Head and Neck Oncology of PMSI.

3. Finding funding for the necessary equipment and materials for prosthetic service activity.

4. Theoretical and practical training for the future prosthetic service team members (prosthesis specialist, technician, head and neck Oncologist and palliative care doctor).

Step1: Organization and initiation: The project started in 2007 with an initial agreement among PMSI, the Ministry of Health and the University of Groningen, the Netherlands. The project plan was described by Dr. Mindruta, Dr. Pogonet and Dr. van Oort in 2008. In 2009, a contract to initiate the department was signed by four parties: the PMSI Hospital, the Foundation Smiles for Moldova, the Foundation Werkgroep Urgenta, as the international coordinator, and Acasa as the local administrative and coordinating office.

Step 2: The funds for the renovation of the offices for dental service and the renovation of the department of Head and Neck Oncology were raised by a 4000 kilometer kayak tour, by Mr Jurgen van der Pol from Groningen to Chisinau (Foundation of Smiles for Moldova). This doubled the already existing fund initiated by colleagues, patients and friends of Dr van Oort, from 2007. The Foundation Smiles for Moldova (Groningen, NL) raised funds to implement the project, with a considerable financial support from NCDO, the Foundation Janivo and from the Dutch Consulate in Moldova.

Step 3: In order to find funding for the equipment, the Foundation Smiles for Moldova raised financial means with the support of the Innovation Fund of Dutch Insurers (NL), the Dental Laboratory van Dijk (NL), the Foundation of Anton Jurgens (NL), the Hans Blankert Fund.

Step 4: The 6 week theoretical and practical training course in prosthetic rehabilitation for dentists and technicians will be offered by the University Medical Center Groningen, Center for Maxillofacial Prosthodontics and special Dental Care. The Head and Neck Oncology training for the oncologist and palliative care doctor will be adjacently organized. PUM, NL and the UICC (Geneva) will find funding for this training.

In the following two years training courses in maxillofacial prosthesis will be organized in Republic of Moldova accordingly to the collaboration plan with colleagues from Center for Maxillofacial Prosthodontics and special Dental Care, UMC Groningen, Holland.

**Activities after fundraising.** After the fundraising, organizational tasks need to be done such as: making contracts with builders and installation and refurbishing companies. There has to be an agreement in the initial contract, which stipulates that after installation, the maintenance is the responsibility of the PMSI hospital. Making the inventory for the necessary equipment and materials, finding the internal and sponsored sources

for materials for prosthesis, negotiating with the health care insurance company, in order to finance the care for this patients, all these are activities are tasks of all the parties in the contract.

### **The team responsibilities for the project implementation.**

The Head and Neck Oncology Team of PMSI consist in 2010 out of:

1. Project Director, Project coordinator – Dr Rodica Mindruta, doctor with competence in Head and Neck Oncology – member of PMSI Institute of Oncology staff.
2. Assistant Project coordinator – Vadim Pogonet, doctor with competence in Palliative Medicine and Pain Treatment – member of PMSI Institute of Oncology staff.
3. Management Consultant, Dr Victor Cernat, Director of PMSI Institute of Oncology, University Professor, Doctor in medicine.
4. Stomatologist, Maxillofacial prosthodontist in training. Dr. Valentina Luca.
5. Prosthetic technician, maxillofacial Prosthodontist in training, responsible for prosthetics technology Mr. Ivan Vilcu.
6. Dental assistant/nurse.
7. Medical Supervisor in Head and Neck Oncology Prof. George Tsibirna.

**Responsibilities of the implimentation in the project persons. Rodica Mindruta – Project coordinator, doctor with competence in Head and Neck oncology** is responsible for coordinating and supervising the weekly meeting of clinical case-discussions. Coordination of the operational activity of implementing the project: the coordinator controls the team's activity accordingly to the time schedule and makes the activity reports or delegates this activities to the dental assistant/nurse. The coordinator does patient consultancy and consultancy of the caregivers and participates at the patients evaluation. This professional coordinates the implementation of the project objectives and watches over the lectures and teaching process. The coordinator plans all the activity of the team and its collaboration with other subdivisions of the PMSI Institute of Oncology, the coordinator is the contact person with the external experts.

**Vadim Pogonet – Doctor with competence in Palliative care**, the assistant coordinator will consult patients and caregivers. He participates at the patients' evaluation and at the implementation of the project's objectives, with participation at the practical and theoretical lectures and courses.

**Victor Cernat – Management Consultant**, the director of PMSI and his administration will participate at project coordination and implementation and will watch over project implementation.

The administration will support the new team and will facilitate the incorporation of the team into the Institute activities, will coordinate the PS & RC directions and collaboration with Institute of Oncology departments and will participate at assessment of the team's activity. The book keeper of PMSI will calculate the expenses and will be responsible for the financial evidence of the project and will be responsible for the financial reports on the project.

**Dr Valentina Luca Stomatologist/prosthodontist** ,will be responsible for reporting and documenting the weekly clinical case discussions and preparing the report for the next week. Will inspect the quality of the dental nurses' work and will cooperate with the prosthetic technician. The dentist will coordinate the interactivity between Maxillofacial prosthetic members and PMSI Institute of oncology staff and will be involved in patient, doctor and nurse education. The dentist will perform weekly reports of the prosthetic service.

**Mr Ivan Vilcu- Prosthodontic technician**, will report and document the weekly clinical case discussions of prosthetics and prepare the planning for the next week. Will assess the quality of the prosthetic service and discuss it in the weekly meetings. The prosthodontic technician will be involved in the education of patients, doctors and nurses.

**Dental Nurse**, besides the professional qualities, the dental nurse is responsible for the equipment and appliances in the MFP-dental office and the MFP-laboratory. This professional is responsible for the sterilization of the instruments and the disinfection of the equipment and the optimal stock of the dental and prosthetic materials.

**Assessment.** In the first and second year, an assessment of the clinical function and quality of prosthesis and rehabilitation activity was done during the weekly meetings, where all the team problems were discussed. Each patient will be discussed within the assessment of the provided treatment.

The quality of treatment control will be assed using questionnaires.

At the end of each quarter, assessment will be done using the following data:

- Number of consulted and treated patients;
- Number of consulted PMSI Institute of Oncology staff members;
- Number and quality of provided prosthesis;



- Number of trainings, courses and lectures to the MMPCT members and medical staff.

At the end of each quarter, assessment will be performed using the following data:

-The number of consulted patients;

-The number of consulted caregivers;

-The number of repeated consultancies and the causes of the repeated consultancies;

-The number of consulted PMSI Institute of Oncology staff members in the field of advanced cancer symptom control;

-The number of trainings, courses and lectures for the team members and medical staff.

**Expected results.** A multidisciplinary team Head and Neck Oncology in the PMSI Institute of Oncology in action.

The team members have the necessary qualification to perform a gold standard for Head and neck oncology and maxillofacial rehabilitation (figure 1 and 2). In the first year, 50 new head and neck oncology patients and their caregivers were consulted by the Head and Neck oncology team.

A good assistance to medical staff of the PMSI Institute of Oncology for a comprehensive approach to the cancer patient with advanced disease and complementary assistance in the frame of the Institute of Oncology and outside it.



Figure 1. Surgical resection prosthesis after hemimaxillectomy

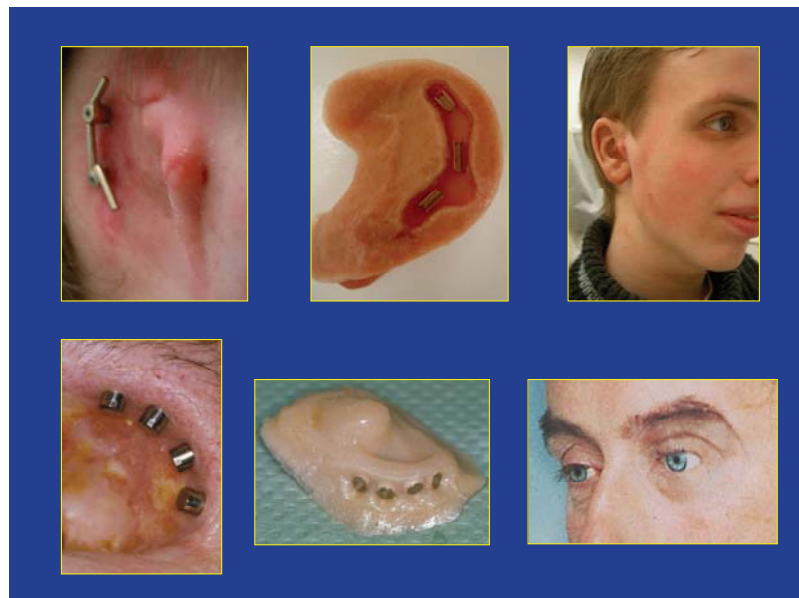


Figure 2. Facial prosthesis based on titanium implants



Figure 3. Oral and dental care before, during and after radiotherapy

#### Rezumat

Proiectul reprezintă prima etapă de creare a unui centru pentru protezele maxilo-faciale în Republica Moldova. Proiectul de asemenea va asigura integrarea Institutului Oncologic în programele internaționale pentru protezele maxilo-faciale.

#### Summary

This project will initiate the prosthetic rehabilitation of head and neck oncology patients in the PMSI Institute of Oncology. The project will establish the basis for maxillofacial prosthetic Center and will serve as a starting point for the development of maxillofacial prosthetic services in the country. The Project will create conditions for involvement of the PMSI Institute of Oncology in the international system of Maxillofacial Prosthetics, the formation of partnerships and collaboration with similar medical units which are coordinated by the Institute of Maxillofacial Rehabilitation. (ISMR).

## FORMAȚIUNI CHISTICE ALE PLEXURILOR COROIDE

**A. Darii**, dr. în medicină, conf. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”

**Actualitatea.** Interesul față de studierea vascularizației sistemului nervos central, inervarea vaselor cerebrale și ale meningelui persistă de-a lungul anilor. Programele de cercetări științifice vizează problema asigurării funcțiilor vitale ale organismului, ce depind de activitatea encefalului. Anume sistemul sangvin, reglat de sistemul nervos, soluționează această problemă.

Problemele ce vizează contribuția sistemului nervos în mecanismele de declanșare și dezvoltare a diverselor procese patologice ocupă un loc primordial în cadrul științelor medicale contemporane și constituie una din căile de soluționare a multor aspecte contradictorii și necunoscute în acest domeniu. Ca răspuns la diverse acțiuni ale factorilor mediului extern și intern, sistemul neurovascular se manifestă prin diferite reacții de răspuns, exprimate prin modificări mai mult sau mai puțin pronunțate ale structurilor componente cu caracter compensatoriu, reactiv sau distructiv.

Studiul nostru este consacrat plexurilor coroide din ventriculele creierului. Tema respectivă este actuală deoarece cu fiecare etapă de dezvoltare a histologiei și histofiziologiei apare necesitatea de a revizui unele concepții anterioare, apar întrebări suplimentare. Ele se referă la histogeneza, structura și funcțiile plexurilor coroide.

Cercetările efectuate asupra plexurilor coroide sunt necesare nu numai din punctul de vedere al teoriei, ele fiind importante și pentru medicina practică. Medicul trebuie să cunoască diversitatea activității normale a unor astfel de organe, să le înțeleagă, să aprecieze corect modificările produse în ele, în limitele normei și în diverse stări patologice.

**Material și metode.** *Metoda anatomică de preparare.* Encefalul scos cu atenție din craniul cadavrului a fost introdus într-un excicator cu sol. de formol cu concentrație crescândă (1% – 2 zile; 3% – 2 zile; 5-6 % – 2 zile și 10% – o săptămână). Afară de aceasta, prin peretele inferior al ventriculului III a fost efectuată o fixație suplimentară cu sol. 3% de formol (substanța perforată posterior) cu o seringă cu ac lung, introdus la adâncimea de 1–1,5 cm, injectând 15–20 ml de soluție dată. În așa mod au fost fixate 5 preparate de encefal. Creierul se afla în excicator în stare de „înnot”.

Ulterior, cu cuțitul pentru creier au fost efectuate o serie de secțiuni orizontale dinspre suprafața dorsală a creierului până la fibrele transversale ale corpului calos. Apoi au fost deschise coarnele anterioare ale ventriculelor laterale și, îndreptând cuțitul oblic în jos, au fost secționate nucleeele bazale. Suplimentar, cu bisturiul și cu foarfecele am deschis pereții coarnelor inferioare și posterioare ale ventriculelor laterale, în care au fost descoperite plexurile coroide.

Pentru a demonstra partea centrală a ventriculelor laterale și a ventriculului III, se înlătură corpul calos și se secționează commissura fornicis. După eliminarea epifizei, îndreptându-ne înapoi pe pedunculii cerebeloși superiori și pe vâlul medular superior, am deschis pereții superior și inferior ai ventriculului IV și am evidențiat acolo plexul coroid al ventriculului IV.

În procesul disecției, strat cu strat preparatele creierului erau fotografiate. După cercetare, preparatele se introduceau înapoi în sol. 8% de formol pentru păstrare.

**Rezultate și discuții.** Plexurile coroide din ventriculele cerebrale ale omului reprezintă organe vasculare, alcătuite din bază și vilozități, care la copii și la nou-născuți au aspect de bride (trabecule) de culoare cenușie sau roșu-închis (figura 1).

La vârsta maturității sexuale plexurile coroide aproape că nu se deosebesc după aspectul exterior de cele similare la maturi. La această vârstă, plexurile coroide ale tuturor ventriculelor cerebrale din punct de vedere macroscopic prezintă cordoane granulate de culoare roșie sau roșu-palid (figura 2). În această perioadă, în unele plexuri coroide ale ventriculului III și ale ventriculelor laterale se observă formațiuni chistoase veziculare cu un conținut lichid străveziu sau gălbui, fenomen despre care au comunicat și J.A. Lopez, D. Reich (2006). Aceste chisturi pe viitor pot provoca diferite dereglări funcționale și organice ale plexurilor coroide, care se pot și maligniza (H. Osada et al., 2006).



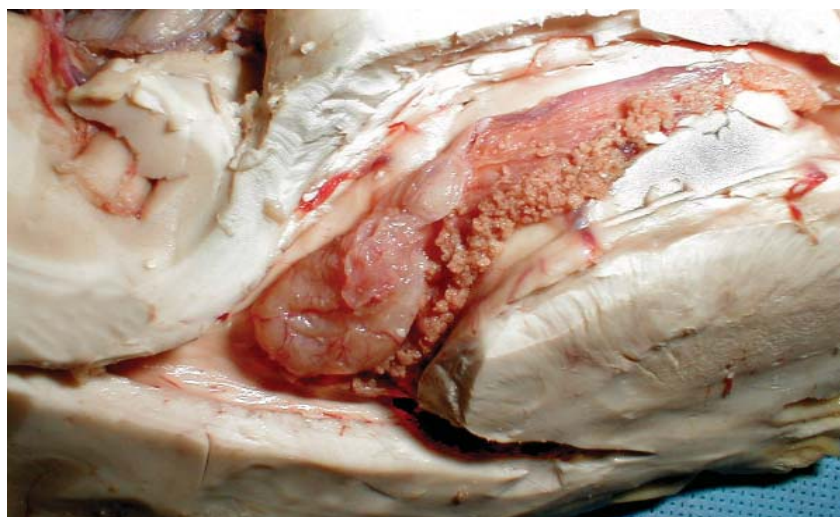
*Figura 1.* Plexuri coroide din ventriculele cerebrale ale omului. B. 8 ani. Macropreparat  
1 – plexuri coroide ale ventriculelor laterale; 2 – plex coroid al ventriculului III; 3 – plex coroid al ventriculului IV

În plexurile coroide din ventriculele cerebrale ale persoanelor în vârstă de peste 60 de ani, formațiunile chistoase pot avea aspectul unor vezicule mici multiple sau al unor vezicule mari unitare, umplute cu lichid transparent (figura 3). În plexurile coroide ale ventriculului IV nu am observat chisturi.

Chistul, ca rezultat al unor transformări veziculare ale țesuturilor plexului coroid, se prezintă ca formațiune lichidiană în formă de pungă limitată, de dimensiuni variabile. Ele se pot localiza în diferite regiuni ale plexului coroid, atât în regiunea centrală, cât și la periferie. Au formă rotundă sau ovală, cu dimensiuni variabile. Peretele chistului prezintă o cuticulă, membrană alb-gălbuie, iar conținutul lui este reprezentat de un lichid incolor, străveziu sau gălbui. Membranele, ce limitează chistul, conțin vase sangvine și nervi.



*Figura 2.* Plexuri coroide din ventriculele cerebrale ale omului. B. 63 de ani. Macropreparat.  
1 – plex coroid al ventriculelor laterale; 2 – plex coroid al ventriculului III; 3 – plex coroid al ventriculului IV



*Figura 3.* Chist (1) în plexul coroid al ventriculului lateral. Macropreparat

**Concluzie.** Este necesar un studiu morfologic aprofundat în studierea modificărilor morfologice ale elementelor structurale, a chistului plexurilor coroide și a parenchimului perichistic, care va elucida componentele tisulare ale pertelui capsulei, starea morfofuncțională a sistemului nervos și vascular al plexului coroid, afectat de chist, în special de chisturile voluminoase, care se pot infecta și erupe în vasele sangvine coroidale. Acest studiu va permite de a pune un fundament morfologic mecanismelor funcționale și de dezvoltare a dereglărilor aparatului neurovascular al plexurilor coroide din ventriculele creierului și a encefalului în ansamblu.

#### Referințe bibliografice

1. Lopez JA, Reich D. Choroid plexus cysts. J Am Board Fam Med. 2006. Jul-Aug; 19 (4) : 422-5.
2. Osada H., Mori K., Yamatoho T., Nakao Y., Wada R., Maeda M. Choroid plexus carcinoma secreting carbohydrate antigen 19-9 in an adult. Case. Neurol Med Chir (Tokyo) 2006. May; 46 (5) : 251-3.

#### Rezumat

Chisturile plexurilor coroide ale ventriculelor creierului necesită un studiu morfologic aprofundat pentru a avea un fundament al mecanismelor funcționale și de dezvoltare a dereglărilor aparatului neurovascular al plexurilor coroide.

#### Summary

Choroid plexus cysts of the brain ventricles needs a deep morphological study to have a background under functional mechanisms and development of neurovascular apparatus and choroid plexus damages.

## ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА ОТ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Д.А. Алиев*, акад., директор НЦО, *Р.Д. Джафаров*, канд. мед. наук., зам. директора по научной работе, *Т.А. Наджафов*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, *И.К. Казымов*, канд. мед. наук, главный врач, *С.Э. Рагимова*, канд. мед. наук, руководитель отделения маммологии, *Ф.Ш. Ализаде*, врач-ординатор, *Л.А. Меджидова*, старший лаборант отделения общей онкологии, *Р.В. Джавадов*, старший лаборант отделения общей онкологии, *С.С. Гурбанов*, младший научный сотрудник, *Ш.Ш. Османов*, канд. мед. наук, научный сотрудник патоморфологической лаборатории Национального Центра Онкологии, Баку, Азербайджан

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ в Азербайджане, как и почти во всех экономически развитых странах, занимает 1-е ранговое место. Смертность в нашей стране от этого заболевания составляет 13.5 на 100.000 населения. Таким образом, РМЖ является одной из ведущих причин преждевременной смерти от злокачественных новообразований у женщин. Поскольку этиология РМЖ остается до настоящего времени неясной, возможности первичной профилактики ограничены. РМЖ является, по мнению многих авторов, системным заболеванием, склонным к раннему регионарному и гематогенному метастазированию [4]. Это диктует необходимость, в большинстве случаев, проведения постоперационного лечения.

В настоящее время, все большее значение, особенно при планировании послеоперационного лечения, наряду с гистоструктурой, степенью злокачественности опухоли и распространенностью процесса, приобретают новые биологические характеристики РМЖ. Прежде всего, это касается определения рецепторного статуса РМЖ по наличию или отсутствию рецепторов эстрогена и прогестерона. Согласно мнению некоторых авторов, гормонопозитивные опухоли чаще являются высокодифференцированными формами РМЖ, и, наоборот, низкодифференцированные формы рака характеризуются, как правило, отсутствием рецепторов гормонов [1, 2, 3]. Однако, абсолютных данных на этот счет не получено. Также одним из маркеров рака молочной железы, отражающим функциональное состояние опухолевых клеток и позволяющим оценить течение, исход заболевания и вероятный ответ на лечение, является онкоген *c-erb-B2*, амплификация которого выявляется с помощью метода гибридизации *in situ*. По данным многих авторов, он выявляется в 30% случаев РМЖ и в 22% случаев независим от гистоструктуры опухоли [5, 6].

**Целью работы.** Целью нашего исследования явилось изучение связи между рецепторным статусом и степенью злокачественности РМЖ.

**Методы исследования.** В условиях отделения общей онкологии Национального Центра Онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с 2008-2010 гг. были исследованы 36 больных первичным РМЖ. 31 больной была произведена радикальная мастэктомия по Маддену, 5 больным была проведена радикальная резекция молочной железы, с последующей лучевой терапией. Все больные получили адъювантную химиотерапию. У больных изучена гистоструктура опухоли, степень злокачественности и рецепторный статус (ЭР, ПР, HER-2).

### Результаты:

Таблица 1

*Распределение больных с учетом статуса стероидных гормонов и степени злокачественности РМЖ*

	G1	G2	G3
EST+PR+	2	4	-
EST-PR+	1	12	3
EST+PR-	1	4	-
EST-PR-	-	7	2
Всего	4	27	5

В группе из 5 больных с G3 степенью злокачественности у 3 отмечался отрицательный статус эстрогеновых рецепторов, а у остальных 2 больных отрицательный статус обоих стероидных гормонов. Как видно из данных таблицы 1, в группе с низкой дифференциацией опухоли (G3) больных с положительным статусом стероидных гормонов выявлено не было.

В исследуемой группе из 36 больных положительный HER-2 статус оказался у 12, что составляет 33%, у остальных 24 больных (67%) HER-2 статус был отрицательным, что соответствует литературным данным. Исследование зависимости HER-2 статуса от степени злокачественности опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение больных с учетом HER-2 статуса и степени злокачественности РМЖ**

	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>
HER 2 (+)	-	9	3
HER 2 (-)	4	17	3
Всего	4	26	6

Как видно по данным таблицы, положительный HER-2 статус в группе больных с G2 выявлен у 9 больных (34.6%), в группе G3 - у 3 больных (50%), а в группе G1 больных с положительным HER-2 статусом выявлено не было. Больных с отрицательным HER-2 статусом в G1 группе было 4 (100%), в группе G2 - 17 (65.4%), а в группе G3 - 3 больных (50%).

**Выводы.** Таким образом, как видно из полученных нами данных, отрицательный статус рецепторов стероидных гормонов и положительный HER-2 статус чаще встречается в группе больных со средней и низкой степенью дифференциации опухоли.

#### Литература

1. Алиев Д.А., Мамедов М.Г. Герцептин: новые возможности и подходы к лечению рака молочной железы – Азербайджанский журнал онкологии и гематологии, 2000, т.6, №1-2, с.3-9.
2. Əliyev С.Ə., Səfərov R.C., Nəcəfov T.Ə. Süd vəzəsi xərcənginin diaqnostikası və müalicəsi. Bakı: Elm, 1993, s.120.
3. Герштейн Е.С., Бассалык А.С., Летягин В.П. Клиническое значение исследования рецепторов эпидермального фактора роста при раке молочной железы//Вопр. Онкол. – 1994, т.40 (7-12) – с.266-275
4. Джафаров Р.Д., Гулиева К.Р., Зейналов Ф.А. – Azər. Onkologiya və həmə. elm. jurnalı. 2006, №2, с.9-14
5. Guest-moespot., Leake R., Benroad Th., Sweep C. Twenty years of experience with the steroid receptor. External Quality Assessment Program. - Int. J. oncol., 2000, v.1, p.13-22.
6. Revillon F., Bonnetere J., Peyrat J.P. C-erb-B2 oncogene in human breast cancer receptor. External Quality Assessment Program. Int. J. oncol. 2000, p.13.

#### Rezumat

Studiul nostru arată că hormonul negativ steroid HER-2/neu a fost întâlnit mai frecvent la pacienții cu tumori de gradul G2 și G3.

#### Summary

According to our investigation, negative steroid hormone receptor status and positive HER-2/neu status were found to be richer in patients with G2 and G3 grade tumors.

## PROGNOSTICUL EVOLUȚIEI CLINICE AL CANCERULUI GLANDEI MĂMARE STADIUL I

*Nadejda Godoroja, Natalia Botnariuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Alexandru Cotruță*  
Institutul Oncologic

Conform datelor literaturii de specialitate, inclusiv în concluziile conferințelor internaționale din San-Gallen (2005-2009), ca factori decisivi de prognostic sunt indicați, în majoritate, factorii care caracterizează particularitățile tumorii – extinderea locoregională a procesului tumoral, gradul de expresie a markerilor moleculari [7, 8, 10, 11].

Dintre particularitățile extinderii locoregionale ca factori de risc major pentru progresare sunt indicați: dimensiunile tumorii > 2,0 cm, prezența a 4 și mai mulți ganglioni limfatici metastatici axilari, prezența invazi-

ei tumorale a vaselor, gradul de diferențiere a tumorii (G). Din indicii markerilor moleculari tumorali ca factor de risc pentru progresare se consideră tumorile ReEs(-) și RePg(-), HER2/neu(+++), Ki-67 pozitive [3, 4].

Însă și factorii care caracterizează organismul – patologiile concomitente ale bolnavei se reflectă în tactica și volumul tratamentului aplicat adecvat extinderii procesului tumoral și în sensibilitatea tumorii la R<sup>o</sup> terapie și chimioterapie. În literatura mondială, inclusiv în ghidurile și protocoalele de tratament ale CGM, este studiat insuficient rolul patologiilor concomitente în prognosticul variantei evoluției clinice al CGM [10, 12]. Nu sunt elaborați factorii de risc de progresare în caz de lipsă a aprecierii ReEs și RePg, HER2/neu, Ki-67.

Deoarece unul din principalii factori de risc se consideră prezența a mai mult de 4 ganglioni limfatici axilari sau subclaviculari metastatici, nu e clar cum determinăm riscul progresării în stadiul I, care se apreciază ca dimensiunile tumorii ≤ 2,0 cm, fără metastaze în ganglionii limfatici regionali [2, 6, 12].

**Scopul lucrării:** selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice, în baza estimării eficacității tratamentului bolnavelor de CGM st. I pentru individualizarea tratamentului.

**Material și metode.** Materialul acestui studiu include analiza datelor clinice, paraclinice, informativitatea diverselor metode de investigații și a metodelor de tratament la 496 de bolnave de CGM stadiul I, diagnosticate și tratate în Institutul Oncologic în 1996 – 2004. Acest lot de bolnave a fost divizat în 2 grupuri, în funcție de tipul evoluției clinice al procesului tumoral după tratament:

- I grup – 419 bolnave, fără progresare timp de 5 ani după tratament;
- II grup – 77 de bolnave cu progresarea procesului tumoral după tratament.

Pentru acest studiu s-a elaborat o anchetă specială, care a inclus 150 de indici ai particularităților organismului și ai tumorii, informativitatea diverselor metode de investigații, rezultatele diverselor variante de tratament aplicat etc.

Deoarece scopul acestei lucrări a fost selectarea factorilor decisivi de prognostic al variantei evoluției clinice în cancerul glandei mamare stadiul I, noi am realizat acest scop prin analiza discriminantă a factorilor tumorali și cei care caracterizează organismul.

Prin aplicarea analizei discriminante s-au selectat factorii decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice la bolnavele de CGM stadiul I; prin aplicarea funcției discriminante liniare am efectuat controlul preciziei clasificății.

**Rezultate și discuții.** Selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice a început prin aprecierea factorilor cu divergență a frecvenței și s-a efectuat în baza comparației frecvenței diversilor factori în 2 grupuri de bolnave a CGM stadiul I – în grupul fără progresare și grupul cu progresare a procesului tumoral după tratament.

În analiza discriminantă „pas cu pas” am introdus factorii cu cea mai mare divergență a frecvenței în grupul de progresare, comparativ cu grupul fără progresare al CGM stadiul I, conform anchetei clinico-anamnestice și investigațiilor clinico-instrumentale ale bolnavelor de CGM stadiul I (tabelul 1).

*Tabelul 1*

**Factorii cu divergență de frecvență în grupul de progresare și fără progresare a CGM stadiul I, supuși analizei discriminante**

<b>№</b>	<b>Numărul de ordine în anchetă</b>	<b>Factorii</b>
1	X1	Vârsta
2	X4	Starea familială
3	X5	Starea fiziologică
4	X11	CGM la rude de sânge
5	X12	Cancer altor organe la rude de sânge
6	X20	Localizarea tumorii în glanda mamară
7	X21	Tipul de creștere
8	X49	Numărul punțiilor diagnostice
9	X56_58	Patologiile cardiace
10	X59_61	Patologii ale glandei tiroide
11	X62	Patologiile bronhopulmonare
12	X63	Patologiile tractului digestiv
13	X64_69	Patologiile sistemului hepatobiliar
14	X70_71	Nefropatiile
15	X72_74	Patologiile organelor reproductive
16	X75	Encefalopatiile
17	X79	Intervențiile chirurgicale precedente

18	X92	Prima etapă de tratament
19	X95	Volumul intervenției chirurgicale
20	X96	Tipul tratamentului aplicat
21	X101	Aplicarea hormonoterapiei
22	X102	Polichimioterapie în cadrul tratamentului complex
23	X103	Forma morfologică
24	X104	Tipul morfologic al tumorii
25	X146	Diametrul tumorii
26	X125	Recidiv în cicatrice

#### Valoarea matematică a variabilelor factorilor cu divergență de frecvență

Variable	R**2	F	Prob > F	Tolerance
X1	0.0090	3.744	0.0537	1.0000
X4	0.0000	0.007	0.9354	1.0000
X5	0.0009	0.384	0.5359	1.0000
X11	0.0060	2.486	0.1156	1.0000
X12	0.0001	0.041	0.8403	1.0000
X20	0.0369	15.704	0.0001	1.0000
X21	0.1114	51.410	0.0001	1.0000
X49	0.0007	0.283	0.5953	1.0000
X56_58	0.0050	2.070	0.1510	1.0000
X59_61	0.0561	24.346	0.0001	1.0000
X62	0.0201	8.428	0.0039	1.0000
X63	0.0001	0.023	0.8788	1.0000
X64_69	0.0058	2.399	0.1222	1.0000
X70_71	0.0002	0.089	0.7651	1.0000
X72_74	0.0213	8.914	0.0030	1.0000
X75	0.0011	0.471	0.4930	1.0000
X79	0.0012	0.501	0.4793	1.0000
X92	0.0011	0.449	0.5032	1.0000
X95	0.0101	4.170	0.0418	1.0000
X96	0.0074	3.058	0.0811	1.0000
X101	0.0019	0.792	0.3740	1.0000
X102	0.0097	4.002	0.0461	1.0000
X103	0.0000	0.005	0.9412	1.0000
X104	0.0057	2.358	0.1254	1.0000
X146	0.0149	6.206	0.0131	1.0000
X125	0.0272	11.454	0.0008	1.0000

În baza divergenței frecvenței acestor factori în 2 grupuri de bolnave – cu și fără progresare – prin analiza discriminantă „pas cu pas” au fost calculate valorile matematice ale factorilor cu frecvență înaltă de progresare (tabelul 2).

Tabelul 2

#### Setul factorilor decisivi de prognostic al variantei evoluției clinice al CGM stadiul I și valoarea variabilei canonice ale acestora

Nr	Factori de prognostic	Valoarea variabilei canonice
1	Tipul de creștere	-2.867
2	Recidiv în cicatrice	-1.922
3	Patologii ale glandei tiroide	-1.823
4	Patologii bronhopulmonare	-1.221
5	Patologiile organelor reproductive	-0.781
6	Hepatite cronice	-0.691
7	Diametrul tumorii	-0.600
8	Polichimioterapie în cadrul tratamentului complex	-0.240
9	Localizarea în glanda mamară	0.490
10	Tipul tratamentului aplicat	0.481
11	Vârsta	0.028



Analiza caracteristicii factorilor decisivi de prognostic al eficacității tratamentului în CGM stadiul I evidențiază că aceștea sunt prezentați de 3 tipuri de factori:

1. Factorii care caracterizează parametrii tumorii: tipul de creștere, diametrul tumorii, localizarea tumorii în glanda mamară.

2. Factorii care caracterizează particularitățile organismului, mai exact – patologiile concomitente: patologiile glandei tiroide, patologiile bronhopulmonare, hepatitele cronice, vârsta pacientei.

3. Tipul tratamentului, inclusiv PCT în cadrul tratamentului complex.

Dintre factorii tumorali, o mare însemnătate au avut diametrul și tipul de creștere a tumorii. Progresarea procesului tumoral în CGM stadiul I, după datele literaturii, în tipul multicentric de creștere are loc de la 41,2% la 48,5% [1, 5]. În cadrul studiului efectuat de noi, progresare a avut loc în 46,4% din cazuri. Riscul sporit de progresare în tipul multicentric de creștere se explică prin mărirea masei tumorale, diverse căi de drenare a limfei și probabilitate de embolizare a vaselor sangvine și a vaselor limfatice cu celule tumorale.

Localizarea tumorii în diverse cadrane ale glandei mamare a avut un rol de accent pentru prognosticul variantei evoluției clinice a CGM stadiul I. Deoarece cadranele glandei mamare au diverse căi prioritare de drenare a limfei și tumorile localizate în ele au diversă direcție și posibilitate de metastazare, s-a stabilit că tumorile localizate în cadranul central al glandei mamare au capacitate sporită de metastazare comparativ cu alte cadrane – în 53,6% cazuri.

Analizând factorii organismului – patologiile concomitente, pe primul loc se plasează patologiile glandei tiroide. Insuficiența funcției tiroidane, scăderea nivelului tiroxinei contribuie la hiperestrogenemie de cumulare și imunodepresie. Hiperestrogenemia de cumulare, de rând cu imunodepresia, ca rezultat al insuficienței tiroidiene și influențează rezultatele tratamentului CGM, inclusiv în stadiul I.

Patologiile bronhopulmonare au avut un rol decisiv în prognosticul nefavorabil la bolnavele de CGM stadiul I, deoarece aceste patologii duc la insuficiența oxigenării țesuturilor și dezvoltării isemiei și hipoxiei; celulele tumorale în stare de isemie și hipoxie pierd sensibilitatea la preparatele chimioterapice, precum și la R<sup>o</sup> terapie.

Patologiile organelor reproductive, în marea majoritate a cazurilor, contribuie la dezvoltarea dereglărilor hormonale și la imunodepresie sau înseși ele sunt rezultatul acestor dereglări. Hiperplazia și polipoza endometrială influențează atât tratamentul, cât și sunt indicatori ai dereglărilor complexe ale homeostazei hormonale – hiperestrogenemie în concordanță cu hipersomatotropinemie. Miomul uterin și miomatoza sporesc riscul în dezvoltarea CGM și influențează rezultatele tratamentului din cauza dereglărilor homeostazei hormonale. Miometriul normal conține ReEs care fixează o cantitate mare de estrogeni. În țesutul miomatoz, de regulă, nivelul expresiei ReEs e scăzut, din cauza aceasta are loc hiperestrogenemia, care, la rândul său, influențează evoluția tumorală în CGM.

Pentru includerea în metabolismul hepatic a unei molecule de estrogeni e necesară o moleculă de globulină de transport a estrogenilor care se sintetizează în ficat. Patologia hepatică cronică, în care are loc scăderea de sinteză a proteinelor, e cauza hiperestrogenemiei de cumulare care influențează rezultatele tratamentului în CGM.

Prin funcția liniară discriminantă s-a stabilit precizia clasificării, conform acestor 11 factori, pentru grupul de progresare – de 70,83%, pentru grupul fără progresare – 83,43%.

Aprecierea prognosticului cazului concret se efectuează prin funcție discriminantă (F), conform formulei:

$$F=2.395-2.867*TC-1.823*PGT-0,600*DT+0.490*LGM-1.221*PBP-0.781*POR+0.481*TR-1.922*RC-0.691*PH+0.028*VP-0.240*CT$$

unde:

- TC – tipul de creștere  
1 - unicentric  
2 - multicentric
- PGT– patologii ale glandei tiroide  
0 - fără patologii  
1 - cu patologie
- DT – diametrul tumorii  
1 - ≤ 0,5  
2 - 0,6-1,0  
3 - 1,1-2,0
- LGM– localizarea în glanda mamară  
1 - cadranul central  
3 - cadranul superior-intern  
4 - cadranul superior-lateral  
5 - cadranele inferioare

- PBP – patologii bronhopulmonare  
 0 - fără patologii  
 1 - cu patologii
- POR – patologii ale organelor reproductive  
 0 - fără patologii  
 1 - cu patologii
- TR – volumul tratamentului aplicat  
 1 - numai chirurgical  
 2 - combinat cu radioterapie  
 3 - combinat cu hormonaterapie  
 4 - complex
- RC – apariția recidivelor în cicatricie  
 0 - fără recidive  
 1 - cu recidive
- PH – patologia hepatică  
 0 - fără patologie  
 1 - cu patologie
- VP – vârsta pacientelor (ani împliniți)
- PCT – polichimioterapie  
 0 - nu s-a aplicat

În cazul  $F > 0$  prognosticul corespunde variantei clinice favorabile – fără progresare, iar  $F < 0$  – variantei de progresare a procesului tumoral.

Metoda propusă permite determinarea grupului de risc sporit pentru progresarea procesului tumoral, fapt ce impune selectarea metodelor complexe optime în tactica de tratament. Deoarece conform setului factorilor decisivi de pronostic tratamentul complex a avut o influență decisivă în rezultatul tratamentului, aceasta ne-a permis de a recomanda tratament complex în cazurile CGM stadiul I cu risc major de progresare. Selectarea factorilor decisivi de pronostic în CGM stadiul I ne-a permis elaborarea unui algoritm de tratament.

Sunt opinii că în CGM stadiul I se pot obține rezultate bune în tratament numai chirurgical sau combinat, însă în baza analizei rezultatelor diverselor metode de tratament și selectării factorilor de risc de progresare, noi recomandăm aplicarea tratamentului complex în grupul cu risc major de progresare. Tactica de tratament va fi apreciată individual, în funcție de factorii decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice.

Estimarea eficacității tratamentului bolnavilor de cancer al glandei mamare stadiul I în Institutul Oncologic din Moldova pe parcursul ultimilor 10 ani și selectarea factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice ne-a permis elaborarea următorului algoritm de tratament (figura 1).

#### ALGORITMUL DE TRATAMENT ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE STADIUL I

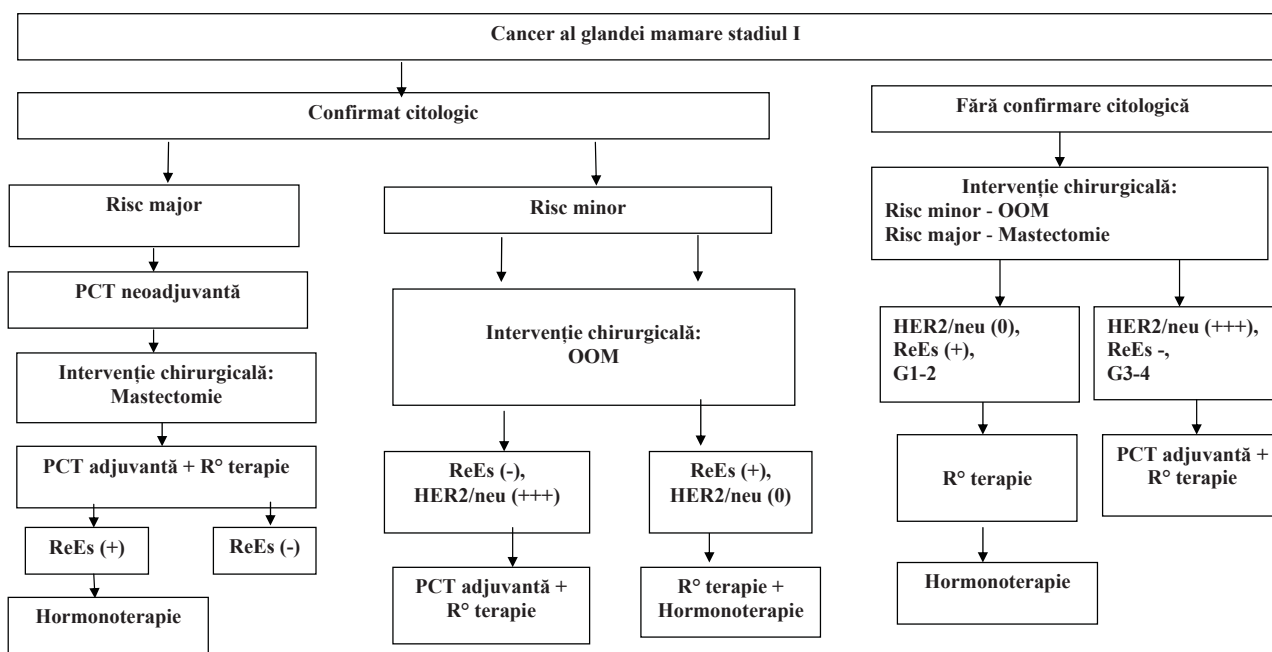


Figura 1. Algoritm de tratament în cancerul glandei mamare stadiul I

În baza setului de factori decisivi în varianta evoluției clinice, valorile matematice ale acestora, ordinea lor în setul de factori decisivi, datele literaturii despre rolul markerilor moleculari ai tumorii în riscul progresării, am stabilit factorii caracteristici pentru riscul minimal și maximal de progresare a CGM stadiul I (tabelul 3).

Tabelul 3

**Factorii caracteristici pentru riscul maximal și riscul minimal de progresare a CGM stadiul I**

Categoriile de risc	Factorii
<b>Risc minor</b>	Tipul de creștere unicentric, localizarea în alte cadrane decât cea centrală, T < 2,0 cm, lipsa patologiilor glandei tiroide, organelor reproductive, hepatopatiilor și bronhopatiilor cronice, G1-2*, lipsa invaziei tumorale a vaselor*, expresia ReEs(+) și RePg(+)*, expresia HER2/neu (0)*.
<b>Risc major</b>	Tipul de creștere multicentric, localizarea centrală în glanda mamară, T = 2,0 cm., prezența patologiilor glandei tiroide, organelor reproductive, hepatopatiilor și bronhopatiilor cronice, G3-4*; invazie tumorală a vaselor*; ReEs(-) și RePg(-); Her2/neu(+++)*.

\*Din datele literaturii

**Concluzii:**

1. Varianta evoluției clinice a CGM stadiul I e determinată de 3 tipuri de factori: parametrii tumorii; particularitățile organismului; tipul tratamentului aplicat.
2. Parametrii tumorii în setul factorilor decisivi ai variantei evoluției clinice: tipul de creștere, diametrul tumorii, localizarea în glanda mamară, recidiv în cicatrice.
3. Factorii care caracterizează particularitățile organismului, setul factorilor decisivi ai variantei evoluției clinice: patologii ale glandei tiroide, patologiile organelor reproductive, bronhopatiile, hepatopatiile, vârsta.
4. Tipul tratamentului aplicat, îndeosebi PCT în cadrul tratamentului complex e un factor decisiv de prognostic în CGM stadiul I.
5. Precizia prognosticului variantei evoluției clinice în baza acestor 3 tipuri de factori constituie 70,83% pentru progresare, pentru varianta fără progresare – 83,43%.

**Referințe bibliografice**

1. Лелягин В. П., Подвязников С. О мультицентрическом раке молочных желез. Вопросы онкологии. Т. 33. №8. 2002, с. 55-58.
2. Нечушкин М., Петровский А. Рак молочной железы: факторы прогноза. Врач. №10. М., 2003, с. 9-11.
3. Портной С. М. Рак молочной железы - факторы прогноза и лечение. Автореф. дис. доктора мед. наук. М., 1997, 29 с.
4. Devi K., Kuruvila S., Musa M. Pathological prognostic factors in breast carcinoma. Saudi Med J. 2000. Apr., 21(4), 372 p.
5. Egan R.L. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-patologic whole organ studies and 10-year survival. Cancer. 1992, 1123-1130.
6. Fitzgibbons P. L. Breast cancer. Prognostic factors in cancer (2<sup>nd</sup>ed.) Ed. by Gospodarowich M. K. et al., 2001, p. 467-486.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005; 16: 1569-1583.
8. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD. et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007; 18: 1133-1144.
9. Hayes D. Prognostic and predictive factors revisited. Breast 2005; 14 (Suppl): S6.
10. Hayes DF, Stearns V: Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2001 Oct 6(4):375-92.
11. McCloud P. Slide presentation during the 11<sup>th</sup> International Conference on Primary Therapy of Early Breast Cancer, 11-14 March 2009, St Gallen, Switzerland.
12. Rosen P.P., Groshen S., Saigo P.E. et al. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years J. Clin. Oncol.-1999.Vol. 7, № 9. p. 1239-1251.

**Rezumat**

Prognosticul variantei evoluției clinice a CGM are o mare însemnătate în elaborarea tacticii de tratament, deoarece în baza factorilor de prognostic se elaborează tactica optimă de tratament. În baza analizei discriminante a diferitor factori, la 496 de bolnave de CGM stadiul I s-a stabilit setul factorilor decisivi de prognostic ai variantei evoluției clinice

care este determinat de 3 tipuri de factori: a) factorii care caracterizează parametrii tumorii (tipul de creștere, diametrul tumorii, recidivul în cicatrice); b) factorii care caracterizează particularitățile organismului (patologiile glandei tiroide și organelor reproductive, hepatopatiile, bronhopatiile, vârsta); c) tipul tratamentului aplicat, inclusiv PCT în cadrul tratamentului complex.

#### Summary

The prognosis of clinic evolution of breast cancer is of great importance in the elaboration of treatment of the disease because an optimal treatment strategy is elaborated depending on prognosis factors. Based on the discriminate analysis of different factors in 496 patients diagnosed with stage I of breast cancer there has been established a set of decisive factors of prognosis of the clinical evolution that is determined by 3 types of factors: a) factors that characterize the parameters of the tumor (type of growth, diameter of the tumor, scar relapse) b) factors that characterize peculiarities of the body (thyroid gland and reproductive organs pathologies, hepatopathy, bronhopathy, age); c) the type of treatment used including PCT as a part of complex treatment.

## PARTICULARITĂȚILE HOMEOSTAZEI HORMONALE ȘI ALE STATUTULUI IMUN LA BOLNAVELE DE CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

*Nadejda Godoroja, Alexandru Cotruță, Grigore Bulbuc*  
ISMP Institutul Oncologic

În Republica Moldova cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoră malignă la femei, constituind în ultimii ani 12,5% – 12,9% din toate tumorile maligne. În majoritatea țărilor, incidența în CGM crește din contul femeilor tinere, dar rămâne la un nivel înalt și la femeile în menopauză [1, 2].

S-a dovedit că incidență în CGM este determinată de mutațiile genetice, în primul rând, în genele BRCA-1 și BRCA-2, de activarea acestora sau de transpoziția unor gene specifice. Prezența acestor gene, care se depistează numai la 45%-60% din bolnave, încă nu determină obligatoriu dezvoltarea CGM. Realizarea riscului e determinată de acțiunea altor factori, cu rol cocancerigen în cancerogeneza țesutului glandular mamar. Printre acești factori de risc, un factor cu pondere maximală sunt dereglările hormonale [4, 6, 7, 9].

Mulți autori susțin că la baza apariției cancerului și, în special, a CGM în menopauză, stă supresia sistemului imun al organismului, fiindcă o imunitate scăzută ar cauza inițierea cancerului și progresia lui, iar o imunitate activă ar reține dezvoltarea, determinată de acțiunea diverșilor factori cancerigeni și cocancerigeni în această perioadă biologică [5, 8, 10].

Încă în anii '70 ai secolului trecut, B. Дильман considera, că unul din mecanismele de realizare a riscului în cancer este imunodepresia, de aceea studierea statutului imun la bolnavele de CGM în menopauză ar permite cunoașterea mai profundă a corelației dintre statutul imun și riscul în cancerul glandei mamare.

Homeostaza imunologică a organismului este asigurată de interacțiunea factorilor celulari și umorali. Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale și dezechilibrelor imune ar contribui la individualizarea tratamentului complex, inclusiv prin corectia acestora și tratamentul patologiei concomitente la bolnavele de CGM în menopauză.

**Scopul studiului.** Cercetarea particularităților homeostazei hormonale și ale statutului imun la paciențele cu CGM în menopauză.

**Material și metode.** Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale – Pl, LH, FSH, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, Cortizol, Es, Pg, – la 556 de bolnave, dintre care – 355(63,8%) de bolnave de CGM și 201(36,2%) bolnave fără patologia oncologică a glandei mamare–grupul de comparație. La paciențele cu CGM, incluse în studiu, în majoritatea cazurilor s-au manifestat 1-2 patologii concomitente: patologia sistemului hepatobiliar – s-a manifestat la 324 de paciente cu CGM, patologia glandei tiroide – la 128 de paciente cu CGM. Conform vârstei, paciențele au fost repartizate: de la 50 până la 59 de ani (forma etiopatogenetică suprarenală) și de la 60 în sus (forma etiopatogenetică involutivă).

Pentru determinarea statutului imunologic s-au apreciat:

a) imunitatea celulară: T-limfocite totale; T-limfocite teofilin rezistente (T-TFR); T-limfocite teofilin sensibile (T-TFS); T-limfocite active;

b) imunitatea umorală: B-limfocitele și imunoglobulinele clasei A-,G- și M.

Veridicitatea diferențelor medii în loturile studiate au fost apreciate conform criteriului T- student și indicelui de semnificație a diferențelor - p.

**Rezultate și discuții.** Studiul a evindențiat majorarea nivelului Pl la bolnavele de CGM și CGM asociat cu

patologia sistemului hepatobiliar – 14,7±1,1 ng/ml și 13,8±1,2 ng/ml, față de cele fără cancer mamar –12,7±1,4 ng/ml; însă la bolnavele de CGM asociate cu patologia glandei tiroide era mai scăzut – 8,1±2,7 ng/ml.

Diferență veridică a nivelurilor LH și FSH la bolnavele de CGM și în lotul de control nu există; însă la bolnavele de CGM sunt mai scăzute – 45,3±2,8 mIU/ml și 38±1,9 mIU/ml – decât la cele fără cancer mamar, respectiv, 47,1±7,5 mIU/ml și 43,4±6,2 mIU/ml (tabelul 1).

Tabelul 1

**Hormonii adenohipofizului la bolnavele de CGM în menopauză**

Loturi de bolnave	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Fără cancer (53)	1,8-47,1	12,7±1,1	1,2-347	47,1±7,5	1,0-266	43,4±6,2
CGM(143)	3,5-75,2	14,7±1,1	1,1-203	45,4±2,8	1,5-108	38±1,9
CGM + sistemul hepatobiliar (115)	0,7-53,2	13,8±1,2	2,6-203	43,6±2,9	4,2-108	38,3±2,1
CGM+glanda tiroidă (13)	0,7-34,9	8,1±2,7	2,6-92,5	47,8±8,3	2,6-54,5	32,3±5,2

În ambele loturi, nivelul Es este majorat comparativ cu norma, iar în lotul pacientelor cu CGM asociat cu patologie concomitentă (sistemul hepatobiliar și patologia glandei tiroide) este și mai înalt decât în tot lotul de CGM și la pacientele fără cancer al glandei mamare (tabelu 2).

Tabelul 2

**Nivelul Es și Pg la bolnavele de CGM în menopauză**

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Fără cancer (53)	1,2-81,4	31,1±2,6	0,1-72	3,8±1,6
CGM (126)	0,0-191,7	29,4±2,8	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM + sistemul hepatobiliar (115)	1,8-191,7	32,6±3,3	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM+glanda tiroidă (13)	0,2-191,7	50,3±21,1	0,4-1,8	0,8±0,1

De rând cu PI, estrogenii se consideră hormoni cu cea mai mare pondere cocancerigenă pentru CGM. Pentru vârsta menopausală proveniența Es e, de regulă, de origine metabolică – din cauza aromatizării testosteronului în țesutul adipos subcutan și mușchi. Însă independent de proveniența Es, aceștea contribuie în mare măsură la realizarea riscului în CGM.

Variația ponderii specifice a Es în grupul CGM fiind de 0,8 pg/ml până la 191,7 pg/ml, arată că estrogenemia este mai pronunțată în patologia concomitentă – a sistemului hepatobiliar și a glandei tiroide – și indică asupra necesității tratamentului acestor patologii, inclusiv pentru reglarea nivelului Es.

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat mărirea nivelelor hormonului T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia glandei tiroide – 106,1 ng/dl, 6,9 μg/dl și 129 ng/dl, 11,6 μg/dl, față de cele fără CGM – 103 ng/dl și 5,8 μg/dl. Nivelul TSH a fost practic egal în toate grupele.

Indicii nivelului cortizolului sunt practic identici, respectiv 17,4±0,9μg/dl și 17,7±1,9 μg/dl; dar la bolnavele cu CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, nivelul cortizolului este mărit – respectiv, 21,1±3,5μg/dl și 20,0±3,6 μg/dl (tabelul 3).

Tabelul 3

**Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în menopauză**

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T <sub>3</sub> (ng/dl)		T <sub>4</sub> (μg/dl)		Cortizol (μg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
I. Fără cancer (53)	0,3-37,7	5,1±0,8	10,3-138	103±3,1	3,4-9,0	5,8±0,2	0,4-95,2	17,7±1,9
II. CGM (143)	0,3-59,9	4,5±0,5	1,9-260	106,1±2,6	1,3-8,0	6,9±0,13	3,2-57,1	17,4±0,9
III. CGM + sistemul hepatobiliar (115)	0,3-59,9	4,5±0,5	7,8-260	107,5±3,0	1,3-51	7,2±0,4	3,2-57,1	21,1±3,5
IV. CGM + glanda tiroidă (13)	0,5-18,1	4,1±1,2	79,3-260	129±14,8	4,2-51	11,6±3,3	5,0-41,5	20,0±3,6
P					P <sub>I-II</sub> <0,01 P <sub>I-III</sub> <0,01			

Studiul a evidențiat diferența veridică ( $p < 0,01$ ) între nivelul  $T_4$  la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar ( $7,2 \pm 0,4 \mu\text{g/dl}$ ) și lotul de control ( $5,8 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$ ). Nivelul acestui hormon este înalt și la pacientele cu CGM asociat cu patologia glandei tiroide ( $11,6 \pm 3,4 \mu\text{g/dl}$ ), comparativ cu grupul de control ( $5,8 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$ ). Nivelul  $T_3$ , fiind mărit în grupa CGM asociat cu patologia glandei tiroide ( $129 \pm 14,8 \mu\text{g/dl}$ ), iar TSH scăzut ( $4,1 \pm 1,2 \mu\text{g/dl}$ ), comparativ cu grupa de paciente „fără cancer”, respectiv -  $103 \pm 3,1 \mu\text{g/dl}$  și  $5,1 \pm 0,8 \mu\text{g/dl}$ .

Analiza indicilor imunologici a demonstrat, că la bolnavele de CGM în menopauză s-a constatat o imunodeficiență tip -T exprimată. T-limfocite totale, T-TFR și T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM, comparativ cu cele din lotul de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică ( $p < 0,01$ ) (tabelul 4).

Tabelul 4

**Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză**

Indicii imunității celulare	Loturile de studiu		$P_{I-II}$
	CGM	Fără cancer	
T. limf. total, %	47,4	50,9	$< 0,001$
T.limf. active, %	29,8	30,4	
T-TFR, %	29,3	30,8	$< 0,05$
T-TFS, %	18,2	20,1	$< 0,01$
B-limf, %	11,3	11,0	

Valorile de limfocite T-active erau scăzute la bolnavele de CGM, față de lotul de control, dar fără semnificație statistică veridică; valorile de B-limfocite, erau practic aceleași, în ambele loturi de studiu.

Indicii imunității umorale în loturile de studiu sunt modificate nesemnificativ, însă valorile minimale în variația ponderii specifice a IgG ( $0,3\text{g/l}$ ), la o parte din bolnave, arată că la acestea persistă o imunosupresie vădită (tabelul 5).

Tabelul 5

**Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză**

Indicii imunității umorale	Loturile de studiu				$P_{I-II}$
	CGM		Fără cancer		
	min-max	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	
Ig A, g/l	1,0-3,0	$1,7 \pm 0,02$	0,9-2,0	$1,8 \pm 0,03$	$< 0,44$
Ig G, g/l	0,3-14,1	$8,5 \pm 0,2$	0,3-9,7	$8,8 \pm 0,3$	$< 0,61$
Ig M, g/l	0,6-1,8	$1,0 \pm 0,01$	0,8-1,2	$1,03 \pm 0,01$	$< 0,47$

Deoarece pacientele în menopauză manifestă divers grad de imunodepresie, noi am studiat statutul imun în grupele de vârstă – de la 50–59 ani (forma etiopatogenică suprarenală) și de la 60 în sus (forma etiopatogenică involutivă), pentru a stabili necesitatea imunocorecției în aceste forme etiopatogenice.

Rezultatele analizei indicilor imunologici la bolnavele de CGM în menopauză, arată că pentru forma etiopatogenică involutivă este caracteristică micșorarea veridică ( $p < 0,001$ ) a nivelului T-limfocite totale, T-limfocite active, T-TFR, T-TFS, comparativ cu forma suprarenală, respectiv, 44,6%, 28,1%, 27,8%, 16,8% și 49,6%, 31,1%, 30,5%, 19,2% (tabelul 6).

Tabelul 6

**Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenice**

Indicii imunității celulare	Formele etiopatogenice				$P_{I-II}$
	Suprarenală (57)		Involutivă (43)		
	min-max	$M \pm m$	min-max	$M \pm m$	
T. limf. total, %	41-59	$49,6 \pm 0,5$	38-58	$44,6 \pm 0,6$	$< 0,001$
T. limf. active, %	20-36	$31,1 \pm 0,4$	20-36	$28,2 \pm 0,6$	$< 0,001$
T-TFR, %	19-39	$30,5 \pm 0,5$	19-38	$27,8 \pm 0,5$	$< 0,001$
T-TFS, %	13-28	$19,2 \pm 0,4$	10-26	$16,8 \pm 0,5$	$< 0,001$
B-limf, %	7-19	$11,6 \pm 0,3$	8-71	$10,8 \pm 1,5$	

Valorile medii ale B – limfocitelor erau micșorate în grupa etiopatogenică involutivă, comparativ cu cele din grupa etiopatogenică suprarenală, respectiv 10,8g/l și 11,6g/l, fapt ce confirmă o imunosupresie mai pronunțată la pacientele din această grupă.

În ambele forme etiopatogene – indicii medii ai imunoglobulinelor A-,G-,M- sunt practic identici și în limitele normei (respectiv, 1,8±0,02, 8,4±0,3, 1,1±0,02 g/l și 1,7±0,03, 8,8±0,3, 1,0±0,02 g/l), însă valorile minime ale Ig G – respectiv, 0,3 g/l și 0,7 g/l – vorbesc despre aceea, că în ambele forme, pentru unele bolnave, este caracteristică imunosupresia (tabelul 7).

Tabelul 7

**Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenice**

Indicii imunității umorale	Formele etiopatogenice				P <sub>I-II</sub>
	Suprarenală (63)		Involutivă (47)		
	min-max	M±m	min-max	M±m	
Ig A, g/l	1-2,3	1,8±0,02	1-3,0	1,7±0,03	<0,48
Ig G, g/l	0,3-9,8	8,4±0,3	0,7-14,1	8,8±0,3	<0,40
Ig M, g/l	0,6-1,8	1,1±0,02	0,7-1,7	1,0±0,02	<0,11

În temeiul datelor înregistrate, putem deduce că în CGM la bolnavele în menopauză are loc diminuarea indicilor imunității celulare, care s-a manifestat prin declinul de limfocite-T, reducerea limfocitelor T-TFR și T-TFS și a indicilor imunității umorale – schimbări care permit clasarea cancerului glandei mamare la imuno-deficiențele secundare de tip T. Cea mai exprimată imunosupresie s-a remarcat la pacientele în grupa de vârstă de 60 și mai mulți ani – forma etiopatogenică involutivă.

Cercetarea particularităților dereglărilor hormonale și a sistemului imun la bolnavele de CGM în menopauză e necesară pentru elaborarea măsurilor de corecție a homeostazei hormonale și imunologice, tratamentului patologiei concomitente în cadrul tratamentului complex al CGM.

**Concluzii:**

1. Pentru bolnavele de CGM în menopauză sunt caracteristice dereglări complexe ale homeostazei hormonale și imunologice, care necesită corecții individuale în cadrul tratamentului complex.
2. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor adenohipofizari: PI - 14,7±1,1; LH - 45,4±2,8; FSH - 38±1,9, comparativ cu bolnavele fără cancer, respectiv, PI -12,7±1,1; LH - 47,1±7,5; FSH - 43,42,8.
3. Principalul tip de dereglări hormonale, la nivel hipofizar, la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia care, probabil, și determină hiperestrogenemia tisulară.
4. Gradul de hiperestrogenemie la bolnavele de CGM în menopauză, în mare măsură, e determinat de patologia concomitentă; în patologia glandei tiroide nivelul Es (50,3±21,1 pg/ml) e mai înalt decât în patologia sistemului hepatobiliar (32,6±3,3 pg/ml) și în lotul total de CGM (29,4±2,8 pg/ml).
5. Pentru CGM în menopauză sunt caracteristice dereglări ale reactivității imunologice, manifestându-se prin imunosupresie secundară de tip T și dezechilibru al indicilor imunității umorale.
6. La bolnavele de CGM, imunosupresia celulară e mai pronunțată decât la bolnavele fără patologia oncologică a glandei mamare, indicii valorilor T- limf. fiind 47,4% și 50,9% (p<0,001).

**Referințe bibliografice**

1. Godoroja N. *Cancerul glandei mamare în R.Moldova*. I Congres de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
2. Godoroja N. *Профилактика рака молочной железы*. «Штиинца», Кишинев, 1991, c.72-79.
3. Семглазов, ВФ. Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы. Журнал акушерства и женских болезней, 2000, no. 2, с. 7 – 11.
4. Берштейн Л.М., *Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы*. СПб. // Наука, 2004, с. 343-357.
5. Anderson D.J. Immunologic aspects of menopause / Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R. (eds.). Menopause: Biology and Pathology. - San Diego-Tokyo, 2000. - P. 353-356.
6. Velkeniers B. Hormones after menopause? *Acta Clin Belg*. March-April 2001, vol. 56, no. 2, p. 113-121.
7. Hulka BS., Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. February 2001, vol. 38, no. 1, p. 103-113.
8. Танжарыков Е., Балтабеков Н., Сактаганов М. *Динамика показателей клеточного-иммунитета у больных раком молочной железы в зависимости от метода лечения и стадии* // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. Баку. 2006, с. 136.

9. Спирина Т. П. и др. *Особенности рака молочной железы у пожилых* // Сборник научных работ юбилейной онкологической конференции. М., 1996. С. 170—173.

10. Nagy E., Baral E., Berczi I. Immune system estrogens and antiestrogens I / Oettel M., Schillenger E. (eds.). - 1999. - P. 343-349.

11. Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H. Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer. J Natl. Cancer Inst. Monogr. 2000; 27: 17-38.

#### Rezumat

Studiul homeostazei hormonale și imunologice la 556 de bolnave de CGM în menopauză a evidențiat că pentru acestea sunt caracteristice dereglări complexe ale homeostazei hormonale și imunologice, manifestate prin hiperprolactinemie, hiperestrogenemie, imunosupresie secundară de tip T și dezechilibru al indicilor imunității umorale.

#### Summary

The research of hormonal and immunologic homeostasis on 556 patients, with BC in menopause period, distinguished a complex disturbing of hormonal and immunologic homeostasis showed by hiperprolactinemia, hiperestrogenemia, secondary immunosuppression type T and unbalance of humoral immunity indicators.

## ACȚIUNEA PREPARATULUI BioR ASUPRA REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR

*Serghei Ghinda,<sup>2</sup> V. Rudic,<sup>3</sup> Dumitru Sofroni<sup>1</sup>, Ivana Clipca<sup>1</sup>, Tatiana Chiriac,<sup>3</sup> Natalia Rotaru<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>IMSP Institutul Oncologic

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

<sup>3</sup>Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al AȘM

Cancerul glandei mamare, de rând cu cancerul pulmonar și cel al stomacului, reprezintă una dintre cele mai răspândite forme ale neoplasmelor maligne. Tumorile glandei mamare se dezvoltă pe fundalul unor dereglări pronunțate ale sistemului imunitar care se determină chiar începând cu afecțiunile precanceroase.

Este cunoscut că, la funcționarea normală a sistemului imunitar, tumorile mamare sunt benigne. Cu toate datele referitoare la modificările indicilor imuni la bonavii oncologici, importantă rămâne a fi interpretarea corectă a schimbărilor survenite. Devierea de la valorile medii, de „echilibru”, ale indicilor imuni, denotă o reacție normală a funcției imune la o acțiune perturbantă, prin urmare o funcționalitate normală a sistemului imun. În acest aspect, un interes deosebit prezintă evaluarea stării indicilor sistemului imuni, luându-se în considerare atât dinamica conținutului celulelor imunocompetente, cât și activitatea lor funcțională. Menținerea sau intensificarea dinamicii negative a indicilor reactivității imunologice și rezistenței naturale a organismului, impune căutarea unor metode și mijloace terapeutice noi de intervenție în scopul corecției activității lor funcționale.

Toate oportunitățile imunoterapeutice cunoscute, chiar și imunoterapiile care utilizează preparate cu efecte nespecifice și uneori cu o activitate complementară asupra funcției altor sisteme și organe, sunt direcționate spre restabilirea funcției imune dereglate (Ю.А. Гриневич și coaut., 1990).

**Scopul studiului.** Investigarea efectului clinic al preparatului BioR la co-administrarea lui în cadrul chimioterapiei complexe, precum și acțiunea lui asupra reactivității imunologice a pacientelor cu cancer al glandei mamare.

**Material și metode.** Studiul a inclus 19 paciente, divizate în două grupuri: a) de bază – 13 paciente, supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR (în total 27 de cure de tratament) și b) grupul martor – 6 paciente, care au fost supuse numai chimioterapiei (în total 8 cure de tratament).

La administrarea chimioterapiei combinate: Cisplatin+Etopozid, preparatul BioR s-a administrat câte 1ml sol. inj. 0,5% timp de 5 zile, iar în intervalele dintre chimioterapie, BioR – câte o capsulă 5 mg dimineața și seara, timp de 21 de zile.

La administrarea chimioterapiei combinate: Cisplatin+Xeloda, preparatul BioR s-a administrat câte 1ml sol. inj. 0,5%, timp de 10 zile, iar în intervalele dintre chimioterapie, BioR – câte o capsulă 5 mg dimineața și seara, timp de 14 zile.

La paciente s-a determinat activitatea funcțională a limfocitelor T, precum și răspunsul lor specific la tuberculină în reacția de transformare blastică a limfocitelor (С.С. Гинда, 1982).

Reacția de rozetformare s-a efectuat pentru a estima cantitativ conținutul de limfocite T și subpopulațiile lor, precum și conținutul de limfocite B (С.С. Гинда, 1988).



Conținutul de complexe imune circulante (CIC) s-a determinat conform procedurii descris de И.А. Гриневич, Л.И. Каменец (1986), în varianta adaptată de Г. Мордвинов și coaut., (1992).

IgE totală s-a determinat prin analiza imunoenzimatică pe suport solid, utilizând reactivile firmei UBI MAGIWEL-TM conform instrucțiunilor anexate.

**Rezultate și discuții.** Conform rezultatelor studiului, în grupul de pacienți supuse chimioterapiei în combinație cu BioR, din cele 27 de cure administrate, în 19 (70,4%) cure s-a înregistrat un răspuns terapeutic pozitiv, exprimat prin efectul de stabilizare, sau chiar inversie a dezvoltării tumorii. În 8 (29,6%), din totalul curelor de tratament în combinație cu BioR, s-a determinat progresia tumorii: 4 cazuri s-au înregistrat după prima cură, câte un caz după cura a 2-a și a 3-a și 2 cazuri s-au înregistrat după cura a 4-a de tratament.

La pacienții grupului martor, din cele 8 cure de chimioterapie, numai 3 (37,5%) au prezentat un răspuns pozitiv, restul de 5 (62,5%) cure au prezentat o dinamică terapeutică negativă. Este de menționat, că la pacienții supuse doar regimului cimitoterapiei, efectul clinic a fost unul mai moderat: de la stabilizarea dezvoltării tumorii până la inversia parțială a dezvoltării ei.

Astfel, administrarea în terapia complexă a cancerului mamar a preparatului BioR, permite nu numai de a majora de circa 2 ori frecvența inversiei dezvoltării tumorii, dar și de a atinge un efect clinic mult mai înalt (până la involuția totală a tumorii).

Pentru a înțelege mecanismele modificărilor produse în reacțiile imune, la pacienții incluse în studiu au fost analizați un șir de indici ai imunității celulare și umorale.

Activitatea funcțională a limfocitelor T, după datele reacției TTBL+PHA (tabelul 1) a prezentat în ambele grupuri de pacienți, la internare, un nivel mai scăzut față de persoanele sănătoase. În dinamică, la pacienții care au administrat BioR (BioR), schimbări concludente nu s-au determinat, înregistrându-se doar o tendință slab exprimată de intensificare a activității funcționale a limfocitelor T, pe când la pacienții care nu au administrat BioR (Martor), din contra, s-a înregistrat o tendință de descreștere a acestui indice.

Tabelul 1

**Activitatea funcțională a limfocitelor T la pacienții cu cancer mamar supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR (%)**

Reacția	Persoane sănătoase	BioR n-27	BioR+ n-19	BioR- n-8	Martor n-8
TTBL(PHA) până după	79,9±1,16	49,7±3,05 50,8±2,97	50,1±2,63 58,0±1,83◇	42,9±8,79 33,9±5,77■	44,4±6,47 40,8±8,40
TTBL (tuberculina) până după	2,0±0,21	1,1±0,28 1,7±0,34*	1,3±0,38 2,2±0,42	0,9±0,36 0,4±0,22■	0,6±0,20 0,5±0,18●

Deosebire autentică dintre: BioR+ și BioR- (■), BioR+ și martor (●), BioR și martor (\*), indicii la internare și la externare (◇).

Pentru a obține un tablou mai clar al datelor obținute, pacienții care au administrat concomitent chimioterapiei preparatul BioR au fost divizate, la rândul lor, în două subgrupuri: cu dinamică pozitivă (BioR+) și cu o dinamică negativă (BioR-) a efectului clinic. Analiza detaliată a stării activității funcționale a limfocitelor T a permis a releva niveluri diferite ale acesteia în subgrupurile de pacienți care au administrat concomitent BioR. La pacienții cu dinamică pozitivă (BioR+) acest indice, de la început a prezentat un nivel mai înalt față de pacienții cu dinamică negativă (BioR-) (50,1±2,63 și 42,9±8,79, corespunzător). După administrarea regimului chimioterapie+preparatul BioR, la pacienții cu dinamică pozitivă (BioR+), activitatea funcțională a limfocitelor T a continuat concludent să se intensifice (de la 50,1±2,63 la 58,0±1,83, p<0,05). La pacienții cu dinamică negativă (BioR-), activitatea funcțională a limfocitelor T, din contra, a continuat să se diminueze (de la 42,9±8,79 la 33,9±5,77) și, la finele tratamentului, a fost concludent mai joasă, comparativ cu pacienții cu dinamică pozitivă (BioR+) (33,9±5,77 și 58,0±1,83, corespunzător, p<0,001). Acest tablou al rezultatelor ne permite a presupune că, fiecare dintre pacienți posedă un anumit nivel „limită” al dereglării activității funcționale a limfocitelor T, la depășirea căroră, restabilirea acestui indice este practic imposibilă.

Interes prezintă și dinamica sensibilizării limfocitelor T către antigenele micobacteriene –tuberculina (tabelul 1). La internare, scăzut față de persoanele sănătoase, după tratament, nivelul de sensibilizare al limfocitelor T către tuberculina a crescut concludent de la 1,3±0,38 la 2,2±0,42, la pacienții cu dinamică pozitivă (BioR+), depășind nivelul acestui indice la persoanele sănătoase. La pacienții cu dinamică negativă (BioR-), după tratament, acest indice a continuat să descrească – de la 0,9±0,36 la 0,4±0,22, prezentând la finele tratamentului un nivel concludent mai scăzut față de pacienții cu dinamică pozitivă (BioR+) (0,4±0,22 și 2,2±0,42, corespunzător, p<0,001). În grupul martor acest indice nu s-a modificat. Aceasta demonstrează insta-

larea unui nou nivel în starea limfocitelor T la pacientele cu dinamică pozitivă (BioR+), determinat, probabil, de reducerea toxicității chimioterapiei, aplicat datorită proprietăților detoxifiante ale BioR-lui și ameliorării stării funcționale a limfocitelor T.

Tabelul 2

**Conținutul limfocitelor T și al subpopulațiilor lor și al limfocitelor B la pacientele cu cancer mamar supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR (%)**

Indicii		Persoane sănătoase	BioR n-27	BioR+ n-19	BioR- n-8	Martor n-8
Limfocite T	până	60,2±0,75	48,8±2,85	49,3±3,15	47,6±6,80	52,5±4,12
	după		50,2±2,65	54,2±2,78	40,8±5,00 <sup>■</sup>	51,1±5,18
Limfocite B	până	24,9±0,70	33,6±1,37	34,9±1,64	30,6±2,47	35,0±1,88
	după		33,6±1,07	32,6±1,20	36,0±2,19	35,5±1,51
CD4	până	43,7±0,85	36,4±1,85	37,4±1,93	34,1±4,65	32,3±2,39
	după		38,0±1,89	41,3±1,98	30,1±3,01 <sup>■</sup>	33,1±3,45
CD8	până	16,6±0,72	12,3±1,49	11,8±1,73	13,5±3,24	20,3±2,75
	după		12,3±1,39	12,9±1,59	10,6±3,04	18,0±3,66

Deosebire autentică dintre BioR+ și BioR- (■).

Conținutul limfocitelor T, la internare, scăzut în grupurile investigate față de persoanele sănătoase (tabelul 2), s-a majorat după tratament la pacientele (BioR+) cu dinamică pozitivă, pe când la pacientele cu dinamică negativă (BioR-), valorile au continuat să scadă, la externare indicii din ambele grupuri deosebindu-se esențial (54,2±2,78 și 40,8±5,00, p<0,05).

Conținutul CD4 și CD8 la pacientele care au administrat concomitent terapiei prescrise și BioR, inițial a prezentat valori scăzute. În dinamică s-a înregistrat același tablou al rezultatelor ca și în cazul limfocitelor T. La pacientele cu dinamică pozitivă (BioR+), conținutul limfocitelor CD4 și CD8 s-a majorat, iar la pacientele cu dinamică negativă (BioR-) acest indice a continuat să scadă. Aceasta demonstrează faptul că, la pacientele cu cancer mamar supuse chimioterapiei în combinație cu BioR și cu o dinamică pozitivă a efectului clinic, se produce echilibrarea raportului dintre subpopulațiile reglatoare de limfocite T, proces care, însă, nu s-a realizat la pacientele cu dinamica negativă a efectului clinic la co-administrarea acestui preparat.

Conținutul limfocitelor B, care a fost mai înalt la internare, după tratament a scăzut la pacientele cu dinamică pozitivă (BioR+), pe când la pacientele cu dinamică negativă (BioR-), indicele nominalizat a continuat să se majoreze.

Tabelul 3

**Unii indici ai imunității umorale la pacientele cu cancer mamar supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR**

Indicii		Persoane sănătoase	BioR n-27	BioR+ n-19	BioR- n-8	Martor n-8
CIC (u.c.)	până	65±3,9	71±9,2	62±10,3	92±19,1	72±9,5
	după		65±9,6	43±6,3	119±18,1 <sup>■</sup>	74±12,4 <sup>●</sup>
IgE (IU/ml)	până	56±2,4	33,4±5,28	39,5±7,04	18,9±2,93 <sup>■</sup>	25,0±4,97
	după		28,8±5,08	35,7±6,49	12,4±2,56 <sup>■</sup>	24,3±6,03

Deosebire autentică dintre: BioR+ și BioR- (■), BioR+ și martor (●).

Conținutul complexelor imune circulante (CIC) a fost sau mai înalt, sau la nivelul indicilor persoanelor sănătoase (tabelul 3). În dinamică, conținutul CIC s-a micșorat la pacientele cu dinamică pozitivă (BioR+), iar la pacientele cu dinamică negativă (BioR-), acest indice a continuat să se majoreze.

Conținutul IgE, scăzut la internare, în dinamică a continuat să scadă. De menționat, că la pacientele cu dinamică negativă (BioR-), acest indice până și după tratament, a fost concludent mai scăzut, comparativ cu pacientele cu dinamică pozitivă (BioR+) (p<0,05 și p<0,01, corespunzător).

**Concluzii.** Administrarea preparatului cu proprietăți imunomodulatoare BioR în cadrul terapiei complexe a cancerului mamar permite nu numai de a majora de circa 2 ori frecvența inversiei creșterii tumorii, dar și de a atinge un efect clinic mai înalt (până la involuția completă a tumorii).

Analiza reactivității imunologice la pacientele cu cancer mamar denotă prezența dereglărilor pronunțate, atât

ale indicilor imunității celulare, cât și ale indicilor imunității umorale. La co-administrarea preparatului BioR în cadrul chimioterapiei, la majoritatea pacientelor se determină un efect clinic pozitiv asupra indicilor studiați față de pacientele supuse doar chimioterapiei. În cazul pacientelor cu cancer mamar supuse chimioterapiei în combinație cu BioR, cu o dinamică negativă a efectului clinic, indicii imuni prezintă dereglări mai pronunțate, ceea ce denotă faptul, că fiecare dintre aceste paciente posedă un anumit nivel „limită” al dereglării reactivității imunologice, la depășirea cărora, restabilirea acestui indice este practic imposibilă. Probabil, acestei categorii de paciente este oportună administrarea BioR la etape mai timpurii, când încă este posibilă restabilirea indicilor imuni dereglați.

#### Referințe bibliografice

1. Гинда С.С. *Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов*. // Лабораторное дело. 1982, № 8. с. 23-25.
2. Гинда С.С. *Значение количественного определения Т- и В-лимфоцитов в периферической крови человека для диагностики и контроля за лечением больных с патологией органов дыхания*. // Клинические и инструментальные методы диагностики и лечения заболеваний легких различной этиологии. Кишинев: Штиинца. 1988. с. 59-64.
3. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. *Основы клинической иммунологии опухолей*. Киев: Здоров'я. 1986. 158 с.
4. Мордвинов Г.В., Саин Д.О., Гинда С.С. и др. *Экономичный способ определения циркулирующих в сыворотке иммунных комплексов*. Удостоверение на рационализаторское предложение № 356 от 13 октября 1992 г., выданное Молдавским НИИ профи-лактической и клинической медицины МЗ РМ.

#### Rezumat

Studiul a inclus 19 paciente, divizate în două grupuri: a) de bază – 13 paciente, supuse chimioterapiei în combinație cu preparatul BioR (în total 27 de cure de tratament) și b) grupul martor – 6 paciente, care au fost supuse numai chimioterapiei (în total 8 cure de tratament). Analiza reactivității imunologice la pacientele cu cancer mamar denotă prezența dereglărilor pronunțate, atât ale indicilor imunității celulare, cât și ale indicilor imunității umorale. La co-administrarea preparatului BioR în cadrul chimioterapiei, la majoritatea pacientelor se determină un efect clinic pozitiv asupra indicilor studiați față de pacientele supuse doar regimului de chimioterapie.

#### Summary

The study was based on 19 patients divided into two groups: a) basic - 13 patients subjected to chemotherapy in combination with BioR (total of 27 treatment courses) and b) control group - 6 patients who have undergone chemotherapy only (total 8 courses of treatment). Analysis of immunological reactivity of patients with breast cancer indicates the presence of pronounced disturbances, both of cellular immunity of humoral immunity indices. When BioR was administered in conjunction with chemotherapy, a positive clinical effect on the indices was observed, in comparison to the patients who only took chemotherapy.

## RADIOTERAPIA HIPERDOZATĂ ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI

*Vitalie Machidon*, dr. în medicină, conf. cerc., *Vasile Jovmir*, dr.hab. în medicină., conf. univ.,  
*Anastasia Stanislav, Elena Scurtu, Valeria Gazibar, Viorica Lungu*  
IMSP Institutul Oncologic

În 1922, la Congresul Internațional din Paris, radioterapia a fost identificată ca disciplină medicală clinică de sine stătătoare. Ca modalitate de tratament în cancerul mamar, radioterapia a apărut la sfârșitul secolului XIX. Radioterapia contemporană – este o disciplină științifică, bazată pe date fundamentale tehnico-fizice, radiobiologie și, nu în ultimul rând, pe datele obținute de oncologia clinică și experimentală. Acțiunea radioterapiei asupra tumorii cât și asupra țesutului adiacent dezvăluie procese contrare – distrugere și reparare. Baza biologică a folosirii radioterapiei în oncologie este intervalul terapeutic, divergența în gradul de distrugere și reparare a tumorii și a țesutului adiacent în cazul acumulării unei doze identice de radioterapie. Celulele reacționează la acțiunea radiației ionizante diferențiat. Celulele care răspund de schimbările tardive sunt mai sensibile la administrarea unei doze hiperdozate la fracție, comparativ cu celulele țesutului ce reacționează acut [1]. La moment, radioterapia este o metodă de bază în tratamentul bolnavilor oncologici, care are importanță în dirijarea procesului oncologic atât administrată de sine stătător, cât și în combinație cu alte metode de tratament. Progresele în tehnologia (computerului) vizualizării tumorii și a structurii țesutului normal adiacent permit a căpăta informații nu numai despre anatomia organului, dar și despre fiziologia lui, fapt ce asigură trecerea de la planificarea bidimensională la cea tridimensională și la alte metode mai sofisticate de administrare a radioterapiei ca: radioterapie cu modularea intensității, topoterapie, radioterapie sterotaxică etc. În caz de planificare a radioterapiei în regim tridimensional, se poate de micșorat doza la organul de

risc cu 30-40%, adică de mărit doza administrată tumorii respectiv cu 30-40% [2]. Una dintre metodele moderne ale radioterapiei conformaționale este folosirea radioterapiei intensive modulate (Intensity Modulated Radiotherapy –IMRT). La baza metodei stă folosirea tridimensională a filtrelor la intrarea în zona iradierii. Folosirea acestei metode a permis de a mări doza în tumorile de prostată până la 90Gy, în tumorile capului și gâtului până la 70-76Gy, fără sporirea reacțiilor din partea țesuturilor adiacente tumorii [3]. Societatea americană de radioterapie și oncologie terapeutică (The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology – ASTRO) și societatea americană a fizicienilor medicali (The American Association of Physicists in Medicine – AAPM) consideră că radioterapia intensivă modulată actualmente este cea mai de perspectivă tehnologie în aplicarea radioterapiei la distanță [4]. În cazul tratamentului radioterapeutic și conform strategiei de distribuție a dozei, este necesar să se țină cont de cel puțin doi factori decisivi: parametrii biologici și timpul de distribuție a dozei în obiectul iradiat. Repararea celulelor potențial distruse, regenerarea țesutului, schimbarea ciclului celular, fenomenul de reoxigenare, toate stau la baza factorilor biologici ce țin de planificarea curei de radioterapie. Folosirea acestor indicatori în aprecierea individuală a dozei fracționate practic este imposibilă. Se poate conchide că în selectarea planului individual de administrare a radioterapiei prevalează o abordare empirică, bazată de cele mai multe ori pe practica clinicii oncologice. De aceea, mulți oncologi ezită să schimbe dozele tradiționale de administrare a radioterapiei. În 1991, Priestman a efectuat o analiză a administrării regimului fracționat de radioterapie și a menționat că radioterapeuții au folosit 46 de metode de administrare a radioterapiei, doza sumară variind de la 33Gy (5,5Gy de două ori pe săptămână, 6 fracții) la 70Gy. Schimbările în administrarea dozei la ședință, numărul fracțiilor, durata tratamentului au o influență asupra rezultatului tratamentului, a calității vieții, a reabilitării sociale. Deja este cunoscut faptul că în metastazele osoase un efect simptomatic se obține administrând 3-4 fracții concentrate (doza la ședință, 4-5Gy). Fiecare fracție concentrată administrată contribuie la devitalizarea celulelor cu proliferație slabă. Aceasta contribuie la formarea lezărilor subclinice, care în timp se manifestă prin dezvoltarea ulcerelor postradiante, fibroza țesutului adipos cutanat, necroza măduvei osoase etc. [5].

Dezbaterile științifice între specialiștii Institutului Oncologic: mamologi, radioterapeuți, chimioterapeuți în privința argumentării administrării sau neadministrării radioterapiei hiperdozate ne-au trezit interesul de a efectua un studiu al datelor științifice din literatura de specialitate, precum și de a analiza experiența altor centre de oncologie în problema abordată.

**Scopul studiului:** Analiza opiniilor specialiștilor în administrarea radioterapiei hiperdozate, în tratamentul cancerului și evaluarea influenței radioterapiei hiperdozate în metastazarea cancerului mamar în Republica Moldova.

Efectuând un excurs în literatura de specialitate în vederea administrării radioterapiei hiperdozate, am constatat că: tratamentul preoperator al tumorii se efectuează în scopul diminuării agresiei biologice a tumorii, în vederea profilaxiei diseminării celulelor tumorale în timpul intervenției chirurgicale și prevenirea dezvoltării atât a recidivelor locale cât și a metastazelor la distanță. Analizând sensibilitatea tumorii primare la radioterapia neoadjuvantă la 100 de bolnave și a chimioterapiei neoadjuvante la 100 de bolnave de cancer mamar, stadiile IIb și IIIb, autorii au conchis că în cazul administrării radioterapiei neoadjuvante cu durata de 5 zile (nu se specifică doza la ședință și nici doza sumară administrată. Noi o tratăm ca o doză sumară de 20-25Gy), schimbări clinice ale tumorii primare au fost semnalate în 30% cazuri, respectiv, în chimioterapia neoadjuvantă – 60% cazuri. Analizând rezultatele îndepărtate la 2-4 ani, autorii au remarcat că dacă tumoarea nu reacționează la radioterapie (patomorfoză, gradul 0,I) în 27% cazuri se dezvoltă metastaze, în patomorfoză de gradul II, în 23% cazuri, în o patomorfoză mai evidențiată, în 0% cazuri. În chimioterapia neoadjuvantă, în lipsa sensibilității tumorii, în 35% cazuri se dezvoltă metastaze îndepărtate, în pofida faptului că au fost efectuate 6 cicluri de polichimioterapie conform schemei CMF (o cură preoperator și 5 cure postoperator). În cazul unei patomorfoze tumorale de gradul II – metastazele au fost evidențiate în 19% cazuri, iar în o patomorfoză de gradul III, în 8% cazuri. Autorii concluzionează că aproximativ 40% cazuri de cancer mamar, stadiile IIb și IIIb, necesită o schimbare în tratamentul administrat [6].

În cancer mamar radioterapia hiperdozată, mai des, se administrează cu instalația „Rocus” timp de treisprezece zile. Se iriază glanda mamară (tangential din două poziții – medial, lateral, 4 zile, doza sumară 20Gy), consecutiv – regiunea axilară și supraclaviculară (doza sumară 10,5 Gy, la fiecare regiune). Dimensiunile câmpurilor iradiate sunt determinate de mărimile glandei mamare, axilar – 7-13cm, supraclavicular 10-11cm. Intervenția chirurgicală este recomandată de efectuat nu mai târziu de 24 de ore după aplicarea radioterapiei. Autorul remarcă că radioterapia hiperdozată este recomandată, inclusiv de alți autori, în cancerul mamar incipient și, mai ales, în absența invadării metastatice a axilei. Estimarea clinico-histologică a tumorii primare a demonstrat că nu sunt schimbări cantitative și calitative în tumoare, în dependență de aplicarea radioterapiei hiperdozat sau tradițional, și că radioterapia hiperdozată nu influențează tehnic efectuarea intervenției chirurgicale și nici perioada postoperatorie. Autorul remarcă 16,7% schimbări histologice, distructive în nodulii limfatici metastatici și

concluzionează că sunt insuficiente [7]. Posibil din acest context, V. Pavliuc, N. Godoroja (Chișinău) accentuează că radioterapia hiperdozată are scopul de a devitaliza celulele canceroase în tumoare, nodulii limfatici regionali, vase etc. Zilnic (4-5 zile) glanda mamară (din 2 câmpuri) și nodulii limfatici regionali se iriază cu o doză de 5 Gy la ședință, doza sumară—20-25 Gy. Intervenția chirurgicală se efectuează la 1-2 zile după administrarea radioterapiei, dar nu mai târziu de ziua a treia, din motivul dezvoltării epiteliitei postradiare [8]. Și H. Петрова (Petersburg) remarcă că în tratamentul cancerului mamar, preoperator, radioterapia poate fi administrată în regim hiperfracționat și ca metoda micșorează vădit durata tratamentului preoperator (4-7 zile). Autorii consideră că metoda este de perspectivă și este bine venită în tumorile cancerului mamar stadiile II-III A [9]. Radioterapia hiperdozată minimalizează durata tratamentului preoperator, contribuie la devitalizarea celulelor tumorale sensibile la radioterapie, iar intervenția chirurgicală efectuată imediat după administrarea radioterapiei hiperdozate exclude repararea celulelor canceroase parțial deteriorate. Autorii menționează că acțiunea radioterapiei hiperdozate asupra tumorii este determinată de tipul histologic. În cancerule tip—schir este deminuată formarea fibrozei, pe când în cancerule solide fibroza se dezvoltă mai abundent [10]. În 1973, în Institutul de cercetări științifice din Minsc, pentru prima dată, a fost elaborată o strategie nouă în tratamentul cancerului mamar care era bazată pe hipertermia electromagnetică locală în combinație cu radioterapia hiperdozată. După efectuarea hipertermiei electromagnetice locale tumoarea era supusă acțiunii radioterapiei hiperdozate – doza la ședință – 4Gy, doza sumară 20Gy, echivalentul a 48 de unități TDF. Supraviețuirea la 5 ani, în loturile de pacienți cu CM, stadiile I-II, tratate conform metodelor tradiționale – 81,5%, stadiul III – 50,1%, comparativ cu 84,3% și 62,1%, respectiv, stadiile I-II și III, după metoda elaborată. Această metodologie este practică și în prezent [11]. Rezervăm discuțiile în privința administrării radioterapiei hiperdozate concomitente chimioterapiei, care la părerea noastră este una dintre cele mai actuale la moment (având în vedere și instabilitatea aprecierii primare a receptorilor hormonal, HER -2, Ki-67 etc), precum și a radioterapiei hiperdozate administrate concomitant cu hipertermia electromagnetică locală, chimioterapia topică etc. Aceste metode de tratament au fost elaborate și perfecționate anterior (V. Machidon, V. Jovmir, Anastasia Stanislav, Departamentul Mamologie și Radioterapie), rezultatele obținute fiind publicate în tezele de doctor și doctor habilitat în medicină. Problema dată o blocăm pentru o analiză aprofundată pe viitor (15-20 de ani).

În Centrul Oncologic din Moscova, în cancerul mamar local avansat T3-4N0-2M0 tratamentul neoadjuvant a fost axat pe chimioterapie, 2-4 cure în regim CAF și Adriamicină +Tacsol. În cazul unui efect evident, după două cure de polichimioterapie, tratamentul era continuat până la patru cure de polichimioterapie, urmat de radioterapie hiperdozată și mamectomie radicală [12]. Conform datelor obținute de I.Dedcova și V.Cernicenco, încă în 1975, radioterapia hiperdozată, urmată de intervenție chirurgicală în cancerul mamar, contribuia la sporirea eficacității tratamentului cu 10-12%, durata tratamentul neoadjuvant se micșorează de la 5-6 săptămâni la 4-5 zile, iar perioada de la finisarea radioterapiei până la intervenție chirurgicală, de la 3-5 săptămâni la 1-2 zile. Radioterapia hiperdozată nu cedează în eficacitate radioterapiei clasice și nu influențează negativ sistemul imunitar [13].

Radioterapia hiperdozată este pe larg folosită și în tratamentul cancerului cu diverse localizări:

În caz de Limfom Hodgkin este folosită pe larg radioterapia administrată cu o doză la ședință de 4Gy, 5 zile, doza sumară 20Gy, izoechivalent biologic cu 30Gy radioterapie fracționare tradițională. Prealabil, pacientele mai fiind iradiate în regim sumar de 46Gy, doza la ședință –2Gy. Remisa totală clinico-hematologică a fost obținută în 100% cazuri în stadiu IA, și 97,3% în stadiu II A. Autorii remarcă că folosirea radioterapiei în regim forțat hiperfracționat contribuie la o supraviețuire globală și fără recidive în 90% și 76%, respectiv, la 10 ani, și 79-73%, la 20 de ani [14]. Radioterapia hiperdozată, neoadjuvant, în cancerul rectal, doza la ședință 5-6Gy, doza sumară, 20-24Gy, comparativ cu intervențiile chirurgicale clasice, are o eficacitate în creștere de 9,15% la 34,2%, în cazul afectării metastatice a nodulilor limfatici regionali, și 39,5% la 56,7%, fără afectarea nodulilor limfatici regionali [15]. T. Терскова remarcă o regresie esențială a tumorii în cancerul rectal, în cazul administrării neoadjuvant a radioterapiei hiperdozate – doza sumară de 10 sau 13Gy [16]. Organizația Mondială a Sănătății recomandă în cancerul de rect tratament preoperator radioterapeutic în regim hiperdozat, cu o doză sumară de 25Gy, doza la ședință, 5Gy [27]. Ca alternativă a radioterapiei clasice în tratamentul cancerului pulmonar se practică radioterapia hiperfracționată – doza la ședință 4-5Gy, doza sumară, 20-25Gy, din două câmpuri. Autorii folosesc și regimul de radioterapie hiperdozat, cu o doză unică la ședință, de 7,5-10Gy, neoadjuvant [17]. Aceleași opțiuni în tratamentul cancerului pulmonar le are și V.A. Normantovich (Moscova) – care argumentează necesitatea administrării radioterapiei hiperfracționate, doza la ședință – 4-5Gy, doza sumară – 20Gy. Durata scurtă a tratamentului preoperator, intervenția chirurgicală fără complicații postradioterapeutice, doza cancerigenă de radioterapie administrată este o alternativă a radioterapiei clasice din punct de vedere radiobiologic. Cu toate că autorul remarcă că în caz de adenocarcinom radioterapia hiperfracționată nu a influențat rezultatele la distanță recomandă de a studia mai aprofundat problema radiosensibilizării tumorii [18]. E. Cudina, A. Cucieru, G. Izmailova, N. Komciatova

(Chișinău, Moscova), remarcă că tratamentul radiologic pentru metastazele din oase s-a indicat la 31 de bolnave: în regim standard – la 10 bolnave, fracții mari – la 5 bolnave, fracții medii la 16 bolnave, cu efect benefic. Autorii nu specifică doza la ședință, nici doza totală de iradiere [19]. Radioterapia hiperdozată, doza la ședință – 4Gy, doza totală – 20Gy, este folosită și în tratamentul preoperator, în caz de melanom al patului vascular al ochiului. Autorii remarcă că radioterapia hiperdozată contribuie la micșorarea volumului tumoral, devitalizarea celulelor tumorale, îmbunătățește calitatea vieții și oferă o supraviețuire mai bună [20]. În tratamentul cancerului stomacal (regiunea proximală), Г. Гафрон (Petersburg), neoadjuvant, administrează radioterapie hiperdozată – doza la ședință, 5Gy, doza sumară, 20Gy, care este biologic izoechivalentă dozei de 31Gy administrare clasică. Supraviețuirea la trei ani practic este dublată, comparativ cu tratamentul chirurgical efectuat de sine stătător. Autorii remarcă că administrarea radioterapiei hiperdozate nu provoacă complicații, nu prelungește perioada de tratament preoperatorie, are o eficacitate distructivă pronunțată a celulelor tumorale [21]. În tumorile de rinichi radioterapia hiperdozată se administrează în doza sumară de 20Gy, doza la ședință 5Gy. După 24-48 de ore se efectuează înlăturarea rinichiului [22]. În oncologia pediatrică, pentru prima dată a fost administrată radioterapia hiperdozată intensiv, de scurtă durată, în tratamentul retinoblastomei (stadiile II-III). Durata tratamentului – 4 zile, doza sumară/zi – 5Gy (2 ședințe), doza sumară – 20Gy. Autorii menționează că radioterapia hiperdozată administrată copiilor este încă în perioada de studiere (Г. Голдобенко, 1991) [23]. În sarcomul luinga, se administrează radioterapia hiperfracționată în doză de 5Gy la ședință, peste o zi. Autorii remarcă o remisie și o supraviețuire mai bună în caz de administrare a radioterapiei hiperfracționate versus radioterapia clasică [24].

Conform datelor OMS, în țările dezvoltate economic tumorile sunt diagnosticate în stadiile I-II în 80% cazuri, în țările în curs de dezvoltate, precum e și Rusia, în 20% cazuri. Baza tratamentului în situația dată o constituie radioterapia. În această strategie conține factorul eficacitate/cost al administrării radioterapiei. Analizând rezultatele tratamentului cancerului pulmonar neoperabil din trei loturi: lotul I – administrarea radioterapiei regim clasic, lotul II – administrarea radioterapiei în regim de radioterapie accelerată, lotul III – în regim de radioterapie accelerată hiperfracționată, autorii concluzionează că supraviețuirea la cinci ani este, respectiv, de 11 %, 17% și 28%. Minimalizând durata aflării pacienței în staționar cu 20 de zile, autorii au obținut un beneficiu de 1 620 000 ruble rusești. Efectuând o analiză comparativă în tratamentul cancerului de esofag cu radioterapie administrată clasic versus radioterapie accelerată hiperfracționată, autorii au obținut o supraviețuire la 5 ani de 4% și 14%, respectiv, durata internării fiind micșorată cu o săptămână și un beneficiu economic de 311 040 ruble rusești. Radioterapia accelerată în cancerul de rect inoperabil a înregistrat o supraviețuire la trei ani de 51%, în cazul administrării radioterapiei clasice, de numai 30%, efectul economic fiind de 1 348 650 ruble rusești. Radioterapia hiperfracționată neoadjuvant în melanomul cutanat la 135 de bolnave a contribuit la îmbunătățirea supraviețuirii la 5 ani cu 15%, comparativ cu radioterapia administrată în regim obișnuit (75% versus 60%) [25]. Analizând, fragmentar, datele din literatura de specialitate, am putea expune părerea că radioterapia hiperdozată, hiperfracționată rămâne, actuală în tratamentul atât al cancerului mamar cât și al cancerului cu diverse localizări. Mai mult decât atât unii autori [26] apreciază radioterapia hiperfracționată ca standardul de aur în tumorile maligne la ziua de azi.

La Institutul Oncologic din Chișinău, radioterapia hiperdozată se practică în tratamentul cancerului din 1980. Printre primii specialiști care au însușit și aplicat în practică metodologia dată, au fost Ana Feodotova, Nina Novicova și alții. Radioterapia hiperdozată a fost administrată în cancerul de sân, rect, ren, tumori ale țesuturilor moi și osos. Cu părere de rău, nu există o statistică amplă a pacienților tratați preoperator cu radioterapie hiperdozată, dar încercăm să fixăm o cifră în jurul a 800-1000 de pacienți. Este un material foarte prețios, dar pe care nu l-am putut păstra.

**Material și metodă.** Este un material parțial retrospectiv, care a inclus 328 de pacienți cu cancer mamar în avansare. 106 pacienți, cu cancer mamar metastazant, tratați în Institutul Oncologic din Chișinău în 1985, și 222 de pacienți de cancer mamar metastazant, tratați în 2005. Am analizat procesul de metastazare a cancerului mamar în dependență de tratamentul administrat preoperator și, bineînțeles, întrebarea-țintă a fost: radioterapia hiperdozată, în ce măsură a influențat metastazarea cancerului?

**Rezultate.** Din 106 pacienți cu CMM (cancer mamar metastazant) tratați în 1985, de tratament preoperator au beneficiat doar 81 de pacienți (76,4%). La 16 pacienți, preoperator a fost administrată numai radioterapia (19,7%), la 62 de pacienți (76,5%), tratamentul neoadjuvant a constat din chimioterapie, radioterapie și doar în 3,7% cazuri (3 pacienți), tratamentul preoperator a constat numai din chimioterapie. Dacă analizăm procentul metastazării cancerului mamar în grupa cu tratament preoperator exclusiv radioterapeutic, constatăm că radioterapia hiperdozată a fost influențată cât de cât în dezvoltarea procesului metastatic în 18,7% (3 pacienți) cazuri. Dacă efectuăm o analiză comparativă a întregului lot de CMM care a beneficiat de tratament preoperator, atunci ponderea radioterapiei hiperdozate în dezvoltarea procesului metastatic este de 3,7% (3, din 81 de pacienți).

Din 222 de paciente cu CMM tratate în 2005, de tratament preoperator au beneficiat 119 paciente (53,6%). 41 de paciente (35,5%) au beneficiat neoadjuvant numai de radioterapie, 53 de paciente (44,5%), de radioterapie, chimioterapie, 25 de paciente (21%) numai de chimioterapie. Analizând procentul metastazării cancerului mamar în grupa cu tratament preoperator radioterapeutic, constatăm că radioterapia hiperdozată a fost interesată în dezvoltarea procesului metastatic în 14,6% (6 paciente) cazuri. Dacă efectuăm o analiză comparativă a întregului lot de CMM care a beneficiat de tratament preoperator, atunci ponderea radioterapiei hiperdozate în dezvoltarea procesului metastatic este de 5% (6 din 119 paciente).

Efectuând o analiză în ansamblu, putem concluziona că din 328 de paciente cu CMM, 200 de paciente (61%), au beneficiat de tratament preoperator. Doar numai în 4,5% cazuri (9 paciente), din 200, radioterapia hiperdozată administrată preoperator este cointereseată în dezvoltarea metastazelor la distanță. În lotul de 57 de paciente (28,5%) cu CMM, tratate numai cu radioterapie neoadjuvant, radioterapia hiperdozată în dezvoltarea CMM a fost interesată în 15,8%.

3,7% în 1985, 5% în 2005 și 4,5% în lotul total de studiu. Acesta este % pacienților care au dezvoltat o metastază la distanță, în urma administrării radioterapiei hiperdozate neoadjuvant. În opinia noastră, această cifră (4,5%), fără îndoială, poate concura rezultatele celorlalte metode de tratament administrate preoperator, ceea ce ne face să recomandăm ca sigură radioterapia hiperdozată în tratamentul cancerului neoadjuvant.

18,7% în 1985, 14,6% în 2005, și 15,8% cazuri în studiu, aceasta este valoarea radioterapiei hiperdozate versus radioterapia clasică administrate preoperator în cazul metastazării cancerului mamar. Credem că aceste cifre nu au puterea de a nega eficacitatea radioterapiei hiperdozate în tratamentul radioterapeutic preoperator al cancerului mamar.

**Discuții.** Din cele expuse, discuții majore în privința eficacității tratamentului, duratei de tratament preoperator, beneficiului material în privința administrării radioterapiei hiperdozate în tratamentul cancerului nu ar trebui să apară. Studiul dat pare a fi netradițional în oncologie, analizat retrospectiv și privit ca într-o oglindă, de la momentul apariției progresării procesului malign la momentul începerii tratamentului neoadjuvant. Astfel de studii în literatura de specialitate practic nu sunt. Bineînțeles, că ar mai apărea și intersul unui studiu tradițional în privința elucidării perioadei libere de boală, supraviețuirii globale etc., în cazul administrării preoperatorii a radioterapiei hiperdozate. Rezervăm pentru viitor și problema abordată, din motivul lipsei unei baze de date statistice centralizate, care nu ne-a permis să efectuăm o analiză amplă, veridică și de scurtă durată, dispunând de un bogat material clinic, 102 paciente cu cancer mamar, stadiile I-IIb, care, preoperator, au beneficiat de radioterapie hiperdozată.

### **Concluzii:**

1. Radioterapia hiperdozată, urmată de intervenție chirurgicală în cancer, contribuie la sporirea eficacității tratamentului, nu cedează ca eficacitate radioterapiei clasice, contribuie la devitalizarea celulelor tumorale sensibile la radioterapie, iar intervenția chirurgicală efectuată imediat după administrarea radioterapiei hiperdozate exclude repararea celulelor canceroase parțial deteriorate.

2. Radioterapia hiperdozată minimizează durata tratamentului preoperator, de la 5-6 săptămâni la 4-5 zile, iar perioada de la finalizarea radioterapiei până la intervenția chirurgicală, de la 3-5 săptămâni la 1-2 zile.

3. Dezvoltarea metastazelor la distanță în numai 4,5% cazuri, din lotul total de pacienți ce au beneficiat de tratament neoadjuvant, este o siguranță majoră în argumentarea administrării radioterapiei hiperdozate în tratamentul cancerului mamar.

4. 15,8% din 100% – aceasta este valoarea radioterapiei hiperdozate versus radioterapia clasică administrate preoperator în cazul metastazării cancerului mamar. Datele obținute nu pot nega eficacitatea radioterapiei hiperdozate în tratamentul radioterapeutic preoperator al cancerului mamar.

5. Având în vedere depistarea cancerului mamar în RM (50%, stadiile III-IV), radioterapia hiperdozată la moment rămâne „standardul de aur” în tratamentul neoadjuvant al acestei maladii. În această strategie contează și factorul eficacitate/cost al administrării radioterapiei.

### **Referințe bibliografice**

1. Минайло Н., Воробейчикова О., Артемова Н., Синайко В. Современные методики лучевой терапии. Минск. С. 320-322.

2. Крутинина Н., Вашкевич Л., Окунцев Д./ Вопросы обеспечения качества лучевой терапии злокачественных новообразований орофарингиальной области и гортани. Минск С. 301-305. / Украинский Радиологический Журнал.

3. Xia P., Amols H., Ling C. / Three-dimensional conformal radiotherapy and intensity – modulated radiotherapy breast // Textbook of Radiation oncology. 2th ed./Ed. by Leibel S.A. and Phillips T.L. – Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2004. –P.163-186.

4. Galvin J., Ezzell G., Eisbrauch F. Et al.// Int.J.Radiot.Oncol.Biol.Phys.-2004.-Vol.58.-P.1616-1634.
5. Голдобенко Г., Костылев В./ Актуальные проблемы радиационной онкологии и пути их решения. Москва 1994. Ст.11-14.
6. Демидов В., Сарибекян Э. /Прогностическое значение клинически определяемой чувствительности опухоли к предоперационной лучевой или химиотерапии в комбинированном лечении рака молочной железы 2б и 3б стадий./Москва/ Всесоюзный симпозиум «Системный патогенетический подход к профилактике , ранней диагностике и лечению гормонозависимых опухолей у женщин» 21-22 апреля 1988г. Новгород. Ленинград-1988. ст. 25.
7. Дымарский Л.Ю./Рак молочной железы/Москва. Медицина. 1980. С.138-139.Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова Министерства здравоохранения СССР/.
8. В. Павлюк, Н. Годорожа./Методические указания для студентов – субординаторов 6 курса лечебного факультета. Кишинев, 1984.МЗ РМ, КГМИ. Ст.26.
9. Н. Петрова, В. Семиглазов, Я. Бавли, Л. Дымарский. Лечение рака молочной железы (Методические рекомендации). Ленинград 1986. Научно. Исследовательский институт онкологии им. Проф. Петрова Н. Ст.15.
10. Канаев С., Дымарский Л.,Савьелева О., Криницина Н. /Изучение лучевого патоморфоза рака молочной железы при концентрированном предоперационном облучении/Тезисы всесоюзного симпозиума «Сравнительная оценка выживаемости больных РМЖ при различных методах лечения» Ленинград, 1983. С. 44-45.
11. Жаков И., Пантюшенко Т., Муравская Г., Козел Т., Моисеенко В., Безмен В., Путырский Л.//Первые данные об отдаленных результатах комплексного лечения РМЖ с применением управляемой локальной СВЧ гипертермии// Тезисы всесоюзного симпозиума «Сравнительная оценка выживаемости больных РМЖ при различных методах лечения». Ленинград, 1983. С. 43-44.
12. Абашин С.Ю. Таксол в адьювантной и неоадьювантной терапии больных раком молочной железы./ <http://medi.ru/doc/0446705.htm> Опубликовано в сборнике „Таксол в клинической практике” под ред. Н.И. Переводчиковой.
13. <http://doctoradvice.ru/immunologiya/metod-krupnogo-frakcionirovaniya-dozy.html> Метод крупного фракционирования дозы/.
14. Синайко С., Крутилина Н., Минаило И., Машевский А. и др./ Двадцатилетние результаты лечения больных лимфомой Ходжкина 1-2А стадии с использованием лучевой терапии в режиме ускоренного фракционирования дозы. Минск. Ст. 338-341.
15. <http://www.rosoncweb.ru/congress/ru/07/20.htm> /VII Российская онкологическая конференция Москва, 25-27 ноября 2003 года. Расширенные и комбинированные операции при раке прямой кишки. И.Г. Гатауллин, И.Р. Аглуллин, И.П. Родионова. Казанская Государственная медицинская академия, Клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань.
16. [HTTP://ELIBRARY.RU/ITEM.ASP?ID=9427425](http://ELIBRARY.RU/ITEM.ASP?ID=9427425) Терскова Т. Морфогенез ректального рака при неоадьювантной терапии. Красноярск.
17. <http://lungcancer.medholding.ru/surgical-treatment-lung-cancer.html> Хирургическое лечение рака легких <http://perebolel.ru/?p=188>.
18. The paper deals with the complex diagnosis and treatment of lung cancer (LC). It emphasizes the necessity of early detection of LC, presents criteria for early detection of LC and those for formation of risk groups to be actively and purposefully examined./V.A.Normantovich – Dr. Sci., Research Institute of Clinical Oncology, Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences/[http://www.rmj.ru/articles\\_2147.htm](http://www.rmj.ru/articles_2147.htm)/.
19. Cudina E., Cucieru A.,Galina Izmailova, Natalia Comciatova. Metode de tratament pentru bolnavele de cancer mamar cu metastaze în oase./Conferința bilaterală de oncologie Moldova-România. Volum de rezumate.Chișinău 7-11 iunie 1993. P.46./
20. Балмуханова А.В. Облучение перед операцией при злокачественной меланоме сосудистого тракта./ Достижения и перспективы офтальмоонкологии (сб. научных трудов научнопрактич. конф.). М.2001.с.8688. <http://www.tvermed.ru/pubs/radiologiya-i-rentgenologiya/rol-luchevoy-terapii-v-kombinirovannom-lechenii-zabolevaniy-organa-zreniya.html>.
21. Г.И.Гафтон, О.Н.Волков. Пути улучшения результатов лечения рака проксимального отдела желудка. ТОМ 4, СТ. 121 (стр. 288-289) // Май, 2003 г. НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова МЗ РФ, г Санкт-Петербург. [www.medline.ru/public/.../art121.phtml](http://www.medline.ru/public/.../art121.phtml).
22. Опухоли Почки и Мочеточника. <http://enc.sci-lib.com/article0000176.html>
23. Г.Голдобенко, Л.Дурнов, Ж.Абдрахманов/Детская онкологическая радиология/ Алма-ата, казахстан, 1991. С. 35-37.
24. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=74710>.
25. Золотков А., Красильников А., Асахин С., Спицын А., Левит М., Вторая О. /Научно практическая эффективность и перспективы внедрения ускоренных курсов лучевой терапии/ Северный Государственный Медицинский Университет. Архангельск/ Итоговая коллегия МЗ России, 17-18 марта 2003, Москва. [http://expodata.ru/~expopress/2003/cmz/cmz03\\_tezis\\_luch.ph](http://expodata.ru/~expopress/2003/cmz/cmz03_tezis_luch.ph)
26. [www.forum.nedug.ru/showthread.php](http://www.forum.nedug.ru/showthread.php)
27. Radiotherapy in Cancer Management. Опубликовано Chapman, Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK., и Медицина. 2000г. Ст.140.



## Rezumat

Sunt expuse rezultatele a 328 de paciente tratate de cancer mamar metastazant (BCM). Dezvoltarea metastazelor la distanță în numai 4,5% cazuri, din lotul total de pacienți ce au beneficiat de tratament neoadjuvant, este o siguranță majoră în argumentarea administrării radioterapiei hiperdozate în tratamentul cancerului mamar. 15,8% din 100% – aceasta este valoarea radioterapiei hiperdozate versus radioterapia clasică administrate preoperator în cazul metastazării cancerului mamar. Datele obținute nu pot nega eficacitatea radioterapiei hiperdozate în tratamentul radioterapeutic preoperator al cancerului mamar. Radioterapia hiperdozată, hiperfracționată rămâne actuală în tratamentul atât al cancerului mamar cât și al cancerului cu diverse localizări.

## Summary

The results of 328 patients with metastasizing breast cancer (BCM) are presented in the article. The distant metastases development in 4,5 % from the lot, which received the neoadjuvant treatment, is a high assurance in argumentation of preoperative hyperdosed X-ray therapy in breast cancer treatment. 15,8% from 100% - that is the significance of hyperdosed X-ray therapy versus classic X-ray therapy used preoperative in case of metastasizing breast cancer. The obtained data can not deny the efficacy of hyperdosed X-ray therapy in preoperative treatment of breast cancer. The hyperdosed X-ray therapy in the present moment remains current in the treatment of breast cancer and different localization cancers.

# TERAPIILE ȚINTITE (TARGET) ÎN ONCOLOGIA CONTEMPORANĂ

*Iurie Bulat*, dr. hab în medicină

IMSP Institutul Oncologic, Secția Chimioterapie 2

Datorită succeselor obținute în domeniul oncologiei moleculare, la începutul secolului XXI au fost înregistrate succese importante în terapia cancerului. Cunoașterea mai amănunțită a genomului uman a mărit dramatic numărul compușilor chimici cu acțiune țintită, aplicați în oncologia clinică. O importanță deosebită pentru apariția și dezvoltarea acestei direcții o are dezvoltarea furtunoasă în perioada anterioară a cercetărilor biologice moleculare și genetice, a biotehnologiilor, ingineriei genetice și chimiei organice medicale, ceea ce a permis realizarea rezultatelor cercetărilor științifice fundamentale în crearea preparatelor medicale concrete pentru studii clinice și aplicare practică. Astfel, strategia istoriei noi a chimioterapiei oncologice poate fi considerată ca fiind rațională, deoarece pe baza investigațiilor fundamentale sunt depistate ținte moleculare, iar influența asupra lor poate asigura un efect antitumoral.

**Anticorpii monoclonali.** Anticorpii monoclonali (ACM) au fost aplicați în terapia oncologică din anii '90 și până în prezent numărul compușilor chimici din această clasă crește exponențial. Unii din ACM s-au recomandat drept agenți cu o înaltă specificitate a acțiunii țintite și un efect terapeutic deosebit.

Rituximab (Rituxan, Mabtera) a fost cel dintâi medicament care și-a demonstrat utilitatea clinică, fiind aprobat în 1997 pentru tratamentul limfoamelor non-Hodgkin. Acest ACM influențează țintit antigenul CD20 al B-limfocitelor și poate fi aplicat în calitate de monoterapie sau în asociere cu chimioterapia combinată.

Un alt ACM, Trastuzumab (Herceptin), a demonstrat o activitate deosebită în combinație cu chimioterapia în cancerul mamar cu hiperexpresia proteinei HER2/neu, care reprezintă un receptor al factorului de creștere epidermal (EGF).

În cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv eficiența tratamentului cu Trastuzumab în monoterapie constituie 22-26%, cu durata remisiunilor de 10 luni, ca I linie, și 15-22%, cu durata remisiunilor de 9 luni, în calitate de terapie de linia II. Asocierea Trastuzumab+chimioterapie a ameliorat esențial rezultatele tratamentului acestor pacienți. Studiul comparativ a combinării Trastuzumab+Paclitaxel și monoterapiei cu Paclitaxel a demonstrat concludent atât mărirea eficienței nemijlocite (49% și 17%), cât și a timpului până la avansare (7 luni și 3 luni) și a supraviețuirii generale (25 de luni și 18 luni, respectiv;  $p < 0.01$ ). Rezultate similare au fost obținute referitor la combinarea Trastuzumab+Docetaxel; eficiența nemijlocită a constituit 61% și 36%, timpul până la avansare – 10,6 luni și 6,1 luni, mediana supraviețuirii – 27,7 luni și 18,3 luni, respectiv, pentru terapia combinată și monoterapia cu Docetaxel (studiul M77001). Așadar, combinarea preparatului Trastuzumab cu chimioterapia permite depășirea rezistenței cancerelor mamare metastatice HER2 pozitive la agenții citostatice, duce la ameliorarea timpului până la avansare și supraviețuire generală.

În baza celor expuse mai sus, combinarea Trastuzumab + Paclitaxel, în a. 1998 în SUA, și în a.2000 în Europa, a fost recomandată ca I linie de tratament pentru pacientele cu cancer mamar diseminat HER2 pozitiv. Combinarea Trastuzumab+Docetaxel, de asemenea, este recomandată în Europa în calitate de I linie de tratament al acestor paciente.

Altă combinație cu eficiență înaltă în cancerul mamar metastatic HER2 pozitiv este Trastuzumab + Vinorelbine. În cazul unei toxicități reduse, această combinație în calitate de I linie de tratament a permis de a obține o eficacitate nemijlocită de 82%, cu durata medie a remisiunilor de 12 luni, iar ca linie a II, efecte pozitive au fost înregistrate în 75% cazuri.

Ulterior în practica oncologică medicală au fost acceptate și alte combinații eficiente pentru tratamentul acestei categorii de pacienți: Docetaxel+Carboplatin+Trastuzumab (în calitate de tratament de linia I a cancerelor mamar metastatic cu HER2 amplificat (studiul BCIRG007)), Paclitaxel+Carboplatin+Trastuzumab, Capecitabine+ Trastuzumab, Gemcitabine + Trastuzumab ș.a.

Odată cu acumularea datelor despre eficiența combinației chimioterapie + Trastuzumab în cancerul mamar metastatic, e natural că a apărut problema despre raționalitatea aplicării preparatului Trastuzumab în set adjuvant și neoadjuvant. Pe parcursul ultimilor ani, s-au desfășurat mai multe studii clinice având acest obiectiv (NCCTG N9831, NSABP B-31, BCIRG 006, HERA, FinHer). A fost demonstrat, că Trastuzumab, fiind administrat cu scop adjuvant, crește semnificativ perioada fără avansare a bolii, rata supraviețuirii, reduce cu o treime riscul de mortalitate, oferă o mare probabilitate de vindecare femeilor cu cancer de sân HER2-pozitiv. Ca rezultat, din 2006 preparatul este recomandat ca piatră de temelie în terapia cancerului mamar HER2 pozitiv în întreaga lume (St Gallen 2006 interim guidelines, NCCN Clinical Practice in Oncology).

Combinația 4AC – 4Paclitaxel (sau Docetaxel) + Trastuzumab (timp de un an) la moment este una dintre cele mai solicitate în tratamentul adjuvant al cancerelor mamar HER2 pozitive.

În regim neoadjuvant, adăugarea preparatului Trastuzumab administrat săptămânal la chimioterapia cu 4 cicluri de Paclitaxel și 4 cicluri FEC a dus la creșterea ratei remisiunilor complete patomorfologice de la 26,3% până la 65,2%, în comparație cu chimioterapia singură (Buzdar și al., 2005). Combinația Docetaxel + Vinorelbine + Trastuzumab, în calitate de terapie neoadjuvantă, a rezultat în 42% remisiuni complete confirmate morfologic (Limentani și al., 2003). Aceste date, cât și altele publicate recent, au servit ca bază pentru considerarea preparatului Trastuzumab în componența protocoalelor de terapie sistemică primară în cancerul mamar local-avansat HER2 pozitiv (ESMO Clinical Recommendations).

Alemtuzumab (Campath) este un ACM al antigenului CD52 exprimat în limfocitele B și T. Este eficient în tratamentul leucemiilor cronice B-limfocitare refractare la chimioterapie.

În 2004 alți doi ACM au fost aprobați de US Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul pacienților cu cancer colo-rectal avansat: Bevacizumab (Avastin) și Cetuximab (Erbix). Bevacizumab leagă factorul de creștere al endoteliului vascular (VEGF) și preîntâmpină activarea receptorilor acestuia, blocând stimularea creșterii celulelor endoteliului și inhibând formarea vaselor sanguine noi în tumorile secretoare VEGF. Cetuximab blochează receptorii factorului de creștere epidermal (EGFR) de pe suprafața celulelor tumorale, ceea ce duce la întreruperea transmiterii semnalelor pe această cale de stimulare a progresiei cancerului. Acest proces stopează creșterea tumorală și înlătură rezistența la agenții chimioterapici (de exemplu, Irinotecan).

Încă în 2004, în cadrul unui trial randomizat, s-a demonstrat, că asocierea Bevacizumab la chimioterapia cu Irinotecan și 5-FU a pacienților diagnosticați primar cu cancer colo-rectal avansat ameliorează semnificativ rata răspunsurilor (45% vs 35%,  $p = .0029$ ), durata remisiunilor (10,4 vs 7,1 luni,  $p = .0014$ ) și supraviețuirea medie (20,3 vs 15,6 luni,  $p = .0003$ ) în comparație cu placebo. Hipertensiunea de grad 3 (10,9% vs 2,3%) și perforațiile gastrointestinale au fost mai frecvente în grupul de pacienți tratați cu Bevacizumab, dar în general terapia cu acest preparat a fost bine tolerată. Acest trial reprezintă primul studiu randomizat, care a demonstrat ameliorarea supraviețuirii ca rezultat al terapiei antiangiogenice (H.Hurwitz și al., 2004).

Ulterior, în tratamentul cancerelor colo-rectale avansate au ocupat poziții ferme combinațiile 5-FU/Leucovorin+Bevacizumab, FOLFIRI+Bevacizumab, FOLFIRI+ Cetuximab, FOLFOX+Bevacizumab, IFL (Saltz regimen)+Bevacizumab, XELOX+ Bevacizumab. Asocierea ACM la chimioterapie a rezultat în ameliorarea considerabilă atât a supraviețuirii fără avansare, cât și a supraviețuirii medii în general.

Combinația Paclitaxel+Bevacizumab a demonstrat o eficiență sporită față de monoterapia cu Paclitaxel în cancerul mamar metastatic (Miller și al., 2003) și este recomandată pentru aplicarea în practică.

Eficacitatea preparatului Bevacizumab a fost demonstrată și în tratamentul cancerelor pulmonare non-microcelulare avansate: supraviețuirea generală a pacienților tratați cu combinația Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab a fost de 12,3 luni, pe când pentru pacienții tratați numai cu Paclitaxel + Carboplatin, acest indice a alcătuit 10,3 luni (Sandler și al., 2006).

Bevacizumab + Interferon-alpha reprezintă o opțiune eficientă în calitate de tratament de linia I în cancerul renal avansat și/sau metastatic. Acest fapt a fost clar și convingător demonstrat în cadrul a 2 studii de fază III (AVOREN, CALGB 90206) prin ameliorarea semnificativă a ratei răspunsurilor și a supraviețuirii fără avansare (B. Escudier și al., 2007; B. Rini și al., 2008).

Bevacizumab în asociere cu chimioterapia standard în componența tratamentului combinat al cancerului ovarian a demonstrat rezultate superioare față de numai chimioterapie (GOG 0218).

În prezent, Bevacizumab este înregistrat în SUA și pentru tratamentul cancerelor cerebrale primare avansate (glioblastoamelor).

Combinarea Cisplatin (Carboplatin) + 5-FU în asociere cu alt ACM Cetuximab reprezintă una din cele mai eficiente opțiuni pentru pacienții cu cancer pavimentoase avansate ale regiunii capului și gâtului.

Cetuximab este eficient în tratamentul cancerelor colorectale; fiind combinat cu Irinotecan, ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia numai cu Irinotecan și, mai mult decât atât, poate înlătura rezistența procesului la pacienții tratați anterior fără succes cu acest citostatic (Cunningham și al., 2004). Asocierea preparatului Cetuximab la regimul FOLFIRI ameliorează rezultatele tratamentului în comparație cu chimioterapia singură (Van Cutsem și al., 2007).

În regim de monoterapie în tratamentul cancerelor pulmonare nonmicrocelulare avansate Cetuximab este eficient în 35% cazuri. Fiind asociat la combinarea Cisplatin + Vinorelbine, ameliorează eficacitatea acesteia cu 20%.

Panitumumab (Vectibix), aprobat de FDA în 2006, este un alt ACM țintit pe EGFR și indicat în cancerul colo-rectal cu metastazare după utilizarea chimioterapiei standard.

**Terapiile țintite moleculare.** Terapiile țintite moleculare (TȚM) interacționează selectiv cu mecanisme specifice moleculare intercelulare pentru a se obține un efect antitumoral. Un reprezentant clasic al agenților TȚM este Imatinib (Gleevec), care a fost identificat în cadrul studiilor de screening destinate depistării inhibitorilor de Bcr-Abl ai tyrosin kinasei, prezente virtual în toate cazurile de leucemie cronică mielocitară. Inițial sintetizat în calitate de inhibitor al receptorului factorului de creștere derivat de trombocite (PDGF), s-a dovedit a fi un inhibitor potențial al c-kit tyrosin kinasei. Imatinib leagă ATP și inhibă abilitatea tyrosin kinasei de a fosforila substratele acestuia.

În tratamentul tumorilor gastrointestinale stromale (GIST) Imatinib este preparatul de bază, administrându-se peroral, zilnic, îndelungat. Se administrează și în calitate de tratament adjuvant, asigurând o mediană a supraviețuirii fără recidivă de boală de 25 de luni (Bui și al., 2006).

Gefitinib (Iressa) este un alt reprezentant al TȚM cu molecule mici (small molecule), care inhibă transmiterea semnalelor tyrosin kinasei EGFR, formând legături necovalente cu ATP al domeniului intracelular al EGFR și blocând activitatea kinasei. Efectul anticancer al acestui preparat reiese din abilitatea de a interacționa cu semnalarea mediată de EGFR, proces asociat cu proliferarea celulară, angiogeneza și motilitatea celulară.

Gefitinib este indicat la pacienții cu cancer pulmonare non-microcelulare după eșecul chimioterapiei standard, eficiența sa maximal înregistrată fiind de peste 60%, cu supraviețuirea de un an, de 76,7%.

Erlotinib (Tarceva) este un agent cu acțiune HER1/EGFR țintită, care a demonstrat semnificativ o ameliorare a supraviețuirii în calitate de terapie de linia II a pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC). În cadrul unui studiu de fază III, efectuat în Institutul National de Cancer din Canada, Erlotinib a fost comparat cu cea mai buna terapie de suport (BSC) la pacienții cu NSCLC recidivat sau refractar la una sau două linii de chimioterapie anterioară. Erlotinib a fost superior față de BSC în ceea ce privește rata răspunsurilor (8,9% vs <1%,  $p < .001$ ), supraviețuirea fără avansare a bolii (2,23 vs 1,84 luni,  $p < .001$ ) și supraviețuirea medie (6,7 vs 4,7 luni,  $p = .001$ ). Rash-ul și diareea au fost efectele secundare cele mai frecvente, însă doar 5% din pacienți au întrerupt tratamentul pe motiv de toxicitate a preparatului dat. Acest trial este primul studiu randomizat dedicat unui inhibitor EGFR în cancerul pulmonar, care a demonstrat o ameliorare concludentă a supraviețuirii (F. A. Shepherd și al., 2004).

Prezintă interes datele despre aplicarea preoperatorie a preparatului Erlotinib la pacienții rezectabili cu cancer pavimentoase ale regiunii capului și gâtului: 26,6% remisiuni parțiale și 60% stabilizări ale procesului (Delord și al., 2006).

Studii de fază I-II dedicate combinării Bevacizumab + Erlotinib în tratamentul cancerelor pulmonare nonmicrocelulare sugerează ideea efectului antitumoral în boala recurentă (Herbst și al., 2005).

Temsirolimus este un inhibitor specific al mTOR, o proteină de semnal care regulează creșterea celulară și angiogeneza. A fost evaluat în cadrul unui studiu randomizat de fază III, care a inclus 3 grupuri de pacienți; verso Interferon-alpha sau combinarea ambilor agenți în tratamentul de linia I a pacienților cu cancer renal avansat de risc înalt (prognostic rău). Rezultatele obținute la moment au demonstrat, că acest agent a fost primul, care a produs o mărire semnificativă a supraviețuirii medii a acestor pacienți pe fundalul unui profil de siguranță acceptabil (G. Hudes și al., 2006).

Un alt preparat din TȚM este inhibitorul de 26S-proteasom, numit Bortezomib (Velcade). 26S-proteasom reprezintă un complex ubiquitin-poliproteic responsabil pentru degradarea varietății de proteine reglatoare implicate în proliferarea celulelor de cancer. În celulele mielomului multiplu Bortezomib induce apoptoza

prin intermediul unui mecanism, care în prezent nu este precis definit. În aceste celule factorul de transcripție NF-kB este considerat a fi necesar pentru proliferare și supraviețuire. O ipoteză a mecanismului presupus de acțiune a preparatului Bortezomib este aceea, conform căreia inhibarea degradării proteasomale a I-kB, un inhibitor al factorului de transcripție NF-kB, preîntâmpină activarea constitutivă a NF-kB.

Sunitinib malat (SU011248, Sutent) este un preparat peroral din molecule mici, inhibitor multitarget al tyrosin kinasei cu activitate antiproliferativă și antiangiogenică atribuită inhibării PDGFR, VEGFR, KIT și FLT3. În cadrul unui studiu de fază II, care a inclus 63 de pacienți cu cancer renal metastatic, tratamentul cu Sunitinib a adus la 33% remisiuni parțiale (CI 95%, 22%-46%), 37% stabilizări cu durată de cel puțin 3 luni și o supraviețuire medie de 1 an de 65% (CI 95%, 50%-76%). Terapia a fost foarte bine tolerată, cu toxicitate de gr. III-IV constând din limfopenie, neutropenie, ridicarea nivelului amilazei fără asocieri de pancreatită, fatigabilitate și astenie (Motzer și al., 2004). În acest studiu a fost înregistrată cea mai înaltă eficiență pentru acel timp a unei monoterapii aplicate pacienților cu cancer renal metastatic.

Sorafenib (Nexavar), de asemenea, reprezintă un preparat peroral small molecule multitarget cu activitate antiproliferativă și antiangiogenică atribuită inhibării RAF-1. Ambii agenți au demonstrat o activitate semnificativă în cancerurile renale metastatice, producând frecvent stabilizări de durată a bolii, iar în cazul Sunitinib-ului remisiuni obiective. Aceste medicamente cu acțiune țintită au înlocuit citokinele ca standard de aur în tratamentul cancerului renal avansat.

Sunitinib și-a demonstrat eficacitatea antitumorală în tratamentul GIST, înregistrându-se 37% remisiuni parțiale în urma aplicării sale după obținerea rezistenței la Imatinib (Heinrich și al., 2006).

Alți reprezentanți noi ai terapiilor moleculare țintite sunt Dasatinib (Sprycel), aprobat de FDA pentru tratamentul leucemiei mielocitare cronice și leucemiei limfocitare acute Philadelphia pozitive, și Lapatinib (Tykerb), aprobat de FDA pentru tratamentul cancerului mamar avansat sau metastatic HER2-positiv în combinație cu Capecitabine (Xeloda). Lapatinib, de asemenea, a impresionat prin eficacitatea sa înaltă în monoterapie la pacientele cu cancer mamare edeminfiltrative (inflamatorii) cu hiperexpresia Erb1 și Erb2, de obicei refractare la tratamentele standard.

Mai sus a fost prezentată o scurtă informație despre agenții cu acțiune target aplicați în oncologia clinică contemporană. Unii dintre ei, având o istorie mai lungă și o experiență mai bogată de utilizare, sunt mai bine cunoscuți, alții, venind în practica clinică mai recent, abia își câștigă locul în arsenalul clinicienilor. Șirul preparatelor enumerate este departe de a fi complet. Sperăm, că numărul medicamentelor noi și eficiente din generația preparatelor cu acțiune țintită, direcționată se va mări continuu.

Dezvoltarea acestui tip de terapie a pus în evidență necesitatea popularizării unor cunoștințe noi și cultivării unui set nou de abilități profesionale (după J. Baselga, 2008) și anume:

1. Acești agenți, spre deosebire de medicamentele chimioterapice, acționează numai asupra tumorilor dependente de ținta spre care este direcționată terapia.

2. În cadrul studiilor clinice precoce dedicate acestor agenți, pe lângă evaluarea siguranței administrării lor, determinarea dozelor și regimurilor optimale, este important de a dovedi prezența țintei în tumora studiată și de a determina angajamentul țintei față de agentul studiat.

3. Este necesară revederea obiectivelor terapiei cu agenți cu acțiune țintită; la moment nu putem propune o definiție universală a beneficiului clinic, ca și în trecut pentru chimioterapie.

4. Unii din agenții cu acțiune țintită posedă o activitate limitată, fiind administrați singuri, dar au o capacitate remarcabilă de a mări activitatea antitumorală a agenților convenționali chimioterapici sau a altor agenți biologici.

5. Odată cu creșterea numărului de linii de terapie ca, de exemplu, în cancerurile mamare și cancerurile colorectale, există pericolul că agenții noi vor fi testați la pacienți pretratați.

6. Pacienții cu boală avansată pot să nu reprezinte populația ideală pentru evaluarea activității antitumorale a agenților noi, deoarece tumoarea la acest moment poate deveni rezistentă la orice tip de terapie.

7. Pentru stuierea compușilor noi cu acțiune target este actuală elaborarea design-urilor noi ale studiilor clinice pentru o populație de pacienți minimal pretratați.

Identificarea țintelor terapeutice noi în sistemul complicat al cancerogenezei, apoptozei, neoangiogenezei, invaziei tumorale și metastazării, crearea compușilor chimici noi cu acțiune țintită, eficienți și bine tolerați, vor contribui la individualizarea (personalizarea) tratamentului medical în oncologie și ameliorarea rezultatelor tratamentului pacienților oncologici.

#### Referințe bibliografice

1. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 351: 337-345, 2004.

2. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 350: 2335-2342, 2004.
3. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 350: 2129-2139, 2004.
4. McLeod M.L., Ewans W.E.: Pharmacogenomics: Unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 41: 101-121, 2001.
5. Morabito A., De Maio E., Di Maio M. et al: Tyrosine kinase inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors in clinical trials: current status and future directions. *Oncologist.* 11: 753-764, 2006.
6. Motzer R.J., Rini B.I., Michaelson M.D. et al: SU011248, a novel tyrosine kinase inhibitor, shows antitumor activity in second-line therapy for patients with renal cell carcinoma: Results of a phase 2 trial. *J Clin Oncol [abstract] 22[suppl]: 14s, 2004.*
7. Olopade O.I., Schwartzmann G., Saijo N. et al: Disparities in cancer care: a worldwide perspective and road-map for change. *J Clin Oncol* 24:2135-2136, 2006.
8. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al: EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304:1497-1500, 2004.
9. Shepherd F.A., Pereira J., Ciuleanu T.E. et al: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of first-line or second-line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *J Clin Oncol [abstract] 22[suppl]: 14s, 2004.*
10. Weinshilboum R.: Inheritance and drug response. *N Eng J Med* 348:529-537, 2003.

### **Rezumat**

Terapia cu agenți cu acțiune țintită (target) este o metodă relativ nouă în oncologia clinică. Această metodă de tratament a apărut ca rezultat al succeselor obținute în domeniul oncologiei moleculare. Identificarea unor ținte noi pentru tratament și crearea unor compuși chimici, de care acestea ar putea fi influențate, deschid perspective noi pentru pacienții oncologici. Aplicarea agenților target în practica oncologică a permis de a obține succese remarcabile în tratamentul diferitor forme de cancer: mamă, colo-rectal, pulmonar, renal, limfoame ș.a. Dezvoltarea acestui tip de terapie a pus în evidență necesitatea popularizării unor cunoștințe noi și cultivării unui set nou de abilități profesionale.

### **Summary**

Therapy with target agents is a relatively new method in clinical oncology. This type of treatment is the result of success obtained in the field of molecular oncology. Identification of new targets for the treatment and synthesis of new compounds opens new perspectives for cancer patients. Application of target agents in oncological practice lead to remarkable results in the treatment of different tumors: breast cancer, colorectal cancer, renal cell cancer, malignant lymphoma etc. The further development of this type of therapy will require the popularization of new knowledge and a new set of skills.

## **STĂRILE CRITICE ÎN TRATAMENTUL HEMOBLASTOZELOR**

*Iurie Chelea*, dr. în medicină, *Valentina Gladîș*, dr. în medicină, *M. Chiu*, dr. în medicină,  
*Larisa Musteața*, dr. în medicină, *V. Munteanu*, dr. în medicină, *G. Durbailov*, dr. în medicină,  
*S. Pînzari*, dr. în medicină, *S. Gavriluc*, dr. în medicină, *I. Mocanu*, dr. în medicină  
 IMSP Institutul Oncologic

Perfecționarea și evaluarea tratamentului chimioterapeutic în hemoblastoze sunt îndreptate în două direcții principale. O direcție presupune stabilirea unor programe de tratament specifice pentru fiecare tumoră în parte, având toxicitate minimă, cum ar fi: interferonul, în cazurile triholeucemiilor, acidului retinoic, în cazurile leucemiilor acute promielocitare. A doua direcție presupune intensificarea la maximum a tratamentului cu citostatice, care este specifică și care oferă posibilitatea tratării nemijlocite a celulelor tumorale. Deja este bine cunoscut faptul că orice abatere de la schemele de tratament folosite în prezent, cum ar fi: micșorarea dozelor, prelungirea intervalelor între tratamente, cu siguranță contribuie la obținerea unui rezultat negativ în evoluția bolii. Pe de altă parte, intensificarea tratamentului cu citostatice reprezintă o cauză a decesului în 10-15% din pacienți, în special prin complicațiile sale. Acest procent poate crește considerabil în cazurile când pacienții nu sunt asigurați cu antibiotice de ultimă generație, cu un spectru larg de acțiune, cu preparate antifungice și cu preparate antivirale. O importanță deosebită o are terapia de susținere: transfuzia de masă trombocitară, transfuzia de plasmă proaspătă, corecția sindromului anemic. Prezența boxelor aseptice, fie ele chiar și cele mai primitive, sterilizate cu raze ultraviolete, reprezintă nu numai o necesitate, dar este obligatorie. În lipsa acestor condiții, tratamentul eficient al leucemiilor acute, hematosarcomelor este dificilă, dacă nu imposibilă, iar tratamentul efectuat este doar o aparență, mortalitatea fiind de 100% din cazuri. Pe când

respectarea tuturor cerințelor moderne în tratamentul acestei patologii cunoaște în prezent o însănătoșire de 25-50-80% din cazuri, în dependență de originea tumorii și clinica unde este tratat bolnavul.

Chiar și în cazurile de respectare a tuturor cerințelor enumerate mai sus, dezvoltarea unor complicații în procesul tratamentului leucemiilor, hematosarcoamelor este destul de ridicată. Apare necesitatea aplicării unei terapii intensive în cadrul serviciului de reanimatologie [8-11]. Valoarea tratamentului intensiv la bolnavii cu aceste patologii este supusă unei dezbateri permanente de către medicii hematologi. Ideal ar fi ca fiecare bolnav, în caz de necesitate, să poată beneficia de tratament intensiv, nemijlocit în salonul său, direct la pat. Dar cum știm cu toții, acest lucru în prezent este imposibil. Este destul de dificil de a prognoza evoluția bolii în fiecare caz în parte, pentru bolnavii care se află sub tratament chimioterapeutic, mai ales că până în prezent aceste criterii nu au fost stabilite [6, 7, 9-11]. Complicațiile ce survin pe parcursul tratamentului, presupun aplicarea de urgență a unei terapii intensive. Este cunoscut faptul că și specificul, structura tumorii nu reprezintă un criteriu cert al modului de evoluție a bolii [9]. Necesitatea trecerii la aparatul de respirație artificială, dezvoltarea insuficienței respiratorii acute în combinație cu o leucopenie severă [10, 11], dezvoltarea septicemiei [1, 2], sunt criterii sigure pentru o evoluție negativă a procesului patologic.

Cele expuse mai sus confirmă necesitatea și importanța creării serviciului de terapie intensivă și reanimatologie în clinicile hematologice moderne.

Activitatea secției de Reanimare hematologică are ca scop principal constatarea criteriilor patologice ce necesită tratament intensiv, cu transferare ulterioară a bolnavilor în secția respectivă și tratarea lor. Un alt scop, nu mai puțin important, ar fi: studierea bolnavilor din clinică, care în perspectivă pot dezvolta stări critice, în special bolnavii cu hemoblastoze, studierea ratei mortalității, a nivelului de supraviețuire, atât pe termen scurt cât și pe termen lung, după tratament intensiv, relația dintre leucopenia din diferite stadii ale bolii cu rata de supraviețuire.

*Tabelul 1*

**Caracteristica bolnavilor din studiu**

<b>caracteristica bolnavilor</b>	
Perioada studiului	Anii 1998-2010
Numărul bolnavilor	203
Vârsta bolnavilor, dintre ei 3 au avut sub 16 ani	7-80 ani
Sexul:	
femei	84
bărbați	109
Numărul celor decedați	125 (62%)
Perioada maximă de aflare în secția de reanimare din rândul persoanelor care au supraviețuit (zile)	70
Numărul bolnavilor în stadiul primar al îmbolnăvirii:	
- leucemii acute	117 (58%)
- tumori limfoproliferative	65 (32%)
- mieloproliferative	17(8%)
- alte	4(2%)

În cadrul studiului propus de noi, au fost studiați, retrospectiv, pacienții cu hemoblastoze care au fost internați în secția de terapie intensivă a Centrului Hematologic în anii 1998-2010. Transferarea lor în secția Terapie intensivă a fost stabilită individual, fără criterii anume. În unele cazuri, sindroamele critice s-au dezvoltat în perioada tratamentului polichimioterapeutic, în unele cazuri, ele au fost prezente chiar de la debutul bolii.

Bolnavii primari au fost separați în grupuri, în dependență de remisiune sau recidivă, separarea fiind relativă. Toți bolnavii la care s-a obținut o remisiune clinică și hematologică, confirmată documentar sau considerată posibilă, dar neconfirmată, cât și bolnavii cu hemoblastoze primar depistate au fost încadrați în grupul cu remisiune relativă.

În grupul cu recidivă au fost incluși toți bolnavii la care datele clinice și de laborator au confirmat apariția recidivei. În acest grup au fost incluși și bolnavii la care semnele clinice confirmau progresarea procesului tumoral, organismul fiind rezistent la tratamentul polichimioterapeutic. Separat a fost supus analizei un grup de bolnavi cu hemoblastoze, la care a fost confirmat atât clinic cât și hematologic apariția primei remisiuni. În perspectivă, remisiunea era confirmată fie prin evoluția bolii, fie anatomopatologic.

Prezența unui sau altui sindrom critic a fost stabilită în conformitate cu criteriile evaluate de către noi. Am considerat ca fiind obligatorie prezența tuturor sindroamelor critice enumerate.

**Insuficiența respiratorie acută (IRA):** prezența oricăror 2 criterii din cele 3, cum ar fi:

- sufocare severă;

- hipoxemie arterială (presiunea parțială a oxigenului în momentul respirației cu aer în arterii este sub 55 mm.Hg sau hipercapnia (presiunea parțială a bioxidului de carbon în arterii în momentul respirației cu aer este de peste 50 mm.Hg);

- afectarea severă bilaterală a pulmonului confirmată rentghenologic sau anatomopatologic în lipsa insuficienței cardiace sau a altor boli pulmonare cronice.

**Șocul septic (ȘS):**

- stare febrilă permanentă de peste 38°C;

- hipotensiunea arterială (tensiunea sistolică sub 80 mm.Hg), cu o durată de peste 2 ore, fie necesitatea unei terapii inotrope, cu o durată de peste 2 ore;

- lipsa unei evoluții pozitive în rezultatul infuziilor aplicate, cum ar fi: lipsa răspunsului de stabilizare a TA în rezultatul transfuziei a 800 ml soluție coloidală;

- lipsa diurezei prin cateterizarea vezicii urinare.

Diagnosticul de șoc septic a fost confirmat prin excluderea altor cauze de șoc: hemoragic, cardiogen.

**Enteropatia necrotică (EN):**

- febră în combinație cu scaune moi frecvente sau diaree;

- sindrom algic persistent abdominal, indiferent de localizare, cu prezența sindromului algic în regiunea iliacă, semne de balonare.

Acest sindrom poate fi stabilit în prezența oricărui simptom mai sus enumerat pe fond de agranulocitoză sau polichimioterapie.

**Obstrucția căilor respiratorii superioare:**

- dezvoltarea unui proces inflamator a căilor respiratorii superioare, în special a mucoasei rinofaringelui, traheei sau a țesutului muscular adiacent poate duce la sindromul menționat.

**Insuficiența renală acută:**

- în lipsa modificărilor hemodinamice și a insuficiențe renale cronice, apariția – oligo sau a anuriei ce necesită hemodializă.

**Insuficiență hepatică acută:**

- afectarea sistemului nervos central: encefalopatia, coma pe fondul afectării hepatice: hepatomegalia, prezența icterului, creșterea nivelului transaminazelor, scăderea nivelului protrombinei, în lipsa altor cauze ce pot duce la starea comatoasă.

**Complicații hemoragice:**

- hemoragii cerebrale;

- hemoragii: nazale, uterine, renale.

În acest sindrom nu au fost incluși bolnavii cu un sindrom hemoragic de tip – hemoragii cutanate.

Toate aceste sindroame critice reflectă patologia bolilor și sunt stabilite pentru studiul efectuat de noi.

Probabilitatea diferențierii între grupe sau a etapelor au fost apreciate cu ajutorul testului Fișer, fiind considerat mai sigur.

Diferențele au fost considerate probabile în cazurile când  $p < 0,01$ .

Tabelul 2

**Dinamica mortalității în sindroamele infecțioase de bază pe parcursul a doisprezece ani (1998-2010)**

Anii	Mortalitatea %		
	IRA	ȘS	EN
1998-02	92 (n=13)	100 (n=4)	100 (n=4)
2003-06	82 (n=39)	90 (n=10)	93 (n=14)
2007-10	77 (n=35)	85 (n=20)	72 (n=18)
p	0,440	1,000	0,535

Anexă: p este stabilit conform testului Fișer

Tabelul 3

**Relația dintre leucopenie și durata supraviețuirii la bolnavii cu complicații infecțioase**

Criterionii	L < 1-10/91 (n=59)	L > 1-10/91 (n=13)	p
Supraviețuirea %	17	21	0,610
Supraviețuirea îndelungată, > 6 luni,%	10	12	1,000

**Rezultate.** Pe parcursul a 12 ani, din 1998 până în 2010, în secția Reanimare hematologică, Institutul Oncologic au fost selectiv spitalizați 203 bolnavi, cu hemoblastoze, **care au fost incluși în studiu**, predominant cu leucemii acute. **Mortalitatea a constituit 62%**. La majoritatea bolnavilor s-au dezvoltat câteva sindroame critice. Rezultatele apariției sindroamelor critice sunt prezentate în tabelul 1. La un grup de bolnavi rezultatele tratamentului nu au fost analizate, fiind considerate atipice, cum ar fi: cuparea rapidă a unor semne clinice, stările patologice nesemnificative bolii respective, complicațiile extrem de rar întâlnite la acești bolnavi.

În toate cazurile de apariție a sindroamelor critice principale, mortalitatea a fost destul de înaltă. Au predominat complicațiile infecțioase – 52% (n=105) cazuri și cele hemoragice –16% (n=33) cazuri. Cel mai frecvent sindrom critic întâlnit care a dus la deces a fost insuficiența respiratorie acută (IRA). Comparând eficacitatea pe etape (ani) a celor trei sindroame infecțioase principale (IRA, ȘS, EN), s-a observat o diminuare în dinamică a mortalității (tabelul 2). Comparând datele anului 2003 cu cele din anul 2009, remarcăm faptul că ele nu sunt concludente. Tratamentul ȘS și al IRA ce a necesitat respirație artificială îndelungată a fost destul de eficient. Considerăm că tratamentul în astfel de cazuri constituie mai degrabă un precedent. Această metodă a fost pentru prima dată folosită și documentată în clinica noastră, ulterior fiind des folosită [4].

Este bine cunoscut faptul că sindroamele critice se dezvoltă predominant după polichimioterapie pe fondul agranulocitozei. De aceea ne-am propus să analizăm relația dintre rata de supraviețuire a bolnavilor, în dependență de nivelul leucocitelor în momentul internării în secția Terapie intensivă la grupul de bolnavi cu complicații infecțioase. Supraviețuirea a fost comparată în grupurile cu numărul de leucocite peste 1-10/9l și sub 1-10/9l. Nu a fost găsită nici o diferență statistică între grupuri, atât pe termen scurt de supraviețuire, cât și pe termen lung.

Rezultatele tratamentului în hematologie rezultă direct din eficacitatea medicamentelor folosite și de faza îmbolnăvirii [6,10]. Unii medici consideră că transferarea și continuarea tratamentului în secția Terapie intensivă trebuie să contribuie la creșterea eficacității tratamentului polichimioterapeutic, în sens contrar ea nu este justificată [5]. Pe de altă parte, se consideră că în caz de neeficacitate a polichimioterapiei, ea este justificată doar pe parcursul a câtorva zile, argumentând prin mortalitate crescută, cost ridicat și factorul uman [8-11].

În scopul analizării relației din faza îmbolnăvirii și rata supraviețuirii, am folosit expresia „remisiune relativă”, deoarece la marea majoritate a bolnavilor este imposibil de stabilit faza îmbolnăvirii în stările critice.

Evaluarea nivelului de supraviețuire a fost dificil de stabilit și comparat, atât în grupul cu complicații infecțioase cât și în grupul cu remisiune relativă și recidivă. Ele pot fi considerate statistic neconcludente. Ele devin concludente în procesul de evaluare în dinamică, pe parcursul unei perioade mai îndelungate de timp, deoarece mortalitatea bolnavilor în grupul cu recidivă este foarte ridicată pe parcursul primelor 6 luni de la tratamentul intensiv.

Bolnavii din grupul cu remisiune relativă au fost separați de bolnavii aflați la prima remisiune, care a fost demonstrată documentar. Acest fapt a fost confirmat și pe parcursul studiului. La acești bolnavi rata de supraviețuire a fost mult mai înaltă, comparativ cu grupul bolnavilor cu recidivă (58%, comparativ cu 12%,  $p<0,001$ ). În general, rata de supraviețuire în grupul bolnavilor cu stare critică infecțioasă a constituit 18%, fapt ce este confirmat și de studiile altor centre hematologice [6, 8].

Studiul confirmă faptul că IRA este una din cele mai des întâlnite complicații la bolnavii cu hemoblastoze. Afectarea masivă a sistemului pulmonar este cea mai des întâlnită cauză de deces. IRA în combinație cu ȘS și EN constituie grupul de complicații infecțioase dominante din grupul stărilor critice în hemoblastoze. Au fost stabilite rezultate bune la bolnavii cu agranulocitoze mielocitare, la care s-a dezvoltat ȘS și IRA severă. Acest fapt denotă că acești bolnavi nu mai trebuie să fie considerați fără perspectivă, fatali [4].

Datele noastre confirmă faptul că nu există nici o dependență între rata de supraviețuire a bolnavilor și nivelul leucopeniei (tabelul 3). Atât starea de leucopenie cât și de neutropenie, ce apar în rezultatul tratamentului polichimioterapeutic, nu servesc drept argument negativ în stările critice [12]. Pe când stările de agranulocitoză prelungite, influențează direct dezvoltarea stărilor infecțioase la bolnavii cu hemoblastoze [3, 10, 12].

Rezultatele studiului demonstrează că rata de supraviețuire este direct dependentă de faza îmbolnăvirii primare.

Devine crucială depistarea stărilor critice anume în această fază primară și, ulterior, efectuarea terapiei intensive, în primul rând a terapiei antitumorale, conform schemelor standard [3, 5-7, 9-11]. Considerăm că este inutilă efectuarea tratamentului intensiv la bolnavii la care au fost încercate toate posibilitățile de tratament cu citostatice și care nu au avut efect. Pe de altă parte, terapia intensivă este necesară, obligatorie de efectuat bolnavilor aflați în remisiune și bolnavilor care prezintă semne de evoluție pozitivă, în speranța că se va obține remisiune.

Rămân neelucidate un șir de probleme, cum ar fi: mecanismele ce duc la decesul bolnavilor aflați de mult timp sub respirație artificială, în stare de șoc septic, cu insuficiență poliorganică, bolnavi cu stop cardiac. Chiar dacă pe termen scurt, în rezultatul tratamentului intensiv, la acești bolnavi se obține o dinamică pozitivă, pe termen lung ea rămâne fatală.



Studierea mecanismelor de dezvoltare a stărilor critice, a cauzelor, mecanismelor decesului, care organe predominant sunt afectate și implicate în aceste mecanisme, elaborarea unui tratament corect, pe viitor vor contribui, cu siguranță, la scăderea mortalității.

#### Referințe bibliografice

1. Городецкий В.М., Горелов В.Г., Иосад В.М. и др. Интенсивная терапия критических состояний в гематологической клинике//Тер.арх.-1988.-№5.-С.118-124.
2. Иосад В.М., Феданов А.В., Городецкий В.М. Респираторная терапия острой дыхательной недостаточности при пневмонии на фоне миелотоксического агранулоцитоза// Там же.-1990.-№7.-С.37-41.
3. Воробьев А.И., Бриллиант М.П. Лечение острых лейкозов// Руководство по гематологии/ Под ред. А.И. Воробьева.-М., 1985.-Т.1.-С.222-236.
4. Шулушко Е.М., Феданов А.В., Тамарин И.В. и др. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности при миелотоксическом агранулоцитозе у больных острым лейкозом// Тер.арх.-1992.-№7.-С.111-114.
5. Brunet F., Lanore J.J., Dhainaut J.F et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?// Intensiv.Care Med.-1990.-Vol.16.-P.291-297.
6. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.R., Clarc J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome // Amer.Rev.resp.Dis.-1988.-Vol.137.-P.682-687.
7. Crawford S.W., Petersen F.B. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy// Ibid.-1992. Vol.145.-P.510-514.
8. Estopa R., Marti A.T., Kastanos N. Acute respiratory failure in severe hematologic disorders // Crit.Care Med.-1984.-Vol.12P.26-28.
9. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score// Ibid.-1986. Vol.14.-P.693-697.
10. Lloyd-Thomas A.R., Wright I., Lister T.A., Hinds C.J. Prognosis for patients receiving intensive care for life-threatening medical complications of haematological malignancy // Brit.med.J.-2006.-Vol.296.-P.1025-1029.
11. Schuster D.P., Marion J.M. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit// Amer.J. Med.-2004.-Vol.75.-P.402-408.
12. Vansteenkiste J.F., Boogaerts M.A. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic leukemia patients // Blut.-2007.-Bd.58.-S.287-290.

#### Rezumat

Articolul se concentrează pe evaluarea și perfecționarea tratamentului chimioterapeutic în hemoblastoze sunt îndreptate în două direcții principale. O direcție presupune stabilirea unor programe de tratament specifice pentru fiecare tumoră în parte, având toxicitate minimă, cum ar fi: interferonul în cazurile triholecemiilor, acidului retinoic, în cazurile leucemiilor acute promielocitare. A doua direcție presupune intensificarea la maximum a tratamentului cu citostatice, care este specifică și care oferă posibilitatea tratării nemijlocite a celulelor tumorale.

#### Summary

Supportive measures have become an integral part of all branches of hematology and oncology. Supportive therapy is a corner post of hemoblastosis management. This is particularly the case at time when high-dose entailing protracted cytopenia and immunosuppression have become the rule.

The design and organization of this small article also reflect the clear clinical orientation as especially important data are clearly summarized and provide and fundamental concepts of critical care in immunosuppressed patients and particularly leukemia, limfoma and aplastic anemia patients to allow appropriate therapeutic strategies

## POSSIBILITĂȚILE CHIMIOTERAPIEI NEOADJUVANTE ȘI ADJUVANTE ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE STADIUL II-III

*Ludmila Dudareva-Istru*, dr. hab. în medicină, prof. cerc., *Angela Munteanu*, dr. în medicină,  
*Alexandr Zabunov*, dr. în medicină, *Svetlana Sidorova*, cerc. șt.  
IMSP Institutul Oncologic

Cancerul glandei mamare (CGM) ocupă locul II în structura morbidității oncologice în lume și reprezintă cauza principală a mortalității cu tumori maligne la femei. Anual se diagnostichează mai mult de 1.000.000 de cazuri noi cu CGM [3]. Se atestă o creștere rapidă a morbidității în majoritatea țărilor economic dezvoltate [5]. În anul 2007, în SUA, au fost diagnosticate peste 240.000 de cazuri de cancer la sân, iar aproximativ 40.500

de femei au decedat de această maladie [1]. În țările EU morbiditatea constituie 109,8 la 100.000 de femei [2]. Aproximativ la o jumătate din bolnave cu CGM maladia recidivează, indiferent de tratamentul primar administrat. În EU mortalitatea prin CGM constituie 38,4 la 100.000 de femei pe an [2].

În perioada 2005-2009, în Republica Moldova a crescut morbiditatea prin cancer mamar de la 41,8‰ până la 48,4‰, nivelul mortalității pe anul 2009 constituie 26,0‰ (raportată la populația feminină). În anul 2009 au fost diagnosticate cu cancer al glandei mamare 897 de paciente. Această maladie a ocupat locul II (după cancerul colorectal) în structura generală a morbidității oncologice. Rata bolnavelor depistate în st. II constituie 50,2%, în stadiile III și IV, 24,2% și 13,8%, respectiv (datele secției organizator-metodice a IMSP IO pe anul 2009).

După datele OMS, supraviețuirea de 5 ani în st. I este de 85%, în st. II – 65% și în st. III – 40%. În majoritatea cazurilor (70-85%), decesul este cauzat de complicațiile bolii metastatice [15].

Ascensiunea în creștere a morbidității și mortalitatea înaltă cu CGM ne dictează necesitatea tratamentului complex al acestei patologii, care include chimioterapia neoadjuvantă (preoperatorie) și adjuvantă, etapa chirurgicală (operații chirurgicale în volum diferit), radioterapia, hormonoterapia în caz de estrogen și progesteron receptori pozitiv [6, 12].

Scopul chimioterapiei neoadjuvante constă în micșorarea masei tumorei primare cu intervenție chirurgicală în continuare, acțiunea asupra micrometastazelor, aprecierea sensibilității față de citostatice, ceea ce este important în aplicarea tratamentului adjuvant, de asemenea mărirea supraviețuirii globale și fără recidivă [8, 13, 16].

Conform datelor cercetărilor de amploare faza II și III, aplicarea chimioterapiei neoadjuvante pe parcursul a 3-4 luni preoperator poate fi fără riscul de micșorare a controlului eficacității loco-regionale și supraviețuirii bolnavilor [11].

Totodată, deși chimioterapia neoadjuvantă se aplică de mult timp, ultima nu este o metodă de tratament standard. Până la urmă, nu este determinat rolul chimioterapiei neoadjuvante și adjuvante în tratamentul complex al CGM local avansat [4]. Rămâne în discuție problema influenței tratamentului neoadjuvant și adjuvant asupra rezultatelor la distanță [9, 10, 14, 17]. Problema privind schemele optimale de tratament neoadjuvant, care vor permite o supraviețuire majoră cu o calitate a vieții bună, la fel este discutabilă [7].

Cele expuse mai sus demonstrează necesitatea revizuirii strategice tratamentul CGM, optimizarea și standardizarea tratamentului acestei patologii.

**Scopul** acestei investigații este aprecierea rolului chimioterapiei neoadjuvante și adjuvante în tratamentul complex al cancerului mamar local avansat (st. II-III).

**Material și metode.** În investigația dată au fost incluse 584 de paciente cu cancer la glanda mamară (CGM) st. II-III, confirmat citologic, care s-au tratat la Institutul Oncologic din Moldova în anii 1995-2005.

Din numărul total de paciente – 172 au administrat tratament după program complex (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) – lotul I, 203 paciente au primit program complex nedeplin – lotul II, iar 209 paciente au constituit lotul de control (III), deoarece tratamentul specific al acestora a început cu TGT preoperatorie și mastectomie. Grupele incluse în cercetarea noastră au fost identice, după toți parametrii clinici analizați. Acumularea materialului primar s-a efectuat prin randomizare. Caracteristica materialului clinic cu cancerul glandei mamare (lotul I și II) este reprezentată în tabelul 1. În toate cazurile, diagnosticul de CGM a fost inițial cu confirmare citologică.

Tabelul 1

*Caracteristica materialului clinic cu cancer la glanda mamară (lotul I și II)*

Parametrii clinici	N. de bolnave	
	Abs.	%
Vârsta (ani)		
≤ 40	59	15,74
41-50	172	45,87
51-60	88	23,46
≥ 61	56	14,93
Stadiul		
IIa (T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	26	6,94
IIb (T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>2-3</sub> N <sub>0-1</sub> M <sub>0</sub> )	143	38,14
IIIa (T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>1-2</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	78	20,8
IIIb (T <sub>4</sub> N <sub>0-3</sub> M <sub>0</sub> , T <sub>0-4</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub> )	128	34,14
Dimensiunile tumorei primare		
≤ 3 cm	110	29,33
3-5 cm	100	26,67
≥ 5 cm	165	44,0

Localizarea tumorei		
• Cadranul superior – extern	268	71,47
• Cadranul inferior – extern	36	9,6
• Cadranul superior – intern	29	7,73
• Cadranul inferior – intern	5	1,33
• Cadranul central	37	9,87
Ganglionii limfatici		
- nod pozitiv	348	92,8
- nod negativ	27	7,2
Statutul ovarial-menstrual		
▪ păstrat	219	58,4
▪ menopauză ≤ 1 an	30	8,0
▪ menopauză > 1 an	126	33,6

Marea majoritate a pacientelor au avut proces canceros local – răspândit la glanda mamară – (st. IIB + IIIa + IIIb) – 348 (93,3%) cazuri, cu prezența, ganglionilor limfatici axilari măriți (nod pozitiv).

Fiecare pacientă cu CGM inclusă în cercetarea noastră începea tratamentul specific cu PCHT neoadjuvantă, care s-a petrecut după scheme standarde de PCHT: CMF și CAF. Numărul de cure a variat de la două până la patru, în dependență de stadiul inițial și eficacitatea curelor de PCHTN precedente, cu un repaus între cure de 21-28 de zile, în dependență de indicii hemodinamici.

La 2-3 săptămâni după PCHTN bolnavii inițiau TGT preoperatorie la focarul primar și căile limfactice adiacente în DST = 40-52 Gy. Din numărul total de paciente investigate (375) TGT preoperatorie au administrat 332 (88,5%) de bolnave. După finalizarea TGT preoperatorii, la 2-3 săptămâni se efectua mastectomie radicală tip Maddeni – în 268 (71,42%) de cazuri, cu investigarea rezultatului morfologic definit și determinarea gradului de patomorfoză, numărul de ganglioni limfatici regionali afectați de metastaze. Din diferite motive obiective, n-au administrat 107 (28,53%) paciente etapa chirurgicală de tratament.

La 2-3 săptămâni după mastectomie se inițiază PCHT adjuvantă după schemele CMF – 2 (6 cure) și FAC – 2 (nu mai puțin de 4 cure cu repaus de 28 de zile). PCHTA au administrat în program deplin – 249 (66,4%) de paciente și parțial 126 (33,6%) de bolnave. Tratament adjuvant după schema CMF au primit 126 (50,6%) de paciente, după schema FAC – 123 (49,4%) de paciente.

Din 375 de paciente incluse în cercetarea dată, program complex (PCHTN + TGT + MER + PCHTA) au administrat în volum deplin 172 (45,87%) de paciente, iar în plan nedeplin (din diferite motive obiective lipsea una din etapele de tratament) – 203 (54,13%) paciente.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate conform datelor clinice, rentghenologice (mamografic) și histologice. Aprecierea eficacității tratamentului și efectele toxice s-a efectuat conform recomandărilor OMS.

Prelucrarea statistică a materialului s-a efectuat la computerul „Pentium” – IV, folosind diferite metode de apreciere a veridicității: în aprecierea rezultatelor la distanță am folosit testul Caplan-Meier, de formare a curbilor de supraviețuire, și criteriile Cox – Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow), pentru compararea acestora.

Supraviețuirea s-a calculat din momentul începerii tratamentului specific și până la data decesului, sau la pacientele în viață – până la 01.11.2005.

#### **Rezultatele tratamentului cancerului glandei mamare și discuții:**

Au fost analizate rezultatele de tratament al CGM st. II-III la 584 de paciente, care s-au tratat în Institutul Oncologic din RM între anii 1995 și 2005.

Din numărul total de paciente, program complex au administrat 172 de paciente – lotul I, program complex nedeplin – 203 paciente – lotul II. Lotul de control (III) l-au compus 209 paciente, la care tratamentul specific al focarului primar s-a început cu TGT preoperatorie și mastectomie.

Pacientele din I și al II-lea lot (375 la număr) începeau programul complex de tratament cu PCHTN; după schema CAF – 143 (38,13%) de bolnave și conform schemei CMF – 232 (61,87%) de paciente. S-au petrecut de la două până la patru cure de PCHTN, în dependență de stadiul și rezultatele curelor precedente.

Eficacitatea globală (RC+RP>50%) a PCHTN a constituit 187 (49,9%) de cazuri, iar stabilizarea procesului s-a înregistrat în 186 (49,6%) de cazuri. La administrarea schemei CMF efect obiectiv a fost la 104 (44,9%) paciente și stabilizare – la 126 (54,2%) de paciente, după schema CAF – 83 (58%) și 60 (42%), respectiv.

Cele expuse mai sus nu relevă diferență statistic veridică între schemele de PCHTN (cu antraciline și fără) după eficacitatea nemijlocită ( $P > 0,05$ ), însă durata medie a remisiunii a fost mai mare la schema CMF –  $48,5 \pm 1,8$  luni față de cea la schema CAF –  $30,0 \pm 1,5$  luni ( $P < 0,001$ ).

Deoarece schemele de PCHT aplicate au fost standarde, toxicitatea acestora a fost moderată și reacțiile adverse se cupau satisfăcător cu terapia de corecție.

După finalizarea PCHTN, peste 2-3 săptămâni pacientele administrau TGT preoperator. Din numărul de 375 de paciente din lotul I și II, 43 (11,5%) de paciente n-au administrat TGT preoperatorie (din diferite motive). Astfel, eficacitatea terapiei preoperatorii (PCHTN + TGT) a fost evaluată la 332 (88,5%) de paciente (tabelul 2).

Tabelul 2

**Eficacitatea nemijlocită a tratamentului preoperator (PCHTN + TGT) în cancerul glandei mamare**

Eficacitatea	Numărul de bolnave	
	Abs.	%
RC	4	1,21
RP > 50%	219	66,16
RC + RP > 50%	223	67,37
Stabilizare	107	32,33
Avansare	2	0,3
Total	332	100

Astfel, eficacitatea obiectivă (RC + RP > 50%) în tratamentul preoperator (PCHTN + TGT) a constituit 223 (67,37%) cazuri, stabilizare s-a înregistrat la 107 (32,33%) paciente, iar în 2 (0,3%) cazuri a fost avansare în continuare a procesului pe fond de tratament.

La 2-3 săptămâni după finalizarea TGT preoperatorii se îndeplinea mastectomie radicală. Din 375 de paciente, etapa chirurgicală de tratament au administrat 268 (71,47%).

La marea majoritate de paciente operate a fost înregistrat gr. II de patomorfoză – 112 (41,7%) cazuri, dintre care 68 (39,5%) au administrat schema CMF și 44 (45,8%) – schema CAF de PCHTN.

Gradul III și IV de patomorfoză s-a determinat la 90 (33,6%) de paciente, dintre care 60 (34,9%) au administrat schema CMF și 30 (31,3%) – schema CAF.

Evaluarea gradului de patomorfoză în dependență de schemele de PCHTN (CMF sau CAF) nu a determinat corelație statistic veridică în favoarea vreuneia dintre ele ( $P > 0,05$ ), astfel se echivalează schemele cu includerea antraciclinelor și fără acestea.

După mastectomie, toate pacientele au administrat PCHTA după schema CMF – 2 sau FAC – 2. În I lot PCHTA a fost petrecută în program deplin (CMF – 6 cure și la FAC – 4 cure cu repaus de 28 de zile) și durata medie de viață la aceste paciente a constituit  $48,9 \pm 1,6$  luni. În lotul II – 126 de paciente au administrat PCHTA în program nedeplin (3-5 cure) și durata medie de viață a acestora a fost evident mai joasă –  $35,8 \pm 1,8$  luni ( $P < 0,01$ ). Cele expuse mai sus sunt în favoarea efectuării PCHTA în program deplin.

Rezultatele la distanță în tratamentul cancerului glandei mamare st. II-III au fost evaluate la toate 584 de paciente. Analizând durata medie de viață pe loturi și supraviețuirea de 1, 3, 5 ani, am determinat că la lotul I (172 de paciente (29,45%) durata medie de viață a fost de  $50,0 \pm 2,8$  luni, la lotul II, 203 (34,76%) –  $39,8 \pm 1,6$  luni și la lotul III, 209 (30,79%) – numai  $28,6 \pm 1,9$  luni. Comparând durata medie de viață între loturi, am evidențiat o corelație statistică veridică în favoarea pacientelor tratate cu programul complex de tratament (PCHTN+TGT+MER+PCHTA) –  $P < 0,001$ . Cele expuse mai sus sunt reprezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

**Rezultatele la distanță ale tratamentului cancerului glandei mamare în dependență de program complex sau necomplex.**

Program de tratament (loturi)	N total		Durata supraviețuirii (luni)
	abs.	%	M±m
I complex	172	29,45	$50 \pm 2,0$
II necomplex	203	34,76	$39,8 \pm 1,6$
III control	209	35,79	$28,6 \pm 1,9$
Total	584	100,0	$44,5 \pm 1,3$
P			$P < 0,001$

Fiindcă PCHTN au administrat 375 de paciente, supraviețuirea acestora a fost analizată în dependență de schema de PCHTN (tabelul 4).

## Rezultatele la distanță a PCHTN conform schemelor

Schema de PCHTN	N total		Supraviețuirea	P
	abs.	%	M ±m	
CAF	143	38,1	33,3±1,5	<0,001
CMF	232	61,9	51,9±1,7	
Total	375	100,0	44,8±1,3	

Astfel, durata medie de viață a pacienților ce au administrat schema CAF a fost de 33,31±1,5 luni, cu supraviețuirea peste 1, 3 și 5 ani, de: 97,8%; 84,6% și 80,4%, iar la pacientele tratate după schema CMF – durata medie de viață – 51,9±1,7 luni, cu supraviețuirea peste 1, 3 și 5 ani, de: 98,3%; 80,9% și 76,3%.

Analiza comparativă a duratei medii de viață pe scheme a determinat corelația statistic veridică ( $P < 0,001$ ) în favoarea schemei CMF, pe când supraviețuirea peste 1,3 și 5 ani a fost practic identică ( $P > 0,05$ ). Comparând supraviețuirea pacienților peste 1, 3 și 5 ani ce au administrat PCHTN (lotul I și II) și celor ce n-au administrat (lotul III), am constatat că supraviețuirea peste 1, 3 și 5 ani, la aplicarea PCHTN, a constituit: 98,1%; 82,8% și 78,4%, iar fără PCHTN a fost: 92,8%; 49,9% și 33,5%, respectiv. Cele expuse mai sus sunt în favoarea tratamentului complex, cu includerea PCHTN – corelație statistic veridică ( $P < 0,01$ ) (figura 1). Supraviețuirea pacienților în dependență de programul de tratament aplicat este reprezentată în figura 2. După cum se vede din figură, curba de supraviețuire a pacienților tratate după program complex este cea mai mare, apoi urmează curba de supraviețuire a pacienților cu program complex nedeplin și cea mai joasă este curba de supraviețuire a pacienților ce au administrat inițial TGT preoperatorie și mastectomie. Comparând curbele de supraviețuire după criteriile Cox-Mantel (Log-Rank) și Wilcoxon (Breslow), s-a constatat o corelație statistic veridică între acestea ( $P < 0,001$ ).

Supraviețuirea peste 1, 3 și 5 ani, în dependență de programul de tratament a fost următoarea: la program complex (lotul I) – 98,8%; 91,6% și 90,0%; la program complex nedeplin (lotul II) – 96,5%; 73,8% și 66,1%, iar la lotul de control – respectiv: 92,8%; 49,9% și 33,5%.

Analiza comparativă a supraviețuirii peste 1, 3 și 5 ani la diferite programe de tratament a determinat, că cele mai bune rezultate au fost obținute la programul complex față de cel nedeplin sau lotul de control (fără PCHTN) -  $P < 0,01$ .

Cele expuse mai sus ne demonstrează necesitatea tratamentului cancerului glandei mamare st. II-III în program complex.

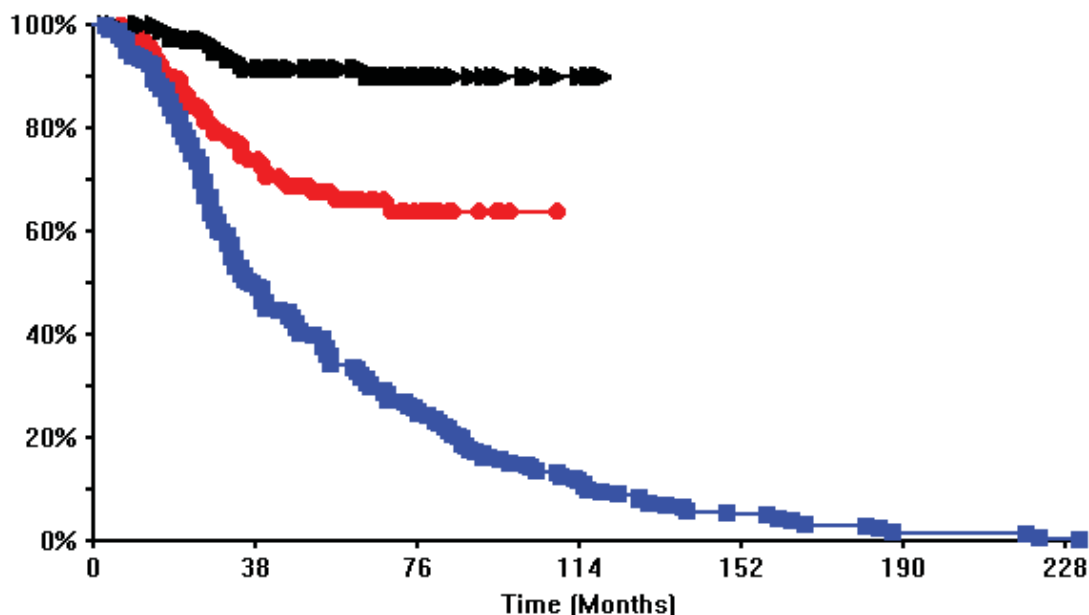


Figura 1. Supraviețuirea pacienților cu CGM în dependență de metoda de tratament

- 1 Schema CAF, 143 de bolnave
- ▶ 2 Schema CMF, 232 de bolnave
- 3 Fară PCHTN, 209 bolnave

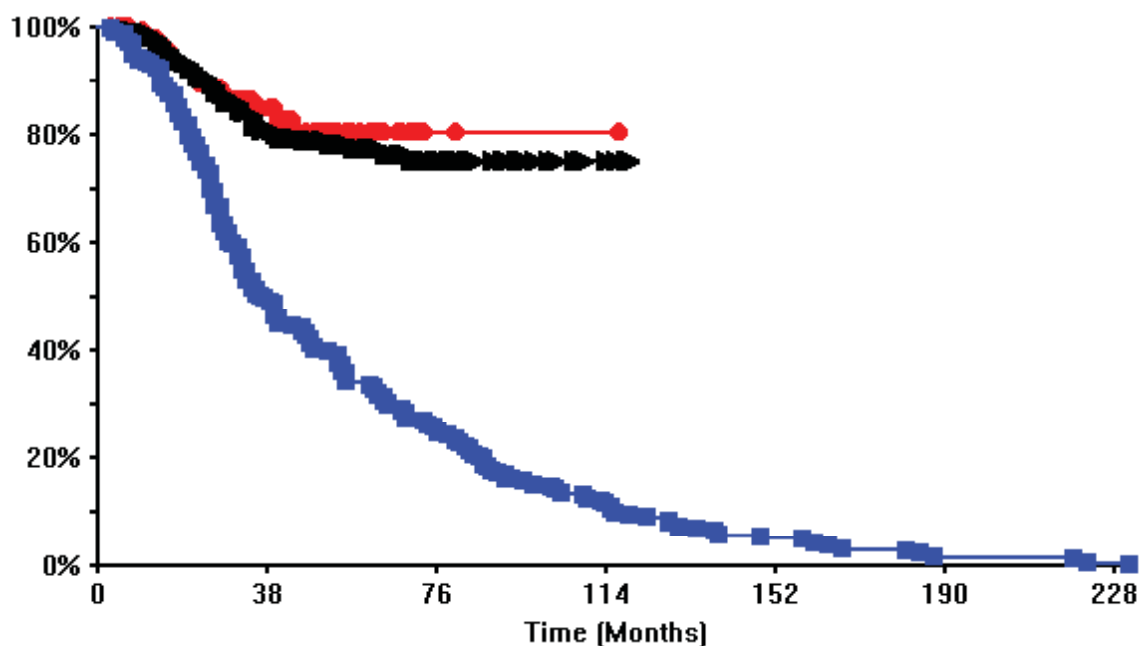


Figura 2. Supraviețuirea pacienților cu CGM în dependență de programul de tratament

- ▶ 1 Program complex, 172 de bolnave
- 2 Program nedeplin, 203 bolnave
- 3 Lotul de control, 209 bolnave

#### Concluzii:

1. Evoluția agresivă a cancerului glandei mamare ne impune necesitatea tratamentului complex, cu includerea polichimioterpiei la diferite etape de tratament, a radioterapiei și metodei chirurgicale.

2. Polichimioterapia neoadjuvantă permite de a obține eficacitate obiectivă în 49,9% cazuri cu randamentul eficacității schemei CMF – 44,9% și a schemei CAF – în 58% cazuri, iar la continuarea tratamentului cu TGT preoperatorie – eficacitatea obiectivă globală a crescut până la 67,4% cazuri, cu înregistrarea patomorfozei de gradul III+IV în 33,6% cazuri.

3. Polichimioterapia adjuvantă în program deplin permite veridic de a îmbunătăți supraviețuirea acestor paciente, comparativ cu supraviețuirea celor cu program nedeplin de PCHTA – 48,9 luni și 35,8 luni, respectiv ( $P < 0,001$ ) și reprezintă componentul obligatoriu necesar în tratamentul CGM.

4. Analiza rezultatelor la distanță după 1, 3 și 5 ani a relevat o supraviețuire majoră a pacienților tratate după programul complex – 98,9%; 91,6% și 90% față de cele cu tratamentul complex nedeplin – 96,5%; 73,8% și 66,1% și mai ales față de supraviețuirea pacienților din lotul de control, la care tratamentul s-a inițiat cu TGT preoperatorie și mastectomie: 92,8%; 49,9% și 33,5%, respectiv ( $P < 0,01$ ).

#### Referințe bibliografice

1. Desantis C., Siegel R., Jemal A. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta: American Cancer Society, Ins. 34p.
2. European Society for Medical Oncology. Recurrent or metastatic breast cancer. ESMO clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2007; 18 (suppl. 2), p. 9-11.
3. Jemal A., Siegel R. et al. Cancer statistic. 2007. CA. Cancer J. Clin., 2007, v.57, N1, p. 43-46.
4. Fisher ER., Wang, Bryant J. et. al. Pathobiology of preoperative chemotherapy findings from the National Surgical adjuvant Breast au Bowel (NSABP) protocol B-18. Cancer, 2002, 95(4), p.681-695.
5. Hartmann L.C., Sellers T.A. et. al. Benign breast disease and risk of Breast Cancer. N. Engl. J. Med. Jul 2005; v.353, N3, p.229-239.
6. Hartobagy G.H., Sinngletery S.E., McNesse H.D. Treatment of locally advanced breast cancer. Disease of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; p. 589-590.
7. Kaufmann M., von Minckwitz G., Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. Breast, 2005; 14, p.576-581.
8. Борисов В.И., Сарибекян Э.Э. Неoadъювантная химиотерапия рака молочной железы. В кн. Новое в терапии рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 1998; с.43-47.

9. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Гуров С.Н. Некоторые аспекты неоадьювантной химиотерапии местнораспространённого рака молочной железы. Юбилейный сборник. Этюды химиотерапии. М., 2000, с.90-98.
10. Виноградов В.М., Исаева И.Е., Ялыныч Н.Н. Неоадьювантная интенсивная химиолучевая терапия больных раком молочной железы. Матер. III съезда онкологов и радиологов СНГ, ч. II, Минск, 25-28 мая 2004 г. с.46.
11. Давыдов М.И., Летагин В.П. Стандарты лечения больных первичным раком молочной железы. М., 2003; 148с.
12. Летагин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы (диагностика, лечение, прогноз). М., 1996; 106с.
13. Личиницер М.М., Загрекова Е.И., Вышинская Т.В. и др. Неоадьювантная химиотерапия в комплексном лечении местнораспространённого рака молочной железы. Матер. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». М., 9-10 декабря, 1997; с.64-65.
14. Манзюк Л.В., Комов Д.В., Хайленко В.А. Комбинированное лечение местнораспространённого рака молочной железы. Вопросы онкологии, 2001; том 47, №6, с.740-743.
15. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001; 345с.
16. Тюляндин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. Матер. IV ежегодной Российской онкологической конференции. М., 21-23 декабря 2000; с. 43-45.
17. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практическая онкология, 2002; том 3, №1; с.29-37.

#### **Rezumat**

Studiul a fost consacrat unei probleme actuale a oncologiei – ameliorarea rezultatelor la distanță ale tratamentului radical în cancerul glandei mamare, stadiile II-III și se bazează pe 584 de cazuri clinice. S-a constatat supraviețuirea maximă la pacientele, care au administrat tratament complex, cu includerea: polichimioterapiei neoadjuvante, radioterapiei preoperatorii, mastectomiei radicale și polichimioterapiei adjuvante.

Rezultatele obținute confirmă necesitatea tratamentului complex al cancerului glandei mamare, stadiile II-III, cu includerea metodelor terapeutice sus-numite.

#### **Summary**

This research is dedicated to the study of an actual oncology problem, concerning the improvement of distance results during the radical treatment of breast cancer, II and III degree, and it is based on 584 clinical cases. It was established the best survival chances were among the patients with: pre-surgical polychemotherapy; pre-surgical telegammatherapy; radical mastectomy and postoperative polychemotherapy.

The results confirm the necessity of a treatment of breast cancer, II and III degree, using the above-mentioned therapeutic methods.

## **REZULTATELE NEMIJLOCITE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE**

**Larisa Musteața**, dr. în medicină., conf.univ., **Ion Corcimaru**, dr.hab. în medicină, prof.univ., membru cor. al AȘM, **Maria Robu**, dr. în medicină, conf.univ., **Iraida Iacovleva**, dr. hab în medicină, prof.univ., **Vasile Musteață**, dr. în medicină, conf.univ., **Elena Oleinicova**, dr. în medicină, conf.univ., **Sanda Buruiană**

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Hematologie și Oncologie, IMSP Institutul Oncologic

**Actualitatea temei.** Limfoamele nehodgkiniene (LNH) reprezintă un grup de tumori limfoproliferative, cu sensibilitate înaltă la chimioterapie și radioterapie. Aplicarea în practica clinică a unor serii noi de chimioterapie, folosirea polichimioterapiei, utilizarea programului combinat chimioradioterapeutic în stadiile locale ale LNH a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță. Însă atât în stadiile locale, cât și în cele generalizate, aceste metode nu evită dezvoltarea recidivelor [10, 11, 12]. De aceea studierea și perfecționarea metodelor de tratament al LNH prezintă o problemă actuală.

**Scopul** acestei cercetări constă în studierea rezultatelor nemijlocite și la distanță ale tratamentului bolnavilor de LNH, în funcție de tipul morfopatologic, stadiul clinic al tumorii și metoda de tratament.

**Materiale și metode.** Rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului bolnavilor de LNH au fost studiate pe un lot de 538 de pacienți (bărbați – 281, femei – 257), care s-au aflat sub supravegherea în Clinica Hematologie a IMSP Institutul Oncologic din Moldova, în perioada anilor 1985-2005. Vârsta bolnavilor a variat de la 15 până la 74 de ani (media de vârstă – 52,5 ani)

Diagnosticul de LNH a fost confirmat prin examenul morfologic al ganglionilor limfatici și organelor afectate. Varianta morfologică a maladiei a fost identificată conform Clasificării Internaționale Histologice și Citologice a tumorilor țesutului hematopoietic și limfatic, propusă de O.M.S. în anul 1976.

Pentru aprecierea gradului de răspândire a procesului tumoral, toți bolnavii au fost supuși examenului clinico-radiologic și de laborator (radiografia plămânilor cu tomografia mediastinului, epifaringoscopia, scintigrafia ficatului și a splinei, ultrasonografia cavității abdominale și spațiului retroperitoneal, puncția măduvei osoase și trepanobiopsia osului iliac). După necesitate, s-au efectuat investigații radiologice și scintigrafia oaselor cu tehneții radioactiv, radiografia tractului gastrointestinal, fibrogastro- și fibrocolonoscopia. Stadiul maladiei a fost determinat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională, acceptată în Ann Arbor (USA).

LNH cu grad înalt de malignitate (GÎM) au fost stabilite la 303 (56,3%) pacienți, cu grad redus de malignitate (GRM) – la 203 (37,8%). În 32 (5,9%) cazuri tipul morfopatologic al LNH, din cauza dificultăților tehnice, n-a fost posibil de stabilit, dar în aceste LNH au fost considerate cu GÎM.

Tabelul 1

**Repartizarea pacienților cu LNH în funcție de varianta morfologică**

Varianta morfologică	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Grad înalt de malignitate:	303	56,3
Limfoblastică	283	52,6
Imunoblastică	16	2,9
Prolimfocitar-limfoblastică	4	0,8
Grad redus de malignitate:	203	37,8
Prolimfocitară și limfocitară	180	33,5
Limfoplasmocitară	23	4,3
<b>Neidentificată</b>	32	5,9
<b>În total:</b>	<b>538</b>	<b>100</b>

Stadiul I-IE al maladiei s-a constatat în 71 (13,2%) de cazuri, stadiul II-IIIE – în 73 (13,6%), stadiul III-IIIIE – în 53 (9,9%) și stadiul IV – în 341 (63,3%) de cazuri. Semnele de intoxicație generală au fost prezente la 204 (37,9%) pacienți, preponderent în formele generalizate ale maladiei.

Focarul primar al tumorului la 162 (30,1%) de bolnavi a fost situat în diverse grupe de ganglioni limfatici, mai frecvent – în cei cervicali. Dintre pacienții cu localizarea extranodală primară au prevalat persoane cu afectarea tractului gastrointestinal (88 sau 16,4%), inelului limfatic faringian (87 sau 16,2%) și splinei (67 sau 12,5%). Implicarea primară a altor organe și țesuturi s-a înregistrat rar. Afectarea metastatică a măduvei osoase a fost depistată în 172 (50,4%), din 341 de cazuri, cu stadiul IV al LNH, dintre ele la variantele cu GRM – în 126 (77,7%), la variantele cu GÎM – în 46 (25,6%). Leucemizarea tumorii s-a depistat în 109 (86,5%) observații cu LNH de GRM și în 25 (54,3%) – cu LNH de GÎM.

În stadiile locale (I-IIIE) tratamentul s-a efectuat după programul combinat, care a inclus 3 cicluri de polichimioterapie după schemele COP (ciclofosfamidă, oncovin, prednisolon), CHOP (ciclofosfamidă, adriamicină, oncovin, prednisolon) cu radioterapie ulterioară la focarul primar și zonele regionale în doză de 40-44 Gy, apoi încă 3 cicluri de polichimioterapie. În stadiile generalizate au fost administrate 6 cure de polichimioterapie după schemele COP, CHOP, LVPP (leukeran, vinblastină, procarbazină, prednisolon), DVPP (doxorubicină, vinblastină, procarbazină, prednisolon) în doze și regim obișnuit. După obținerea remisiunii complete s-a aplicat tratamentul de întreținere în decursul primilor 3 ani.

Rezultatele studiului sunt estimate conform Criteriilor Standardizate Internaționale de apreciere a eficacității tratamentului pacienților oncologici, propusă de O.M.S.[8] și Criteriilor de evaluare ale EORTC [1]. În calitate de rezultate nemijlocite ale tratamentului au fost analizate răspunsul total, remisiunea completă, parțială și fără eficacitate. Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de E. Kaplan și P. Meier [2].

**Rezultate și discuții.** Studiarea rezultatelor eficacității nemijlocite de tratament a arătat, că pe măsura avansării procesului neoplazic s-a redus răspunsul total și frecvența remisiunilor complete, a crescut numărul de bolnavi cu remisiuni parțiale și celor tratați fără efect (tabelul 2).



Tabelul 2

**Rezultatele tratamentului pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și varianta morfopatologică**

Stadiul clinic	Grad înalt de malignitate					Grad redus de malignitate				
	Numărul de pacienți	Remisiuni, abs. (%)			Fără efect, abs. (%)	Numărul de pacienți	Remisiuni, abs. (%)			Fără efect, abs. (%)
		în total	complete	parțiale			în total	complete	parțiale	
I-IE	60	59 (98,3)	56 (93,3)	3 (5,0)	1 (1,7)	11	11 (100)	11 (100)	-	-
II-III	55	42 (76,3)	32 (58,2)	10 (18,1)	13 (23,7)	18	18 (100)	16 (88,9)	2 (11,1)	-
III-III	41	31 (75,6)	17 (41,5)	14 (34,1)	10 (24,4)	12	9 (75,0)	5 (41,7)	4 (33,3)	3 (25,0)
IV	179	95 (53,1)	44 (24,4)	51 (28,7)	84 (46,9)	162	127 (77,7)	61 (37,6)	66 (40,1)	35 (22,3)
<b>În total</b>	<b>335</b>	<b>227 (67,8)</b>	<b>149 (44,5)</b>	<b>78 (23,3)</b>	<b>108 (32,2)</b>	<b>203</b>	<b>165 (81,2)</b>	<b>93 (45,8)</b>	<b>72 (35,4)</b>	<b>38 (18,8)</b>

Remisiunile complete în cazurile de LNH cu GÎM au fost obținute la 56 (93,3%) de pacienți în stadiul I-IE, la 32 (58,2%) – în stadiul II-III, la 17 (41,5%) – în stadiul III-III și la 44 (24,4%) – în stadiul IV. Regresul complet al tumorii s-a constatat la toți bolnavii de LNH cu GRM în stadiul I-IE, la 16 (88,9%) – în stadiul II-III, la 5 (41,7%) – în stadiul III-III și la 61 (37,6%) – în stadiul IV. În limitele fiecărei variante morfologice a LNH, eficacitatea totală și frecvența remisiunilor complete au fost autentic mai înalte la pacienții cu stadiul I-IE, decât cu stadiul II-III și stadiile generalizate ( $p < 0,05$ ). În lotul de 335 de pacienți cu LNH de GÎM, eficacitatea totală a fost obținută la 227 (67,8%), dintre ei remisiuni complete – la 149 (44,5%). Regresul tumorii s-a constatat în 165 (81,2%) observații cu LNH de GRM, dintre care regresul complet – în 93 (45,8%). Rezultatele eficacității nemijlocite a tratamentului bolnavilor cu variante morfologice de GRM și GÎM în ansamblu semnificativ nu s-au distins ( $p > 0,05$ ).

Studiul rezultatelor la distanță ale tratamentului a demonstrat corelarea lor atât cu tipul morfologic cât și cu stadiul clinic al tumorii (tabelul 3).

Tabelul 3

**Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și varianta morfopatologică**

Stadiul clinic	Varianta morfologică	Numărul de pacienți	Supraviețuirea (%)			Mediana supraviețuirii (luni)
			1 an	3 ani	5 ani	
I-IE	GÎM	60	88,2	78,9	75,9	Nu se determină
	GRM	11	100,0	100,0	90,5	Nu se determină
II-III	GÎM	55	71,2	65,4	54,6	Nu se determină
	GRM	18	100,0	84,7	65,5	Nu se determină
III-III	GÎM	41	43,9	34,2	33,9	10,6
	GRM	12	62,5	44,6	44,6	20,4
IV	GÎM	179	29,6	15,2	12,2	8,2
	GRM	162	71,3	54,3	42,9	43,9
<b>În total</b>	GÎM	335	66,0	48,2	30,4	28,8
	GRM	203	84,5	58,9	45,3	51,7

Supraviețuirea generală a bolnavilor cu stadiile locale (I-III) a fost autentic superioară ( $p < 0,05$ ) celei a bolnavilor cu stadiile III-III și IV. În limitele fiecărui stadiu longevitatea vieții pacienților cu LNH de GRM s-a dovedit mai îndelungată în raport cu indicele respectiv în cazurile cu LNH de GÎM ( $p < 0,05$ ). Supraviețuirea generală peste 5 ani a bolnavilor cu LNH de GÎM în stadiul I-IE a constituit 75,9%, II-III – 54,6%, III-III – 33,9% și IV – doar 12,2%. În cazurile de LNH cu GRM parametrul menționat s-a cifrat corespunzător la 90,5%, 65,5%, 44,6% și 42,9%. Mediana supraviețuirii pacienților cu LNH de malignitate redusă a fost apreciată la 43,9 luni, cu LNH de malignitate înaltă – 12,2 luni. Independent de stadiul clinic, supraviețuirea generală a bolnavilor din primul grup morfologic de LNH peste 5 ani s-a estimat la 45,3%, din al doilea grup – 30,1%.

Evidența în dinamică a 538 de bolnavi la toate etapele evoluției procesului tumoral a permis studierea întregului spectru de reacții adverse și complicații, care apar pe fondul de tratament (tabelul 4). Cea mai periculoasă reacție adversă a fost depresia hematopoiezei. La 42 (7,8%) de bolnavi ea a contribuit la apariția diferitor complicații infecțioase, dintre care cu exitus pe fond de citopenie – la 3 pacienți. Tratamentul suplimentar cu antibiotice, preparate de terapie simptomatică s-a dovedit efectiv în 39 de cazuri.

Alopecia a fost constatată la 349 (64,9%) de bolnavi. În cazurile de evoluție favorabilă a procesului tumoral și transferul pacienților la tratament de întreținere creșterea părului se restabilește.

Tabelul 4

**Reacții adverse și complicații ale tratamentului a pacienților de LNH**

Caracterul reacțiilor adverse și complicațiilor	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Depresia hematopoiezei:	227	42,2
leucocitopenie	227	42,2
trombocitopenie	8	1,4
Alopecie	349	64,9
Dreglări dispeptice	358	66,5
Neuropatie periferică	184	34,2
Cistită aseptică hemoragică și cistalgii	10	1,9
Hipertensiune arterială	15	2,8
Hiperglicemie	4	0,7
Hepatită toxică	25	4,7
Manifestări infecțioase	42	7,8
Tromboflebită acută	8	1,4
Edem indurativ postradiant	2	0,4
Nefropatie urică	1	0,2

Fenomenele dispeptice sub formă de anorexie, grețuri și vome repetate au fost observate la 358 (65,5) de pacienți. În legătură cu manifestarea lor pronunțată, în 10 cazuri de obținere a remisiunii complete tratamentul a fost întrerupt. La 25 (4,7%) de bolnavi, în cadrul aplicării programului de tratament după schema CHOP, s-a observat dezvoltarea hepatitei toxice. În toate cazurile, tratamentul chimioterapic a fost prelungit în doze reduse, pe fond de terapie hepatoprotectoare și dezintoxicare. Alte efecte adverse și complicații s-au întâlnit rar și au fost cupate după terapia corespunzătoare.

**Concluzii.** S-a constatat că eficacitatea înaltă nemijlocită și la distanță a tratamentului pacienților cu LNH depinde de stadiul clinic și varianta morfopatologică.

**Referințe bibliografice**

1. European Organization for Research and Treatment of Cancer, *A Practical Guide to EORTC Studies*. Brussels, 1994: 110-112.
2. Kaplan E., Meier P., *Non-parametric estimation from incomplete observation*. J. Am. Statist. Ass., 1958: 457-481
3. Hagemester F., Manoukian G., *Bendamustine in the treatment of non-Hodgkin lymphomas*. *Oncotargets and Therapy*, 2009, 2: 269-279.
4. Moreno A., Colon-Otero G., Solberg L., *The prednisone dosage in the CHOP Chemotherapy regimen for Non-Hodgkin's Lymphomas: Is There a Standard?* *The Oncologist*, 2000, 5: 238-249.
5. Gutierrez M., Chabner B., Pearson D. et. al., *Role of a Doxorubicin-Containing Regimen in Relapsed and Resistant Lymphomas: An 8-year Follow- Up study of EPOCH*. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. Vol.18, No 21: 3633-3642.
6. Siddhartha G., Vijau P., *R-CHOP versus R-CVP in treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature*. *Journal of Hematology and Oncology*, 2009, 2: 14.
7. Zinzani P., Martelli M., Poletti V. et. al., *Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation*. *Haematologica*, 2008, 93(9): 1364-1369.
8. WHO, *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*. Geneva, 1979, 45p.
9. Круглова Г.В., Финогенова И.А., *Комбинированное химиолучевое лечение лимфосарком*. *European School of Oncology*, 1995: 2-11.
10. Круглова Г.В., Финогенова И.А., *Частота и характер рецидивов после комбинированного лечения лимфосарком I-II стадии*. В: "Новое в Онкологии", выпуск 2, 1997: 6-10.
11. Поддубная И.В., *Современные подходы к терапии неходжкинских лимфом*. РМЖ, 2001, том 9, № 22.
12. Поддубная И.В., *Обоснование лечебной тактики при злокачественных лимфомах*. *Современная онкология*, 2002: 15-20.

### Rezumat

Rezultatele nemijlocite și la distanța ale tratamentului bolnavilor de LNH au fost studiate pe un lot de 538 de pacienți (bărbați – 281, femei – 257), care s-au aflat sub supravegherea în Clinica Hematologie a IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1985-2005. LNH cu grad înalt de malignitate (GÎM) au fost stabilite la 303 (56,3%) pacienți, cu grad redus de malignitate (GRM) – la 203 (37,8%). În 32 (5,9%) de cazuri tipul morfopatologic al LNH din cauza dificultăților tehnice n-a fost posibil de stabilit, dar în aceste LNH au fost considerate cu GÎM. Supraviețuirea generală peste 5 ani a bolnavilor de LNH cu GÎM s-a estimat la 45,3%, de GRM – la 30,1%. S-a constatat că eficacitatea înaltă nemijlocită și la distanța a tratamentului pacienților cu LNH este în funcție de stadiul clinic și varianta morfopatologică.

### Summary

The direct and remote results of treatment were studied in 538 cases with different histological types and clinical stages of non-Hodgkin's lymphomas (NHL). High-grade NHL were diagnosed in 303 (56, 3%) patients, low-grade NHL – in 203 (37, 8%). The histological type failed to be indentified in 32 (5, 9%) cases. The absolute majority of patients (394 or 73, 2%) had advanced stage disease. All patients underwent various treatment modalities with respect to the histological type and clinical stage. The 5-year actuarial survival of patients with low-grade NHL was 45, 3%, high-grade NHL – 30, 4%. The long term survival was higher in cases with localized stage NHL. The direct and remote result of treatment in patients with NHL thus depends on the histological type and clinical stage of tumor.

## UPDATED OPTIONS IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

*Vasile Musteata*, MD, PhD, associate professor; *Ion Corcimar*, MD, PhD, university professor;  
*Victor Cernat*, MD, PhD, professor  
State Medical and Pharmaceutical University „N. Testemitanu” Institute of Oncology of Moldova

**Background:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder resulting from the stem cell neoplastic transformation caused by translocation between the long arms of chromosomes 22 and 9 [1, 2, 3, 4, 5, 6, 16, 20, 21]. The annual incidence of CML ranges between 0.8 – 1.6 cases per 100.000 population, the disease, thus, accounts 15 – 20% of leukemias in adults [1, 2, 3, 4, 10, 16, 21]. The median age at presentation varies between 50 – 60 years. Male : female ratio may reach 1.4 : 1. CML enrolls 2% of childhood leukemia, being most common in the 10 – 14 – year-old age group [16]. A higher incidence of CML is registered among persons heavily exposed to radiation, including survivors of the atomic bomb blasts in Japan and patients undergoing radiotherapy [2, 16]. The tyrosine kinase activity and BCR functional domains of the p210 chimeric protein act on a number of signaling pathways and intermediates to promote leukemogenesis by changing proliferation, apoptosis, and altered interaction with the cellular matrix. The clinic-evolutional and hematologic patterns of CML comprises splenomegaly, myeloid hyperplasia of the bone marrow, hypercatabolic symptoms and progression to the acute leukemia in the majority of cases. The clinical course of the disease consists of 3 consecutive phases: chronic, accelerated and acute, and may be associated with life-threatening emergencies, especially thrombotic and infectious complications, splenic infarcts, bleeding, etc. [3, 4, 8, 9, 12, 13, 16]. Conventional treatment of CML includes chemotherapy, interferon- $\alpha$ , bone marrow transplantation [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 16, 19, 20]. In CML conventional chemotherapy doesn't reduce markedly Ph-positive cells; therefore transformation to blastic phase is unchanged. Therapeutic decision-making for patients with CML has become more challenging with the advent of Imatinib mesylate (Glivec<sup>®</sup>) – the small molecule tyrosine kinase inhibitor which blocks the production of the abnormal protein BCR-ABL, that causes the irregular proliferation of myeloid cells [2, 3, 6, 7, 11]. Glivec<sup>®</sup> was approved in May 2001 and might be considered as a promising targeted therapy for CML. Imatinib mesylate has demonstrated significant activity in patients with all phases of CML, whether they received prior therapy or not, leading to the highest clinico-hematological and cytogenetic response in chronic phase [1, 3, 4, 5, 6, 7, 14]. Nevertheless, the data on its short- and long-term efficiency and safety are still scanty. The published results of the high-dose therapy with Imatinib mesylate in the chronic phase of CML are controversial [3]. The current managing approaches in CML remain vague.

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate the management options, the results of implementation of GIPAP in Moldova, as well as the short-term results and the safety of Imatinib therapy in patients with different phases of CML.

**Materials and methods:** The study may be considered as descriptive. The following research modalities have been used: epidemiological, analytic, historical, data transfer, descriptive statistics [17]. The study enrolled 154 CML patients (58 males and 96 females) aged 14 – 74 years (median age – 40.7 years), treated and followed-up at the Hematology Division of the Institute of Oncology of Moldova between 2000 – 2009. The type of

chronic myeloproliferative disorder was identified according to the World Health Organization classification of the myeloid neoplasms, approved in 2001 [18]. The chronic phase of CML was revealed in 76 (49.4%) cases, the accelerated and acute phases – in 78 (50.6%). Of all studied CML patients, 63 (40.9%) were qualified and approved for Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). Males were 30, females – 33. Of the GIPAP patients, the chronic phase of CML was revealed in 47 (74.6%) cases, the accelerated and acute phases – in 16 (25.4%). GIPAP is one of the most generous and far-reaching patient assistance programs ever developed for cancer therapy, axed on the insurance of treatment with Imatinib mesylate of different malignant neoplasms [7, 10, 11, 15]. Novartis Pharma AG is the donor organization and the manufacturer of Glivec®, supporting GIPAP by providing Glivec® to Ph-positive CML patients. Novartis Pharma AG is responsible for approving institutions recommended for participation in GIPAP as well as for shipping Glivec® to the approved patients. Since implementation, GIPAP has provided Imatinib mesylate to more than 10000 patients in 80 countries, who would not otherwise have had the access to this efficient and quite tolerable drug. The starting dosage of Imatinib varied between 400 – 800 mg daily, with respect to the CML phase [1, 6, 7, 8, 14, 19]. In 90.9% of patients Imatinib mesylate was used after the relapse or response failure to the conventional chemotherapy.

**Results:** Cytogenetic analysis and real-time quantitative PCR of the bone marrow cells revealed Ph chromosome and BCR-ABL p210 oncogene in all GIPAP patients. The rate range of Ph-positive cells was 20 – 100%. In 74.7% of cases the rate of Ph-positive bone marrow cells turned to be 75% and more. The period diagnosis date – Imatinib starting date ranged from 1 to 59 months (median – 24.7 months). The hematologic response was obtained in 77.9% of all CML patients. The complete hematologic response has been achieved in 81.8% of GIPAP patients within 1 – 2 months of Imatinib mesylate therapy and proved to be superior to that obtained after the usage of the conventional chemotherapy and interferon- $\alpha$ . The follow-up cytogenetic analysis of the bone marrow performed within 6 – 8 months of the treatment with Imatinib mesylate revealed the decrease of Ph-positive cells up to 5 – 35%. The complete cytogenetic remission has been registered in 9 (14.3%) cases within 12 – 18 months of Imatinib therapy. Patients treated with Imatinib mesylate fastly resolved or didn't develop hematologic emergencies unlike those, who had undergone the conventional chemotherapy. Only 6 (9.5%) patients with the acute phase (blast crisis) of CML failed to respond to Imatinib mesylate.

The responding changes in the life quality of patients with CML has been evaluated in regard with the realized treatment option (table 1).

Table 1

*Life quality of patients with chronic myelogenous leukemia in regard with the undertaken treatment modality*

Score according to the ECOG-WHO criteria	Group of patients treated with conventional chemotherapy (%)		Group of patients treated with Imatinib mesylate (%)	
	before the treatment	after the treatment	before the treatment	after the treatment
0 (normal activities)	---	---	---	50
1	19	9,5	15	32,5
2	47,6	52,4	47,5	12,5
3	33,3	28,7	37,5	2,5
4	---	4,7	---	---
5 (self-service is impossible)	---	4,7	---	---

The employed GIPAP patients continued professional activities with the good quality of life (ECOG-WHO score 0).

The longevity of patients with CML has been studied with respect to the realized treatment option (table 2).

Table 2

*Longevity of patients with chronic myelogenous leukemia in regard with the undertaken treatment modality*

Longevity of patients (months)	Group of patients treated with conventional chemotherapy (%)	Group of patients treated with Imatinib mesylate after conventional chemotherapy(%)	Group of patients treated with Imatinib mesylate (%)
≤ 12	44.1	26.5	16,7
13 - 36	23.5	70.6	83,3
37 - 60	17.7	2.9	---
≥ 61	14.7	---	---

The contemporary management of CML diversifies the diagnostic and treatment options in regard with the level of medical assistance. The treatment of CML in the chronic phase and accelerated phase without complications may be realized in the outpatient department or in the daily stationary. CML in the accelerated phase with complications (bleeding, thrombotic, infectious) and in the acute phase should be treated in the specialized departments of hematology.

**Conclusions:** The combined screening for Ph chromosome and BCR-ABL p210 / p190 oncogene is highly useful for diagnosis in patients fairly suspected for CML. The contemporary management of CML diversifies the diagnostic and treatment options in regard with the level of medical assistance. Imatinib mesylate currently remains an effective and quite tolerable targeted chemotherapeutic agent in the chronic and accelerated CML phases, even in cases initially managed with the conventional chemotherapy and interferon- $\alpha$ . CML history-span correlates in reverse order with the response to Imatinib. The earliest complete hematological response may be achieved in cases with chronic phase and shorter duration of CML. CML patients managed with Imatinib mesylate haven't had progression to the accelerated or blastic phases, and experienced the better response rate and quality of life, as compared with the patients treated by the conventional chemotherapy and interferon- $\alpha$ . GIPAP mission constitutes the improvement of lives and survival of patients with hematologic neoplasms worldwide, with the aim of delivering state-of-art technology and therapy to patients having scanty access to medical resources.

#### Referințe bibliografice

1. 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.
2. 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.
3. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., "Hematologie". Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
4. 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*. 8<sup>th</sup> Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
9. Kosmidis P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.
10. Musteata V., *Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova*. Journal of BUON, 2010; 15: 188 – 189.
11. Musteață V., Corcimaru 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.
12. Musteata V., Corcimaru 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.
13. 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. 5<sup>th</sup> Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
14. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*. National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
15. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
16. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
17. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
18. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002; 100: 2292 – 2302.
19. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.

20. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. "Гематологія та трансфузіологія". Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.

21. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

### Rezumat

Determinarea concomitentă a Ph cromozomului, genei de fuziune BCR/ABL cu proteinele himerice p210 / p190 este de importanță practică majoră atât pentru diagnosticarea leucemiei mieloide cronice, cât și pentru evaluarea adecvată a răspunsului la tratament. Imatinib mesilat este inhibitor al tirozinkinazei și se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice. Imatinib mesilat constituie opțiune terapeutică de prima linie în faza cronică și de accelerare a leucemiei mieloide cronice, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională prin posibilitatea atingerii remisiunii clinico-hematologice complete și a remisiunii citogenetice complete. Tratamentul leucemiei mieloide cronice în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută a leucemiei mieloide cronice impune tratamentul în secțiile specializate de hematologie.

### Summary

The combined screening for Ph chromosome and BCR-ABL p210 / p190 oncogene is highly useful for diagnosis in patients fairly suspected for CML. The contemporary management of CML diversifies the diagnostic and treatment options in regard with the level of medical assistance. Imatinib mesylate currently remains an effective and quite tolerable targeted chemotherapeutic agent in the chronic and accelerated CML phases, even in cases initially managed with the conventional chemotherapy and interferon- $\alpha$ . CML history-span correlates in reverse order with the response to Imatinib. The earliest complete hematological response may be achieved in cases with chronic phase and shorter duration of CML. CML patients managed with Imatinib mesylate haven't had progression to the accelerated or blastic phases, and experienced the better response rate and quality of life, as compared with the patients treated by the conventional chemotherapy and interferon- $\alpha$ .

## EFICACITATEA COMBINAȚIILOR CU CISPLATIN ÎN TRATAMENTUL DE LINIA II AL CANCERULUI MAMAR METASTATIC

*Ivana Clipca*, dr. în medicină, *Iurie Bulat*, dr.hab. în medicină

Actualitatea problemei puse în discuție este marcată de faptul că tumora malignă a glandei mamare este neoplazia cea mai frecventă la sexul feminin, reprezentând circa 30% din toate cancerurile feminine. Cancerul mamar condiționează anual aproximativ 1.150.000 din totalul deceselor prin neoplazii. Incidența brută în Uniunea Europeană este de 105, iar mortalitatea de 40 la 100.000 de femei. Deși prognosticul cancerului mamar primar s-a ameliorat semnificativ în ultimii ani, totuși un număr important de paciente prezintă recidive, iar marea majoritate a acestora decedează din cauza acestei patologii.

În ciuda eforturilor depuse, cancerul mamar în stadiul metastatic (CGMM) rămâne a fi o maladie incurabilă, cu o durată medie de supraviețuire după apariția metastazelor până la 36 de luni. Principalele modalități de tratament ale acestei maladii sunt reprezentate de hormonoterapie, chimioterapie, iar, în ultimul timp și de tratamentul biologic. Tratamentul sistemic are rol, în mare măsură, paliativ, asociind tratamentul combinat și profilaxia complicațiilor, având ca scop prelungirea supraviețuirii fără impact negativ asupra calității vieții.

Tratamentul de elecție al tumorilor ce exprimă receptori de estrogeni și progesteron este hormonoterapia, iar chimioterapia este prima opțiune terapeutică la pacientele endocrino-rezistente. Cele mai active citostatice s-au dovedit a fi antracilinele, iar, mai recent, și taxanii, urmate de citostatice alchilante, antimetaboliți, alcaloizi de Vinca etc. Răspunsurile inițiale au o durată medie de 8-14 luni și progresia bolii este aproape inevitabilă. Răspunsurile complete sunt destul de rare, de obicei de scurtă durată și doar 3-20% din pacientele la care se obține răspuns obiectiv, îl mențin pe o perioadă mai mare de 5 ani [1]. Oricum, beneficiul rezultatelor chimioterapiei în cancerul mamar metastatic este unanim acceptat. Administrarea antraciclinelor în calitate de tratament adjuvant sau în linia I de tratament în stadiul metastatic, inevitabil provoacă și apariția rezistenței la antraciline, limitând, astfel, posibilitățile terapice ale acestora. În situația tot mai frecventă a instalării eșecului la antraciline, apare problema tratamentului de linia a II. La moment nu există chimioterapie de linia a II universal acceptată ca standard, cu excepția unor studii clinice de fază II, care demonstrează că Docetaxelul este eficient la pacientele cu cancer mamar rezistent la antraciline. Până în prezent importanța chimioterapiei de linia a II este controversată, îndeosebi în ameliorarea supraviețuirii.

Combi-na-țiile cu platină sunt active la pacien-tele cu CGMM chimionaive, dar și la acele pretratate. Meta-analiza trialurilor clinice cu includerea Cisplatinului a raportat rate de răspuns de 25-83% [2, 3]. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) a evaluat combi-na-țiile cu Carboplatin în tratamentul de linia I al cancerului mamar metastatic, ratele de răspuns constituind 58-62% [4, 5].

Am apreciat eficacitatea și toxicitatea a 4 combi-na-ții citostatice ce au inclus Cisplatin: Cisplatin + Etopozidă, Cisplatin + Xeloda, Cisplatin + Paclitaxel, Cisplatin + Vinblastin (grup de control). Eficacitatea regimului citostatic a fost apreciată prin stabilirea ratei de răspuns, cu evidențierea regresiiunilor complete și parțiale, determinarea timpului până la progresie și a medianeii supraviețuirii, analizată prin metoda Kaplan-Mayer.

Studiul a inclus 126 de pacien-tele cu cancer mamar metastatic, care au avansat după cel puțin două cicluri citostatice cu includerea antraciclinelor.

Primul subgrup studiat a inclus pacien-tele cu cancer metastatic al glandei mamare, care au administrat Cisplatin + Etopozid, regim cu cele mai mari controverse. Deși remediile sunt bine cunoscute, au efect clinic aditiv demonstrat în modele experimentale [6, 7], iar regimul și-a demonstrat eficiența în alte tipuri de tumori, totuși ratele de răspuns comunicate sunt destul de variate 7 - 63% [8, 9]. Au fost înrolate în studiu 32 de pacien-tele cu CGMM rezistent la antraciline. Acestea au administrat 101 cicluri chimioterapice, în mediu 3,2 cicluri. Rata de răspuns obținută a fost 37,5%, dintre ele 9,4% – regresiiuni complete și 28,1% cazuri – regresiiuni parțiale, stabilizarea procesului s-a obținut în 37,5% cazuri, iar beneficiul clinic a constituit 75%. Datele obținute sunt comparabile cu așa remedii ca Capecitabina sau Vinorelbina, administrate în linia II sau III de tratament al cancerului mamar metastatic [10]. Regresiiune a fost obținută în metastaze pulmonare în 57%, metastaze în ganglionii limfatici, țesuturi moi și recidive locale în 30%, metastaze osoase – 28%. Metastazele hepatice s-au dovedit a fi rezistente la acest regim, obținându-se doar stabilizări în 50%. Timpul până la progresie a constituit 5,5 luni, iar mediana supraviețuirii – 14 luni. Toxicitatea raportată a fost medie, nefiind înregistrate toxicități de gradul III – IV. Totuși greața de gradul I – II a fost semnalată la 78%, voma la 31%, hipotensiune arterială la 6,3% pacien-tele, stomatită și neuropatie periferică la 3,1% din pacien-tele. Toxicitatea hematologică a fost reprezentată prin leucopenie de gradul I-II în 40%, trombocitopenie în 12% cazuri.

O altă schemă de tratament studiată a inclus Cisplatin și Xeloda. La pacien-tele cu cancer mamar metastatic a fost demonstrată eficiența Capecitabinei în linia II sau III de tratament, prin diminuarea simptomelor maladeii cu o toxicitate minimă și fără impact substanțial asupra calității vieții pacien-telelor [11, 12]. Studiul nostru a inclus 32 de pacien-tele, ce au administrat 104 cicluri chimioterapice, în mediu 3,2 cicluri citostatice.

Combi-na-ția Cisplatin + Xeloda a permis obținerea unei rate de răspuns de 43,8%, cu regresiiuni complete – în 6,3% și regresiiuni parțiale în 37,5% cazuri. Trebuie menționat, că acest regim a fost eficient în metastaze viscerale, astfel s-a obținut răspuns obiectiv în metastaze hepatice în 53%, metastaze osoase – în 44%, în avansări locale (metastaze în țesuturi moi, intracutanate și recidive locale) – în 40% și în metastaze pulmonare în 38% cazuri. Beneficiul clinic a constituit 65,6%, apreciindu-se stabilizări ale procesului în 21,8% cazuri. Timpul până la progresie constituie 5,2 luni (în intervalul de la 1 la 14 luni), iar mediana supraviețuirii constituie 9 luni. Cum s-a fost menționat, Capecitabina posedă un profil sigur de toxicitate. Adiția Cisplatinului a modificat toxicitatea relatată, totuși menționăm că tratamentul aplicat a fost bine tolerat, iar reacțiile adverse atestate au fost medii. La pacien-tele cu cancer mamar metastatic pretratată chimioterapic, capacitatea de restabilire a măduvei osoase după expunerea la citostatice este diminuată. De aceea, este remarcabil că mielotoxicitate de grad III – IV nu a fost înregistrată. Leucopenie gradul I - II a fost apreciată la 59,4% pacien-tele, trombocitopenie de gradul I - II – la 15,6% pacien-tele. Deci, combi-na-ția posedă o toxicitate redusă asupra leucocitelor și trombocitelor. O altă complicație hematologică dezvoltată la administrarea îndelungată a Cisplatinului este anemia. În studiul nostru anemia de gradul I – II a fost apreciată la 12,5% pacien-tele. Cea mai frecventă formă de toxicitate a fost cea non-hematologică, reprezentată de greață și vomă. Greața a fost apreciată la 68,8% pacien-tele, iar voma – la 18,8%, ambele complicații nedepășind gradul II. Alte reacții adverse raportate în acest grup au fost stomatita – 9,4% cazuri, neuropatia periferică – 12,5% cazuri, diareea – 12,5% cazuri, bilirubinemia postcitostatică – 6% cazuri.

Studiul ce a apreciat eficacitatea și toxicitatea regimului Cisplatin + Paclitaxel a inclus 30 de pacien-tele cu CGMM pretratată cu antraciline. Au fost aplicate 92 de cicluri policitostatice, în mediu fiecare pacien-tele a administrat 3,1 cicluri. Paclitaxelul posedă mecanism de acțiune diferit de Cisplatin, lipsește rezistența încrucișată între aceste II citostatice, iar combi-na-ția a demonstrat o eficiență de 40–70% în câteva studii de fază I și II [13, 14, 15]. În urma aplicării acestui regim, am obținut o rată de răspuns de 46,7%, dintre ele regresiiuni complete – în 2 (6,7%) cazuri, regresiiuni parțiale – în 12 (40%) cazuri. Stabilizarea procesului a fost obținută la 8 (26,7%) pacien-tele, astfel beneficiul clinic al schemei propuse reprezintă 73,4%. Combi-na-ția a fost eficientă în metastazele osoase – în 38%, metastaze pulmonare – în 46%, în recidive locale, metastaze în țesuturile moi și ganglionii limfatici regionali – în 43%, în metastaze hepatice – în 42% cazuri. Analizând întregul grup de pacien-tele, am obținut că timpul până la progresie constituie 5,3 luni (în intervalul cuprins de la 1 la 14 luni).

Toxicitatea hematologică a fost reprezentată de leucopenie în 33%, trombocitopenie în 10%, anemie – 3% cazuri. Toxicitatea non-hematologică a fost mai frecventă, fiind exprimată prin greață în 53%, vomă – 20%, neuropatie periferică – 7% cazuri. Totuși, menționăm că tratamentul a fost tolerat bine, toate toxicitățile nu au depășit gradul II, fiind remise sub tratament uzual.

Grupul retrospectiv a inclus 32 de paciente, care au administrat Cisplatin + Vinblastină, acesta fiind și grupul de control. Au fost administrate în total 108 cure de tratament, numărul mediu de cure aplicate fiecărei paciente fiind de 3,4. Rata răspunsului pozitiv a constituit 31,3%, din care regresiiune completă – în 2 (6,3 %) cazuri, regresiiune parțială – în 8 (25 %) cazuri. Un număr important de paciente au prezentat stabilizarea procesului - 12 (37,5%) cazuri, deci beneficiul clinic al schemei propuse către evaluare a fost de 68,8%. Răspuns obiectiv s-a obținut în metastaze pulmonare în 50%, metastaze hepatice, în 44%, metastaze în țesuturile moi, recidive locale și metastaze în ganglionii limfatici regionali, în 29%, metastaze osoase – 21%. Totuși, timpul până la progresie a fost destul de modest, constituind 4,5 luni (în intervalul cuprins între 1 și 12 luni), iar mediana supraviețuirii a alcătuit 11 luni. Toxicitatea regimului studiat a fost exprimată prin reacții adverse gastro-intestinale și hematologice. În majoritatea cazurilor, manifestările au fost de gradul I – II, fiind cupate repede, nu au necesitat spitalizare. A predominat toxicitatea non-hematologică, fiind exprimată prin greață în 78%, vomă – 50% cazuri. Leucopenie de gradul I - II a fost atestată la 41% din paciente, iar trombocitopenie de gradul I la 9% din paciente. La 18% din paciente s-a dezvoltat neuropatie periferică, manifestată prin parestezie senzoreală. În toate cazurile toxicitatea postchimioterapeutică s-a remis sub tratament uzual. Schema studiată manifestă un profil de toxicitate acceptabil, fapt important, ținând cont de aplicarea ei la o categorie gravă de paciente.

Rezultatele comparative ale studiului sunt reprezentate în tabelul 1 și diagrama 1.

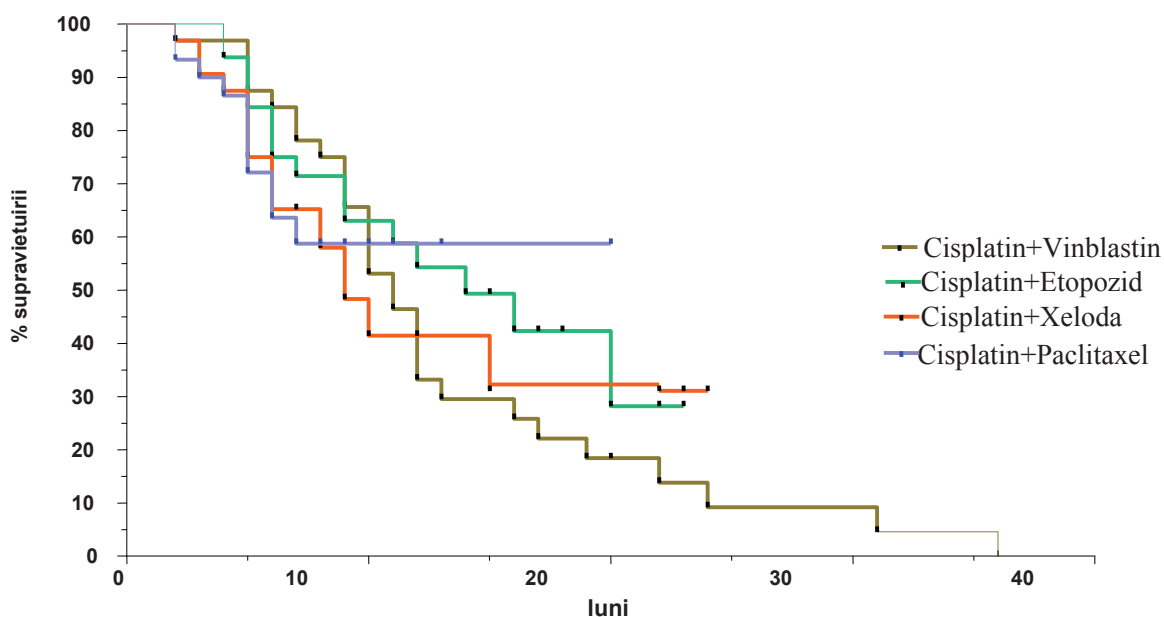
Tabelul 1

**Eficiența combinațiilor citostatice cu includerea Cisplatinului**

Combinația	N	Regresiiune completă (%)	Regresiiune parțială (%)	Stabilizare (%)	Progresare (%)	Timp până la progresie (luni)	Supraviețuire (luni)
Cisplatin + Etopozid	32	9,4	28,1	37,5	25	5,5	14
Cisplatin + Xeloda	32	6,3	37,5	21,8	34,4	5,2	9
Cisplatin + Paclitaxel	30	6,7	40	26,7	26,6	5,3	-
Cisplatin + Vinblastin	32	6,3	25	37,5	31,2	4,5	11

Diagrama 1

**Supraviețuirea pacienților cu CGMM în toate 4 grupuri de studiu**





Comparând regimul Cisplatin+Etopozid cu regimul Cisplatin + Vinblastin, am observat că rata răspunsurilor obiective a primei combinații este mai înaltă, fiind respectiv de 37,5% comparativ cu 31,3%. Combinația Cisplatin + Etopozid s-a dovedit a fi mai activă în așa sedii metastatice cum ar fi plămâni, oase, metastaze în țesuturile moi și ganglionii limfatici, fiind, respectiv, 57,2%, 28,5% și 30%, iar în grupul de control 50%, 21,4% și 28,6%.

Excepție prezintă metastazele hepatice, care au prezentat răspuns obiectiv în 44,4%, în grupul Cisplatin + Vinblastin, iar în grupul Cisplatin + Etopozid nu s-a înregistrat nici un caz de răspuns pozitiv. S-a înregistrat o tendință spre creșterea perioadei până la progresie: 5,5 luni versus 4,5 luni și a supraviețuirii generale pentru pacientele care au administrat combinația Cisplatin + Etopozid versus Cisplatin + Vinblastin: mediana supraviețuirii fiind de 14 luni în raport cu 11 luni.

Rata răspunsurilor obiective în regimul Cisplatin + Xeloda a fost mai înaltă, 43,8%, comparativ cu 31,3%, în grupul de control, care a administrat Cisplatin + Vinblastin. Ambele combinații și-au demonstrat eficiența în principalele sedii metastatice, totuși schema Cisplatin + Xeloda s-a dovedit a fi mai activă în metastaze hepatice, 53,3% vs. 44,4% în grupul de control, în metastaze în ganglionii limfatici regionali, intracutanate și țesuturi moi – 40% vs. 28,6%, precum și în metastazele osoase – 34% vs. 21,4%. Metastazele pulmonare au reacționat mai bine la combinația Cisplatin + Vinblastin în 50% vs. 38,5% în grupul Cisplatin + Xeloda. S-a constatat creștere nesemnificativă a timpului până la progresie în grupul de studiu 5,2 luni vs. 4,5 luni. Iar mediana supraviețuirii a fost mai înaltă în grupul de control, constituind 11 luni vs. 9 luni. Acest fapt poate fi explicat prin prezența unui număr mai mare de paciente cu metastaze viscerale (hepatice) în grupul de studiu – 15, iar în cel de control – 9 paciente. De asemenea, în grupul Cisplatin + Xeloda a fost un număr mai mare de paciente cu 3 sedii metastatice – 7 paciente, comparativ cu 3 paciente din grupul Cisplatin + Vinblastin.

În grupul de paciente ce au administrat Cisplatin + Paclitaxel s-a apreciat cea mai înaltă rată de răspuns – 46,7%, comparativ cu grupul de control 31,3% (Cisplatin+Vinblastin). Combinația evaluată a fost mai activă în metastazele osoase – 37,5%, comparativ cu 21,4% în grupul de control; în metastazele în ganglionii limfatici, intracutanate, recidive locale – în 42,8% vs. 28,6%. Metastazele viscerale au reacționat mai bine la combinația Cisplatin+Vinblastin, astfel în acest grup s-a obținut răspuns obiectiv în metastazele pulmonare în 50% vs. 46,2% în grupul de studiu, în metastazele hepatice 44,4% vs. 33,3%. Timpul până la progresie a înregistrat o tendință de creștere în grupul de studiu constituind 5,3 luni vs. 4,5 luni.

Analizând datele obținute, am observat eficiența schemelor propuse spre evaluare în anumite sedii metastatice, prezentate în tabelul 2. Astfel, putem menționa combinația Cisplatin + Etopozid ca fiind mai activă în metastazele pulmonare ale cancerului mamar. În studiul prezentat rata răspunsurilor obiective (regresiuni complete și parțiale) în acest sediu este de 57%. Combinația Cisplatin + Xeloda a fost mai activă în metastazele hepatice, demonstrând o rată de răspuns de 53%. Combinația Cisplatin + Paclitaxel este eficientă în metastaze osoase (cu o rată de răspuns de 37%), dar și în procese metastatice în țesuturile moi, ganglionii limfatici regionali (rata de răspuns fiind de 43%).

Tabelul 2

**Eficiența (RR) combinațiilor citostatice cu Cisplatin în dependență de sediul metastatic**

Sediul Combi-nație	Cisplatin+ Vinblastin	Cisplatin+ Etopozid	Cisplatin+ Xeloda	Cisplatin+ Paclitaxel
Oase	21,4	28,5	43,8	37,5
Plămâni	50	57,2	38,5	
Ficat	44,4	-	53,3	41,6
Avansări locale (recidive locale, metastaze intracutanate, ganglionare)	28,6	30	40	42,8

Analiza rezultatelor obținute permite să facem următoarele concluzii:

1. Regimul Cisplatin + Etopozid în tratamentul de linia II-a al cancerului glandei mamare metastatic rezistent la antracicline prezintă o rată de răspuns de 37,5%. Timpul până la progresie constituie 5,5 luni, iar mediana supraviețuirii 14 luni. Această schemă citostatică este mai activă în metastazele pulmonare, prezentând o rată de răspuns de 57,2%.

2. Combinația Cisplatin + Xeloda a demonstrat o rată de răspuns de 43,8%. Timpul până la progresie a constituit 5,2 luni, iar mediana supraviețuirii - 9 luni. Combinația este mai eficientă în metastazele hepatice, cu o rată de răspuns de 53,3%.

3. Schema Cisplatin+Paclitaxel prezintă o rată de răspuns de 46,7%. Timpul până la progresie constituie 5,3 luni. Mediana supraviețuirii – 10 luni. Această schemă s-a dovedit a fi mai activă în avansările locale, având o rată de răspuns de 42,8% și în metastazele osoase cu o rată de răspuns de 37,5%.

4. Combinația Cisplatin+Vinblastin își menține actualitatea și în prezent. În cadrul studiului a prezentat o rată de răspuns de 31,3% și toxicitate acceptabilă. Timpul până la progresie a constituit 4,5 luni, iar mediana supraviețuirii - 11 luni.

5. Toate schemele citostatice studiate au fost bine tolerate, majoritatea absolută a complicațiilor fiind de gradul I-II.

#### Referințe bibliografice

1. Miron L., *Chimioterapia cancerului*, Editura Kolos ,2005, p. 323-373.
2. Martin M., *Platinum compounds in the treatment of advanced breast cancer*. Clin. Breast Cancer, 2001, vol.2, p. 190–208.
3. Szatkowska L, Mazurkiewicz M. *Cisplatin and vinorelbine therapy of previously treated advanced breast cancer (preliminary studies)*, Pol Merkur Lekarski, March 2001, vol. 10, no.57, p.148-9.
4. Carrick S., Ghersi D., *Platinum containing regimens for metastatic breast cancer*, The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library, 2008, no.2, p. 48
5. Martin M., Diaz-Rubio E., Casado A. et al. *Carboplatin: an active drug in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1992, vol.10, p.433-437.
6. Sledge G., *Etoposide in the management of metastatic breast cancer*, Cancer, January 1991, vol. 1. no.67, suppl.1, p.266-70.
7. Sledge G.W., Roth B.J., *Cisplatin in the management of breast cancer*, Semin Oncol, August 1989, vol.16, no.4, suppl. 6, p.110-5.
8. Cocconi G., Tonato M., *Platinum and etoposide in chemotherapy refractory metastatic breast cancer. A phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (G.O.I.R.C.)*. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, July 1986, vol. 22, no. 7, p. 761-764.
9. Giaccone G., Donadio M., *Cisplatin and etoposide in chemotherapy-refractory advanced breast cancer*, Tumori, 30 Apr 1988, vol.74, no.2, p.191-3.
10. Shamseddine A., Khalifeh M., Chehal A., *A clinical phase II study of cisplatin and vinorelbine in advanced breast carcinoma*. Am J Clin Oncol, August 2005, vol.28, no.4, p.393-8.
11. Reichardt P., G.von Minckwitz, *Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda™) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy*. Annals of Oncology, 2003, vol. 14, p.1227-1233.
12. William B. Ershler, *Capecitabine Monotherapy: Safe and Effective Treatment for Metastatic Breast Cancer*. The Oncologist, April 2006, Vol. 11, No. 4, p. 325-335.
13. Frasci G., Comella P., D’Aiuto G., Budillon A. et al. *Weekly paclitaxel–cisplatin administration with G-CSF support in advanced breast cancer. A phase II study*. Breast Cancer Res Treat, May 1998, vol.49, no.1, p.13–26.
14. Maiche A.G., Jekunen A.P., Kaleva-Kerola J., Blanco-Sequeiros G., *High response rate with a lower dose of paclitaxel in combination with cisplatin in heavily pretreated patients with advanced breast carcinoma*. Cancer, 2000, vol. 88, p.1863–8.
15. Sparano J.A., Neuberg D., Glick J.H. et al., *Phase II trial of biweekly paclitaxel and cisplatin in advanced breast carcinoma: an Eastern Cooperative Group study*. J Clin Oncol, 1997, vol.15, p.1880-1884.

#### Rezumat

Cercetările efectuate prezintă un studiu comparativ de apreciere a eficienței Cisplatinului în diverse combinații în calitate de tratament de linia a II în cancerul mamar metastatic. Rezultatele obținute denotă o rată de răspuns de 31-47%, timpul mediu până la progresie fiind de 4,5-5,5 luni, mediana de supraviețuire constituind 9–14 luni. Prin prisma toxicității medii a combinațiilor utilizate și lipsa complicațiilor hematologice severe, chimioterapia cu includerea derivaților de platină reprezintă o opțiune de tratament pentru acest contingent de pacienți, considerate până în prezent incurabile.

#### Summary

The research present a comparative study assessing the effectiveness of cisplatin in various combination as second line treatment in metastatic breast cancer. The results obtained reveal a response rate of 31-47%, median time to progression being 4.5 to 5.5 months, median survival being 9-14 months. The average toxicity of combinations of light used and the absence of severe hematologic complications, including derivates of platinum chemotherapy is a treatment option for this contingent of patients, hitherto regarded as incurable.

## DIFERITE TIPURI DE CANCER GASTRIC : PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOLOGICE

*Anna Donscaia*, dr. hab. în medicină, *Iraida Iacovlev*, dr. hab. medicină, prof.,  
*A. Cernîi*, dr. hab. medicină, prof., *Lorena Mednicov*  
Institutul Oncologic

Morbiditatea înaltă prin cancerul gastric și rezultatele modeste la distanță ale tratamentului, cauzate de ponderea crescută depistării tardive a procesului, solicită studierea cauzelor situației actuale.

Depistarea tardivă a procesului este legată cu particularitățile clinice ale evoluției cancerului gastric. Urmează a fi notate particularitățile date legate de existența mai multor tipuri de cancer gastric. Lauren (1965) a descris 2 tipuri ale cancerului gastric: tipul intestinal și tipul difuz.

Fiecare tip are particularitățile proprii clinice și histologice, care influențează asupra evoluției maladiei și, desigur, asupra prognosticului bolii.

În literatura mondială de specialitate sunt descrise aspectele clinice și morfologice ale tipului intestinal și difuz ale cancerului gastric [4, 6, 9, 11, 19].

Autorii au subliniat rolul factorilor genetici în forma difuză a cancerului gastric [16, 20, 21].

Este bine cunoscut faptul că bolnavii cu tip difuz de cancer gastric sunt mai tineri față de cei cu tip intestinal, anamneza bolii este mai scurtă, destul de rar bolnavii menționează prezența bolii cronice. Evoluția bolii la bolnavii cu tip difuz este mai rapidă, tumoarea prezintă agresivitate mai înaltă și prognosticul bolii este mai nefavorabil.

Majoritatea autorilor care au studiat particularitățile morfologice ale diferitor tipuri de cancer gastric subliniază că la tipul difuz prevalează forma infiltrativă a creșterii tumorii, cu afectarea destul de înaltă a ganglionilor limfatici regionali [2, 4, 19, 22].

Mucoasa stomacului adiacentă tumorii, în majoritatea cazurilor, este ne modificată.

Nivelul proliferației este scăzut, coeficientul penseschim/stroma este mărit. Creșterea tumorală nu este asociată cu reacția celulelor imunoactive și infiltrația limfocitară se înregistrează destul de rar. Expresia markerului activității mitotice Ki-67 nu este caracteristic pentru tipul difuz.

Pe de altă parte, tipul intestinal de cancer gastric se caracterizează prin vârsta mai înaintată a bolnavilor, anamneza bolii mai lungă, evoluția procesului mai lentă, cu menținerea prezenței bolilor gastrice cronice [1, 2, 7, 9, 13].

Conform tabloului histopatologic, tipul intestinal se caracterizează mai des ca proces exofit, care afectează mai rar ganglionii limfatici regionali, cu diferențierea tumorii mai înalte. Mucoasa adiacentă tumorii în aproape 90% cazuri este modificată, prezentând displazie sau metapalzie intestinală. Coeficientul parenchimul/stroma în tumoră este majorat în comparație cu tipul difuz. Expresia markerului de activitate mitotică Ki-67 se înregistrează frecvent. Infiltrația limfocitară deseori este prezentată sub formă de foliculi limfoizi.

**Material și metode.** Studiul este bazat pe datele explorării clinice și paraclinice la 113 bolnavi de cancer gastric, tratați în Secția gastrologie, în anii 2008 – 2009, dintre care, în 83 de cazuri s-a stabilit tipul intestinal (grupul A) și în 30 de cazuri – tipul difuz de cancer gastric (grupul B).

Diagnosticul s-a stabilit și s-a confirmat în piese postoperatorii prin examenul histopatologic și imuno-histochemic. S-au descris forma histopatologică a procesului, invadarea peretelui stomacului, afectarea ganglionilor limfatici, nivelul infiltrației limfoide, coeficientul parenchimul/stroma, imuno-histochemic s-a apreciat markerul Ki-67.

**Rezultate și discuții.** Repartizarea bolnavilor studiați este prezentată în tabelul 1.

*Tabelul 1*

**Repartiția bolnavilor după sex, vârstă și localizarea procesului**

Tipul	Totalul bolnavilor	Sex		Vârstă					Localizarea		
		M	F	Sub 40	40-49	50-59	60-69	>70	regant	corpul	afecția totală
Intestinal	83	63	20	7	19	26	24	7	24	8	61
Difuz	30	11	19	6	11	6	5	2	6	11	13
TOTAL	113	74	39	13	30	32	29	9	20	19	74

Datele tabelului demonstrează vârsta mai tânără la bolnavii cu tipul difuz de cancer gastric: 20% din bolnavii studiați din grupul B au fost sub 40 de ani, pe când în grupul A numai 8,4 % ( $p < 0,05$ ). În grupul A indicele bărbații:femei a constituit 3,2:1; în grupul B 1:1,7, demonstrând prevalarea bolnavilor de sex masculin în grupul A. În 28,9 % din cazuri, cu tipul intestinal de cancer gastric, procesul s-a localizat în regiunea antrală, în 9,6 % – în corpul gastric și restul bolnavilor au prezentat afecție totală a stomacului.

La bolnavii cu tipul difuz de cancer gastric prevalează localizarea procesului în corpul gastric și afectarea totală a stomacului.

După stadiul procesului, bolnavii din grupul A au fost repartizați în următorul mod: st. I. – 3 bolnavi; st. II – 15 bolnavi; st. III – 42 de bolnavi; st. IV – 23 de bolnavi. În grupul B: st. I – 3 bolnavi, st. II – 6 bolnavi, st. III – 21 de bolnavi.

Afectarea ganglionilor limfatici regionali s-a înregistrat în 67,7 % cazuri în grupul A. Tipul difuz de cancer gastric s-a caracterizat prin afectarea ganglionilor limfatici regionali mai scăzută, comparativ cu tipul intestinal (53,3 %).

Examenul histopatologic a denotat prezența adenocarcinomului la 79 de bolnavi cu tipul intestinal de cancer gastric, în 4 cazuri s-a înregistrat structura histologică mixtă (structuri caracteristice și pentru tipul difuz și pentru tipul intestinal). În grupul B, la toți bolnavii s-au înregistrat structura histologică de cancer mucoasecretant („inel în pecete”) sau cancerul anaplastic cu prevalarea componentului stromal.

Histopatologic, tipul difuz se caracterizează în stadii precoce prin infiltrație limfoidă pronunțată, cu dezvoltarea foliculilor limfoizi cu centre de proliferație la nivelul dintre tunica mucoasă și submucoasă. În țesuturi adiacente tumorii se înregistrează epiteliul din celule prizmatice înalte fără semne de atipie.

Nivelul mai înalt al activității mitotice la bolnavii din grupul A s-a confirmat prin expresie majorată a Ki-67, în comparație cu bolnavii grupului B.

Studierea țesuturilor adiacente tumorii s-a efectuat la 81 de bolnavi operați, din grupele prezentate: 26 de cazuri, cu tipul difuz de cancer gastric, și 55 de cazuri, cu tipul intestinal de cancer gastric.

Datele referitoare la modificările epiteliului glandular în țesuturi adiacente tumorii sunt prezente în tabelul 2. S-au exclus cazurile de afectare totală a stomacului, când posibilitățile de a studia țesuturile adiacente nu existau.

*Tabelul 2*

**Fondul dezvoltării cancerului gastric**

Nr.	Modificările mucoasei	Total	Tipul	
			intestinal	difuz
1	Mucoasă nemodificată	16	3	13
2	Metaplasie intestinală	22	21	1
3	Displasia inclusiv severă	10/4	7/3	3/1
<b>Total</b>			<b>32</b>	<b>17</b>

Datele tabelului 2 demonstrează prezența, în 87,5 % din cazuri, a modificării epiteliului glandular în țesuturi adiacente tumorii la bolnavii cu tipul intestinal de cancer gastric. Modificarea epiteliului prezintă focare de metaplasie intestinală, la 13 bolnavi s-a înregistrat proces papilomatos, cu hiperromarea nucleului celular. În 7 cazuri, s-a constatat hiperplazia epiteliului, cu focare de displazie. La bolnavii cu tipul difuz, modificările mucoasei gastrice s-au înregistrat numai în 23,6 % cazuri ( $p < 0,001$ ). Datele obținute corespund celor din literatura de specialitate și confirmă faptul că tipul intestinal de cancer gastric se dezvoltă pe mucoasa gastrică modificată prin cancerizarea proceselor gastrice cronice (gastrită cronică atrofică).

Aprecierea nivelului anticorpilor la *Helicobacter pylori* efectuată la bolnavii incluși în studiu a denotat prezența anticorpilor în 83,2% cazuri de tipul intestinal, fapt care confirmă rolul contaminării antecedente de *Helicobacter pylori* în dezvoltarea cancerului.

Așadar, studiul efectuat permite a conchide:

1. Tipurile intestinal și difuz de cancer gastric diferă prin datele clinice: vârstă, sexul bolnavilor, prezența bolii precedente a stomacului.

2. Tipul intestinal de cancer gastric histopatologic se caracterizează ca adenocarcinom, cu prevalarea componentului parenchimos, cu infiltrație limfoidă neesențială, în țesuturi adiacente tumorii se înregistrează procesele de fond de tip metaplasie intestinală sau displazie.

3. Nivelul activității mitotice este mai pronunțat la bolnavii cu tipul intestinal de cancer gastric, în comparație cu acei cu tipul difuz.

4. Particularitățile clinico-histologice depistate permit prognozarea evoluției bolii și elaborarea tacticii tratamentului ulterior.

### Referințe bibliografice

1. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.*, - 1998, - Vol. 48: 3554-3560.
2. Esaki Y., Hirayama R., Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age.
3. Harrison L.E., Zhang Z.F., Karpeh M.S., Sun M., Kurtz R.S. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse subtypes of gastric adenocarcinoma: A case control study in the US. *Cancer* 1997; 80: 1021-08.
4. Henson D.E., C. Dittus, M. Younes, H. Nguyen and J. Albores-Saavedra. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med.*, 2004, - 128: 765-767.
5. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric cancer, 1st English edn. Tokyo: Kanehara & Co Ltd, 1995.
6. Jackson C.E., Seruca R., Caldas C. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat.* 2002; 19: 510-7.
7. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF, et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric carcinoma. *Gut* 1990; 31: 977-83.
8. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1965, - 64: 31-49.
9. Machado J.C., Figueiredo C., Canedo P. Proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology.*, 2003. , Vol. 125. : 364-371.
10. Nakamura K., Sugano H., Kato Y. Carcinoma of the stomach in the incipient phase: its histogenesis and histological appearance. *GANN*, 1968; 59: 251- 2588.
11. Niwa T., Ikehara Y. Nakanishi H. et al. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation // *J. Histochem. Cytochem.* , 2005. , Vol. 53, № 1: P. 75-85.
12. Preston-Martin S., Pike M.C., Ross U.K. et al. Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.*, 1990. , Vol. 50: P. 7415-7421.
13. Rokkas T., Filipe M.I., Sladen G.E. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32:1110-13.
14. Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: Early detection or early prevention? *Eur. J. Cancer Prev.*, 2004. , Vol. 13: P. 71-75.
15. Stemmermann G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report. *Cancer.* , 1994. , Vol. 74: 556-564.
16. Tahara E. (2004). Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ:* 327- 330.
17. Vauhkonen M., H. Vauhkonen and P. Siponen. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006, 20: 651- 655.
18. Walker M.M. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut.* , 2003, Vol. 52: 1-4.
19. Wu M.S., Yang K.C., Shun C.T., et al. Distinct clinicopathologic characteristics of diffuse- and intestinal-type gastric cancer in Taiwan. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 646-9.
20. Yamashita K., H. L. Park, M. S. Kim, M. Osada, Y. Tokumaru, H. Inoue, M. Mori and D. Sidransky. PGP9.5 Methylation in Diffuse type Gastric Cancer. *Cancer Res* 66: 3921-3927.
21. Yang X.F., Yang L., Mao X.Y., et al. Pathobiological behavior and molecular mechanism of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the stomach: a comparative study. *World J Gastroenterol*, 2004;10: 750-754.
22. Yasui W., N. Oue, P. P. Aung, S. Matsumura, M. Shutoh and H. Nakayama. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review. *Gastric Cancer*, 2005. 8: 86-94.
23. Баранская Е.К., Ивашкин В.Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* ,2002., Т. 12, № 3: С. 7-14.
24. Денисов Л.Е., Минушкин О.Н., Бурдина Е.Г. и др. Формирование групп риска по раку желудка. *Кремлевская мед.* , 1999. - № 1., 13-17.

### Rezumat

S-au studiat datele clinice și investigațiile histopatologice la 113 bolnavi de cancer gastric (83 de bolnavi cu tipul intestinal și 30 de bolnavi cu tipul difuz). Examenul histopatologic și imunohistochimic a denotat particularitățile diferitor tipuri de cancer ghastric, ce diferă prin structura histopatologică, prezența fondului procesului, coeficientului parenchim/stromă, prezența infiltrației limfoide, nivelul activității mitotice. Datele obținute permit prognozarea evoluției procesului.

### Summary

The clinical and morphological data on 113 stomach cancer patients have been studied (83 patients with intestinal and 30 patients with diffuse type). The morphological study reveals the histological structures of the tumor, the different type's particularities, and the adjacent stomach mucous state: the lymphoid infiltration presence and the mitotic activity level (the Ki-67 presence).

The obtained results give the possibility to prognosticate the disease evolution.

## TIPUL INTESTINAL DE CANCER GASTRIC ȘI INFECȚIA HELICOBACTER PYLORI

*Lorena Mednicov*, ordinator clinic  
IMSP Institutul Oncologic

Cancerul gastric ocupă locul III în structura morbidității oncologice. Anual în lume se înregistrează aproximativ 900.000 de cazuri noi de cancer gastric [22]. Ponderea depistării tardive a bolnavilor de cancer gastric este destul de înaltă. În SUA numai 16% din cazuri se depistează în stadii precoce. În Republica Moldova, 57,9% din bolnavii de cancer gastric sunt depistați în stadiul IV, când posibilitățile tratamentului specific sunt limitate.

Morbiditatea înaltă a cancerului gastric, rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului, ponderea sporită a bolnavilor depistați în stadii avansate solicită studierea căilor de ameliorare a situației.

La etapa actuală, cele mai de bază stări precanceroase se consideră: gastrita cronică atrofică și infecția *Helicobacter pylori*, iar stările precanceroase morfologic schimbate se consideră metaplazia intestinală și displazia epiteliului mucoasei gastrice [5, 6, 21]. Probabilitatea dezvoltării cancerului gastric la pacienți cu gastrită cronică atrofică, asociată cu *Helicobacter pylori*, din cauza asocierii factorilor crește de 4-6 ori [6, 20].

Tipul intestinal de cancer gastric se dezvoltă pe fundalul unor maladii gastrice cronice, a căror cance-rizare se manifestă printr-o perioadă îndelungată de timp. Procesul cancerizării se manifestă printr-un șir de modificări ale mucoasei gastrice, începând cu gastrita activă, care progresează în gastrită atrofică, cu evoluție în metaplazie intestinală și displazie și prin cancer gastric (cascada modificărilor mucoasei gastrice descrisă în 1988 de Correa, sub denumirea de cascada Correa).

Perioada îndelungată în degenerarea gastritei cronice în cancer permite depistarea bolnavilor din grupul de risc înalt în stadii relativ precoce.

Elaborarea criteriilor constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea cancerului gastric și a algoritmului supravegherii lor va permite ameliorarea situației în depistarea la timp a bolnavilor cu cancer gastric de tip intestinal.

Articolul publicat cu 20 de ani în urmă în „Lancet”, referitor la descoperirea de către B. Marshall a microorganismului *Helicobacter pylori* în mucoasa gastrică, a modificat esențial părerile specialiștilor în privința etiologiei și patogeniei dezvoltării gastritei cronice și a ulcerului gastric. *Helicobacterul pylori* se consideră cauza principală a gastritei cronice, este asociat cu ulcerul gastric, B-limfomul și cancerul gastric [3, 14, 19].

Agenția Internațională de studiere a cancerului (IARC) a înregistrat *Helicobacterul pylori* ca factor cancerigen de clasa I. De menționat, că aceste date sunt caracteristice pentru cancerul gastric distal. Clasificarea cancerului gastric de către P. Lauren (1975) include 2 variante:

- Cancer gastric tip intestinal (cancer distal);
- Cancer gastric tip difuz.

Tipurile intestinal și difuz de cancer gastric, descrise de Lauren, se deosebesc esențial prin diferite proprietăți specifice fenotipice, histopatologice și prin evoluția procesului.

Această clasificare nu și-a pierdut importanța nici în prezent. În primul rând, din cauză că, în majoritatea cazurilor, cancerul gastric tip intestinal se dezvoltă la pacienții infectați de *Helicobacter pylori*. În acest caz, dezvoltarea cancerului gastric distal în timp poate ocupa zeci de ani, în timpul cărora, la majoritatea pacienților, se schimbă câteva stadii de dezvoltare a cancerului gastric, incluzând invazia *Helicobacterului pylori*, dezvoltarea gastritei cronice active, atrofia mucoasei gastrice și metaplaziei intestinale, displaziei cu transformare ulterioară în cancer [1].

Contaminarea de *Helicobacter pylori* este un proces inflamator îndelungat, lent, ce poate interacționa cu sistemul imun și să se adopteze la schimbările ei. Încă o particularitate a *Helicobacterului pylori* constă în varietăți de forme clinice, însă în toate cazurile are loc un mecanism comun – inflamația mucoasei gastrice, ce se dezvoltă ca urmare a alipirii (adgheziei) microorganismului la epiteliul stomacal. Histopatologic, se manifestă prin infiltrarea mucoasei gastrice cu leucocite neutrofile, macrofagi, celule plasmatică și cu constituirea foliculilor limfoizi necaracteristici mucoasei gastrice.

De la momentul afectării de *Helicobacter pylori*, mucoasa gastrică devine activă în imunitatea humorală, însă particularitățile microorganismului duc la ineficacitatea răspunsului imun. Creșterea nivelului anticorpilor la H.p. provoacă scăderea nivelului anticorpilor la antigenul Thomson-Fridenreich–indice al scăderii imunității generale.

Deoarece în mucoasa gastrică neschimbată cancerul practic nu se dezvoltă, în ultimii ani s-a format o pă-

rere despre patologia precanceroasă a stomacului [1], în spectrul căruia locul principal îl ocupă gastrita cronică asociată cu *Helicobacter pylori*. Persistarea infecției *Helicobacter pylori* mărește riscul dezvoltării cancerului gastric de 4-9 ori, mai ales în cazul infectării precoce (în copilărie) [1]. Sunt păreri că 80% din adenocarcinomul gastric se dezvoltă pe fond de pangastrită cronică atrofică, asociată cu *Helicobacter pylori* [16, 17, 20].

**Materiale și metode de investigații.** În studiu au fost incluși 225 de pacienți: 125 de bărbați și 100 de femei. Vârsta de la 30 până la 68 de ani. Studiarea contaminării de *Helicobacter pylori* s-a efectuat prin examen citologic al mucoasei gastrice și prin aprecierea anticorpilor la H.p.

**Rezultate și discuții.** Nivelul contaminării de *Helicobacter pylori* în diferite procese patologice ale stomacului este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

*Nivelul contaminării de Helicobacter pylori*

Procesul patologic	Total	Test la <i>Helicobacter pylori</i>	
		pozitiv	negativ
Gastrită cronică atrofică	34	21	13
Ulcer gastric	71	36	35
Polip gastric	8	3	5
Cancer gastric	112	40	72
	225	100	125

Datele tabelului denotă faptul contaminării de H.p. la bolnavii de gastrită cronică atrofică în 61,8% din cazuri. Ponderea contaminării scăzută la bolnavii de cancer gastric se datorează afectării mucoasei gastrice de către procesul malign, când este imposibil de vizualizat prezența *Helicobacterului pylori*.

Rolul contaminării de *Helicobacter pylori* în dezvoltarea cancerului gastric se confirmă prin prezența anticorpilor la *Helicobacter pylori*, la bolnavii de cancer gastric, cu toate că examenul citologic era negativ.

Anticorpii la *Helicobacter pylori* s-au studiat la 83 de bolnavi de cancer gastric de tip intestinal. S-a constatat prezența anticorpilor în 83,2% din cazuri, fapt care confirmă rolul contaminării anterioare de *Helicobacter pylori* în dezvoltarea cancerului gastric.

Prezintă interes studierea rezultatelor citologice ale mucoasei gastrice la bolnavii cu procese gastrice cronice.

Datele referitoare la modificările epiteliului glandular în dependență de prezența contaminării de *Helicobacter pylori* sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 2

*Starea mucoasei gastrice la bolnavii cu procese gastrice cronice*

Concluzia citologică	În total	Cu H.p.pozitiv	Cu H.p. negativ
Epiteliul glandular nemodificat	72	8	64
Metaplazia intestinală	12	9	3
Displazie	8	5	3
Hiperplazie	22	12	10
	114	34	80

Datele prezentate în tabel denotă, că lipsa contaminării de *Helicobacter pylori* în 88,9% din cazuri este asociată cu lipsa modificărilor epiteliului glandular al mucoasei gastrice.

La bolnavii contaminați de H.p., mai frecvent se înregistrează modificarea epiteliului glandular, în comparație cu grupul celor necontaminați.

Rezultatele obținute în studiul efectuat și prin analiză retrospectivă, confirmă prezența paradigmei cancerogenezei în mucoasa gastrică, subliniind rolul contaminării de *Helicobacter pylori* în dezvoltarea gastritei cronice atrofice cu metaplazie intestinală și displazie ca fundal al dezvoltării tipului intestinal de cancer gastric.

Luând în considerare faptul că evoluția gastritei cronice atrofice spre cancer este un proces îndelungat, variind de la cinci până la douăzeci de ani, apar posibilități în depistarea precoce a cancerului gastric și a profilaxiei lui.

În final, studiul efectuat referitor la contaminarea de *Helicobacter pylori* la bolnavii cu procese gastrice cronice și cancer gastric denotă rolul contaminării în dezvoltarea gastritei active care evoluează în gastrită cronică atrofică. Modificarea epiteliului glandular al mucoasei gastrice s-a înregistrat în 20% din bolnavii necontaminați de H.p. și în 76,5% din cei contaminați ( $p < 0,001$ ). Faptul dat confirmă rolul *Helicobacterului pylori* în dezvoltarea infiltratului inflamator în mucoasa gastrică, cu evoluția din gastrită activă spre cronică atrofică.

Prezența continuă a procesului inflamator duce la modificarea regenerației celulare, cu dezvoltarea metaplaziei intestinale și atrofia mucoasei.

**Datele obținute în cercetarea efectuată ne permit a face următoarele concluzii:**

1. Contaminarea de *Helicobacter pylori* este asociată în 76,5% din cazuri cu modificări ale mucoasei gastrice.
2. Testul la prezența contaminării de *Helicobacter pylori* este standardul în supravegherea bolnavilor cu gastrite cronice, în special pangastrite atrofice.
3. Aprecierea nivelului anticorpilor la *H.p.* este un indice al contaminării anterioare de *H.p.* și se efectuează paralel cu examenul citologic al mucoasei gastrice.

**Referințe bibliografice**

1. Correa P. Human gastric cancerogenesis a multifactorial process.//Cancer Res., 1992, 52:6735-6740.
2. Jallo N., Zmbon C. F., Navaglia F et al. *H.p.* infection in children and adults: A single pathogen but a different pathology.//Helicobacter, 2003, 8:21-28.
3. Graham K. S., Irahim D.Y. Contemporary diagnosis and management of HP-associated gastrointestinal diseases.//in: Hanabooks in health care. Co; Newtown; USA, 2002.
4. Graham D Y., Osato MS. *H.p.* in the pathogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and *H.p.* Am.J.Gastroenterology, 2000, 95:87-91.
5. Klammas K., Held M. et al. IgM immune response to *H.p.* antigens in patients with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblotting.//Intern.J.Cancer. 67:1-5, 1996.
6. Lin J.T., Wang L.Y et al. Ecological study of association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Taiwan.//Digestive Diseases.-40:385-8, 1995.
7. Masci E., Viale E., Freschi M. et al. Precancerous gastric lesions and *H.p.* Hepatogastrology. 2001, 48:1560-1564.
8. Valle J., Jispert J.P. *H.p.* infection and precancerous lesions of the stomach. Hepatogastrology, 2001, 115:780-782.
9. Vorobiova T., Nilsson J., Kulle K. et al. CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer in Estonia.//Eur.J.Gastroent.Hepatol., 1998; 10:41-46.
10. Warren J.R., Marshall B.N.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983, 1:1273-1275.
11. Webb P.M., Jrbtree J.E., Forman D. The Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positivity de *H.p.* and serum pepsinogenes: an International study.//Gastroenterology, 1999, 116:269-276.
12. Wu A.H., Crabtree J.E., Bernstein L. et al. Role of *H.p.* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus.//Int.J.Cancer, 2003, 103:815-821.
13. Jamada T., Miwa H., Fujino T. et al. Improvement of gastric atrophy after *H.p.* eradication therapy. J.Clin.Gastroenterology. 2003, 36:405-410.
14. Лабезник Л.Б., Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Иммунная система и болезни органов пищеварения// Тер.архив, 2004, N12, с5-8.
15. Лабезник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И. и др. Антитела к *H.p.* при болезнях желудка. Тер. архив, 2006, 2:15-19.
16. Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с *H.p.* Тер. архив. 2006, 2:10-15.
17. Пименов С.И., Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеев М.Е. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *H.p.* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки. Тер. архив. 2006, 2:26-31.
18. Решетников О.В. *H.p.* и неязвенная диспепсия.//Клин.мед., 2002, 2:19-23.
19. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А. и др. Связь штаммов *H.p.*, продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией.//Тер. архив, 2005, N2, с.25-28.
20. Роккас Ф. Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства. РЖГГК, 2002; 3: 66-70.
21. Шкитин В.А., Шпирна А.И., Старовойтов Г.Н. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека. КМАХ, 2002; 2: 128-145.
22. Черник В.В., Джулай Г.С. Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита. Тер. архив, 2004, 2:22-27.
23. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. Ранний рак и предопухольевые заболевания желудка. М.: Изд. АТ, 2002; 256.
24. Черноусов А.Ф., Волынич К.Е. Современное понятие хронической язвы желудка как предракового состояния. Хирургия, 2004, 3; 75-79.

**Rezumat**

Luând în considerare morbiditatea înaltă a cancerului gastric și rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului, la etapa actuală se efectuează un șir de studii în domeniul dezvoltării cancerului gastric la pacienții cu gastrită croni-



că atrofică, asociată cu *Helicobacter pylori*. Tipul intestinal de cancer gastric se dezvoltă pe fundalul unor maladii gastrice cronice, a căror cancerizare se caracterizează printr-o perioadă îndelungată de timp. Procesul cancerizării se manifestă printr-un șir de modificări ale mucoasei gastrice, începând cu gastrita activă, care progresează în gastrită atrofică, cu evoluție în metaplazie intestinală și displazie și prin cancer gastric. Perioada îndelungată în degenerarea gastritei cronice în cancer, permite depistarea bolnavilor din grupul de risc înalt în stadii relativ precoce. Elaborarea criteriilor constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea cancerului gastric și a algoritmului supravegherii lor va permite ameliorarea situației în depistarea la timp a bolnavilor cu cancer gastric de tip intestinal. Studiarea contaminării cu *Helicobacter pylori* s-a efectuat prin examen citologic al mucoasei gastrice și aprecierea anticorpilor la H.p.

#### Summary

At the present moment, due to the high morbidity of gastric cancer and non-satisfying outcome of the treatment, a series of studies in the domain of the development of gastric cancer in patients with atrophic chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* is being evaluated. The intestinal type of gastric cancer develops on the base of some chronic gastric diseases whose malignization is manifested during a long-term period. The process of malignization is manifested by a number of changes of gastric mucosa starting from an active gastritis which progresses into an atrophic gastritis with transformation into the intestinal metaplasia and displasia, and by the gastric cancer. The long-term transition of chronic gastritis into the cancer gives us the possibility to reveal the patients of high risk groups in relatively precocious stages. The elaboration of constitution criteria of the groups having high risk of gastric cancer development and the elaboration of the algorithm of their supervision will improve the situation within time detection of the patients having intestinal type gastric cancer. *Helicobacter pylori* contamination study was carried out by the cytological examination of gastric mucosa and appreciation of the antibodies against H. p.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

*С.Н. Гайдук*<sup>1</sup>, зав.кафедры гематологии и трансфузиологии, профессор, д.м.н.,  
*О.А. Карнабеда*<sup>2</sup>, доцент кафедры внутренней медицины №1, к.м.н.

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломого образования им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Повышение эффективности лечения гемобластозов достигнуто благодаря интенсификации режимов терапии с использованием как новых цитостатических препаратов, так и «таргетных» (биологических) средств, которые непосредственно действуют на механизмы онкогенеза и опухолевые клетки [4].

Внедрение в клиническую практику моноклональных антител к CD20 антигенам (Ритуксимаб, анти-CD20-антитела) радикально изменило результаты лечения В-клеточных хронических лимфопролиферативных CD20-положительных заболеваний. По данным крупного рандомизированного исследования GELA-LNH 98,5 установлено, что добавление ритуксимаба к схеме «СНОР» достоверно увеличило количество полных ремиссий, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования у первичных пациентов с диффузной крупноклеточной лимфомой [23]. М. Hallek и соавт. опубликовали данные исследования, в котором показана роль ритуксимаба в лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. Добавление ритуксимаба к химиотерапии «FC» (флударабин, циклофосфамид) в два раза увеличивает частоту полных ремиссий, увеличивает медиану времени до прогрессирования заболевания до 42.8 месяцев у пациентов с поздними стадиями В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) в первой линии терапии [22]. При рецидивах В-ХЛЛ ритуксимаб продлевает ремиссию более, чем на 10 месяцев во всех группах пациентов и в два раза увеличивает частоту полных ремиссий [21].

Однако, в современной литературе стали появляться сообщения о клинических наблюдениях, описывающих тяжелые вирусные инфекции с повреждением клеток печени у пациентов с НХЛ, получивших терапию ритуксимабом, что в целом негативно отразилось на результатах терапии и не позволяет без внимания оставить данное осложнение. Доказано, что реактивация вирусных гепатитов, нарушает функцию печени и приводит к изменению метаболизма цитостатических препаратов, снижая их эффективность и увеличивая токсические реакции.

Определено, что под воздействием ритуксимаба в большей степени происходит реактивация вирусного гепатита В (HBV). Однако, исследования А. Iуег и соавт. [1] установили активацию хронического вирусного гепатита С (HCV) и других гепатотропных вирусных инфекций.

Анализ современной литературы показал, что у 25% пациентов на фоне лечения по схеме R-СНОР

развивается реактивация хронического вирусного гепатита В [12]. Активация гепатита В наиболее часто выявлена у пациентов с хронической стадией течения вирусного гепатита, что идентифицируется наличием HBs антигена (Ag) в сыворотке крови [2]. T. Sera и соавт. описали наблюдения активации гепатита В у пациента с НХЛ у которого были выявлены поверхностные антитела гепатита В (HBsAb) до начала противоопухолевой терапии, а HBsAg антиген был отрицательный. После комбинированной терапии ритуксимаба с химиотерапией повысилась активность аминотрансфераз и в крови пациента был обнаружен HBsAg антиген [11]. Этот случай продемонстрировал опасность реактивации ВГВ не только у пациентов с HBsAg, но и в случаях обнаружения антител к антигенам ВГВ.

Патогенез активации вирусной инфекции на фоне лечения ритуксимабом связан с уменьшением количества В-лимфоцитов, которые непосредственно отвечают за иммунный ответ при антигенной стимуляции или опосредовано через Т-клетки [15,16]. Снижение количества В-клеток, возможно, помогает избежать иммунного ответа при вирусном гепатите и таким образом, содействует реактивации вируса [15]. Кроме того, Miyagawa и соавт. [17] установили, что под действием как ритуксимаба, так и цитостатических препаратов происходит мутация генома вируса гепатита В, что делает его неузнаваемым для иммунного ответа.

Анализ современной литературы показал, что профилактическое использование препаратов группы нуклеозидных аналогов (ламивудин) предотвращает реактивацию гепатита В во время проведения химиотерапии в комбинации с ритуксимабом. Антивирусная профилактика была рекомендована для двух групп больных вирусным гепатитом В, после проведения серологической диагностики в зависимости от фазы заболевания (хроническая и латентная стадия течения вирусного гепатита) [2,18]. Пациентам, у которых установлен хронический вирусный гепатит на основании выявления HBsAg и при отсутствии нарушения функции печени рекомендуется назначение ламивудина 100 мг/сутки за 7 дней до начала специфической терапии и продолжение применения в течение одного года. В последующем, каждые три месяца проводили контроль функции печени и ПЦР реакцию по выявлению ДНК гепатита В [2]. В исследовании, He и соавт. показали, что пациенты с хроническим ВГВ, которые получали профилактическую терапию ламивудином на фоне лечения основного заболевания ритуксимабом реактивации вируса диагностировано не было [19]. Для пациентов с латентным гепатитом В (выявляется HBc антитела) при сохранении функции печени окончательные рекомендации не установлены. Профилактика ламивудином рекомендована, прежде всего, пациентам с латентным ВГВ и с нарушениями функции печени, а при отсутствии изменений показателей трансаминаз пациенты могут оставаться под наблюдением и лабораторным контролем лабораторных показателей печени. Этим пациентам необходимо проводить ПЦР каждые три месяца [2, 18]. Однако, необходимо помнить о взаимодействии ламивудина с препаратами специфической терапии такими как кладрибин, флударабин, возможность побочных реакций и необходимости их предупреждения, лечения [20].

Нами ретроспективно было проанализировано 80 пациентов с В-клеточными НХЛ и установлено, что 5% (4) этих пациентов являлись хроническими носителями вирусного гепатита В и 36% (29) – имели латентную фазу течения ВГВ. Пять (6 %) пациентов были исключены из исследования. У этих пациентов до начала специфической терапии уровень трансаминаз был выше нормы и в среднем составил  $78,8 \pm 0,04$  мкмоль/л. Пациентам была проведена специфическая полихимиотерапия (ПХТ) («СНОР», «СОР», «ФС»). Три пациента с В-НХЛ, которые имели латентную фазу гепатита В, получили комбинированную терапию по схеме ритуксимаб+полихимиотерапия «СНОР». На фоне проведения только ПХТ у 5 пациентов с В-НХЛ, которые являлись хроническими носителями ВГВ, повысилась активность аминотрансфераз. У одного пациента, которому проводилась терапия по схеме ритуксимаб+ «СНОР», в анализах крови было зарегистрировано повышение уровня АЛТ до 84.8 мкмоль/л. После проведения ПЦР исследования было установлено повышение ДНК ВГВ у этих пациентов, что явилось критерием диагноза реактивации ВГВ-инфекции. Пациентам назначена терапия ламивудином в дозе 100 мг/сутки на фоне специфической терапии, что позволило завершить лечение НХЛ.

Таким образом, онкологам и гематологам необходимо знать и помнить о возможности реактивации вирусного гепатита, что влечет за собой нарушение функции печени и приводит к нарушению метаболизма цитостатических препаратов, снижая их эффективность и увеличивая токсические реакции. Следовательно, проведение исследования на наличие маркеров гепатитов у онкологических пациентов перед проведением специфического лечения необходимо включать в протоколы обследования и при необходимости проводить профилактическое лечение ламивудином при вирусном гепатите В.

#### Литература

1. Iyer A., Mathur R., Deepak B.V., Sinard J. Fatal adenoviral hepatitis after rituximab therapy. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130: 1557–1560.
2. Lalazar G., Rund D., Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br. J. Haematol. 2007; 136: 699–712.

3. Tsutsumi Y., Kanamori H., Mori A., et al. Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert. Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 599–608.
4. Garcia-Rodriguez M.J., Canales M.A., Hernandez-Maraver D., Hernandez-Navarro F. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 673–675.
5. Dervite I., Hober D., Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 68–69.
6. Westhoff T.H., Jochimsen F., Schmittel A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; 102: 1930.
7. Tsutsumi Y., Tanaka J., Kawamura T., et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2004; 83: 58–60.
8. Law J.K., Ho J.K., Hoskins P.J., Erb S.R., Steinbrecher U.P., Yoshida E.M. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk. Lymphoma* 2005; 46: 1085–1089.
9. Sarrecchia C., Cappelli A., Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 189–191.
10. Niscola P., Del Principe M.I., Maurillo L., et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia* 2005; 19: 1840–1841.
11. Sera T., Hiasa Y., Michitaka K. et al. Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern. Med.* 2006; 45(11): 721–724.
12. Yeo W., Chan T.C, Leung N.W., et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 605–611.
13. Kami M., Hamaki T., Murashige N., et al. Safety of rituximab in lymphoma patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Hematol. J.* 2003; 4: 159–162.
14. Wang F., Xu R.H., Luo H.Y., et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer* 2008; 8: 115.
15. Racanelli V., Manigold T. Presentation of HCV antigens to naive CD8+ T cells: why the where, when, what and how are important for virus control and infection outcome. *Clin. Immunol.* 2007; 124: 5–12.
16. Lazdina U., Alheim M., Nystrom J., et al. Priming of cytotoxic T cell responses to exogenous hepatitis B virus core antigen is B cell dependent. *J. Gen. Viro.* 2003; 84: 139–146.
17. Miyagawa M., Minami M., Fujii K., et al. Molecular characterization of a variant virus that caused *de novo* hepatitis B without elevation of hepatitis B surface antigen after chemotherapy with rituximab. *J. Med. Viro.* 2008; 80: 2069–2078.
18. Kohrt H.E., Ouyang D.L., Keffe E.B. Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Clin. Liver. Dis.* 2007; 11: 965–991.
19. He Y.F., Li Y.H., Wang F.H., et al. The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 481–485.
20. Chtioui H., Millius C., Lammler B., Lauterburg B.H. Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation. *Br. J. Haematol.* 2009; 144: 136–137.
21. Keating M., O'Brien S., Albitar M. et al. Early Results of a Chemoimmunotherapy Regimen of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab as Initial Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079 – 4088.
22. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446 – 5456.
23. Coiffier B., Salles G., Pfreundschuh M. et al. Immunochemotherapy is the standard of care in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 1584 – 1586.

### **Rezumat**

În literatura contemporană au apărut comunicările despre supravegheri clinice ale pacienților cu NKHL și hepatite virale grave, tratați cu rituximab, cu lezarea structurii ficatului. Aceasta a influențat negativ rezultatele terapiei. Utilizarea profilactică a preparatelor din grupul analogilor nucleozide (lamivudin) previne acutizarea hepatitelor în decursul polichimioterapiei combinate cu rituximab.

### **Summary**

In modern literature reports began to appear about clinical supervisions, describing heavy viral infections with the damage of cages of liver for patients with NKHL, gettings therapy of rituximab, that on the whole negatively affected therapy and does not allow regardless to leave this complication. The prophylactic use of preparations of group of nucleoside analogues (lamivudin) prevents of hepatitis in during a chemotherapy in combination with rituximab.

## DATELE COMPARATIVE ÎN SEMIOLOGIA CANCERULUI HEPATIC PRIMAR ȘI CIROZĂ

*Gurie Coșciug*, dr. hab în medicină, prof. univ., *Nicolae Ghidirim*, dr. hab. în medicină, conf. univ., *Lilian Antoci*, dr. în medicină, *Ana Donscaia*, dr. hab. în medicină, *Victor Catrinici*, dr. în medicină, *Nicolae Buruiană*, dr. în medicină, *Lorena Mednicov*, *V. Godoroja*  
USMF „Nicolae Testemițanu” IMSP Institutul Oncologic, Catedra Hematologie și Oncologie

**Introducere. Actualitatea temei.** Timp îndelungat, cancerul hepatic primar n-a atras atenția cercetătorilor nici din punct de vedere clinic, nici din punct de vedere științific. Incidența joasă, evoluția accelerată cu prognostic inevitabil fatal și, în special, lipsa completă de tratament rețineau cercetătorii de la orice tentativă curativă. Rezecțiile hepatice erau însoțite de hemoragii și secreții biliare din plaga ficatului, care complicau serios perioada postoperatorie și rețineau de la o atitudine mai activă. Bolnavii erau ținuți sub supraveghere cu tratament simptomatic și de susținere.

Lipsa experienței personale a clinicienilor nu putea stimula elaborarea și concretizarea simptomatologiei cancerului hepatic și cu atât mai mult studiul tulburărilor funcționale. Astfel, F.G. Gustafson (1937) menționează că numai în 11% din cazuri diagnosticul a fost pus corect înainte de moarte. Studii mai recente au arătat o oarecare ameliorare, când diagnosticul a fost pus corect în 30% din cazuri, însă numai cu ajutorul laparotomiei și biopsiei (L.S. Greene, 1961).

Până în ultimii ani, mulți autori afirmau că fără laparoscopie și biopsie țintită diagnosticul e greu de stabilit. Analizând un material de 1117 necropsii, B. Иванов (1973) constată că în cursul vieții diagnosticul a fost stabilit la 34,42%, a fost ipotetic la 11,5%. Divergență între diagnosticul clinic și cel anatomopatologic a avut loc la 54,2% din autopsii. În 68,1% din cazuri diagnosticul clinic presupunea un alt focar primar.

Situația s-a schimbat simțitor în a doua jumătate a sec.XX, când în practică au fost implementate metode noi de diagnostic, metode înalt informative, absolut inofensive și lipsite de contraindicații (USG, TC, RMN). Afară de aceasta, au fost elaborate tehnici chirurgicale de rezecții masive ale ficatului, fapt care a ridicat cu mult activitatea chirurgilor.

Astăzi putem constata că situația cancerului hepatic primar poate fi considerată la egal cu situația cancerului esofagian sau pulmonar. Prin urmare, natural că apar noi cerințe în depistarea bolnavilor în stadii precoce, sau cel puțin utile pentru tratament chirurgical radical.

În diagnosticul diferențial al cancerului hepatic trebuie avut în vedere neoformațiunile de volum, care ocupă spațiu în parenchimul hepatic ca și cancerul.

Hemangiomul – tumoare din capilare sanguine haotice și disproporționale, au aspectul unor noduli mici cu structură spongioasă care pot fi situați la orice nivel în parenchimul hepatic, probele funcționale lipsesc sau nu au nimic caracteristic. De obicei, examenul fizic nu ne dă nici o informație.

Adenomul hepatic – neoformațiune sub formă de nodul rotund sau oval, de diferite dimensiuni, de obicei, evoluție asimptomatică, însă atingând dimensiuni mari, tumoarea poate fi însoțită de manifestări clinice. Stabilirea diagnosticului în limitele noțiunii de neoformațiune nu prezintă dificultăți. Dacă tabloul clinic e foarte sărac, în ajutor sunt la dispoziție multe metode de diagnostic (radiologice, cu radioizotopi, USG, TC, RMN).

Maladia polichistică a ficatului – poate fi o manifestare a unui proces polichistic, cu afectarea și a altor organe: rinichi, plămâni, pancreas.

Echinococoza – boală parazitară, se întâlnește la populația rurală, la cei care se ocupă cu oieritul. Simptomele sunt variabile și depind de localizare. Aproximativ 25% dintre oamenii infectați nu prezintă întreaga viață nici un simptom. Simptomatologia depinde de dimensiunile chistului. Pe măsura evoluției, chistul devine palpabil, însă nedureros.

Abcese piogene – sunt rare. În trecut au avut mare importanță datorită asocierii lor cu apendicita, colecistita sau alte boli inflamatorii. Simptomatologia este caracteristică pentru un proces inflamator cu febră, dureri locale, grețuri, vărsături, anorexie, leucocitoză.

Cu toate că ciroza nu este o neoformațiune de volum, ea, în mod deosebit, atrage atenția în diagnosticul diferențial. Giroza este patologia care prezintă cel mai favorabil teren în apariția cancerului. Afară de aceasta, în evoluția proceselor atât a cirozei, cât și a cancerului, sunt manifestări clinice și tulburări funcționale comune. La rând cu aceasta sunt și unele absolut diferite care pot servi puncte de reper în diagnosticul diferențial.

**Scopul lucrării.** Evaluarea datelor clinico-semiologice ale cancerului hepatic comparativ cu cele ale cirozei.

**Metode de cercetare.** Prezentăm rezultatul unui studiu făcut pe 445 de bolnavi de cancer hepatic primar și ciroză.

Atât cancerul hepatic primar, cât și ciroza sunt boli evolutive, ireversibile și fatale. Diferența constă în evoluția accelerată a cancerului și lentă a cirozei. Dintre toți bolnavii de cancer, în primele 6 luni s-au adresat 75,7%. Toți bolnavii de ciroză s-au adresat peste 1 an, cu excepția celor internați urgent (3,8%), pe motiv de hemoragii din varicele esofagiene.

Majoritatea bolnavilor de cancer hepatic primar erau mai în vârstă, comparativ cu cei de ciroză, cu vârsta peste 50 de ani, bolnavi de cancer hepatic primar au fost 74,8%, de ciroză – 29,8%.

Simptomatologia subiectivă. Acuzele bolnavilor pot fi diferite în aspect, timp, intensitate.

Anorexia – apare în legătură cu excitația centrului alimentar, care se află sub acțiunea cortexului cerebral. La ciroză, iritația cortexului cerebral poate fi provocată de hipoxia cerebrală, de intoxicația cu compuși chimici din circuitul sanguin general care au ocolit ficatul prin anastomoze. În caz de cancer, plus la toate acestea, cortexul cerebral poate fi iritat și de intoxicație tumorală.

Pierderea ponderală se întâlnește mai des la bolnavii de cancer și se găsește într-o legătură directă cu anorexia, sindromul se înregistrează mai rar la cirozi și în special la alcoolici, la care o mare parte din aportul caloric este asigurat de băuturile alcoolice.

Meteorismul abdominal – simptom specific pentru ciroză și este o manifestare a hipertensiunii portale.

Dureri abdominale – simptom specific pentru cancer, provocat de extinderea exagerată și accelerată a capsulei Glisson.

Sângerări – hemoragii gingivale mai des se întâlnesc la bolnavii de ciroză. La fel și hemoragiile variceale cardioesofagiene sunt specifice pentru hipertensiune portală.

Febra, de obicei intermitentă, se înregistrează la cirozi în perioadele de acutizare.

Ascita – manifestare clinică, se întâlnește în diferite boli: ciroză, cancer, boli cardiace, tuberculoză. Totuși, peste 80% se întâlnește la ciroză. În materialul studiat de noi, ascita a fost la 66,3% din bolnavii de ciroză și la 14,6% din cei de cancer.

Hidrotoraxul – apare la un număr important de bolnavi de ciroză și, de regulă, împreună cu ascita.

Icterul – aproape la ½ din bolnavii de ciroză, de obicei în perioadele de acutizare și reprezintă semnul evident al insuficienței hepatice.

Hepatomegalia – în caz de ciroză dimensiunile ficatului pot fi mărite sau micșorate, însă cu menținerea conturului normal al ficatului.

În cazul unui cancer hepatic, indiferent, primar sau secundar, dimensiunile ficatului sunt mărite și cresc foarte repede paralel cu evoluția bolii. Dacă ficatul unui matur cântărește 1500g, în cazul unui cancer ajunge până la 5000g.

Hipertensiunea portală – se poate explica prin micșorarea rețelei vasculare intrahepatice, ca o consecință a tulburărilor morfologice ale lobului hepatic, cu distrucția masivă a zonelor trabeculo-sinusoidale. Sub acțiunea permanentă a hipertensiunii portale se mărește treptat volumul splinei, repede urmat de manifestările hipersplenismului (anemie, leucocitopenie, trombocitopenie), se dezvoltă căi colaterale cu teritoriile cavale, unde presiunea este aproape egală cu zero.

La bolnavii de ciroză, splina apare mărită în volum la examenul fizic la 30-50% din bolnavi, la necropsie, în 70-80%. În caz de cancer, splinomegalia se constată foarte rar – la bolnavii studiați de noi în 7,4% din cazuri.

Varicele peretelui abdominal anterior este un simptom specific al cirozei și este descris în literatură sub denumirea de „caput medusae”. Am întâlnit varice abdominale la 71,2% din bolnavii de ciroză și la 12,2% la cei de cancer hepatic.

Hemoragiile variceale sunt o manifestare clinică a hipertensiunii portale și se întâlnesc, de regulă, în ciroză.

Edemele la membrele inferioare sunt un simptom frecvent în cazurile avansate, atât la bolnavii de cancer, cât și la cei de ciroză. Ele pot apărea în același timp cu ascita, înaintea ei sau după ea. Totul depinde de cauza care provoacă apariția ascitei. În cazul unei hipertensiuni portale, drept consecință a cirozei sau a cancerului, edemele vor apărea după ascită, când vor fi provocate de hipoproteinemie înaintea ascitei.

Pentru ciroză sunt specifice un șir de simptome rar întâlnite în cancerul hepatic. Steluțe vasculare care apar numai pe mâini, față și partea superioară a toracelui. Ectazii palmare, pruritul cutanat, care este considerat ca o manifestare clinică a icterului.

Toate semnele tabloului, clinic descrise comparativ, ale cancerului hepatic și cirozei sunt prezentate în tabelul 1.

**Semne fizice în cancerul hepatic și ciroză**

Semne fizice	Cancer	Ciroză	Neoformațiuni de volum
1	2	3	4
Evoluția	Accelerată	Lentă	Lentă
Termenul adresării	2-3 luni – 60%	Peste un an 100%	-
Supraviețuirea	În luni	În ani	În ani
Vârsta peste 50 de ani	74,8%	29,8%	-
Anorexia	+	+	-
Pierderea ponderală	De regulă	Mai rar	-
Meteorism	Rar	De regulă	Lipsește
Hemoragii gingivale	Rar	De regulă	Lipsește
Dureri	+	-	-
Febră	-	În acutizări	-
Ascită	14,6%	66,3%	-
Hidrotorax	-	+	-
Icter	-	≈50%	-
Hepatomegalie	95%	Rar	În unele cazuri
Hipertensiune portală:			
Splenomegalie	7,4%	70-80%	-
Hipersplenism	Rar	De regulă	-
Varice abdominale	12,2%	71,2%	-
Hemoragii variceale	-	+	-
Edeme la membrele inferioare	Pot fi	Pot fi	-

**Rezultate și discuții.** Din cele prezentate în tabel, se pot face următoarele concluzii. Pentru cancerul hepatic rămâne specifică evoluția accelerată a procesului, cu viața medie a bolnavilor de câteva luni. Ciroza se caracterizează prin evoluție lentă, de ani, cu perioade de acutizare și ameliorare, cu remisii în urma tratamentului.

Semne fizice specifice pentru cancer sunt: dureri sub rebordul costal drept, hepatomegalia. Pentru ciroză, simptomatologia se manifestă prin meteorism, hemoragii gingivale, ascită, hidrotorax, splenomegalie cu hipersplenism, varice abdominale și gastroesofagiene cu hemoragii.

Cu tot tabloul clinic clar, în unele cazuri, în special în stadiile incipiente ale cancerului sau în cazul când cancerul evoluează pe un ficat cirotic, pot apărea dificultăți de diagnostic. În asemenea situații, în ajutorul clinicianului pot veni o serie largă de posibilități de diagnostic. Posibilități de laborator, de diagnostic – funcționale, markeri tumorali, în special, alfafetoproteina – marker specific pentru cancerul hepatocelular. Pentru formațiunile de volum, avem la dispoziție multe metode imagistice contemporane înalt informative și absolut inofensive: radiologice, cu radioizotopi, USG, TC, RMN.

În toate cazurile, când apar dubii în diagnostic, trebuie de apelat la toate posibilitățile avute la dispoziție, având în vedere că evoluția accelerată a procesului ne lasă prea puțin timp pentru rezolvarea problemei. Termenul util pentru tratament repede poate fi depășit.

#### **Concluzii:**

1. În pofida faptului că multe dintre semnele clinice ale cancerului primar hepatic și ciroză sunt comune, la o analiză comparativă minuțioasă pot fi unele semne clare de criterii în diagnosticul diferențial.

2. Evoluția diferă totalmente:

a) în cancerul hepatic este fulminantă, cu supraviețuiri doar la câteva luni (6-7);

b) în ciroză evoluția este lentă, cu supraviețuiri de mai mulți ani.

3. Hepatomegalia în cancerul hepatic este semnul de aur, de regulă, fără elemente de hipertensiune portală, iar în ciroza hepatică este viceversa – hepatomegalia se întâlnește rar, dar aproape cu siguranță se manifestă prin hipertensiune portală.

4. Splenomegalia, hemoragiile cardioesofagiene din varice sunt semnele cirozei hepatice și se întâlnesc foarte rar în cancerul hepatic.

#### **Referințe bibliografice**

1. Gelfand M., Castle W., Bachnan W. Primary Carcinoma of the Liver (Hepatoma) in Rhodesia. A clinical study – S.Afr. med. J. 1972, v.48, N18, p.527-532.

2. Gustafson E.G. Au Analysis of 62 cases of primary carcinoma of the liver based 0,4 24400 necropsies of Bellevue Hospital – „An. Intern. Med.” 1937, N11, p. 889-900.

## Rezumat

Studiul prezintă simptomele comparative ale cancerului hepatic primar și al cirozei. S-a apreciat importanța a diferitor metode de diagnostic.

## Summary

The liver cancer semiology has been described in comparison with liver cirrhosis semiology. The value of the different diagnosis methods has been appreciated.

The differential diagnosis of the liver cancer with liver cirrhosis, hemangioma, liver abscesses have been presented.

## ALGORITMUL DIAGNOSTICULUI SINDROMULUI DE VENĂ CAVĂ SUPERIOARĂ CAUZAT DE TUMORILE MEDIASTINULUI

*Valentin Martalog*, dr. în medicină, conf. univ., *Valeriu Bîlba*, dr. în medicină, *Ana Berghii*, medic oncolog Nisporeni, *Vladimir Răilean*, medic chirurg Spitalul Sf. „Arhanghel Mihail”  
*Sergiu Pădure*, medic rezident Catedra Hematologie și Oncologie  
USMF ”Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic

**Sindromul de venă cavă superioară (SVCS)** reprezintă manifestarea clinică a obstrucției venei cave superioare (VCS), cu scăderea severă a întoarcerii venoase de la nivelul capului, gâtului și extremităților superioare. Acest sindrom este o urgență medicală care se manifestă cel mai frecvent la pacienții cu procese maligne ale mediastinului și necesită diagnostic corect și tratament imediat.

SVCS a fost descris pentru prima dată în 1957 de William Hunter, la un pacient cu leziuni sifilitice ale aortei. Dacă în anii ‘50-‘70 ai sec. XX, SVCS a fost cauzat preponderent de factorii benigni (anevrismul de aortă ascendentă, tuberculoza și mediastinita fibroasă), apoi în prezent factorii maligni au ajuns să ocupe 90% din cazurile SVCS. Printre cele mai frecvente maladii ce antrenează SVCS sunt cancerul bronhopulmonar, limfomul, timomul malign, seminomul, metastazele mediastinale etc. [5, 6, 7, 8, 13, 14]. Practic, orice tumoră malignă, primitivă sau secundară, situată în mediastin, poate interesa vena cavă superioară [12,15].

Afecțiunile benigne de tipul chistului mediastinal, gușii cervico-mediastinale, mediastinitei fibroase, precum și ale anevrismului de aortă, trunchiului arterial brahiocefalic constituie 5% din cauzele dezvoltării sindromului [9, 10, 11].

În prezent, există un spectru larg de metode moderne de diagnostic a tumorilor mediastinului. Stabilirea diagnosticului, localizarea procesului tumoral și legătura lui cu organele învecinate sunt determinate de dificultăți esențiale în aprecierea corectă a etiologiei afecțiunii mediastinului. De obicei, pacienții cu SVCS sunt investigați timp îndelungat, ceea ce se reflectă negativ asupra rezultatelor tratamentului.

Metodele de diagnostic utilizate în prezent, cum ar fi radiografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară a toracelui, pun în evidență date importante despre procesul tumoral din mediastin, în același timp, ele poartă un caracter general, iar concluzia lor este insuficientă, deseori reprezentând mai multe maladii ale mediastinului [1, 3].

Numai colectarea materialului bioptic din tumoră, prin intermediul intervențiilor chirurgicale, dă posibilitate de a confirma diagnosticul morfologic și tactica ulterioară de tratament [2, 4].

**Scopul tezei.** Studiarea informativității de diagnostic și constituirea unui algoritm de diagnostic al sindromului de venă cavă superioară (SVCS) cauzat de tumorile mediastinului.

**Metode de cercetare.** Studiul curent a cuprins 39 de pacienți cu SVCS, cauzat de tumori ale mediastinului, aflați în Secția Chirurgie toracică a Institutului Oncologic din Republica Moldova, în perioada anilor 1994 – 2005.

La 38 (97,4 %) din 39 de pacienți, SVCS a fost cauzat de tumori maligne ale mediastinului și numai într-un caz (2,6%) de cele benigne. Printre bolnavii investigați au fost 19 bărbați și 20 de femei, cu vârsta cuprinsă între 16 și 65 de ani (vârsta medie – 36,7 ani). Durata apariției primelor semne clinice, până la spitalizarea pacienților în clinică, a fost următoarea:

- până la o lună – 14 bolnavi (35,8 %),
- de la 1 lună la 3 luni – 15 bolnavi (38,4 %),
- de la 3 până la 6 luni – 8 bolnavi (20,5 %),
- de la 6 luni până la 1 an – 2 bolnavi (5,1 %).

Diagnosticul pacienților la spitalizare în Secția Chirurgia toracică este redat în figura 1:

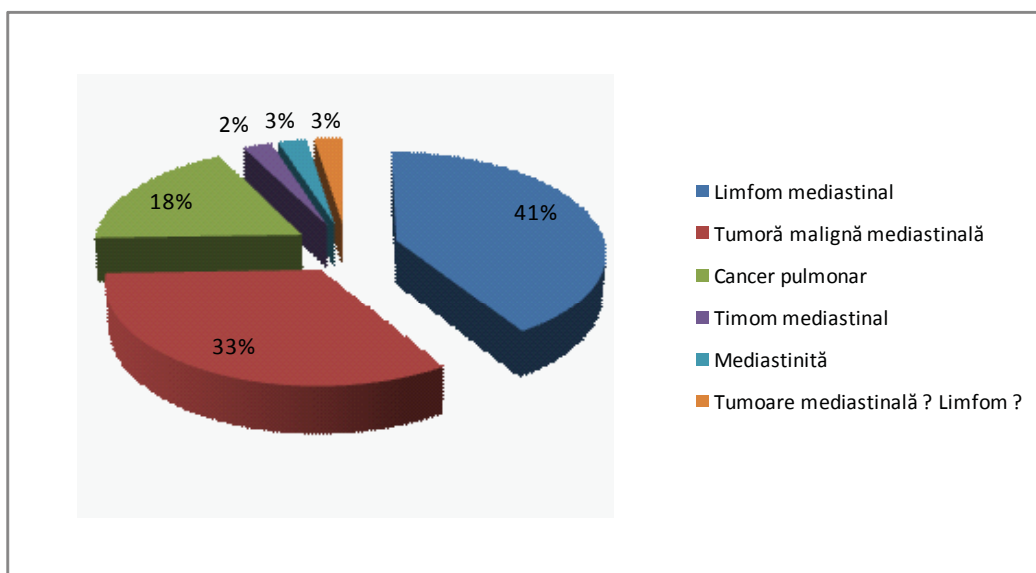


Figura 1. Diagnosticul pacienților cu SVCS la spitalizare

La toți bolnavii spitalizați în clinică au fost efectuate explorări clinice și paraclinice, care au inclus analiza clinică și biochimică a sângelui, analiza urinei, ECG, spirometria, radioscoopia, radiografia, tomografia toracelui și mediastinului. Fibrobronhoscopia a fost efectuată la 15 pacienți cu tumori ale mediastinului. La 5 bolnavi au fost efectuate puncții sternale și trepan-biopsie.

**Rezultatele proprii.** Oricare ar fi cauza inițială a unei afecțiuni mediastinale, aceasta se poate manifesta prin unul sau mai multe semne și simptome, care în cele din urmă constituie sindromul mediastinal. Tabloul clinic al SVCS este variat și determinat de cauza, topografia obstacolului și de rapiditatea suprimării fluxului sangvin în vena cavă superioară. Oprirea bruscă a fluxului sangvin în vena cavă superioară, cauzată de creșterea unei tumori maligne a mediastinului, impune dezvoltarea unui tablou clinic mult mai sever decât în caz de instalare lentă a perturbării circulației. Semnele clinice întâlnite la bolnavii cu SVCS cauzat de tumorile mediastinului sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

*Manifestrările clinice ale SVCS antrenate de tumorile mediastinului*

Nr. d/o	Semnele clinice	Numărul bolnavilor	%
1	Dispnee	34	87,1
2	Slăbiciune generală	24	61,5
3	Edem facial și cervical	23	58,9
4	Tuse	21	53,8
5	Durere toracică	18	46,1
6	Cefalee	11	28,2
7	Dilatații venoase subcutane	10	25,6
8	Dureri retrosternale	9	23,1
9	Scădere ponderală	8	20,5
10	Amețeli	7	11,9
11	Dilatarea venelor cervicale	5	12,8
12	Edem al membrelor superioare	4	10,2
13	Disfagie	4	10,2
14	Inapetență	4	10,2
15	Cianoza feței	3	7,7
16	Subfebrilitate sau febră	3	7,7
17	Disfonie	2	5,1
18	Transpirații	2	5,1
19	Hemoptizie	2	5,1
20	Indispoziție	1	2,6
21	Palpitații	1	2,6



Cele mai frecvente semne clinice ale SVCS cauzat de tumorile mediastinului au fost: dispneea – 87,1%; slăbiciune generală – 61,5%; edem facial și cervical – 58,9%; tuse – 53,8%; durere toracică – 46,1%; cefalee – 28,2%; dilatații venoase subcutane – 25,6%; dureri retrosternale – 23,1%; scădere ponderală – 20,5%.

Semnele clinice întâlnite mai frecvent la pacienții cu SVCS cauzat de tumori mediastinale puțin diferă de semnele cardinale ale SVCS în urma altor afecțiuni, descrise de unii autori, care menționează edemul părții superioare a corpului, cianoza și circulația venoasă colaterală subcutanată ca fiind cele mai frecvente.

Prezența SVCS necesită un diagnostic cât mai rapid al obstacolului și precizarea etiologiei acestuia. Metodele radiologice efectuate, care au inclus radioscoopia, radiografia toracică de față și profil, tomografia mediastinului, au permis de a primi date importante despre localizarea, forma, dimensiunile, răspândirea tumorii și concreșterea ei cu structurile și organele adiacente.

Imaginea radiologică a pus în evidență opacitatea mediastinului, lărgită de la 6 cm până la 18 cm. Concluzia radiologică a bolnavilor cu tumori ale mediastinului complicate de SVCS este prezentată în figura 2.

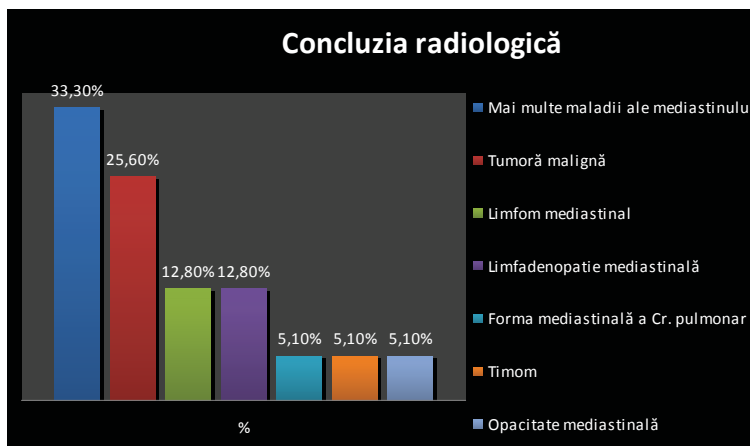


Figura 2. Reprezentarea grafică a concluziilor radiologice

Rezultatele imaginii radiologice au fost luate ca bază în stabilirea diagnosticului clinic. Mai multe maladii ale mediastinului au fost descrise la 13 (33,3%) din 39 de pacienți; urmată de tumora malignă depistată la 10 bolnavi (25,6%); limfomul mediastinal și limfadenopatie mediastinală – la câte 5 pacienți (12,8%); forma mediastinală a cancerului pulmonar, timomul și mediastinul dilatat au fost semnalate la câte 2 bolnavi (5,1%).

Tomografia computerizată a toracelui a fost efectuată la 15 (38,5%) din 39 de bolnavi cu SVCS. Necesitatea efectuării CT a fost confirmarea concluziei radiologice, care în majoritatea cazurilor au coincis. Rezultatele CT sunt prezentate în figura 3.

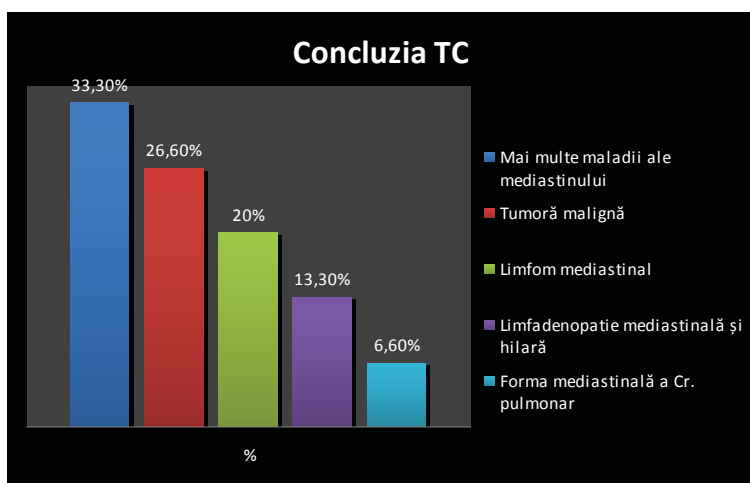


Figura 3. Concluzia CT a toracelui

În urma analizei rezultatelor obținute de la imaginile CT, au fost stabilite următoarele date: din 15 pacienți cu SVCS la 5 (33,3%) s-au descris mai multe maladii ale mediastinului; la 4 bolnavi (26,6%) a fost depistată tumoră malignă; limfomul mediastinal a fost descris la 3 bolnavi (20%); limfadenopatie hilară și mediastinală s-au depistat la 2 bolnavi (13,3%) și forma mediastinală a cancerului pulmonar la un pacient (6,6%).

Concluzia radiologică și CT nu satisface cliniciștii, deoarece pentru stabilirea diagnosticului definitiv și aprecierea metodei de tratament este necesară structura morfologică a tumorii. Cu acest scop au fost folosite metode chirurgicale pentru verificarea morfologică a diagnosticului la 35 (89,7%) din 39 de pacienți cu tumori ale mediastinului și SVCS care sunt expuse în tabelul 2.

4 bolnavi (10,2%) din 39 de pacienți au fost spitalizați în stare gravă și au necesitat tratament chimio-radioterapeutic din primele zile.

Un diagnostic definitiv în urma verificării morfologice prin metode chirurgicale au obținut 24 (68,5%) din 35 de pacienți investigați, diagnostic de tumoră malignă – 4 (11,4%), iar la 7 bolnavi (20,1%) materialul colectat a fost neinformativ.

Trebuie remarcat că la 15 (38,4 %) din 39 de pacienți cu SVCS cauzat de tumori mediastinale fără confirmare morfologică, diagnosticul definitiv și tratamentul a fost stabilit prin consiliu medical, cu participarea medicilor imagist, radioterapeut, hematolog, oncopolmonolog și chimioterapeut.

Cea mai frecventă maladie care a antrenat sindromul de venă cavă superioară (tabelul 3) a fost limfomul non Hodgkin, confirmat morfologic la 12 pacienți (30,8%); tumora malignă la 4 pacienți (10,3%); maladia Hodgkin, forma mediastinală a cancerului pulmonar și limfomul malign a câte – 2 pacienți (5,1%) ; timomul malign și chistul mediastinal la câte un pacient (2,6%).

Astfel, tumorile maligne au cauzat cel mai frecvent sindromul de venă cavă superioară (97,4 %). În același timp, leziunile benigne au provocat obstacolul suprazigos numai în 2,6%.

Trebuie menționat că rezultatele comparative ale diagnosticului la spitalizare, concluzia radiologică și a diagnosticului definitiv în majoritatea cazurilor nu au coincis (tabelul 4).

Rezultatele prezentate în tabel demonstrează că verificarea morfologică a tumorii permite stabilirea diagnosticului definitiv și efectuarea diagnosticului diferențial al tumorilor mediastinului.

Așadar, analizând rezultatele investigațiilor efectuate, putem concluziona că diagnosticul tumorilor mediastinului care provoacă SVCS în majoritatea cazurilor poate fi stabilit prin diferite metode de colectare a materialului biptic. Biopsia permite de a colecta materialul pentru analiza histologică și citologică, iar rezultatul pozitiv al acestor investigații, de regulă, permite de a stabili un diagnostic corect și aprecierea ulterioară a tacticii de tratament.

Astfel, rezultatele studiului efectuat au demonstrat că algoritmul de diagnostic al sindromului de venă cavă superioară cauzat de tumorile mediastinului include examenul clinic, radiologic, tomografic și morfologic.

### Concluzii:

1. Sindromul de venă cavă superioară a fost cauzat preponderent de tumorile maligne ale mediastinului.
2. Manifestările clinice de SVCS sunt diverse și determinate de cauză, topografia obstacolului și de rapiditatea suprimării fluxului sanguin în vena cavă superioară.
3. Metoda radiologică și tomografia computerizată a toracelui oferă cea dintâi posibilitate de a depista tumorile mediastinului, forma și dimensiunile.
4. Confirmarea morfologică a tumorilor mediastinului ce cauzează SVCS prin metoda chirurgicală permite stabilirea diagnosticului definitiv și a tacticii ulterioare de tratament.
5. Algoritmul de diagnostic al sindromului de venă cavă superioară cauzat de tumorile mediastinului, elaborate în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, radiologic, tomografic și morfologic.

**Metodele chirurgicale utilizate pentru colectarea materialului biptic**

**Tabelul 2**

Nr. d/o	Metodele de diagnostic	Rezultatul morfologic							
		Diagnosticul definitiv		Tumoră malignă		Neinformative		Total	
		Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%
1.	Mediastinotomia procedeu Chamberlen	4	11.4	2	5.7	1	2.9	7	20.0
2.	Cervicotomia Razumovchii cu mediastinotomie	1	2.9	-	-	1	2.9	2	5.8
3.	Puncția tumorii	4	11.4	-	-	3	8.6	7	20.0
4.	Toracotomie diagnostică	6	17.1	2	5.7	-	-	8	22.8
5.	Operații citoreductive	4	11.4	-	-	-	-	4	11.4
6.	Exereza chistului	1	2.9	-	-	-	-	1	3.0
7.	Biopsia ganglionilor limfatici periferici	4	11.4	-	-	2	5.7	6	17.1
8.	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>68.5</b>	<b>4</b>	<b>11.4</b>	<b>7</b>	<b>20.1</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

**Tumorile mediastinului care au antrenat SVCS**

**Tabelul 3**

Nr. d/o	Diagnosticul definitiv	Confirmare morfologică		Prin consiliu medical		Total	
		Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%
1.	Limfom non Hodgkin	12	30,8	4	10,3	16	41,1
2.	Măladia Hodgkin	2	5,1	1	2,6	3	7,7
3.	Forma mediastinală a cancerului pulmonar	2	5,1	3	7,7	5	12,8
4.	Limfomul malign	2	5,1	3	7,7	5	12,8
5.	Tumora malignă	4	10,3	2	5,1	6	15,4
6.	Timom malign	1	2,6	2	5,1	3	7,7
7.	Chist mediastinal	1	2,6	-	-	1	2,6
8.	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>61,6</b>	<b>15</b>	<b>38,5</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

**Rezultatele comparative a diagnosticului la spitalizare, radiologice și a diagnosticului morfologic definitiv**

**Tabelul 4**

Nr. d/o	Denumirea patologiei	Diagnostic la internare n = 39		Concluzia radiologică n = 39		Diagnostic morfologic definitiv n = 24	
		Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%	Numărul bolnavilor	%
1.	Limfom mediastinal	16	41,0	5	12,8	16	66,7
2.	Foma mediastinală a cancerului pulmonar	7	17,9	2	5,1	2	8,3
3.	Tumora malignă	13	33,3	10	25,6	4	16,7
4.	Timom malign	1	2,5	2	5,1	1	4,2
5.	Chist mediastinal	-	-	-	-	1	4,2
6.	Mediastinită	1	2,5	-	-	-	-
7.	Linfadenopatie mediastinală	-	-	5	12,8	-	-
8.	Mediastin dilatat	-	-	2	5,1	-	-
9.	Mai multe maladii ale mediastinului	1	2,5	13	33,3	-	-
10.	<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>24</b>	<b>100,0</b>

**Referințe bibliografice**

1. Барчук А. С., Лемехов В. Т., Клименко В. Н.. Значение видеоракоскопии в диагностике новообразований органов средостения. Вопросы онкологии, 1999, том 45; № с. 298-301.
2. Богуш Л.К., Жарахович И.А. Биопсия в пульмонологии М., «Медицина», 1978, 236 с.
3. Вишневский А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. 1977, 405 с.
4. Демидов В.А., Лебедев В.А. «Диагностика и лечение новообразований средостения», Науч. Обзор. М., 1978, 70 с.
5. Bacha E.A., Chapelier A.R., Macchiarini O., Fadei E., Darttevelle P.G Surgery for invasive primar mediastinal tumors // Ann Thorac Surg., 1998; 66(1); 234-239.
6. Baslaim G., de Varennes B. Localized idiopathic fibrosing mediastinis as a cause of superior vena cava syndrome: a case report. // Canadian J.I surg., 1998; 41(1): 68-71.
7. Blendowski HIS. Superior vena cava syndrome.// Semin.Oncol. Nurs. 1999; 15(3): 183-9.
8. Făgărașanu D., Socoteanu L, Gherghiceanu D., Cristescu M., Roman C., Pop de Pop; Aportul chirurgiei la diagnosticul și tratamentul afecțiunilor tumorale mediastinale. // Simpozion interdisciplinar. Mediastinul Spitalul Clinic Fenudeni, 1986.
9. Kitada M., Kubo Y., Hirata S., Yasuyanagi E., Nosaka T., et. al. Malignant mediastinal lisions with invasion to the superior vena cava. // Kyobu Geka - Journal of the Thoracic Surgery. 1995; 48 (12): 985-989.
10. Kuntz C.A. Thoracic surgical oncology. Clin. Tech. Small. Anim. Pract. 13(1): 47-52, 1998. Ui: 98274804.
11. Melita P.M., Kinsella J.T. Superior vena cava syndrome Clinical Features, Diagnosis and Treatment in General Thoracic Surgery. // Thomas Schields Fifth edition. 2001; 2149-2166.
12. Mc Farland J.J., Kahn M.B., Bellows C. F., Shah R.M., et. al. Superior Vena cava syndrome, caused by anevrysm of the inoiminate artery.// Ann. Thorac Surg., 1995; 59(1): 227-9.
13. LoKinch J.J Goodman R: Superior vena cava syndrome: Clinical management. // JAMA, 1975; 231:58.
14. Newhouse M.T. Thoracoscopy: Diagnostic and the therapeutic indications // Pneumonology.- 1989.-vol. 43.- p.48-52.

15. Nieto A.F., Doty D.B : Superior vena cava obstruction: Clinical syndrome, etiology and treatment. // Curr. Probii. Cancer. 1984; 10:441.
16. Nunnelee JD. Superior vena cava syndrome.// J Vasc Nurs. 2007; 25(1):2-5.
17. Vericat M.C., Mayer M.A., Pujadas R., Casanas R., et. al. The Superior vena cava syndrome as a manifestation of aortic dissection following aortic valve replacement.//An med. Interna. 1999; Interna. 1999; 16 (1):48-49.

#### Rezumat

Autorii analizează cazul a 39 de pacienți, cu sindrom de venă cavă superioară, cauzată de tumori mediastinale. În baza cercetărilor s-a stabilit un algoritm de diagnostic. De asemenea articolul relevă importanța morfologică a confirmării tumorului mediastinal în tratamentul sindromului de venă cavă superioară.

#### Summary

The authors present 39 patients with superior cava vein syndrome caused by mediastinal tumors. Based on the investigations that have been made, we established an algorithm of diagnosis of the superior cava vein syndrome caused by mediastinal tumors. The paper mentions the importance of the morphological confirmation of the mediastinal tumors for the superior cava vein syndrome's treatment.

## REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE BOLNAVILOR OPERAȚI RADICAL DE CANCER GASTRIC CU PILOROSTENOZĂ

*Nicolae Ghidirim*, dr. hab. în medicină, conf. univ., *Gurie Coșciug*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Lilian Antoci* dr. în medicină, *Lidia Codrean*, rezidentă, *Ana Donscaia* dr.hab. în medicină., *Vitalie Godoroja*, *Marina Gabunia*, *Victor Catrinici*, dr. în medicină, *Lorena Mednicov*, *N. Buruian*, dr. în medicină, *Nicolae Corobcean*, asist. univ.  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Hematologie și Oncologie  
IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul Gastropulmonologie

**Introducere.** Cu toate că se înregistrează diminuări esențiale ale incidenței cancerului gastric (CG) în America de Nord și în Europa în a doua jumătate a sec. XX, acesta continuă să reprezinte a doua cauză de mortalitate prin cancer (12,1%), rămânând în structura oncologică a doua sau a treia neoplazie ca frecvență în întreaga lume. Incidența cancerului gastric la nivel mondial este larg variabilă, astfel de variații întâlnindu-se la puține tipuri de tumori. În pofida faptului de a avea o tendință stabilă de scădere a morbidității, CG rămâne una dintre cele mai răspândite forme de tumori maligne la om. După datele OMS, anual decedează de CG 750.000 de oameni. CG prezintă o problemă foarte serioasă, atât în aspect etiopatogenetic, cât și în cel al diagnosticului și tratamentului. Referitor la datele epidemiologice – geografice, prevalența și mortalitatea CG (îndeosebi în localizări distale) a scăzut semnificativ în toate regiunile geografice și la toate vârstele, cu 2–7 % pe an. Incidența CG în Uniunea Europeană este de 18.9/100.000/an, iar mortalitatea – de 14.7/100.000/an, cu ratele de 1,5 ori mai crescute la sexul masculin și cu vârful incidenței în decada a șaptea. În Japonia, incidența CG este cea mai sporită, constituind 100/100.000/an, și prezintă prima cauză de deces prin cancer.

Totodată sunt unele țări, unde CG se întâlnește foarte rar (1-2-3‰ în Indonezia, Mexic, Senegal etc.) C. Barthelemy, 1977, P. Cole, F. Reppeto, 1978, I. Chiricuța, GH. Bolba, 1984, N. Hayes, D. Karat, D.J. Scott, S.A. Raimes, S.M. Griffin, 1996, M. Sasako, 1997, C.S. Wang, S. Hsueh, T.C. Chao, 1997.

În Republica Moldova, CG a diminuat treptat, deplasându-se în structura oncologică de pe locul întâi în anii '70 ai sec. XX, cu incidența de 21-30‰<sub>000</sub>, pe locul patru în prezent, constituind o incidență de circa 12,8‰ (N. Ghidirim, 2007).

Din cauza unei adresări tardive a bolnavilor, rezultatele tratamentului cancerului gastric nu sunt satisfăcătoare, îndeosebi al celui însoțit de complicații. Complicațiile mai frecvent întâlnite în cancerul gastric sunt: pilorostenoză și stenoza cardiei, cu diferite grade de disfagie; hemoragiile gastrice și perforația tumorii. Conform datelor relatate de diferiți autori, în cadrul complicațiilor, pilorostenozele se întâlnesc în 70%, hemoragiile ≈16%, implicări cardioesofagiene cu disfagie ≈8-9% și perforațiile ≈5-7% (Ю. Бепезов, 1976, M. Sasako, 1995, M. Буянов, 1985, W. Akihiro și. al., 1984, I. Satoshi, 1999, B. Hoerni, 2001, N. Angelescu, 2001 și alții).

Este binecunoscut faptul, că o bună parte a complicațiilor cancerului gastric depinde de sediul și stadiul tumorii. De cele mai multe ori pilorostenozele sunt provocate de stadiul avansat al tumorii, cu sediul în regiunea piloroantrală.

Stenoza pilorică în cancerul gastric reprezintă indicații vitale către intervenția chirurgicală, dar aceasta trebuie efectuată după o pregătire preoperatorie foarte intensă și de o scurtă durată 2 – 3 zile, cu perfuzii de sol. Ringher, sol. izotonică de NaCl 0,9%, sol. Glucoză 5%, proteine, aminoacizi (tip Moriamin etc.). În rezultat, oricare ar fi gradul de stenoză și cu toate că, într-adevăr, cancerul este depășit stadial, se impune laparotomia și se preconizează tipul de intervenție chirurgicală: rezeecție gastrică subtotală, gastrectomie sau anastomoză colaterală gastro-enterală.

**Scopul lucrării.** Estimarea supraviețuirii imediate și la distanță a bolnavilor operați radical de cancer gastric cu pilorostenoză.

**Obiectivele lucrării:**

1. Studiul supraviețuirii după operațiile radicale în conformitate cu sexul și vârsta bolnavilor.
2. Rezultatele supraviețuirii conform stadiului procesului tumoral.
3. Analiza supraviețuirii în dependență de forma histologică și gradul de diferențiere a tumorii.

**Materiale și metode.** Lotul nostru de studiu este rezultatul analizei retrospective a documentației primare (foi de observație, fișe de ambulatoriu, protocoale de operații, datele cancer–registrului, informația telefonică și electronică raională etc.) a 113 bolnavi cu CG cu pilorostenoză, operați radical, care s-au aflat în Secția Gastrologie a Institutului Oncologic în perioada anilor 1995-2009, evaluându-se supraviețuirea imediată și la distanță, în dependență de genul bolnavilor, stadiul, forma histologică și gradul de diferențiere a tumorii. Pe parcursul acestor ani au fost operați 328 de bolnavi de cancer gastric cu pilorostenoză. În cazul procesului tumoral depășit sunt efectuate operații paliative – gastroenteroanastomoză. Din cei 328 de bolnavi din studiul nostru astfel de operații au fost efectuate în 215 cazuri, ceea ce constituie 65,54%, în celelalte 113 cazuri (34,46%) au fost efectuate operații radicale (rezeecții subtotale 108 și gastrectomii – 5). Din numărul total de bolnavi operați radical bărbați au fost 64, ceea ce constituie 56,55% și femei – 49 (43,45%). Până la 5 ani au supraviețuit 89 de bolnavi sau 78,8%, iar supraviețuirea peste 5 ani s-a înregistrat la 24 de bolnavi, ceea ce constituie 21,2% (tabelul 1).

*Tabelul 1*

**Supraviețuirea la distanță a bolnavilor operați pe motiv de cancer gastric cu pilorostenoză în conformitate cu vârsta și sexul**

Durata	Vârsta sex		31-40 ani		41-50 ani		51-60 ani		61-70 ani		71-80 ani		> 80 ani		Total
	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f			
>1 an	1		6	2	8	4	10	4	8	3			1	47	
1 an		1	2	4	2	1	4	2	2	3				21	
2 ani			1	1	2	1	1	2	3	2				13	
3 ani			1	1		1	1	1						5	
4 ani				1	1	1								3	
5 ani						1	2	2		1				6	
6 ani						1		1						2	
7 ani							1	1						2	
8 ani						1				1				2	
9 ani				1		1	1		1					4	
10 ani				1										1	
11 ani				1						1				2	
12 ani				1	1									2	
13 ani				1			1							2	
14 ani														0	
15 ani							1							1	
Total b/f	1	1	14	11	16	12	19	14	14	10	0	1	1	1	
Total	2		25		28		33		24		1		113		

După cum se vede din tabelul 1, incidența cancerului gastric cu pilorostenoză este în creștere direct proporțională, începând cu decada a cincea, cu valori maxime în decadele a șasea și a șaptea, mai frecvent la sexul masculin (55,8%).

Am analizat rezultatele supraviețuirii bolnavilor în dependență de stadiul procesului tumoral (tabelul 2).

Tabelul 2

**Supraviețuirea bolnavilor de cancer gastric cu pilorostenoză operați radical în conformitate cu stadiul procesului tumoral**

Durata (ani)	< 5 ani		5 ani		6 ani		7 ani		8 ani		9 ani		10 ani		11 ani		12 ani		13 ani		14 ani		15 ani		Total
	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	b	f	
T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	1		2	1	1	1	1	1	1	1			1			1	1	1					1		14
T <sub>3</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	20	12	2	2					1		1	2		1	1		1								43
T <sub>4</sub> N <sub>0-2</sub> M <sub>0</sub>	32	24																							56
Total	89		6		2		2		2		4		1		2		2		2		0		1		113

După cum se vede din tabelul 2, peste 5 ani au supraviețuit doar 24 de bolnavi, majoritatea încadrându-se în stadiul T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. 13 bolnavi și în stadiul T<sub>3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub> – 11. Totodată, nici un bolnav nu a supraviețuit peste 5 ani din stadiul T<sub>4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, ceilalți 89 de bolnavi, din stadiile T<sub>3-4</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>, au decedat până la 5 ani. De asemenea, nu a supraviețuit până la 5 ani nici un singur bolnav cu stadiul T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, decesul datorându-se altei cauze, și nu celei de progresare a procesului tumoral.

De asemenea, am evaluat rezultatele supraviețuirii bolnavilor după operațiile radicale în cancerul gastric cu pilorostenoză, în conformitate cu formele histologice și gradul de diferențiere (diagrama 1, tabelul 3).

Tabelul 3

**Supraviețuirea bolnavilor operați pe motiv de cancer gastric cu pilorostenoză în conformitate cu forma și gradul de diferențiere**

Durata	< 1 an	< 3 ani	< 5 ani	5 ani	6 ani	7 ani	8 ani	9 ani	10 ani	>10 ani	Total
Adenocarcinom înalt diferențiat	5	1	1	3	1	1		3		5	20
Adenocarcinom moderat diferențiat	18	5		2	1	1	1	1		2	31
Adenocarcinom slab diferențiat	17	2	2				1				22
Adenocarcinom anaplazic	20	5							1		26
Cancer în „inel cu pecete”	5	1		1							7
Cancer mucinos	3	4									7
Total	68	18	3	6	2	2	2	4	1	7	113

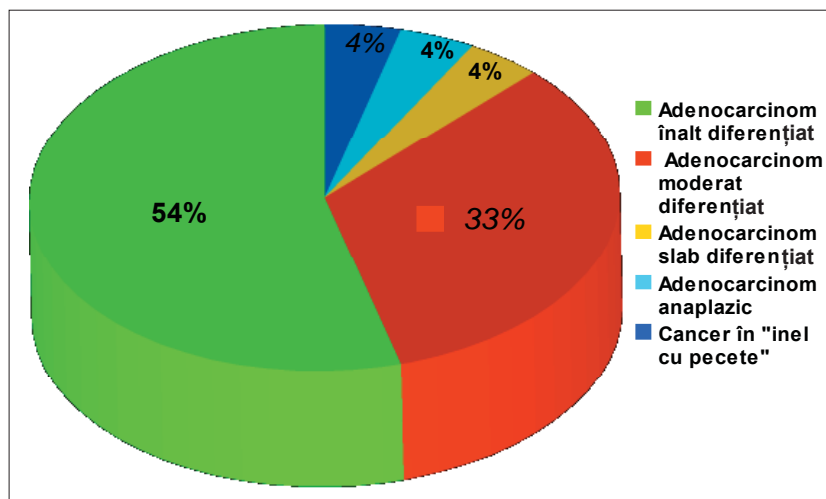


Diagrama 1. Indicele supraviețuirii la distanță al bolnavilor cu cancer gastric cu pilorostenoză operați radical în dependență de forma histologică și gradul de diferențiere

După cum se vede din diagramă și din tabelul 3, din cei 24 de bolnavi care au supraviețuit peste 5 ani, 22 s-au încadrat în lista tumorilor de grad înalt sau moderat de diferențiere. Doar 2 bolnavi (unul în „inel cu pecete” și celălalt cu grad nediferențiat) au supraviețuit peste 5 ani. Ultimul, cu forma anaplastică a cancerului gastric, s-a încadrat în stadiul  $T_1N_0M_0$  și a suportat 5 cure de chimioterapie – probabil a fost cazul foarte sensibil la tratamentul chimioterapic.

**Rezultate și discuții.** Studiul nostru este constituit din 113 bolnavi cu cancer gastric cu pilorostenoză, operați radical, cu evaluarea informativității indicelui supraviețuirii imediate și la distanță, în rezultatul evaluării stadiului, tratamentului aplicat și a formei histologice și gradului de diferențiere.

Rata bolnavilor cu CG cu pilorostenoză operați radical repartizată în grupe de vârstă și sex (tabelul 1) demonstrează o valoare mai crescută, începând cu decada a cincea (85 din 113 bolnavi, ceea ce constituie 75,2%). Cât privește repartizarea pe categorii de sex, o incidență mai crescută se întâlnește la sexul masculin – 64 (56,55%) din 113, față de cel feminin – 49 din 113 (43,45%). O letalitate mai crescută se determină în primii 5 ani după intervenție chirurgicală (89 din 113 (78,8%)), restul bolnavilor – 24 din 113 (21,2%), având un indice de supraviețuire, uneori, de până la 15 ani. Durata medie de supraviețuire a bolnavilor cu cancer gastric cu pilorostenoză operați radical constituie 8,54 ani.

După cum se vede din tabelul 2, conform stadiului procesului tumoral bolnavii au fost distribuiți în felul următor: st.  $T_{1-2}N_0M_0$  – 13 bolnavi (11,5%), st.  $T_3N_{0-2}M_0$  – 44 de bolnavi (39,0%) și st.  $T_4N_{0-2}M_0$  – 56 de bolnavi (49,5%). Cu o creștere direct proporțională a bolnavilor cu stadiul III și IV. O importanță deosebită în depistarea cancerului gastric în stadiile avansate se datorează apariției manifestărilor clinice tardive, adesea cu implicarea deja în proces a organelor cavității abdominale. În ceea ce privește supraviețuirea, din tabel se observă un indice foarte înalt de letalitate în primii 5 ani, în special pentru bolnavii cu stadiile  $T_3 - T_4$  (89 din 113 bolnavi, ceea ce a constituit 78,7%), în timp ce la majoritatea bolnavilor cu stadiul I și II s-a înregistrat o supraviețuire mai mult de 5 ani în 92,3%. În această grupă este un singur caz de deces cu stadiul  $T_2N_2M_0$ , femeie, 59 de ani, după rezecție gastrică subtotală și 3 cure de chimioterapie, histologic – carcinom nediferențiat, care a decedat peste 4 ani din cauza progresării maladiei de bază cu canceromatoză și insuficiență poliorganică. Indicele mediu de supraviețuire la distanță a bolnavilor cu stadiile  $T_{1-2}N_{0-2}M_0$  și  $T_3N_0M_0$  constituie 8,54 ani. Bolnavii cu stadiul  $T_4$ , în pofida intervențiilor chirurgicale radicale și a tratamentului postoperator chimioterapeutic, nu au supraviețuit mai mult de 5 ani, decedând din cauza avansării maladiei.

### Concluzii:

1. Conform rezultatelor studiate, am făcut prima concluzie – cancerul gastric manifestat cu pilorostenoză nu întotdeauna este un proces tumoral depășit. Din 328 de bolnavi, 113 au suportat operații radicale.
2. Analiza rezultatelor supraviețuirii imediate și la distanță la bolnavii operați radical pe motiv de cancer gastric cu pilorostenoză, în conformitate cu stadiul și volumul intervenției chirurgicale, prezintă un nivel înalt la bolnavii cu stadiile  $T_{1-2}N_0M_0$ , atât după rezecția gastrică subtotală cât și după gastrectomie.
3. Studiul supraviețuirii în conformitate cu rezultatul histologic și gradul de diferențiere ne oferă o rată medie de supraviețuire de 5,02 ani în adenocarcinomul înalt diferențiat, mult mai mare comparativ cu restul formelor histologice, în special, a celor anaplastice, în „inel cu pecete” etc.

### Referințe bibliografice

1. Akihiro Watanabe, Tatsuo Oshiro et al. Prognosis of patients with gastric cancer and pyloric stenosis: histological differentiation. Departament of Surgery II, Faculty of medicine Kyushu University Fukuoka 812, Japan, 1994.
2. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală. București, 2001, p. 1472.
3. Angelescu N. Tratat de patologie chirurgicală. București, Ed. med. 2001 p.122; in D., Brătucu E. ș.a. Probleme actuale de tehnică și tactică chirurgicală în neoplasmul gastric. Chirurgia(București), 1981, 30,2 p. 81–89.
4. Burlui D., Marin D., Brătucu E. ș.a. Probleme actuale de tehnică și tactică chirurgicală în neoplasmul gastric. Chirurgia (București), 1981, 30,2 p. 81–89.
5. Chiricuță I. (red.). Cancerul gastric, vol. 13. Enciclopedia oncologică. Cluj – Napoca, 1984.
6. Cushieri A., Fayers P., Fielding J et al. - Post operative morbidity and mortality after D1 and D2 resection for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. Lancet 1996, 347: 995 – 999.
7. Ghidirim N. Tactica chirurgicală în tratamentul complicațiilor cancerului gastric (monografie). Chișinău, 2007.
8. Lau J. Y., Sung J. J., Lam Y. A., et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. N. Eng. J. Med. march 1999, vol. 340, N10, p. 751–756.
9. Rădulescu D., Gavrilăscu S. Considerații terapeutice asupra cancerului gastric complicat. Chirurgia, 1986, 36, 6, p. 415-424.
10. Satoshi Itano. Early gastric cancer and its complications: bleeding, perforation and pyloric stenosis. Acta Medica Okayama N37, 1999.

11. Schemmer P., Decher F., Dei-Anane G. et al. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients. *World J. Gastroent.* June 2006, vol. 12, N 22, p. 3597–3601.
12. So J.B.Y., Yam A., Cheah W.K., Cum C.K., Goh P.M.: Risk factors related to operative mortality and morbidity in patients undergoing emergency gastrectomy. *Br J Surg* 2000, 87: 1702 – 1707.
13. Tissot E. Gastrectomie totale pour cancer. *Can. Med. Lyon*, 1980, 5, 17, 1021 – 1024.
14. Wang C.S., Hsueh S., Chao T. C. Et al. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 1997, 185: 476 – 480.
15. Waterhouse I., Muir C., Correa P., Powel I. *Cancer, incidence infive continents*, vol. 3, IARC, Sci. Publ. N 15, Lyon, 1976.

### **Rezumat**

Pe un lot de 113 bolnavi de cancer gastric cu pilorostenoză operați radical s-a evaluat supraviețuirea imediată și la distanță în conformitate cu stadiul și volumul intervenției chirurgicale (gastrectomie, rezecție gastrică subtotală radicală), cu rezultatele tratamentului combinat (chirurgical + chimioterapie), forma histologică și gradul de diferențiere a procesului tumoral.

Astfel, s-a constatat că supraviețuirea la distanță (peste 5 ani) corelează în mod direct cu stadiul procesului tumoral. Cei 24 de bolnavi ce au supraviețuit peste 5 ani s-au încadrat în stadiile  $T_{1-2,3}N_{0-2}M_0$ . Nici un bolnav cu stadiul  $T_4N_{0-2}M_0$  nu a supraviețuit peste 5 ani.

La fel s-a înregistrat o supraviețuire mai bună și în conformitate cu forma histologică și, în special, cu gradul de diferențiere a tumorii. Din cei 24 de bolnavi, care au supraviețuit peste 5 ani, 22 s-au încadrat în gradul înalt sau moderat de diferențiere. Doar 2 bolnavi (unul nediferențiat și cel de al 2-lea – în „inel cu pecete”) au supraviețuit peste 5 ani. Formele histologice cu un nivel înalt de diferențiere, îndeosebi, adenocarcinomul înalt diferențiat, oferă o rată medie de supraviețuire de 5 ani, mult mai mare comparativ cu restul formelor histologice.

### **Summary**

The research on 113 patients with gastric cancer with pylorostenosis after a radical surgery evaluation of the immediately and distance dependent on the stage of the tumoral process and volum of the surgical intervention (gastrectomy, resection radical gastric subtotal), with combination treatment results (surgery + chemiotherapeutic), hystopathological form and differentiation of the tumor degree.

Thus, distance survival after 5 years dependent on the stage of the tumoral process. Other 24 patients survival after 5 years the included in the  $T_{1-2,3}N_{0-2}M_0$  stage. Never patient with  $T_4N_{0-2}M_0$  stage doesn't survival after 5 years.

## **РАК ЛЕГКОГО – ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

*Н.А. Артемова*, др. медицинских наук, ученый секретарь

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Злокачественные новообразования являются одной из основных медицинских и социальных проблем. Составляя менее 1% в структуре заболеваемости, они находятся на втором месте в структуре смертности и инвалидности населения большинства развитых стран, а по тяжести инвалидности — на первом месте. Рак легкого в разные временные периоды занимал различные ранговые места в структуре онкологической заболеваемости, но всегда находился в числе лидирующих у мужчин.

Проанализированы динамика заболеваемости раком легкого и смертности от него в Республике Беларусь за период с 1970 по 2008 г., состояние медицинской помощи этой категории больным, а также динамика показателя соотношения смертности и заболеваемости, который является критерием комплексной оценки биологической агрессивности опухоли, своевременной диагностики и качества лечения онкологических больных.

Учитывая большие различия в заболеваемости раком легкого у мужчин и женщин, анализ проводился отдельно с учетом пола заболевших. Число случаев заболевания раком легкого в Республике Беларусь за 40 лет увеличилось у мужчин почти в 4 раза (1046 случаев в 1970 г., 4193 – в 1996 г., 3810 – в 2008 г.), у женщин – в 2 раза (277 случаев в 1970 г., 556 – в 2008 г.).

Для оценки реального уровня заболеваемости раком легкого проведен анализ грубых интенсивных показателей за период 1970-2008 гг. Грубый интенсивный показатель заболеваемости у мужчин в 1970 г. составил 25,2‰, в 2008 г. – 84,3‰, максимум в 1996 г. – 87,8‰. У женщин за 40 лет грубый интенсивный показатель заболеваемости раком легкого возрос с 5,7‰ в 1970 г. до 10,8‰ в 2008 г.

Учитывая значительные различия в возрастно-половой структуре, а также демографические из-



менения, произошедшие в Беларуси за 40 лет, для нивелирования их влияния на показатели заболеваемости при характеристике динамики заболеваемости раком легкого рассчитаны стандартизованные (WORLD) показатели заболеваемости. В 1970 г. стандартизованный показатель заболеваемости составил 28,7‰ у мужчин и 4,1‰ у женщин, в 1996 г. – 72,5‰ и 4,8‰, в 2008 г. – 64,3‰ и 5,7‰ соответственно.

Несмотря на то, что с середины 90-х годов отмечена стабилизация показателей заболеваемости раком легкого и даже тенденция к ее снижению, рак легкого по-прежнему занимает лидирующее положение в структуре онкологической заболеваемости у мужчин (19,2%), практически в 2 раза превышая заболеваемость раком желудка и предстательной железы.

При оценке состояния медицинской помощи больным раком легкого изучены показатели, характеризующие состояние диагностики и лечения.

Основными показателями качества диагностики злокачественных новообразований являются выявление опухолевого процесса на ранних стадиях заболевания и морфологическая верификация диагноза. Рак легкого является одним из наиболее неблагоприятных заболеваний с точки зрения своевременной диагностики.

В течение изучаемого периода происходил постепенный рост процента случаев заболеваний злокачественными новообразованиями, диагноз которых был верифицирован морфологически. Такая же тенденция отмечена и при раке легкого. Частота морфологической верификации диагноза повысилась с 25,6% в середине 70-х годов до 89,0% в 2008 г. Но этот показатель значительно отстает от процента морфологической верификации при опухолях других локализаций.

На протяжении последних лет в Республике Беларусь постепенно улучшаются показатели распределения вновь выявленных случаев рака по стадиям заболевания, и это происходит за счет увеличения частоты выявления случаев злокачественных новообразований в I–II стадиях (с 38,6% до 59,9% к числу вновь выявленных случаев за указанный период) практически при всех основных локализациях. Однако при раке легкого этот показатель увеличился незначительно – с 29,6% в середине 80-х годов до всего лишь 34,5% в 2008 г., и увеличение произошло не за счет уменьшения процента больных, у которых заболевание выявлено в III и IV стадиях, а за счет уменьшения числа больных, стадия опухолевого процесса у которых не установлена (17% в середине 80-х и 4,8% в 2008 г.). Опухолевый процесс в III стадии выявлен у 29,1% больных раком легкого в 1987 г., 34,9% – в 1997 г. и 35,1% – в 2008 г., в IV стадии – у 24,3% больных в 1987 г., 20,7% – в 1997 г. и 25,6% – в 2008 г.

В связи с этим даже в настоящее время лечение по радикальной программе удается провести лишь у 26–31% заболевших. При анализе использованных методов лечения у больных раком легкого установлено, что если в 70-х годах большая часть больных раком легкого получала химиолучевое лечение, то с середины 90-х годов увеличилось число больных, подвергающихся хирургическому лечению (1970 г. – 11%, 1990 г. – 37,9%, 2008 г. – 59,0%). Лучевая терапия сохраняет свои позиции, частота ее использования нарастала с 39,8% в 70-х годах до 84% в 80-х с последующим снижением до 43,9% в настоящее время в связи с изменившимися подходами к адьювантным и неоадьювантным воздействиям при комбинированном лечении рака легкого, расширением показаний к хирургическому лечению. В 1970–1982 гг. химиотерапия применялась у 52,7–62,0% больных, после чего частота ее использования резко снизилась до 18,7% в 1994 г. и затем несколько повысилась к 2008 г. (32,5%).

Одногодичная летальность при раке легкого, хотя и уменьшилась за последние годы с 66,8% в 1996 г. до 55,5% в 2008 г., остается высокой и уступает лишь раку поджелудочной железы (79,9%), печени (76,8%) и пищевода (66,7%).

В структуре онкологической смертности мужчин рак легкого занимает первое место и в 2008 г. составил 27,0%.

Отношение показателей смертности от рака легкого к показателям заболеваемости, отражающее биологическую агрессивность опухоли, своевременность диагностики и качество лечения, неуклонно снижается с 90-х годов и достигло в 2008 г. 0,74 у мужчин (1992 г. – 0,89) и 0,61 у женщин (1992 г. – 0,81), что свидетельствует о позитивных сдвигах в лечении этого заболевания.

Таким образом, рак легкого остается одной из самых неблагоприятных форм опухолей в плане своевременной диагностики и результатов лечения. В тоже время имеются определенные успехи лечения, которые позволили добиться уменьшения величины отношения показателей смертности от рака легкого к показателям заболеваемости.

## Rezumat

A fost făcută o analiză a evoluției cancerului pulmonar în Republica Belarus, pe parcursul anilor 1970-2008, de asemenea s-a evaluat și indicele mortalității, care reprezintă un criteriu complex pentru evaluarea agresivității biologice

a tumorei, dar și al calității tratamentului primit de către pacient. Studiul arată ca pe parcursul perioadei analizate s-au obținut succese semnificative în reducerea mortalității în rândul pacienților cu cancer pulmonar.

### Summary

An assessment was made of the trends in lung cancer incidence and mortality rates in the Republic of Belarus from 1970 through 2008, of the state of medical care for this patient population, as well as of the trend in mortality–incidence ratio which is a criterion of complex evaluation of tumour biological aggressiveness, early diagnosis and quality of treatment for cancer patients.

Lung cancer is still one of the most unfavourable forms of tumours in terms of early diagnosis and treatment outcomes. At the same time, there are certain accomplishments in its management which have made it possible to reduce the value of lung cancer mortality–incidence ratio.

## LACK OF EVIDENCE FOR LUNG CANCER PREDISPOSING ROLE OF NAT2 GENE POLYMORPHISM

*Evgeny N. Imyanitov<sup>1</sup>, Evgeniya V. Belogubova<sup>1</sup>, Ekatherina Sh. Kuligina<sup>1</sup>, Alexandr V. Togo<sup>1</sup>, Maria B. Karpova<sup>1</sup>, Julia M. Ulibina<sup>1</sup>, Vladimir A. Shutkin<sup>2</sup>, Sergiu I. Brenister<sup>2</sup>, Katrin Popowski<sup>3</sup>, Igor Mosyagin<sup>3</sup>, Ingolf Cascorbi<sup>3</sup>, Ari I. Hirvonen<sup>4</sup>,*

<sup>1</sup>N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg 197758, Russia; <sup>2</sup>Moldovian Institute of Oncology, Kishinev 2025, Moldova; <sup>3</sup>Institute of Pharmacology, Ernst Moritz Arndt University of Greifswald, Greifswald D-17487, Germany; <sup>4</sup>Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki FIN-00250, Finland

**Introduction.** Arylamine-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism is implicated in individual variations of the acetylation capacity. N- and O-acetyl transfer plays an essential role in metabolism of several classes of xenobiotics, such as aromatic amines, heterocyclic amines, and hydrazines. The acetylation substrates include a variety of medical drugs as well as numerous inhaled or ingested carcinogens from tobacco smoke, car exhaust, occupational chemicals, diet or cooking fumes. Thus, the acetylation rate may influence both the response to some therapeutic modalities and the susceptibility to xenobiotic-related diseases, especially cancer [1-5].

The *NAT2* allelism is attributed to the single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the coding regions of the gene. The G<sup>191</sup>A, C<sup>282</sup>T, T<sup>341</sup>C, C<sup>481</sup>T, G<sup>590</sup>A, A<sup>803</sup>G, and G<sup>857</sup>A variations, which appear to form the basis for the very most of human *NAT2* alleles, have been described in various ethnic and racial groups with a relatively high comprehension. Some other SNPs (T<sup>111</sup>C, C<sup>190</sup>T, A<sup>434</sup>C, G<sup>499</sup>A, C<sup>759</sup>T, A<sup>845</sup>C) are believed to occur with a very insignificant frequency, although they have not been subjected to a truly large-scale analysis. Among „major” nucleotide substitutions, G<sup>191</sup>A, T<sup>341</sup>C, G<sup>590</sup>A, A<sup>803</sup>G, and G<sup>857</sup>A result in amino acid changes (Arg<sup>64</sup>Gln, Ile<sup>114</sup>Thr, Arg<sup>197</sup>Gln, Lys<sup>268</sup>Arg, and Gly<sup>286</sup>Glu, respectively), while C<sup>282</sup>T and C<sup>481</sup>T are silent. By current understanding, both these silent SNPs as well as one of the coding mutations (G<sup>857</sup>A/Gly<sup>286</sup>Glu) do not affect the function of the gene, whereas the remaining missense polymorphisms clearly reduce the NAT2 enzymatic capacity. As a consequence, the presence of any of the „functional” substitutions (G<sup>191</sup>A/Arg<sup>64</sup>Gln, T<sup>341</sup>C/Ile<sup>114</sup>Thr, G<sup>590</sup>A/Arg<sup>197</sup>Gln, A<sup>803</sup>G/Lys<sup>268</sup>Arg) is sufficient to classify *NAT2* variant as a „slow acetylator” allele. Accordingly, „rapid acetylator” allelic status is usually defined by the absence of any „affecting” exchanges. Combinations of the listed SNPs form up to 30 different *NAT2* haplotypes. Although the populational diversity of *NAT2* genotypes appears to be outstanding, *NAT2* phenotyping studies have succeeded to produce a clear-cut classification of N-acetylators. By comparison of genetic and metabolic data, it has been shown that „slow acetylator” capacity occurs when both maternal and paternal copies of the *NAT2* gene are represented by a deficient allelic variant. Presence of only single „active” allele is sufficient for the „rapid acetylator” phenotype, and the metabolic difference between homozygous vs. heterozygous carriers of the rapid alleles is not as straightforward as between rapid vs. slow acetylators. Therefore, bimodal grading of *NAT2* genotypes (rapid vs. slow) appears to be satisfactory, although some studies point at the possible significance of trimodal *NAT2* classification, *i.e.*, additional distinction between heterozygous and homozygous rapid acetylators [1, 4, 5].

Medical importance of the acetylation polymorphism was acknowledged as early as in 1950s, when clear inter-individual differences in the metabolism of an antituberculosis drug, isoniazid, were established [1, 4]. While pharmacokinetic studies of the role of the NAT2 variations have produced fairly reproducible

data, the analysis of associations between *NAT2* genotypes and tumor risk has become a very controversial area of research. Slow acetylation phenotype has long been suspected to increase the probability of bladder cancer, especially in subjects exposed to tobacco smoke or occupational carcinogens. Unlike the effect of the majority of suspected polymorphic candidate genes, the impact of the *NAT2* polymorphism in bladder cancer susceptibility has been confirmed by the pooled analysis of available literature data [6]. Also, *NAT2* phenotype was thought to account for predisposition to colorectal neoplasia. Contrary to bladder carcinogenesis, „fast acetylators” were suggested to be at risk, due to increased activation capacity for a number of dietary carcinogens. However, although the examples of relationship between *NAT2* and colorectal cancer have been frequently quoted in scientific publications, this effect has been dismissed upon systematic overview of the relevant reports [7]. Regarding other tumor types, significant efforts have been invested in studying of the involvement of the *NAT2* polymorphism in the susceptibility to lung cancer (LC). The rationale of these investigations was justified by the presence of the *NAT2* carcinogenic substrates in tobacco smoke and some other inhaled hazardous substances. However, the findings turned out to be very inconsistent: whereas some authors have reported LC-predisposing role of the slow acetylator phenotype, others demonstrated neutral effect of the *NAT2* polymorphism or increased LC risk for the rapid acetylators [7-16]. In aiming to resolve this controversial issue, we have set up a study involving an additional, „cancer-resistant” control group, *i.e.*, elderly tumor-free donors (EDs). In our previous reports, the genotyping of EDs, especially smokers, allowed relatively easy detection of weak LC-predisposing genetic factors, such as *GSTM1* deficiency, because the at-risk genotype was expectedly under-represented in the ED group, thus the difference between LC patients and elderly controls was more readily recognizable than in case of traditional case-control study design [17, 18]. Here we present the data demonstrating very similar distribution of the *NAT2* genotypes in lung cancer patients, healthy middle-aged donors (HDs) and elderly tumor-free smokers and non-smokers.

#### Materials and methods

**Study subjects.** The study included 178 LCs, 364 healthy middle-aged blood donors (HDs), and 351 EDs. Incident lung cancer cases (age range: 29 - 84 years; mean age:  $60 \pm 10$  years) were recruited in the N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg). Healthy donors (age range: 18-55 years; mean age:  $36 \pm 10$  years) were volunteers from the blood donation unit located in the same Institute. Elderly tumor-free controls ( $\geq 75$  years old; age range: 75 - 95 years; mean age:  $79 \pm 4$  years) were collected in general hospitals in St.-Petersburg. Since the male *vs.* female and smoker *vs.* non-smoker ratios are reduced in elderly populations, separate searches were required to collect sufficient number of aged smokers and/or males. Thus, all study subjects were from the same catchment area, and represented relatively homogenous population of Caucasians of Russian origin.

**Genotyping and data analysis.** The *NAT2* genotyping was performed as described by Cascorbi et al. [8]. PCR-RFLP analysis included C<sup>282</sup>T, T<sup>341</sup>C, C<sup>481</sup>T, G<sup>590</sup>A, A<sup>803</sup>G, and G<sup>857</sup>A nucleotide substitutions. Genotyping of G<sup>191</sup>A polymorphism was omitted since this SNP occurs almost exclusively among Blacks, and is not characteristic for Caucasians [8]; furthermore, pilot testing of over a hundred of DNA samples did not reveal any event of G<sup>191</sup>A nucleotide substitution. The mutation patterns were assigned to specific alleles using the nomenclature described in [5]. Statistical analysis was performed using chi-square test for the calculation of crude odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs); also, ORs adjusted for gender and smoking habits were obtained by the Mantel-Haenszel analysis.

**Results.** Distribution of the *NAT2* alleles in the study groups is presented in the Table 1. The *NAT2\*4*, *NAT2\*5B*, and *NAT2\*6A* alleles predominated in all study groups, whereas the frequencies of the other *NAT2* variants were low. There was no significant difference in the occurrence of the *NAT2* alleles between affected and non-affected individuals. Comparison of the *NAT2* slow, intermediate and rapid acetylator genotype frequencies did not reveal any deviations as well, irrespectively of smoking history, gender, age, or tumor histological type (Table 2). Thus, neither crude nor adjusted ORs were statistically different from 1 (Table 3).

As the *NAT2* genotyping may be prone to technical artifacts [2], blind inter-laboratory verification of the results was carried out. Forty DNA samples, which had been initially genotyped in the N.N. Petrov Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russia), were subjected to the second round of analysis in the University of Greifswald (Germany); no discrepancies has been observed.

**Discussion.** In this study, performed on Russian population, the distribution of the *NAT2* alleles was strikingly similar to the previous observations in other Caucasian ethnicities [1, 8].

The resolution of the genotyping was sufficiently high to detect the very most if not all *NAT2* genetic variants. It is nonetheless theoretically possible, that some slow alleles have been missed. We did not systematically genotype G<sup>191</sup>A nucleotide variation (corresponding to *NAT2\*14* alleles), as it is not characteristic for Caucasians [8], and has not been detected in the initial set of DNA samples in our study. Also, we voluntary classified *NAT2\*11* allele as rapid, based on the silent nature of the only its polymorphism, C<sup>481</sup>T [4]. However,

this extremely rare variant has not been yet subjected to the functional studies, thus its status formally remains unknown. Furthermore, we did not analyze some missense (C<sup>190</sup>T, A<sup>434</sup>C, G<sup>499</sup>A, A<sup>845</sup>C) and silent (T<sup>111</sup>C, C<sup>759</sup>T) *NAT2* polymorphisms, which were described only in anecdotal cases and at present appear to be very uncommon for humans [4, 5]. Overall, sequencing data indicate that the set of C<sup>282</sup>T, T<sup>341</sup>C, C<sup>481</sup>T G<sup>590</sup>A, A<sup>803</sup>G, and G<sup>857</sup>A nucleotide substitutions actually covers all *NAT2* variants in Caucasians [19], therefore the genotyping procedure employed in the present investigation was enough comprehensive to avoid a noticeable misinterpretation of the rapid vs. slow status.

The assessment of the true impact of the *NAT2* polymorphism in the lung cancer susceptibility is hampered by the dual role of this enzyme in the carcinogen metabolism. Experimental data suggest that the *N*-acetylation activity of *NAT2* is mainly involved in the carcinogens deactivation, whereas, conversely, its *O*-acetylation capacity potentiates a tumorigenic action of some chemicals. Since the human lung tissue is exposed to a wide variety of carcinogens present in tobacco smoke and other environmental hazards, a cumulative effect of the acetylation status is difficult to estimate at individual level; both slow and rapid phenotypes may possess a combination of advantages and disadvantages. Hence, both the studies reporting increased prevalence of slow acetylators among LC cases [9, 12], and the ones describing the unfavorable significance of the „ultrarapid“ (homozygous rapid) *NAT2* phenotype [8], appear to rely on the plausible biological explanations. However, an interpretation of the „negative“ data, *i.e.*, similar distribution of *NAT2* genotypes in affected vs. non-affected subjects, is somewhat more complicated. Indeed, uniform prevalence of *NAT2* variants, shown in the majority of relevant studies, may result not only from the lack of the effect, but also, at least in theory, from counterbalancing, mutually equalizing deviations in distinct patients categories. Noticeably, several stratified case-control analyses were able to demonstrate an influence of either environmental exposure history or polymorphism of other xenobiotic metabolizers on the *NAT2*-related lung cancer associations [7, 10-16].

**Conclusion.** This investigation failed to show the role of *NAT2* allelism in the individual lung cancer predisposition (Tables 1-3). Importantly, our study setting included additional, putatively cancer-resistant control group, namely elderly tumor-free smokers and non-smokers. Usual distribution of *NAT2* alleles and genotypes in those individuals, who survived the life-long selection against cancer, even despite the smoking habit, adds some weight to the body of literature data indicating that *NAT2* polymorphism is not a major determinant of either tumor susceptibility in general or lung cancer predisposition in particular.

#### Acknowledgements

The work was supported by INTAS (grant 99-01391) , INCO – Copernicus (grant ICA -2- CT – 2000-10056), RFBR (grant 02-04-49794) and 167.MRF (grant 08.820.09.18RF).

#### References

1. Cascorbi I, Brockmoller J, Mrozikiewicz PM, Muller A, Roots I. Arylamine N-acetyltransferase activity in man. *Drug Metab Rev* 1999;31:489-502.
2. Hirvonen A. Chapter 20. Polymorphic NATs and cancer predisposition. *IARC Sci Publ* 1999;148:251-70.
3. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, Leff MA, Webb SJ, Xiao GH, Devanaboyina US, Nangju NA, Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:29-42.
4. Butcher NJ, Boukouvala S, Sim E, Minchin RF. Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases. *Pharmacogenomics J* 2002;2:30-42.
5. Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res* 2002;506-507:65-77.
6. Vineis P, Marinelli D, Autrup H, Brockmoller J, Cascorbi I, Daly AK, Golka K, Okkels H, Risch A, Rothman N, Sim E, Taioli E. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: a pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1249-52.
7. Martinez C, Agundez JA, Olivera M, Martin R, Ladero JM, Benitez J. Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics* 1995;5:207-14.
8. Cascorbi I, Brockmoller J, Mrozikiewicz PM, Bauer S, Loddenkemper R, Roots I. Homozygous rapid arylamine N-acetyltransferase (*NAT2*) genotype as a susceptibility factor for lung cancer. *Cancer Res* 1996;56:3961-6.
9. Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, Yasumoto K, Kodama Y, Mitsudomi T. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation. *Anticancer Res* 1997;17:577-81.
10. Bouchardy C, Mitrunen K, Wikman H, Husgafvel-Pursiainen K, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A. N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk. *Pharmacogenetics* 1998;8:291-8.
11. Nyberg F, Hou SM, Hemminki K, Lambert B, Pershagen G. Glutathione S-transferase mul and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:875-83.

12. Seow A, Zhao B, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, Lee EJ, Lee HP. NAT2 slow acetylator genotype is associated with increased risk of lung cancer among non-smoking Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 1999;20:1877-81.
13. Hou SM, Ryberg D, Falt S, Deverill A, Tefre T, Borresen AL, Haugen A, Lambert B. GSTM1 and NAT2 polymorphisms in operable and non-operable lung cancer patients. *Carcinogenesis* 2000;21:49-54.
14. Seow A, Zhao B, Lee EJ, Poh WT, Teh M, Eng P, Wang YT, Tan WC, Lee HP. Cytochrome P4501A2 (CYP1A2) activity and lung cancer risk: a preliminary study among Chinese women in Singapore. *Carcinogenesis* 2001;22:673-7.
15. Wikman H, Thiel S, Jager B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Edler L, Dienemann H, Kayser K, Schulz V, Drings P, Bartsch H, Risch A. Relevance of N-acetyltransferase 1 and 2 (NAT1, NAT2) genetic polymorphisms in non-small cell lung cancer susceptibility. *Pharmacogenetics* 2001;11:157-68.
16. Zhou W, Liu G, Thurston SW, Xu LL, Miller DP, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC. Genetic polymorphisms in N-acetyltransferase-2 and microsomal epoxide hydrolase, cumulative cigarette smoking, and lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:15-21.
17. Belogubova EV, Togo AV, Karpova MB, Kuligina ESh, Buslov KG, Ulibina JM, Lemehov VG, Romanenko SM, Shutkin VA, Hanson KP, Hirvonen A, Imyanitov EN. A novel approach for assessment of cancer predisposing roles of GSTM1 and GSTT1 genes: use of putatively cancer resistant elderly tumor-free smokers as the referents. *Lung Cancer* 2004;43:259-66.
18. Imyanitov EN, Togo AV, Hanson KP. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles. *Cancer Lett* 2004;204:3-14.
19. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmoller J, Maurer A, Sperling K, Roots I. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 1995;57:581-92.

Table 1

*Frequency of MAT2 alleles in lung cancer patients, healthy donor and*

NAT2 alleles	Lung cancer patients (n = 178)		Healthy middle-aged donors (n =364)		Elderly tumor-free subjects (n =351)	
	number of alleles	%	number of alleles	%	number of alleles	%
<b>Rapid</b>	<b>89</b>	<b>25.0%</b>	<b>175</b>	<b>24.0%</b>	<b>164</b>	<b>23.4%</b>
*4	87	24.4%	171	23.5%	151	21.5%
*11	-	-	-	-	2	0.3%
*12A	-	-	3	0.4%	<b>3</b>	0.4%
*12B	1	0.3%	1	0.1%	7	1.0%
*12C	1	0.3%	-	-	1	0.1%
<b>Slow</b>	<b>267</b>	<b>75.0%</b>	<b>553</b>	<b>76.0%</b>	<b>538</b>	<b>76.6%</b>
*5A	5	1.4%	26	3.6%	14	2.0%
*5B	136	38.2%	292	40.1%	263	37.5%
*5C	9	2.5%	13	1.8%	13	1.9%
*5D	-	-	1	0.1%	1	0.1%
*5E	-	-	-	-	3	0.4%
*6A	102	28.7%	195	26.8%	223	31.8%
*6B	-	-	3	0.4%	2	0.3%
*7A	-	-	3	0.4%	-	-
*7B	15	4.2%	20	2.7%	19	2.7%
<b>Total</b>	<b>356</b>	<b>100%</b>	<b>728</b>	<b>100%</b>	<b>702</b>	<b>100%</b>

Table 2

*NAT 2 genotypes in lung cancer patients, healthy donors and elderly tumor-free subjects*

Groups	NA T2 genotypes (%)				
	Rapid			Slow	Total
	homozygous	heterozygous	total		
Lung cancer patients (LC)	10(6)	69 (39)	79 (44)	99 (56)	178(100)
Smokers (total)	9(6)	59(39)	68 (45)	84 (55)	152 (100)
Men	9 (6)	57(39)	66 (45)	81 (55)	147(100)
Women	0 (0)	2(40)	2(40)	3(60)	5(100)
Non-smokers (total)	1 (4)	10(38)	11 (42)	15(58)	26(100)
Men	0 (0)	3 (30)	3 (30)	7(70)	10(100)
Women	1 (6)	7 (44)	8 (50)	8 (50)	16(100)
Total LC men	9(6)	60(38)	69 (44)	88 (56)	157 (100)
Total LC women	1 (5)	9(43)	10(48)	11(52)	21(100)
NSCLC	10(7)	60 (39)	70 (46)	82 (54)	152 (100)
SCC	5(5)	38 (42)	43 (47)	48(53)	91(100)
ADC	4(9)	13(28)	17(37)	29(63)	46(100)
Other types	1 (7)	9(60)	10(67)	5 (33)	15(100)
SCLC	0 (0)	9(35)	9(35)	17(65)	26(100)
Age ≤ 50 years	0 (0)	10(50)	10(50)	10(50)	20(100)
Age > 50 years	10(6)	59 (37)	69(44)	89(56)	158 (100)
Healthy middle-aged donors (HD)	29 (8)	117(32)	146 (40)	218(60)	364(100)
Smokers	22(10)	68(30)	90 (40)	136(60)	226(100)
Men	9(10)	30 (33)	39 (42)	53 (58)	92(100)
Women	13 (10)	38 (28)	51(38)	83 (62)	134(100)
Non-smokers	7(5)	49 (36)	56 (41)	82 (59)	138 (100)
Men	1 (4)	8(30)	9 (33)	18(67)	27(100)
Women	6(5)	41 (37)	47(42)	64 (58)	111(100)
Total HD men	10(8)	38(32)	48 (40)	71 (60)	119(100)
Total HD women	19(8)	79 (32)	98 (40)	147(60)	245(100)
Elderly tumor-free subjects (ED)	21(6)	122 (35)	143 (41)	208 (59)	351 (100)
Smokers	14(8)	61(35)	75 (43)	99(57)	174(100)
Men	13(8)	55 (35)	68 (43)	91 (57)	159(100)
Women	1 (7)	6(40)	7 (47)	8 (53)	15(100)
Non-smokers	7 (4)	61 (34)	68 (38)	109(62)	177(100)
Men	2(4)	17(32)	19(36)	34(64)	53 (100)
Women	5(4)	44 (35)	49 (40)	75 (60)	124(100)
Total ED men	15(7)	72 (34)	87(41)	125(59)	212(100)
Total ED women	6(4)	50 (36)	56 (40)	83 (60)	139(100)

Table 3

*NAT2 genotypes and individual lung cancer risk: odds ratios and 95% confidence limits*

Groups	NAT2 genotypes		
	slow	rapid homozygous	rapid total (homozygous + heterozygous)
Crude Ors			
LC vs. HD	1.0	0.76 (0.33-1.70)	1.19(0.82-1.74)
Smokers	1.0	0.66 (0.27-1.60)	1.22 (0.79-1.90)
Men	1.0	0.65 (0.22-1.94)	1.11 (0.63 - 1.94)
Women	1.0	-	1.08 (0.12-8.36)
Non-smokers	1.0	0.78(0.03 -7.25)	1.07 (0.42-2.71)
Men	1.0	-	0.86 (0.13-5.15)
Women	1.0	1.33 (0.05 -14.35)	1.36(0.43 -4.36)
Men (all)	1.0	0.73 (0.25-2.07)	1.16(0.70-1.94)
Women (all)	1.0	0.70 (0.03 -5.83)	1.36(0.51 -3.61)
NSCLC vs. HD	1.0	0.92 (0.40-2.07)	1.27(0.91 - 1.79)
SCC r.v. HD	1.0	0.78 (0.25-2.27)	1.34 (0.82-2.18)
ADC vs. HD	1.0	1.04(0.29 -3.40)	0.88(0.44- 1.72)
Other types vs.HD	1.0	1.50 (0.06- 14.08)	2.99 (0.92-10.26)
SCLC v.s. HD	1.0	-	0.79 (0.32-1.94)
LC < 50 years vs. HD	1.0	-	1.49 (0.56-3.99)
LC> 50 years v.s. HD	1.0	0.84(0.37-1.90)	1.16(0.78-1.72)
LC vs. ED	1.0	1.00(0.42-2.34)	1.16(0.79-1.70)
Smokers	1.0	0.76 (0.29-1.98)	1.07 (0.67-1.70)
Men	1.0	0.78 (0.29 - 2.07)	1.09(0.68- 1.76)
Women	1.0	-	0.76 (0.06-8.65)
Non-smokers	1.0	1.04 (0.04-9.59)	1.18 (0.54-2.56)
Men	1.0	-	0.77(0.14-3.90)
Women	1.0	1.88 (0.07-21.14)	1.53 (0.48-4.87)
Men (all)	1.0	0.85 (0.33 -2.19)	1.13 (0.73 -1.75)
Women (all)	1.0	1.26 (0.05- 12.65)	1.35 (0.49-3.70)
NSCLC vs. ED	1.0	1.21 (0.51 -2.84)	1.24 (0.83 -1.86)
SCC vs. ED	1.0	1.03 (0.32-3.09)	1.30(0.80-2.13)
ADC vs. ED	1.0	1.37 (0.37-4.63)	0.85 (0.43 -1.68)
Other types vs. ED	1.0	1.98 (0.08- 19.03)	2.91 (0.89-10.00)
SCLC vs. ED	1.0	-	0.77 (0.31 - 1.89)
LC ≤ 50 years vs. ED	1.0	-	1.45 (0.54-3.89)
LC > 50 years vs., ED	1.0	1.11 (0.37-3.28)	1.13 (0.76-1.68)
ORs adjusted for gender and smoking history			
LC vs. HD	1.0	0.65 (0.27-1.59)	1.12(0.73-1.74)
LC vs. ED	1.0	0.78(0.34-1.80)	1.10(0.74-1.62)

## Rezumat

Polimorfismul NAT2 (arilaminice N-acetil 2), determinant-cheie al variațiilor individuale în capacitatea de acetilare, este suspectat de modificarea riscului de tumori maligne. Ca fumul de tutun și alte substanțe inhalate, conține o varietate de substraturi NAT2. Relația dintre fenotipul NAT2 și cancerul pulmonar este obiectul de cercetare intensivă al diferitor studii de caz-control, ale căror rezultate au produs controverse.

## Summary

*NAT2 (arylamine N-acetyltransferase 2) polymorphism, being a key determinant of individual variations in acetylation capacity, is suspected to modify the risk of carcinogen-related malignancies. As tobacco smoke and other inhaled hazards contain a variety of NAT2 substrates, the relationship between NAT2 phenotype and lung cancer (LC) risk has been a subject of intensive research, however different case-control studies produced controversial data. In the present report, we employed a novel „comparison of extremes” approach, i.e., we compared the distribution of NAT2 genotypes in lung cancer patients (LC, n = 178) not only to the population controls (healthy donors (HD), n = 364), but also to the subjects with a putative cancer-resistant constitution (elderly tumor-free smokers and non-smokers (ED), n = 351). Frequencies of homozygous rapid, heterozygous rapid and slow acetylators were 6%, 39% and 56% in LC, 8%, 32% and 60% in HD, and 6%, 35% and 59% in ED, respectively). Comparison of the NAT2 genotype frequencies between affected and non-affected individuals did not reveal any statistical deviations, irrespectively of smoking history, gender, age, or histological type of LC. Adjusted odds ratio for rapid vs. slow acetylators was 1.12 (95% confidence intervals (CI): 0.73 - 1.74) comparing LC vs. HD, and 1.10 (95% CI: 0.74 - 1.62) comparing LC vs. ED. Similar distribution of NAT2 acetylator genotypes both in tumor-prone and in tumor-resistant groups suggests that, despite the presence of NAT2 carcinogenic substrates in tobacco smoke. NAT2 polymorphism does not play a noticeable role in lung cancer susceptibility.*

## POLYMORPHIC VARIATIONS IN APOPTOTIC GENES AND RISK OF LUNG CANCER

*Evgeny N. Imyanitov<sup>1</sup>, Yulia M. Ulybina<sup>1</sup>, Ekatherina Sh. Kuligina<sup>1</sup>,  
Nathalia V. Mitiushkina<sup>1</sup>, Maxim E. Rozanov<sup>1</sup>, Alexandr O. Ivantsov<sup>1</sup>, Daria N. Ponomariova<sup>1</sup>,  
Alexandr V. Togo<sup>1</sup>, Evgeny V. Levchenko<sup>1</sup>, Vladimir A. Shutkin<sup>2</sup>, Sergiu I. Brenister<sup>2</sup>,  
Peter Devilee<sup>3</sup>, Boris Zhivotovsky<sup>4</sup>, Ari Hirvonen<sup>5</sup>,*

<sup>1</sup>N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg 197758, Russia; <sup>2</sup>Moldovian Institute of Oncology, Kishinev 2025, Moldova; <sup>3</sup>Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, the Netherlands; <sup>4</sup>Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17177, Sweden; <sup>5</sup>Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki FIN-00250, Finland

**Introduction.** Lung cancer (LC) is the leading cause of tumor-related mortality in the world. Smoking plays an utmost role in the etiology of this disease, being responsible for more than 85% of LC cases. Another important factor contributing to LC risk is the genetic background of the individual. Although LC is not a part of highly penetrant single-gene cancer syndromes, normal genetic variations within humans are likely to play an essential role in LC susceptibility. For example, unfavorable combinations of single nucleotide gene polymorphisms (SNPs) of genes involved in the metabolism of tobacco smoke carcinogens have been shown to slightly modify the risk of LC. In addition, overrepresentation of certain DNA repair gene SNPs in LC patients has been described in the literature [1-3].

Another class of polymorphic candidates, which deserves particular attention, consists of genes participating in apoptotic response to DNA damage. It has been proposed that cell failure to execute suicide upon non-repairable alteration of DNA structure may result in accumulation of clones, which contain cancer-driving mutations. Several phenotypic studies demonstrated an association between low apoptotic capacity and elevated cancer risk, but negative findings have been reported as well. There is also a number of reports describing distinct distribution of apoptotic SNPs in LC cancer patients, but systematic studies in this field remain to be done [4-12].

Search for low-penetrance gene-disease interactions is complicated due to weakness of the expected associations. Current demands aimed to improve the efficiency of molecular epidemiological research are focused on the drastic increase of the study size as well as perfect adjustment of cases and controls for all possible confounding parameters. However, this approach certainly has its limits; at the moment, available DNA collections and genotyping technologies allow to obtain truly definite results for no more than a few dozens or hundreds of SNPs. Therefore, alternative strategies for robust sorting of polymorphic candidates



are warranted. We have introduced earlier a non-traditional design for molecular epidemiological study, which is called „comparison of extremes” [13-16]. Instead of performing SNP testing in random sets of cases and controls, we suggested to select for the initial SNP assessment only those subjects, who are characterized by particularly demonstrative characteristics of cancer predisposition or tolerance. For example, at-risk genotypes are likely to accumulate in those patients who acquired LC disease at a relatively young age and/or experienced relatively low carcinogen exposure (e.g., in LC non-smokers or light smokers). In contrast, elderly tumor-free smokers appear to represent an example of LC tolerance and thus may serve as a valuable „supercontrol” for LC association studies. We attempted to use these „extreme” groups of cases and controls for the rapid assessment of the role of apoptotic gene SNPs in LC predisposition.

### **Materials and methods**

*Patients and controls.* Case-control comparison of SNP frequencies was done by 2-stage approach. Initial analysis of candidate SNPs was intended to compare subjects with highly demonstrative characteristics of LC susceptibility or tolerance. Group of „extreme” LC susceptibility (n = 111) was selected from the total collection of 351 LC samples, and included 17 non-smokers as well as 94 patients characterized by relatively modest smoking history (mean: 30 pack/years; range: 10 - 40) and young age at the disease onset (mean: 54 years; range: 32 - 64). „Supercontrol” group of elderly tumor-free heavy smokers was selected from a total collection of 2791 non-affected subjects based on the highest cigarette consumption and age threshold 75 years, and contained 110 individuals (mean age: 79 years; age range: 75 - 89; mean smoking exposure: 55 pack/years; range: 30 - 126). SNPs demonstrating promising trends upon „comparison of extremes” were subjected to the traditional case-control comparison. 351 LC (mean age: 61 year; range: 30 - 84) included 303 smokers (mean pack/years: 41; range: 10 - 150) and 48 non-smokers. Control group (n = 538; mean age: 61 years; range: 32 - 84) did not include subjects, who were genotyped at the “comparison of extremes” stage, and consisted of 474 smokers (mean pack/years: 22; range: 1 - 111) and 64 non-smokers. Peripheral blood leucocytes were the source of DNA for all the above groups. For the genotyping of Casp8 His302Asp polymorphism, additional 127 DNA samples obtained from archival normal tissues of LC non-smokers (mean age: 61 year; range: 16 - 82) were utilized. All DNA samples described above were obtained from residents of St.-Petersburg (Russia). In addition, we utilized an independent set of cases and controls, who were recruited in another republic of former Soviet Union, Moldova. This collection consisted of 296 LC (mean age: 58 years; range: 22 - 79; 232 smokers (mean pack/years: 43; range: 3 - 132) and 64 non-smokers) and 295 non-affected subjects (mean age: 56 years; range: 22 - 80; 207 smokers (mean pack/years: 25; range: 3 - 130) and 88 non-smokers).

*DNA isolation and SNP genotyping.* Genomic DNA was extracted from peripheral blood leucocytes by modified salt-chloroform extraction [17]. Briefly, 3 ml of blood were diluted by water up to 10 ml in order to achieve hemolysis, mononuclear cells were pelleted by gentle centrifugation and resuspended in 1 ml of TE solution (10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 1 mM EDTA). Plasma membranes were destroyed by the addition of Triton X-100 up to 1%, and the samples were centrifuged again to pellet the nuclei. The pellet was resuspended in the TE solution and incubated with proteinase K (100 µg/ml) at 60°C overnight. Proteins were precipitated by the addition of NaCl up to 1.5 M, and the lysates were subjected to chloroform extraction. Then equal volume of isopropanol was added, DNA was picked up by rotating glass stick, washed in 70% ethanol and dissolved in the TE buffer.

Archival samples were processed as described in [18]. 10 µm archival sections were deparaffinized in xylene and boiled for 5 min. in the lysis buffer (10 mM Tris-HCl (pH 8.3); 1 mM EDTA; 0.5% NP-40, 0.5% Tween 20). Proteinase K was added up to 500 µg/ml, and the samples were incubated at 60°C overnight. Finally, the proteinase K was inactivated by boiling for 5 min in the presence of Chelex-100, and the obtained lysates were used for PCR amplification.

The list of 37 coding non-synonymous SNPs in apoptotic genes was adopted from our previous publication [7]. SNPs were genotyped by allele-specific polymerase chain reaction (AS-PCR) [19]. Sequences of the PCR primers are presented in the Table 1. PCR reactions were carried in a 20 µl final volume using iCycler iQ Real Time Detection System (Bio-Rad). Each tube contained 50-100 ng of genomic DNA, 1 µM of each primer, 200 µM deoxynucleotide triphosphates, 1× PCR buffer, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5× SYBR Green I, and 1 unit of hot-start *Taq* polymerase („Thermostar”, Helicon, Moscow). *Taq* polymerase was activated by 10 min. heating at 95°C. 45 PCR reaction cycles included denaturation at 95°C for 20 s, annealing at 55°C - 67°C for 35 s (see Table 1), and synthesis at 72°C for 35 s. The reliability of allele discrimination was systematically controlled by gel-electrophoresis of PCR fragments.

*Statistical analysis.* Deviation of genotypes distribution from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in control subjects was assessed using the chi-square test with one degree of freedom. Primary comparisons of genotype frequencies in cases versus controls were performed by the trend test (*p-trend*) (one degree of

freedom) and the heterogeneity test (*p-het*) (two degrees of freedom). The significance of potential at-risk genotypes was assessed by calculating odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI).

**Results.** We have considered for the study 37 coding non-synonymous SNPs in apoptotic genes, which have been validated by populational frequency (SNP NCBI database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) and listed in our earlier publication [7]. p53 Arg72Pro polymorphism was excluded from the analysis, because its involvement in LC predisposition has been explicitly tested in previous reports [20]. Successful genotyping assays have been developed for 33 SNPs; we were not successful in analyzing the remaining 3 polymorphisms (Casp1 Gln37Lys, DR3 Gly159Asp, and DR5 Leu32Pro), despite the repetitive attempts to optimize primer sequences and PCR conditions. Another 14 SNPs (Bcl2 Thr43Ala, Bik Pro148Leu, Bcl-x Gly160Val, Casp5 Leu13Phe, Casp5 His152Arg, Casp5 Leu201Val, Casp6 Glu34Ala, Casp6 Lys35Glu, Fas Thr16Ala, Fas Ile122Thr, DR4 Ile33Thr, DR4 His297Asn, TNFR1 Leu75Pro, TRAIL Glu47Asp) demonstrated null frequency in our collection of DNA samples.

Thus, comparison of allele distribution in groups with „extreme” degrees of cancer susceptibility *versus* tolerance was performed for 19 SNPs. Because the involved categories of subjects which appear to have indeed opposite characteristics of LC risk, we assumed that truly meaningful LC-predisposing alleles would demonstrate clearly detectable odds ratios (ORs). If we consider OR = 3 as a reasonable threshold for the comparison of „extremes” [16, 21], and rely on a *p* value = 0.1, the study would have 99% power to detect at-risk allele with populational frequency 30%, and 90% power for the allele occurring in 10% of the subjects. 4 out of 19 tested SNPs (Casp5 Ala90Thr, Casp5 Val318Leu, Casp8 His302Asp, DR4 Lys441Arg) demonstrated *p* < 0.1 (Table 2). However, Casp5 Ala90Thr polymorphism was excluded from further study because the difference in its distribution between cases and controls was caused purely by the alteration of the Hardy-Weinberg equilibrium (depletion of heterozygotes) in the group of elderly tumor-free smokers; furthermore, we considered our data sets obtained for other categories of subjects (breast cancer patients and female controls; data not shown), and concluded that the Casp5 Ala90Thr variation is an unlikely contributor in LC susceptibility. Subgroup analysis of LC cases according to smoking status and tumor histological type did not reveal additional promising SNPs (data not shown).

Based on the presented above results of the preliminary screening, Leu/Leu-homozygotes for Casp5 Val318Leu (OR = 2.41 (95% CI: 1.02 – 5.70)), His-carriers for Casp8 His302Asp (OR = 2.26 (95% CI: 1.18 - 4.3)) and Arg-carriers for DR4 Lys441Arg (OR = 1.89 (95% CI: 1.06 – 3.38)) polymorphisms were considered as a candidate LC-predisposing genotypes and therefore subjected to the extended analysis. For the LC group, we added to the genotyping set the remaining 240 samples from our total collection of 351 non-selected LC cases, while for the control group we were able to compose an independent set of 538 non-affected subjects. In addition, we involved an additional collection from Moldova consisting of 296 LC patients and 295 controls. The study had 80% power at nominal significance level 0.05 to detect Mantel-Haenszel OR = 1.48, 1.41, and 1.38, respectively, for the mentioned above at-risk genotypes. The results of the case-control comparison are presented in Table 3. Interestingly, all three suspected at-risk genotypes demonstrated OR values above 1 both in Russian and Moldovian case-controls series. However, none of statistical tests passed the threshold for significance (Table 4).

The subgroup analysis for LC histological type, gender, age and other disease variables failed to reveal additional associations. However, consideration of smoking status provided suggestive evidence for the association between Casp8 genotype and LC cancer risk in non-smokers. The frequency of His-carriers in the latter category of Russian patients (19/48 (40%)) significantly exceeded the one in the controls (118/538 (22%), *p* = 0.006); furthermore, similar but statistically non-significant trend was noticed in Moldovian subjects (16/64 (25%) versus 63/21 (*p* = 0.52)). Recent evidence indicates that LC in non-smokers may represent entirely distinct disease; therefore one could speculate that this type of neoplasia has authentic determinants of genetic predisposition [22, 23]. In order to validate the obtained correlation, we invoked additional 127 DNA samples from Russian LC non-smokers by utilizing normal tissues from archival paraffin-embedded samples. The frequency of His-carriers in newly genotyped LC non-smokers was identical to one observed in controls, i.e. 22% (28/127), that argued against the above association.

**Discussion.** This investigation was aimed to analyze the association between coding SNPs in apoptotic genes and LC predisposition. The preliminary sorting of SNP candidates was done by comparing subjects with „extreme” degrees of LC susceptibility *versus* tolerance. The group of LC cases was composed of patients selected on the basis of either absence of smoking history, or light smoking exposure coupled with the young age at the disease onset. It is expected, that truly at-risk alleles would have an evident overrepresentation in this group of patients, although the exact extent of the effect is difficult to estimate. Research on breast cancer (BC) genetic susceptibility has demonstrated that the probability to detect BC-predisposing variant increases several-fold in properly selected categories of patients [21]. However, similar calculations for the

frequencies of LC-associated alleles in „high-risk” *versus* non-selected categories of lung cancer patients are more complicated, due to shortage of well-proven gene-disease interactions and corresponding case-control data sets. On the other hand, LC studies have a unique opportunity of enrichment of control category of subjects. Current evidence indicates that smokers have drastically decreased chances to achieve a reasonably old age while remaining cancer-free [24]. Again, the exact prediction of the degree of the effect is complicated for the time being, due to the impact of concurrent smoking-related illnesses and geographic variations in life expectancy. Nevertheless, one would certainly expect an evident depletion of LC-predisposing at-risk genotypes in a group of elderly tumor-free heavy smokers. Given the above assumptions,  $OR = 3$  and  $p < 0.1$  may look as an appropriate threshold at the „comparison of extremes” stage, and the present study was sufficiently powered to detect promising SNP candidates for extended testing.

Three SNPs were pinpointed by the „comparison of extremes” approach (Casp5 Val318Leu, Casp8 His302Asp, and DR4 Lys441Arg). Although none of these associations passed the validation by extended case-control analysis, all candidate at-risk genotypes consistently demonstrated odds ratios above 1 both in Russian and in Moldovian case-control series (Table 4). The biological function of the caspase-5 protein is poorly understood. Caspase-5 is believed to play a role in various aspects of inflammation [25]; in addition, Casp5 gene was repeatedly shown to be a target for mutation in a subset of human cancers [26]. In contrast, the role of caspase-8 in the programmed cell death has been studied with significant level of comprehension. Interestingly, His allele carriers for Casp8 His302Asp were reported to have a reduced risk of breast cancer [27]. DR4 mediates ligand-induced apoptosis; some data indicate that DR4 may be involved in predisposition to tumor development [4, 28].

If we assume that these polymorphisms indeed predispose to LC with  $OR = 1.2$  (Table 4), the validation of this association will require the analysis of 3000 LC cases and 3000 controls. The collections of this size are not yet available in individual cancer institutes, but can be utilized in collaborative multicenter studies [29]. Aside the sample size, another potential limitation of the study is related to the mode of SNP selection. Our investigation relied on the list of coding non-synonymous SNPs in apoptotic genes, which was composed in 2005 [7]. The number of identified SNPs continues to grow on a regular basis, and there are some interesting candidates which could not be considered when the above study was planned. For example, NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) contains some new validated coding polymorphisms, which are characterized by relatively high frequency ( $> 5\%$ ) and therefore deserve attention at the first hand (Boo Arg21Leu (rs2231292), Casp1 His15Arg (rs1042743), Casp7 Glu4Asp (rs11593766), Casp9 Arg176Gly (rs2308949), DcR2 Pro345Thr (rs34622674), DcR2 Ser310Leu (rs1133782), DR3 Gln23Arg (rs35771371), DR5 Val67Ala (rs1047266), DR5 Ala191Val (rs13265018), FasL Val266Leu (rs35178418), XIAP Phe133Ser (rs28382722)). Furthermore, while functional consequences of non-coding gene polymorphisms are less understood relative to coding SNPs, it is beyond the doubt that genotype-phenotype relationships are not limited to amino acid variations. Interestingly, recent advances in genome-wide analysis of cancer associated SNPs led to an identification of several tagging at-risk polymorphisms, including some located in the vicinity to apoptotic genes, but no linked changes in amino acid sequence have been reported yet [10, 30]. Non-coding apoptotic gene SNP candidates have not been considered in the present report. Finally, this study did not consider the role of SNP combinations in determining the disease susceptibility. It is possible that certain SNPs modify cancer predisposition only within particular genetic context, however significantly larger sample size and extensive subgroup analysis are required to reveal such gene-gene interactions.

The existence of multiple cancer subtypes also complicates the search for disease predisposing SNPs. LC may serve as a particularly valuable example of this type of difficulties. Although some investigations discussed specific features of lung cancer in non-smokers since a long time, this subtype of LC was rarely considered as a truly distinct disease. Recent clinical trials on epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors (gefitinib or erlotinib) led to an identification of previously unknown intragenic mutations in the EGFR gene, which are associated with pronounced tumor response to the treatment. Interestingly, these mutations demonstrate strong preference to occur in non-smoking lung cancer patients, thus gefitinib and erlotinib showed clearly superior therapeutic efficacy for LC in non-smokers *versus* smokers. This unexpected clinical discovery attracted high level of attention to the comparison of molecular profiles of lung tumors in non-smokers *versus* smokers; there is some evidence that tobacco-unrelated LC may develop by entirely distinct mechanisms, and therefore be mediated by a separate group of risk factors [22, 23]. In our study, we deliberately limited the proportion of non-smokers in the „extreme” group of LC cases to the one observed in non-selected LC patients, therefore our approach to the initial sorting of SNPs looks fairly adequate relative to the current knowledge on LC subtypes. However, one cannot exclude the possibility that more profound LC categorization will be required in future molecular epidemiological studies. Within this context, one could make a parallel with the most studied cancer

type, i.e. breast cancer (BC). Recent studies indicate that this disease consists of several molecular variants, and, strikingly, estrogen-dependent BC appears to have distinct risk factors when compared to the hormone-independent disease [30-32].

In conclusion, this study involved 2-stage design for the systematic analysis of coding non-synonymous SNPs in apoptotic genes. Three candidate at-risk genotypes (Leu/Leu-homozygotes for Casp5 Val318Leu polymorphism, His-carriers for Casp8 His302Asp polymorphism, and Arg-carriers for DR4 Lys441Arg polymorphism) were identified while comparing groups with „extreme” degrees of LC susceptibility *versus* tolerance (early-onset light-smoking or non-smoking LC patients *versus* elderly tumor-free heavy smokers). In the validation study, all these candidate genotypes consistently demonstrated OR above 1 in two independent case-control series, however the associations did not achieve the level of statistical significance. Taken together, the obtained data indicate that Casp5, Casp8 and DR4 gene polymorphisms may deserve consideration in large-scale case-control studies of LC risk modifiers.

### Acknowledgements

This work is supported by INTAS (grant 05-1000008-7870), Grant for Helmholtz-Russia Joint Research Groups (grant HRJRG-006/07-04-92282-a), Russian Foundation for Basic Research (grants 07-04-91000, 08-04-90105, 08-04-13631), Russian Academy of Sciences (grant „Molecular and Cell Biology”), and the Moldavian Academy of Sciences 167.MRF (grant 08.820.09.18RF)

### References

1. E.N. Imyanitov, E.Sh. Kuligina, E.V. Belogubova, A.V. Togo, K.P. Hanson, Mechanisms of lung cancer, Drug Discov. Today: Dis. Mech. 2 (2005) 213-223.
2. C. Kiyohara, K. Yoshimasu, K. Takayama, Y. Nakanishi, Lung cancer susceptibility: are we on our way to identifying a high-risk group? Future Oncol. 3 (2007) 617-627.
3. A.G. Schwartz, G.M. Prysak, C.H. Bock, M.L. Cote, The molecular epidemiology of lung cancer, Carcinogenesis 28 (2007) 507-518.
4. M.J. Fisher, A.K. Virmani, L. Wu, R. Aplenc, J.C. Harper, S.M. Powell, T.R. Rebbeck, D. Sidransky, A.F. Gazdar, W.S. El-Deiry, Nucleotide substitution in the ectodomain of trail receptor DR4 is associated with lung cancer and head and neck cancer, Clin. Cancer Res. 7 (2001) 1688-1697.
5. X. Wu, H. Zhao, C.I. Amos, S. Shete, N. Maman, W.K. Hong, F.F. Kadlubar, M.R. Spitz, p53 Genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity, J. Natl. Cancer Inst. 94 (2002) 681-690.
6. L.E. Wang, L. Cheng, M.R. Spitz, Q. Wie, Fas A670G polymorphism, apoptotic capacity in lymphocyte cultures, and risk of lung cancer, Lung Cancer 42 (2003) 1-8.
7. E. Imyanitov, K. Hanson, B. Zhivotovsky, Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition, Cell Death Differ. 12 (2005) 1004-1007.
8. X. Zhang, X. Miao, T. Sun, W. Tan, S. Qu, P. Xiong, Y. Zhou, D. Lin, Functional polymorphisms in cell death pathway genes FAS and FASL contribute to risk of lung cancer, J. Med. Genet. 42 (2005) 479-484.
9. J.Y. Park, J.M. Park, J.S. Jang, J.E. Choi, K.M. Kim, S.I. Cha, C.H. Kim, Y.M. Kang, W.K. Lee, S. Kam, R.W. Park, I.S. Kim, J.T. Lee, T.H. Jung, Caspase 9 promoter polymorphisms and risk of primary lung cancer, Hum. Mol. Genet. 15 (2006) 1963-1971.
10. M. Spinola, P. Meyer, S. Kammerer, F.S. Falvella, M.B. Boettger, C.R. Hoyal, C. Pignatiello, R. Fischer, R.B. Roth, U. Pastorino, K. Haeussinger, M.R. Nelson, R. Dierkesmann, T.A. Dragani, A. Braun, Association of the PDCD5 locus with lung cancer risk and prognosis in smokers, J. Clin. Oncol. 24 (2006) 1672-1678.
11. T. Sun, Y. Gao, W. Tan, S. Ma, Y. Shi, J. Yao, Y. Guo, M. Yang, X. Zhang, Q. Zhang, C. Zeng, D. Lin, A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers, Nat. Genet. 39 (2007) 605-613.
12. J.S. Jang, K.M. Kim, K.H. Kang, J.E. Choi, W.K. Lee, C.H. Kim, Y.M. Kang, S. Kam, I.S. Kim, J.E. Jun, T.H. Jung, J.Y. Park, Polymorphisms in the survivin gene and the risk of lung cancer, Lung Cancer 60 (2008) 31-39.
13. E.V. Belogubova, A.V. Togo, M.B. Karpova, E.Sh. Kuligina, K.G. Buslov, J.M. Ulibina, V.G. Lemehov, S.M. Romanenko, V.A. Shutkin, K.P. Hanson, A. Hirvonen, E.N. Imyanitov, A novel approach for assessment of cancer predisposing roles of GSTM1 and GSTT1 genes: use of putatively cancer resistant elderly tumor-free smokers as the referents, Lung Cancer 43 (2004) 259-266.
14. E.V. Belogubova, E.Sh. Kuligina, A.V. Togo, M.B. Karpova, J.M. Ulibina, V.A. Shutkin, K.P. Hanson, K. Popowski, I. Mosyagin, I. Cascorbi, A. Hirvonen, E.N. Imyanitov, “Comparison of extremes” approach provides evidence against the modifying role of NAT2 polymorphism in lung cancer susceptibility, Cancer Lett. 221 (2005) 177-183.
15. E.V. Belogubova, Yu.M. Ulibina, I.K. Suvorova, E.Sh. Kuligina, M.B. Karpova, V.A. Shutkin, A.V. Koloskov, A.P. Kuchinskiy, A.V. Togo, K.P. Hanson, A. Hirvonen, E.N. Imyanitov, Combined CYP1A1/GSTM1 at-risk genotypes are overrepresented in squamous cell lung carcinoma patients but underrepresented in elderly tumor-free subjects, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 132 (2006) 327-331.

16. E.N. Imyanitov, Use of elderly tumor-free subjects as a "supercontrol" for cancer epidemiological studies: pros and cons, *Mech. Ageing Dev.* (2008) (in press).
17. R. Müllenbach, P.J. Lagoda, C. Welter, An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues, *Trends Genet.* 5 (1989) 391.
18. E.N. Imyanitov, E.N. Suspitsin, K.G. Buslov, E.Sh. Kuligina, E.V. Belogubova, A.V. Togo, K.P. Hanson, Isolation of nucleic acids from paraffin-embedded archival tissues and other difficult sources, in: Kieleczawa J. (Ed), *DNA sequencing II: optimizing preparation and cleanup*, Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA, 2006; pp. 85-97.
19. M. Hiratsuka, Y. Agatsuma, M. Mizugaki, Rapid detection of CYP2C9\*3 alleles by real-time fluorescence PCR based on SYBR Green, *Mol. Genet. Metab.* 68 (1999) 357-362.
20. A. Matakidou, T. Eisen, R.S. Houlston, TP53 polymorphisms and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Mutagenesis* 18 (2003) 377-385.
21. E.N. Imyanitov, C.J. Cornelisse, P. Devilee, Searching for susceptibility alleles: emphasis on bilateral breast cancer, *Int. J. Cancer.* 121 (2007) 921-923.
22. J. Subramanian, R. Govindan, Lung cancer in never smokers: a review, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 561-570.
23. S. Sun, J.H. Schiller, A.F. Gazdar, Lung cancer in never smokers - a different disease, *Nat. Rev. Cancer* 7 (2007) 778-790.
24. R.N. Proctor, Tobacco and the global lung cancer epidemic, *Nat. Rev. Cancer* 1 (2001) 82-86.
25. F. Martinon, J. Tschopp, Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation, *Cell Death Differ.* 14 (2007) 10-22.
26. Y.H. Soung, E.G. Jeong, C.H. Ahn, S.S. Kim, S.Y. Song, N.J. Yoo, S.H. Lee, Mutational analysis of caspase 1, 4, and 5 genes in common human cancers, *Hum. Pathol.* 29 (2008) 895-900.
27. A. Cox, A.M. Dunning, M. Garcia-Closas, S. Balasubramanian, M.W. Reed, K.A. Pooley, S. Scollen, C. Baynes, B.A. Ponder, S. Chanock, J. Lissowska, L. Brinton, B. Peplonska, M.C. Southey, J.L. Hopper, M.R. McCredie, G.G. Giles, O. Fletcher, N. Johnson, I. dos Santos Silva, L. Gibson, S.E. Bojesen, B.G. Nordestgaard, C.K. Axelsson, D. Torres, U. Hamann, C. Justenhoven, H. Brauch, J. Chang-Claude, S. Kropp, A. Risch, S. Wang-Gohrke, P. Schürmann, N. N. Bogdanova, T. Dörk, R. Fagerholm, K. Aaltonen, C. Blomqvist, H. Nevanlinna, S. Seal, A. Renwick, M.R. Stratton, N. Rahman, S. Sangrajrang, D. Hughes, F. Odefrey, P. Brennan, A.B. Spurdle, G. Chenevix-Trench, Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, J. Beesley, A. Mannermaa, J. Hartikainen, V. Kataja, V.M. Kosma, F.J. Couch, J.E. Olson, E.L. Goode, A. Broeks, M.K. Schmidt, F.B. Hogervorst, L.J. Van't Veer, D. Kang, K.Y. Yoo, D.Y. Noh, S.H. Ahn, S. Wedrén, P. Hall, Y.L. Low, J. Liu, R.L. Milne, G. Ribas, A. González-Neira, J. Benítez, A.J. Sigurdson, D.L. Stredrick, B.H. Alexander, J.P. Struwing, P.D. Pharoah, D.F. Easton, Breast Cancer Association Consortium, A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk, *Nat. Genet.* 39 (2007) 352-358.
28. B. Frank, K. Hemminki, K.S. Shanmugam, A. Meindl, R. Klaes, R.K. Schmutzler, B. Wappenschmidt, M. Untch, P. Bugert, C.R. Bartram, B. Burwinkel, Association of death receptor 4 haplotype 626C-683C with an increased breast cancer risk, *Carcinogenesis* 26 (2005) 1975-1977.
29. R.J. Hung, J.D. McKay, V. Gaborieau, P. Boffetta, M. Hashibe, D. Zaridze, A. Mukeria, N. Szeszenia-Dabrowska, J. Lissowska, P. Rudnai, E. Fabianova, D. Mates, V. Bencko, L. Foretova, V. Janout, C. Chen, G. Goodman, J.K. Field, T. Liloglou, G. Xinarianos, A. Cassidy, J. McLaughlin, G. Liu, S. Narod, H.E. Krokan, F. Skorpen, M.B. Elvestad, K. Hveem, L. Vatten, J. Linseisen, F. Clavel-Chapelon, P. Vineis, H.B. Bueno-de-Mesquita, E. Lund, C. Martinez, S. Bingham, T. Rasmuson, P. Hainaut, E. Riboli, W. Ahrens, S. Benhamou, P. Lagiou, D. Trichopoulos, I. Holcátová, F. Merletti, K. Kjaerheim, A. Agudo, G. Macfarlane, R. Talamini, L. Simonato, R. Lowry, D.I. Conway, A. Znaor, C. Healy, D. Zelenika, A. Boland, M. Delapine, M. Foglio, D. Lechner, F. Matsuda, H. Blanche, I. Gut, S. Heath, M. Lathrop, Brennan P, A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25, *Nature* 452 (2008) 633-637.
30. S.N. Stacey, A. Manolescu, P. Sulem, S. Thorlacius, S.A. Gudjonsson, G.F. Jonsson, M. Jakobsdottir, J.T. Bergthorsson, J. Gudmundsson, K.K. Aben, L.J. Strobbe, D.W. Swinkels, K.C. van Engelenburg, B.E. Henderson, L.N. Kolonel, L. Le Marchand, E. Millastre, R. Andres, B. Saez, J. Lambea, J. Godino, E. Polo, A. Tres, S. Picelli, J. Rantala, S. Margolin, T. Jonsson, H. Sigurdsson, T. Jonsdottir, J. Hrafnkelsson, J. Johannsson, T. Sveinsson, G. Myrdal, H.N. Grimsson, S.G. Sveinsdottir, K. Alexiusdottir, J. Saemundsdottir, A. Sigurdsson, J. Kostic, L. Gudmundsson, K. Kristjansson, G. Masson, J.D. Fackenthal, C. Adebamowo, T. Oguniran, O.I. Olopade, C.A. Haiman, A. Lindblom, J.I. Mayordomo, L.A. Kiemeny, J.R. Gulcher, T. Rafnar, U. Thorsteinsdottir, O.T. Johannsson, A. Kong, K. Stefansson, Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer, *Nat. Genet.* 40 (2008) 703-706.
31. M. Garcia-Closas, P. Hall, H. Nevanlinna, K. Pooley, J. Morrison, D.A. Richesson, S.E. Bojesen, B.G. Nordestgaard, C.K. Axelsson, J.I. Arias, R.L. Milne, G. Ribas, A. González-Neira, J. Benítez, P. Zamora, H. Brauch, C. Justenhoven, U. Hamann, Y.D. Ko, T. Bruening, S. Haas, T. Dörk, P. Schürmann, P. Hillemanns, N. Bogdanova, M. Bremer, J.H. Karstens, R. Fagerholm, K. Aaltonen, K. Aittomäki, K. von Smitten, C. Blomqvist, A. Mannermaa, M. Uusitupa, M. Eskelinen, M. Tengström, V.M. Kosma, V. Kataja, G. Chenevix-Trench, A.B. Spurdle, J. Beesley, X. Chen, Australian Ovarian Cancer Management Group, Kathleen Cuninghnam Foundation Consortium For Research Into Familial Breast Cancer, P. Devilee, C.J. van Asperen, C.E. Jacobi, R.A. Tollenaar, P.E. Huijts, J.G. Klijn, J. Chang-Claude, S. Kropp, T. Slinger, D. Flesch-Janys, E. Mutschelknauss, R. Salazar, S. Wang-Gohrke, F. Couch, E.L. Goode, J.E. Olson, C. Vachon, Z.S. Fredericksen, G.G. Giles, L. Baglietto, G. Severi, J.L. Hopper, D.R. English, M.C. Southey, C.A. Haiman, B.E. Henderson, L.N. Kolonel, L. Le Marchand, D.O. Stram, D.J. Hunter, S.E. Hankinson, D.G. Cox, R.

Tamimi, P. Kraft, M.E. Sherman, S.J. Chanock, J. Lissowska, L.A. Brinton, B. Peplonska, J.G. Klijn, M.J. Hoening, H. Meijers-Heijboer, J.M. Collee, A. van den Ouweland, A.G. Uitterlinden, J. Liu, L.Y. Lin, L. Yuqing, K. Humphreys, K. Czene, A. Cox, S.P. Balasubramanian, S.S. Cross, M.W. Reed, F. Blows, K. Driver, A. Dunning, J. Tyrer, B.A. Ponder, S. Sangrajrang, P. Brennan, J. McKay, F. Odefrey, V. Gabrielou, A. Sigurdson, M. Doody, J.P. Struwing, B. Alexander, D.F. Easton, P.D. Pharoah, Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics, *PLoS Genet.* 4 (2008) e1000054.

32. R.C. Millikan, B. Newman, C.K. Tse, P.G. Moorman, K. Conway, L.V. Smith, M.H. Labbok, J. Geradts, J.T. Bensen, S. Jackson, S. Nyante, C. Livasy, L. Carey, H.S. Earp, C.M. Perou, Epidemiology of basal-like breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.* 109 (2008) 123-139.

Table 1

<i>SNPs and primers for allele-specific PCR</i>			
Gene	SNP	Primers	Annealing temperature
Bcl2	Thr43Ala (rs1800477)	allele 1	CCCGGTGCGGGGGC
		allele 2	CCCGGTGCGGGGGT
		common	GCGCACGCTGGGAGAA
Bid	Gly10Ser (rs8190315)	allele 1	TGCACTCATCCCTGAGGCT
		allele 2	TGCACTCATCCCTGAGGCC
		common	GCTCTCTGGGACCTGTGAG
Bik	Pro148Leu (rs11574527)	allele 1	CCCGCTGAGCAGCGGCA
		allele 2	CCCGCTGAGCAGCGGCG
		common	GTCACCCGTCTGGCCCC
Bcl-x	Gly160Val (rs7362890)	allele 1	AGTGAGCCCAGCAGAACCA
		allele 2	AGTGAGCCCAGCAGAACCC
		common	AACAATGCAGCAGCCGAGAG
Casp2	Leu141Val (rs4647297)	allele 1	AGACAATAAAGATGGTCCTG
		allele 2	AGACAATAAAGATGGTCCTC
		common	AATTTCCCAACTCTCTTCCT
	Leu13Phe (rs3181320)	allele 1	CAGAGTGGATTGGATAACTTC
		allele 2	CAGAGTGGATTGGATAACTTG
		common	TGATCCGTATTAGGTACTAGG
	Ala90Thr (rs507879)	allele 1	CCTTGCTTTCAATTTTGGT
		allele 2	CCTTGCTTTCAATTTTGGC
		common	CAGTTAAGATGTTGGAATAC
Casp5	His152Arg (rs3181179)	allele 1	CAGTCTCAGGAATTCTTCAC
		allele 2	CAGTCTCAGGAATTCTTCAT
		common	GTCACAGAGGCAGAAACCA
	Leu201Val (rs3181326)	allele 1	GGGCTCACTATGACATCG
		allele 2	GGGCTCACTATGACATCC
		common	TATTAGAAGAATCTGTGTTGC
	Val318Leu (rs523104)	allele 1	GATGACTGTGAAGAGATGAG
		allele 2	GATGACTGTGAAGAGATGAC
		common	AACAAACCTACACGTTCTGC
Casp6	Glu34Ala (rs11574696)	allele 1	GGTCCATTTTGTACTTTTCTG
		allele 2	GGTCCATTTTGTACTTTTCTT
		common	GTTGACCTAGAACTTGGAG
	Lys35Glu (rs11574697)	allele 1	GAAATGTTTGTATCCGGCAG
		allele 2	GAAATGTTTGTATCCGGCAA
		common	CGGGTAAGATTGTCTCTAT
Casp7	Glu255Asp (rs2227310)	allele 1	GGAGGAGCACGGAAAAGAC
		allele 2	GGAGGAGCACGGAAAAGAG
		common	GAGCATGGAGACCACACAG
Casp8	His302Asp (rs1045485)	allele 1	TTTGAGATCAAGCCCCACG
		allele 2	TTTGAGATCAAGCCCCACC
		common	CAGCAGATGAAGCAGTCCA

Casp9	Val28Ala (rs1052571)	allele 1	CTCGCGGCTCAGCAGGA	65°C
		allele 2	CTCGCGGCTCAGCAGGG	
		common	GCCATGGACGAAGCGGAT	
Casp9	His173Arg (rs2308950)	allele 1	AACAATGTGAACTTCTGCCG	63°C
		allele 2	AACAATGTGAACTTCTGCCA	
		common	CACAGATAGTGAGTGTACCT	
Casp10	Arg221Gln (rs1052576)	allele 1	AGCACCGTGGTCCTGCC	65°C
		allele 2	AGCACCGTGGTCCTGCT	
		common	CCAGTCTGCATCTAGACCT	
Casp10	Ile479Leu (rs13006529)	allele 1	GCCCCTGGATGCACTTTTCAT	63°C
		allele 2	GCCCCTGGATGCACTTTCAA	
		common	ACCACCGATTCTGTGCTG	
DR4	Ile33Thr (rs20577)	allele 1	GAGGCAGCCGCGGCCAC	63°C
		allele 2	GAGGCAGCCGCGGCCAT	
		common	GTGCTGTCCCATGGAGGTA	
DR4	Arg141His (rs6557634)	allele 1	AGGATCTCATAGATCAGAACG	60°C
		allele 2	AGGATCTCATAGATCAGAACA	
		common	TACATGGGAGGCAAGCAAAC	
DR4	Thr209Arg (rs4871857)	allele 1	TGGCTGTTGTCTCACCCCTC	55°C
		allele 2	TGGCTGTTGTCTCACCCCTG	
		common	AGAAGTCCCTGCACCACGA	
DR4	Ala228Glu (rs20576)	allele 1	CGCCCTGGAGTGACATCGA	55°C
		allele 2	CGCCCTGGAGTGACATCGC	
		common	CTGCTGGTCCCTGTCTCCT	
DR4	Lys441Arg (rs2230229)	allele 1	AGGTCCTGAATCTTCTCTT	65°C
		allele 2	AGGTCCTGAATCTTCTCTC	
		common	AATGCTGATGAAATGGGTC	
Fas	Thr16Ala (rs3218619)	allele 1	ACAGGTTCTTACGTCTGTTG	63°C
		allele 2	ACAGGTTCTTACGTCTGTTA	
		common	CAAGTTCTGAGTCTCAACTG	
Fas	Ile122Thr (rs3218614)	allele 1	GAAATAAACTGCACCCGGAC	65°C
		allele 2	GAAATAAACTGCACCCGGAT	
		common	TACTTGGTGCAAGGGTCACA	
FAIM	Thr117Ala (rs641320)	allele 1	GCACCATACGTCCATAGC	65°C
		allele 2	GCACCATACGTCCATAGT	
		common	CTGGTATATCAATCCTTTCCT	
FAIM	Ser127Leu (rs13043)	allele 1	ACTTACCGCTGTCTCCA	67°C
		allele 2	ACTTACCGCTGTCTCCG	
		common	CTTTAAATCACAGAATTATAAC	
Survivin	Lys129Glu (rs2071214)	allele 1	GAATTTGAGGAACTGCGA	63°C
		allele 2	GAATTTGAGGAACTGCGG	
		common	TGGCACCAGGGAATAAAC	
TNFR1	Leu75Pro (rs4149637)	allele 1	AGTCCGTATCCTGCCCCG	65°C
		allele 2	AGTCCGTATCCTGCCCCA	
		common	GCTCCTTCCTTGTGTCTCA	
TNFR1	Gln121Arg (rs4149584)	allele 1	CTTCTTGACAGTGGACCG	63°C
		allele 2	CTTCTTGACAGTGGACCA	
		common	AGGAGAGCTGCGCTCACA	
TRAIL	Glu47Asp (rs16845759)	allele 1	GCTGAAGCAGATGCAGGAC	60°C
		allele 2	GCTGAAGCAGATGCAGGAA	
		common	TGACGGAGTTGCCACTTGA	
XIAP	Pro423Gln (rs5956583)	allele 1	AGTCTGACTTGACTCATCTT	60°C
		allele 2	AGTCTGACTTGACTCATCTG	
		common	GCTATACGAATGGGGTTCA	

Table 2

**„Comparison of extremes”: distribution of apoptotic SNPs  
in subjects with highly demonstrative characteristics of LC predisposition versus tolerance**

SNP		LC (%)	Control (%)	OR (95% CI)	HWE, p value	Heterogeneity test, p value	Trend test, p value
Bid Gly10Ser (G/A)	AA	108 (97.3)	109 (99.1)	1	0.99	0.32	0.32
	AG	3 (2.7)	1 (0.9)	3.03 (0.31-29.6)			
	GG	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
Casp2 Leu 141Val (C/G)	GG	102 (91.9)	101(91.8)	1	0.90	0.98	0.98
	CG	9 (8.1)	9 (8.2)	0.99 (0.38-2.60)			
	CC	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
Casp5 Ala90Thr (G/A)	AA	29 (26.1)	34 (30.9)	1	0.11	0.07	0.58
	AG	61 (55.0)	44 (40.0)	1.63 (0.87-3.05)			
	GG	21 (18.9)	32 (29.1)	0.77 (0.37-1.61)			
Casp5 Val318Leu (G/C)	GG	48 (43.2)	52 (47.3)	1	0.86	0.09	0.14
	CG	43 (38.7)	49 (44.5)	0.95 (0.54-1.68)			
	CC	20 (18.0)	9 (8.2)	2.41 (1.00-5.80)			
Casp7 Glu255Asp (C/G)	CC	57 (51.4)	57 (51.8)	1	0.99	0.32	0.62
	CG	50 (45.0)	44 (40.0)	1.14 (0.65-1.96)			
	GG	4 (3.6)	9 (8.2)	0.44 (0.12-1.52)			
Casp8 His302Asp (C/G)	GG	77 (69.4)	92 (83.6)	1	0.65	0.03	0.01
	CG	33 (29.7)	18 (16.4)	2.19 (1.44-4.19)			
	CC	1 (0.9)	0 (0.0)	-			
Casp9 Val28Ala (T/C)	TT	40 (36.0)	38 (34.5)	1	0.96	0.51	0.44
	TC	57 (51.4)	52 (47.3)	1.04 (0.58-1.86)			
	CC	14 (12.6)	20 (18.2)	0.67 (0.30-1.50)			
Casp9 His173Arg (A/G)	GG	108 (97.3)	102 (92.7)	1	0.92	0.12	0.12
	AG	3 (2.7)	8 (7.3)	0.35 (0.09-1.37)			
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
Casp9 Arg221Gln (G/A)	GG	39 (35.1)	37 (33.6)	1	0.99	0.75	0.57
	AG	56 (50.5)	53 (48.2)	1.00 (0.56-1.80)			
	AA	16 (14.4)	20 (18.2)	0.76 (0.34-1.68)			
Casp10 Ile479Leu (A/T)	TT	33 (29.7)	43 (39.1)	1	0.13	0.33	0.28
	AT	52 (46.8)	43 (39.1)	1.58 (0.85-2.89)			
	AA	26 (23.4)	24 (21.8)	1.41 (0.69-2.89)			
DR4 Arg141His (G/A)	GG	27 (24.3)	32 (29.1)	1	0.94	0.37	0.99
	AG	64 (57.7)	53 (48.2)	1.43 (0.76-2.68)			
	AA	20 (18.0)	25 (22.7)	0.95 (0.43-2.07)			
DR4 Thr209Arg (C/G)	GG	22 (19.8)	32 (29.1)	1	0.52	0.21	0.39
	CG	61 (55.0)	49 (44.5)	1.81 (0.94-3.51)			
	CC	28 (25.2)	29 (26.4)	1.40 (0.66-2.98)			



DR4 Ala228Glu (C/A)	AA	81 (73.0)	87 (79.1)	1	0.86	0.56	0.29
	AC	27 (24.3)	21 (19.1)	1.38 (0.72-2.63)			
	CC	3 (2.7)	2 (1.8)	1.61 (0.26-9.89)			
DR4 Lys441Arg (A/G)	AA	70 (63.1)	84 (76.4)	1	0.66	0.08	0.06
	AG	38 (34.2)	23 (20.9)	1.98 (1.08-3.64)			
	GG	3 (2.7)	3 (2.7)	1.20 (0.23-6.13)			
Faim Thr117Ala (A/G)	GG	101 (91.0)	106 (96.4)	1	0.98	0.10	0.10
	AG	10 (9.0)	4 (3.6)	2.62 (0.80-8.63)			
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
Faim Ser127Leu (C/T)	AA	109 (98.2)	108 (98.2)	1	0.99	0.99	0.99
	AG	2 (1.8)	2 (1.8)	0.99 (0.14-7.16)			
	GG	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
Surv Lys129Glu (A/G)	AA	101 (91.0)	100 (90.9)	1	0.89	0.98	0.98
	AG	10 (9.0)	10 (9.1)	0.99 (0.40-2.48)			
	GG	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
TNFR1 Gln121Arg (A/G)	GG	108 (97.3)	103 (93.6)	1	0.94	0.19	0.19
	AG	3 (2.7)	7 (6.4)	0.41 (0.10-1.62)			
	AA	0 (0.0)	0 (0.0)	-			
XIAP Pro423Gln (C/A) (females)	AA	6 (40.0)	55 (38.7)	1	0.18	0.79	0.68
	AC	7 (46.7)	58 (40.8)	1.11 (0.35-3.50)			
	CC	2 (13.3)	29 (20.4)	0.63 (0.12-3.33)			
XIAP Pro423Gln (C/A) (males)	A	53 (55.2)	70 (63.6)	1	-	0.22	0.22
	C	43 (44.8)	40 (36.4)	1.42 (0.81-2.48)			
Total		111 (100)	110 (100)				

XIAP is located on X chromosome; therefore males have only one allele of this gene. For the analysis of XIAP Pro423Gln genotypes in females, additional 142 elderly non-affected females were examined as controls. Three genotypes demonstrated potential association with LC risk, i.e. Leu/Leu-homozygotes for Casp5 Val318Leu (OR = 2.47 (95% CI: 1.07 – 5.69),  $p = 0.03$ ), His-carriers for Casp8 His302Asp (OR = 2.26 (95% CI: 1.18 - 4.31),  $p = 0.02$ ), and Arg-carriers for DR4 Lys441Arg (OR = 1.89 (95% CI: 1.05 – 3.40),  $p = 0.03$ ).

Table 3

*Validation study for the candidate SNPs*

SNP	Russia		Moldova		
	LC (%)	Control (%)	LC (%)	Control (%)	
Casp5 Val318Leu (G/C)	GG	137 (39.0)	221 (41.1)	103 (34.8)	107 (36.3)
	CG	158 (45.0)	248 (46.1)	134 (45.3)	133 (45.1)
	CC	56 (18.0)	69 (12.8)	59 (19.9)	55 (18.6)
Casp8 His302Asp (C/G)	GG	263 (74.9)	420 (78.1)	226 (76.4)	232 (78.6)
	CG	83 (23.6)	112 (20.8)	67 (22.6)	58 (19.7)
	CC	5 (1.4)	6 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.7)
DR4 Lys441Arg (A/G)	AA	250 (71.2)	399 (74.2)	210 (70.9)	222 (75.3)
	AG	89 (25.4)	126 (23.4)	83 (28.0)	70 (23.7)
	GG	12 (3.4)	13 (2.4)	3 (1.0)	3 (1.0)
Total	351 (100)	538 (100)	296 (100)	295 (100)	

**Odds ratios and confidence intervals for candidate at-risk genotypes**

SNP	OR (95% CI) and p values		Mantel-Haenszel OR (95% CI) and p values
	Russia	Moldova	
Casp5 Val318Leu , Leu/Leu-genotype	1.31 (0.87 - 1.98), $p = 0.20$	1.11 (0.71 - 1.76), $p = 0.64$	1.22 (0.90 - 1.65), $p = 0.21$
Casp8 His302Asp, His-carriers	1.19 (0.87 - 1.63), $p = 0.28$	1.14 (0.78 - 1.68), $p = 0.51$	1.17 (0.92 - 1.50), $p = 0.21$
DR4 Lys441Arg, Arg-carriers	1.16 (0.86 - 1.57), $p = 0.34$	1.24 (0.87 - 1.80), $p = 0.24$	1.19 (0.95 - 1.51), $p = 0.14$

**Rezumat**

Apoptoza joacă un rol important în eliminarea celulelor ADN-deteriorate, protejând astfel gazda de la dezvoltarea cancerului. Unele date indică faptul că variațiile normale în secvența de gene apoptotic poate duce la capacitatea de apoptotic suboptimal și, prin urmare, la creșterea riscului de cancer. Am testat 19 secvențe de codificare SNP apoptotic, în 2 etape studiu epidemiologic molecular. Pentru sortarea preliminară a candidaților SNP, am utilizat o „comparație a extremelor”.

**Summary**

Apoptosis plays a role in the elimination of DNA-damaged cells thus protecting the host from cancer development. Some data indicate that normal variations within the sequence of apoptotic genes may lead to suboptimal apoptotic capacity and therefore increased cancer risk. We tested 19 coding apoptotic gene SNPs in 2-stage molecular epidemiological study. For the preliminary sorting of SNP candidates, we employed a „comparison of extremes” approach, where 111 patients with highly pronounced LC susceptibility (non-smokers or young-onset light smokers) were analyzed against 110 subjects with the evidence for LC tolerance (elderly tumor-free heavy smokers). Three genotypes demonstrated possible association with LC risk (Leu/Leu-homozygotes for Casp5 Val318Leu versus other genotypes: OR = 2.47 (95% CI: 1.07 – 5.69),  $p = 0.03$ ; His-carriers for Casp8 His302Asp: OR = 2.26 (95% CI: 1.18 - 4.31),  $p = 0.02$ ; Arg-carriers for DR4 Lys441Arg: OR = 1.89 (95% CI: 1.05 – 3.40),  $p = 0.03$ ), and therefore were selected for the validation. The extended study included 2 case-control series, namely subjects from Russia (351 LC cases and 538 controls) and Moldova (296 LC cases and 295 controls). Interestingly, all three candidate genotypes consistently demonstrated OR above 1 both in Russian and in Moldovan groups. Although the combined Mantel-Haenszel analysis yet failed to reach statistical significance (OR = 1.22 (95% CI: 0.90 - 1.65),  $p = 0.21$ ; OR = 1.17 (95% CI: 0.92 - 1.50),  $p = 0.21$ ; OR = 1.19 (95% CI: 0.95 - 1.51),  $p = 0.14$ , respectively), the obtained data indicate that Casp5, Casp8 and DR4 gene polymorphisms may deserve consideration in large-scale case-control studies of LC risk modifiers.

## PARTICULARITĂȚI CLINICO-MORFOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHEMICE ALE SARCOMULUI KAPOSI

**Diana Harștea**, doctorandă, **Iraida Iacovlev**, dr. hab. în medicină, prof. univ.,  
**Anatolie Cernii**, dr. hab. în medicină, prof. univ.  
Institutul Oncologic

Sarcomul Kaposi este o tumoare de origine vasculară cu localizare muco-cutanată, cu manifestări clinico-morfologice foarte variabile, care deseori ridică probleme de diagnostic [1]. Această afecțiune tumorală se dezvoltă mai frecvent la persoanele în vârstă cu deficiență imună, deseori la pacienții cu SIDA, transplant de organ, infecție cu herpesvirusul uman tipul 8 (HHV 8) și alte infecții virale [2]. Tot mai mult se presupune că sarcomul Kaposi este un neoplasm al endoteliului limfovacular infectat cu HHV 8 care reprogramează genele responsabile de reglarea dezvoltării vaselor limfatice [3]. Imunohistochemic, în celulele fusiforme neoplazice, pozitive la markerul limfovacular D2-40, din sarcomul Kaposi se detectează antigenul nuclear latent (LNA-1), asociat la HHV 8 [4].

Conform manifestărilor clinice, sunt descrise [2] patru tipuri principale de sarcom Kaposi: 1) tipul clasic, deosebit de răspândit în Europa, la persoanele în vârstă, care se caracterizează prin leziuni cutanate ale extremităților cu evoluție lentă; 2) tipul african endemic, care afectează copiii și persoanele tinere, în care leziunile cutanate pot fi asociate cu limfadenopatii generalizate și progresare rapidă a bolii; 3) tipul imunopresiv, cel iatrogenic, apărut la pacienții cu transplant de organ, manifestat prin leziuni cutanate localizate sau diseminate și printr-o evoluție lentă sau progresivă în circa 30% cazuri; 4) tipul epidemic, instalat la bolnavii de SIDA, caracterizat prin leziuni muco-cutanate și viscerale, deseori, cu o evoluție fulminantă.

Manifestările clinice și aspectele macroscopice ale leziunilor cutanate reflectă, în majoritatea cazurilor, faza evolutivă a procesului patologic [1] (maculă, papulă, nodul), însă în unele cazuri sarcomul Kaposi poate avea un aspect limfangioectatic, de leziune buloasă, aspect teleangiectatic, hiperkeratozic (verucos), de formațiune cheloidală sau formațiune asemănătoare cu granulomul piogen, uneori ulcerată. Manifestările cutanate neobișnuite și cele maculare incipiente ale sarcomului Kaposi necesită examinări minuțioase pentru a nu fi confundate cu alte patologii cutanate [5].

În prezent, nu există clasificări histologice acceptate ale sarcomului Kaposi, fiind descrise numai unele corelații clinico-morfologice, particularități histopatologice ale leziunilor cutanate cu diferit aspect microscopic [6]. În fond, în diferite manifestări cutanate ale sarcomului Kaposi, tabloul histologic este aproape identic, fiind caracterizat printr-o neovascularizare haotică, asociată cu proliferarea celulelor fusiforme. Totuși, gradul de proliferare celulară și vasculară este puțin pronunțat în leziunile incipiente, ceea ce creează dificultăți în diagnosticul histopatologic. În atare cazuri, sunt deosebit de utile investigațiile imunohistochemice cu anticorpi care identifică endoteliul vascular [7].

**Scopul lucrării** a fost estimarea incidenței sarcomului Kaposi printre tumorile mezenchimale cutanate, stabilirea formei clinice predominante, evaluarea particularităților histologice ale acestuia la diferite etape evolutive, imunofenotipizarea celulelor din sarcom la etapa evolutivă incipientă și la etapa avansată.

**Material și metode.** Particularitățile clinico-morfologice ale sarcomului Kaposi cu localizare cutanată au fost cercetate la 37 de pacienți care s-au adresat la Institutul Oncologic din Moldova în anii 2004-2008. La 9 pacienți, sarcomul Kaposi a fost investigat imunohistochimic prin aplicarea anticorpilor monoclonali la vimentină (clona V9, Dako), CD34 (clona QBEnd 10, Dako) și D2-40 (clona D2-40, Dako).

**Rezultate.** În perioada 2004-2008 au fost diagnosticate clinic și histopatologic tumori mezenchimale cutanate la 1121 de pacienți, 85 de tumori fiind maligne. Sarcomul Kaposi a fost constatat la 37 de pacienți. Astfel, incidența sarcomului Kaposi printre tumorile mezenchimale cutanate a constituit 3,3% (37/1121) cazuri, iar printre tumorile mezenchimale maligne – 43,5% (37/85) cazuri. Vârsta pacienților cu sarcomul Kaposi a fost între 31 și 81 de ani, majoritatea fiind bărbați după 55 de ani. Rata bărbaților a constituit 64,9% (24/37). Macroscopic, procesul tumoral s-a manifestat în majoritatea cazurilor ca macule și papule cutanate, localizate pe membrele inferioare în 48,7% cazuri, membrele superioare în 10,8% cazuri, piele din regiunea capului și gâtului (2,7% cazuri), ambele extremități superioare sau inferioare și alte arii cutanate în 37,8% cazuri. Printre pacienții cu sarcom Kaposi numai doi au avut tipul epidemic de tumoare, fiind bolnavi de SIDA, și unul a fost cu tipul imunosupresiv de sarcom. Acesta a fost un bolnav oncologic, care a urmat un tratament cu citostatice de lungă durată. Astfel, la majoritatea pacienților, la 34 din 37, au fost puse în evidență manifestările clinice, caracteristice tipului clasic de sarcom Kaposi.

Cum am constatat histopatologic, în forma maculară a sarcomului Kaposi, care se referă la faza evolutivă precoce, se observă afectarea porțiunii subepidermale a dermului reticular, epidermul rămânând intact. În porțiunea afectată a dermului se producea neovascularizarea caracterizată prin apariția vaselor cu pereți fini, constituiți din endoteliocite voluminoase, foarte alungite, care conțin nucleee hiperchromice. Aceste vase cu pereți fini au avut în majoritatea cazurilor un traiect paralel epidermului sau în jurul anexelor cutanate (foliculilor piloși, glandelor sudoripare). La periferia formațiunilor tumorale puteau fi prezente vase cavenoase (sinusoidal dilatate) și pseudoglomeruli – formațiuni conjunctive cu aglomerări de capilare, uneori proeminente în lumenul vaselor dilatate. În spațiile intervasculare erau prezente limfocitele, plasmocitele, eritrocitele, granulele de hemosiderină.

În formele timpurii ale sarcomului Kaposi, în plus la proliferările vasculare, au fost decelate mici aglomerări de celule fusiforme, care pot fi considerate ca structuri caracteristice pentru acest sarcom. Aglomerările respective erau uneori foarte minuscule, depistate cu greu la examinarea microscopică a tumorii. În aglomerări, printre celulele fusiforme se formau uneori fisuri înguste, în care erau prezente eritrocitele.

Astfel, în formele incipiente de sarcom Kaposi în permanență au fost prezente îngrămădiri de capilare ramificate cu endoteliocite lungi, înconjurate de infiltrat limfo-plasmocitar, și aglomerate mici de celule fusiforme. În cazurile când au existat dubii cu privire la prezența celor din urmă structuri, diagnosticul de sarcom Kaposi a fost incert și s-a recurs la investigațiile imunohistochemice ale cazurilor corespunzătoare. În formele papulare și nodulare de sarcom Kaposi, histopatologic au fost evidențiate aglomerări mai mari, ca în formele maculare, de celule fusiforme, fine și lungi, care erau aranjate în structuri fasciculare, situate în jurul vaselor și anexelor cutanate. Fasciculele de celule fusiforme se intersectau haotic, conțineau spații fisurale cu eritrocite. Uneori, celulele fusiforme erau voluminoase, conțineau nucleee atipice și mitoze ocazionale. Celulele fusiforme însoțeau proliferatele vasculare, constituite din capilare de calibr mic. Printre fasciculele celulare și proliferatele vasculare se situau infiltrate limfo-plasmocitare și depuneri de hemosiderină.

Forma nodulară ulcerată de sarcom Kaposi s-a întâlnit la un bărbat tânăr bolnav de SIDA. Multiple ma-

cule și noduli se situau în pielea corpului. Histopatologic a fost constatată o proliferare abundentă de celule fusiforme cu formarea de fascicule voluminoase. Printre celulele fusiforme cu nuclee atipice se întâlneau eritrocite și depuneri de hemosiderină. Fasciculele celulare infiltrau toată grosimea dermului și erau însoțite de infiltrație inflamatorie cu limfocite, histiocite și plasmocite. Epidermul conținea arii ulcerate, acoperite cu mase necrotice.

În reacțiile imunohistochimice realizate pentru imunofenotipizarea sarcomului Kaposi au fost utilizați anticorpii care evidențiază proteinele citoplasmice ale celulelor de origine mezenchimală, inclusiv ale endoteliocitelor vasculare; am aplicat anticorpii care decorează vimentina celulelor mezenchimale, la care se referă și celulele endoteliale, anticorpii pentru CD34 – markerul celulelor endoteliale din vasele sanguine și cele limfatice, anticorpii D2-40, care sunt specifici numai pentru endoteliul vaselor limfatice.

Pozitive la vimentină au fost endoteliocitele vaselor tumorale și majoritatea celulelor fusiforme, aranjate în fascicule. De asemenea, au fost pozitive endoteliocitele vaselor peritumorale (capilarelor, arteriolelor, venulelor) și fibroblastele situate printre fibrele colagene. În unele vase tumorale cu pereții foarte subțiri și în unele fascicule de celule fusiforme, vimentina a fost slab pozitivă sau absentă. Pozitive la CD34 au fost endoteliocitele vaselor peritumorale, ale vaselor din papilele conjunctive subepidermale și ale vaselor sinusoidal dilatate de la marginea tumorii. În interiorul formațiunii tumorale, pozitive la CD34 au fost endoteliocitele unor capilare și unele fascicule de celule fusiforme. Numărul de capilare neoplazice CD34 – pozitive și de fascicule celulare CD34 – pozitive a fost mai mare în tumorile din faza incipientă, decât în tumorile avansate. În interiorul acestora din urmă, structurile CD34 – pozitive se reduceau numeric și uneori lipseau completamente. Pozitive la D2-40 au fost endoteliocitele din majoritatea vaselor intratumorale și fasciculele de celule fusiforme din interiorul nodulului tumoral. Negative la D2-40 au fost endoteliocitele numeroaselor vase de la periferia tumorilor, inclusiv cele sinusoidal dilatate, o mare parte de fascicule celulare periferice, de asemenea majoritatea vaselor din țesutul peritumoral. În papilele conjunctive subepidermale, capilarele D2-40 – pozitive se întâlneau excepțional de rar. Odată cu creșterea severității procesului tumoral, se producea acumularea progresivă a celulelor D2-40 – pozitive atât în interiorul tumorii, cât și la periferia acesteia, de asemenea se observă prezența fasciculelor celulare D2-40 – pozitive, în care apar numeroase orificii mici – lumene vasculare cu diametrul de 3-10 mcm.

Din datele imunohistochimice obținute reiese că dermul cutanat este bogat în vase sanguine CD34 – pozitive și conține rar vase limfatice D2-40 – pozitive. În cadrul dezvoltării sarcomului Kaposi se produce reducerea numerică a vaselor sanguine și acumularea vaselor limfatice. Altfel spus, în sarcomul Kaposi se produce reprogramarea angiogenezei în direcția limfangiogenezei abundente. Fasciculele de celule fusiforme reprezintă proliferate de celule endoteliale CD34 – pozitive și D2-40 – pozitive. Odată cu creșterea tumorii, proliferatele de endoteliu limfovacular D2-40 – pozitiv se acumulează progresiv. Unele proliferate vasculare sunt negative la vimentină, CD34 și D2-40. Acestea, probabil, sunt constituite din miocite, ceea ce poate fi confirmat în viitor prin reacția imunohistochimică la actina mușchilor netezi. Din datele obținute reiese, de asemenea, că investigațiile imunohistochimice, care confirmă reprogramarea angiogenezei cu formarea în abundență a proliferatelor de endoteliocite și a capilarelor limfatice neoplazice, sunt utile în diagnosticul sarcomului Kaposi incipient și în diferențierea acestuia de alte tumori mezenchimale cutanate.

### **Concluzii:**

1. În Republica Moldova, sarcomul Kaposi se prezintă ca una din 30 de tumori mezenchimale cutanate și aproape fiecare a doua tumoră mezenchimală malignă a pielii. Tipul clinic de sarcom Kaposi care predomină este cel clasic, alte tipuri fiind întâlnite excepțional de rar.

2. Histopatologic, sarcomul Kaposi este un neoplasm vascular multicentric, care conține proliferate de celule fusiforme, aglomerări de capilare, infiltrate limfo-plasmocitare.

3. Imunohistochimic, sarcomul Kaposi se caracterizează printr-o reprogramare a angiogenezei în direcția formării în abundență a capilarelor limfatice D2-40 – pozitive. Prezența acestor structuri permite identificarea sarcomului Kaposi incipient și diferențierea lui de alte tumori mezenchimale cutanate.

### **Referințe bibliografice**

1. Grayson W., Pantanowitz L. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. *Diagn. Pathol.*, 2008; 3:31-37.
2. J. P. Spano. Cancer set SIDA. *La lettre du Cancerologie*. 1997; 6(4):140-152.
3. Hong Y. K., Foreman K., Shin J. W., Curry C. L. et. al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat. Genet.* 2004; 36(7):683-685.
4. Konstantinopoulos P. A., Dezube B. J., Pantanowitz L. Morphologic and immunophenotypic evidence of in situ Kaposi's sarcoma. *BMC Clin. Pathol.* 2006; 6:7.
5. Grayson W. The HIV-positive skin biopsy. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61(7):802-817.

6. Sanguenza O. P., Requena L. Malignant neoplasms. Kaposi's sarcoma. In: Sanguenza O. P., Requena L., editor. Pathology of vascular skin lesions. Clinicopathologic correlations. Humana Press, New Jersey. 2003. pp. 217-235.

7. Russel Jones R., Orchard G., Zelger B., Wilson Jones E. Immunostaining for CD31 and CD34 in Kaposi sarcoma. J. Clin. Pathol. 1995; 48(11):1011-1016.

#### Rezumat

În lucrare a fost estimată incidența sarcomului Kaposi printre tumorile mezenchimale cutanate și a fost stabilită predominanța formei clasice de boală, cu afectarea mai frecventă a bărbaților. Manifestările histologice ale sarcomului Kaposi s-au caracterizat prin proliferarea în derm a vaselor și celulelor fusiforme, asociată cu infiltrația cu celule mononucleare. Conform rezultatelor imunohistochemice obținute, anticorpul D2-40 sunt markeri selectivi ai endoteliocitelor vaselor limfatice și reacționează cu celulele neoplazice ale sarcomului Kaposi la toate etapele de progresie a acestuia.

#### Summary

We have estimated the incidence of cutaneous Kaposi sarcoma between other mesenchymal tumors of the skin and have established the predominance of classic form of the disease, affecting mostly males. The histologic picture of Kaposi sarcoma was characterized by dermal proliferation of vessels and spindle cells, associated with mononuclear cell infiltration. According to the obtained immunohistochemical results, the D2-40 antibody is a selective marker for lymphatic endothelial cells and reacts with Kaposi sarcoma neoplastic cells at all stages of progression.

## ANALGEZIA EPIDURALĂ POSTOPERATORIE PRELUNGITĂ POTENȚIATĂ CU RAVITEN LA PACIENȚII SUPUȘI INTERVENȚIEI CHIRURGICALE PE MOTIV DE CANCER AL VEZICII URINARE

*V. Cojocaru*, dr. hab. în medicină, prof. univ., *I. Mereuță*, dr. hab. în medicină, prof. univ,  
*S. Cîrlig, Dorina Cojocaru*, dr. în medicină, *Lilia Russu*  
IMSP Institutul Oncologic, UMSF „Nicolae Testemițanu”  
Laboratorul Oncologie Generală și ATI, Catedra ATI

În cadrul patologiei tumorale a tractului urinar, tumorile vezicale sunt cele mai frecvente, reprezentând aproximativ 50%. Sunt de circa trei ori mai frecvente la bărbați decât la femei (raportul bărbați/femei fiind de 2,7/1), menționându-se faptul că această afecțiune are o incidență mult mai ridicată la albi decât la negri. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 65 de ani, etapa în care circa 85% din tumori sunt localizate strict la vezica urinară, iar 15% prezintă deja extensie limfoganglionară sau metastaze la distanță.

Aproximativ 80% din cazuri dau metastaze în oasele bazinului, coloana vertebrală, coaste, femur, care sunt însoțite de sindrom algic cronic de intensitate crescândă, fapt ce condiționează apariția stresului emoțional-dureros.

În aceste condiții, analgezia adecvată capătă o importanță majoră în procesul de reabilitare a acestei categorii de pacienți. La momentul de față nu există un standard de tratament al cancerului vezicii urinare, care să corespundă fiecărui pacient.

**Tratamentul chirurgical.** Constituie modalitatea terapeutică principală a tumorilor vezicale, adaptat stadiului, gradului, numărului, mărimii tumorilor, potențialului evolutiv recidivant și infiltrativ etc. adaptat deci unei întregi serii de parametri obiectivi.

Tratamentul chirurgical cuprinde:

1. Electrozecția transuretrală reprezintă modalitatea inițială și foarte adesea principală, de tratament al tuturor tumorilor vezicale. Electrozecția endoscopică se efectuează până la țesut sănătos, în profunzime și lățime;
2. Cistectomia parțială;
3. Cistectomie totală;
4. Operație tip Bricker.

De zeci de ani un loc de frunte în cuparea sindromului algic cronic este ocupat de analgezicele opioide. Totodată, după administrarea pe cale tradițională a opioizilor, doar 0,01% din doza administrată ajunge în SNC, fapt ce determină neajunsurile și efectele adverse ale analgeziei cu opioace.

O alternativă a acțiunii generalizate a opioizilor este analgezia regională, bazată pe acțiunea directă asupra căilor neuronale ale măduvei spinării, care participă la transmiterea impulsurilor dureroase. Este vorba despre analgezia epidurală.

Anestezia peridurală (extradurală, epidurală) este o tehnică de anestezie regională, realizată prin introducerea analgezicului în spațiul virtual dintre dura mater și canalul osos rahidian.

Este o anestezie trunculară, spre deosebire de rahianestezie, care este o anestezie radiculară (A. M. Dogliotti 1930, 1931).

Spațiul peridural este un spațiu virtual, cuprins între cele 2 foițe ale durei mater craniene. Are o capacitate de cca 50–90 ml. În interior se găsesc următoarele: grăsime semilichidă, plex venos avalvular (plex Batson), arterele măduvei spinării, limfatice, trunchiurile nervilor rahidieni formate din unirea celor 2 rădăcini ale fiecărui nerv.

Anestezicul injectat în spațiul peridural nu realizează un contact direct cu trunchiurile nervoase, deoarece acestea sunt acoperite de pia mater, arahnoidă, prelungirile durale perinervoase.

În spațiul epidural, există în 80% din cazuri o presiune mai mică decât cea atmosferică. Valoarea acestei presiuni este de minus 1 – 18 mm. Hg toracic și 1,8 – 2 mm Hg lombar.

Din această cauză, soluția injectată peridural toracic se extinde către zona cervicală și nu către cea lombară și sacrală.

După introducerea în spațiul peridural a lichidului analgezic, acesta suferă mai multe procese importante: difuziune în interiorul spațiului peridural, difuziune în spațiul paravertebral, difuziune către LCR prin dura mater, fixare pe trunchiurile nervoase și absorbția în sângele venos din plexul paravertebral și de aici în circulație.

Absorbția plasmatică. Doza maximă de Lidocaină recomandată: 200 mg fără adrenalină (Europa) și 300 mg în SUA nu poate obține anestezie de plex brahial și nici bloc extradural chirurgical.

Lidocaină cu adrenalină 500 mg. Este o recomandare illogică, care s-a făcut în 1957 și nu mai corespunde astăzi (D. B. Scott, 1989).

Concentrația plasmatică toxică este de 5mg/ml s-nge venos. Studiile efectuate pe voluntari nu au fost suficiente de concludente.

Lidocaină pe cale lombară, soluție 1,5% cu adrenalină 1/200000, doză unică de 4-5,6 mg/kg, realizează concentrație plasmatică de 3,1 μg/ml (Mazze R.I., 1966).

După 200 mg, concentrația plasmatică venoasă medie : 1,5 μg/ml, după 600 mg se ajunge la 4 μg/ml (B.G.Covino, D.B Scott,1985).

Absorbția este egală ca viteză , indiferent de calea utilizării: cervicală, toracică lombară.

În anestezia peridurală continuă, o cantitate de Lidocaină de 300 mg, fără adrenalină realizează o concentrație sanguină de 3 μg/ml, dar fiecare 100 mg lidocaină suplimentară poate crește concentrația plasmatică cu până la 1 μg/ml.

Efectele anesteziei peridurale. Au origine dublă:

- prin modificări fiziopatologice (simpatectomia preganglionară ), venodilatație;
- prin efectul pe care îl are analgezicul absorbit în sânge.

Hipotensiunea arterială depinde de gradul până unde se extinde simpatectomia, că și de starea pacientului, efectele hemodinamice sunt variabile.

În peridurală lombară care se extinde până la T/5-6, se notează ușoară hipotensiune (sub 20% din valoarea preanestetică), ușoară tendință la bradicardie, prelungirea timpului de circulație.

Debitul cardiac scade (debitul/bătaie și debitul/minut) la valori nepericuloase. Acest efect se datorește mai multor cauze: scăderea întoarcerii venoase prin imobilizarea sângelui în masa musculară, acțiunea anestezicului resorbit în sânge asupra miocardului, starea volemiei.

O compensare parțială poate rezulta din vasopresorul care se adaugă anestezicului local și care poate în oarecare măsură realiza o absorbție lentă cu o concentrație relativ mică a anestezicului în sânge.

Noi am folosit derivați izotiureici în calitate de vazopresor (Raviten).

Studierea derivaților izotiureici a început în anii 1947, când F. Fastier și F. Smirk, în lucrările lor, au informat despre rezultatele obținute în cercetările farmacologice ale unor compuși din această grupă, inclusiv etil, izopropil și butil izotiuroniu. Autorii au constatat unele efectele caracteristice acestor compuși, obținute pe pisici narcotizate: creșterea presiunii arteriale timp de 5min.-1 oră ; bradicardie; creșterea și accelerarea amplitudii mișcărilor respiratorii; creșterea și uneori prelungirea acțiunii presoare a adrenalinei. Efectul antihipotensiv al S-metilizotiuronului a fost descris în continuare de F.Fastier, (1962). Acțiunea metironului și a etironului asupra sistemului cardiovascular a fost studiată de un șir de cercetători: E.A. Muhin, V.I. Ghicavii, (1971, 1987), B.I. Parii, (1973); G.V. Covaliov, (1976); S.M. Vildhirt, și al., (1996); V.V. Darcu, (1990, 1998).

Conform rezultatelor experimentale obținute de V. I.Ghicavii (1987), administrarea unimomentană i/v a izoturonului în doză de 5 și 10 mg/kg corp pisicilor narcotizate mărește PA rapid și timp îndelungat, până la o oră. S-a observat, de asemenea, că administrarea i/v rapidă a izoturonului este însoțită de bradicardie marcată,

apnoe și hipotensiune tranzitorie. Acest efect al izoturonului, după părerea lui E. A. Muhin, și colab., (1983), poate fi lămurit ca o acțiune reflectorie asupra cordului și plămânilor. Această ipoteză este confirmată de faptul, că administrarea rapidă a izoturonului, după vagotomie, nu este asociată de efectele menționate anterior, iar atropinizarea preventivă preîntâmpină doar apariția hipotensiunii și bradicardiei. Injectarea intramusculară a izoturonului în doză de 10mg/kg mărește PA cu 50mm Hg, având o durată a efectului hipertensiv de 2 ore (V. I.Ghicavii, și coaut., 1971). Autorul menționează că acțiunea antihipotensivă a izoturonului în toate cazurile era însoțită de bradicardie. Creșterea evidentă a PA după administrarea derivaților izotioureici cu lanț scurt de hidrocarbură s-a observat și la animalele decerebrate sau spinalizate (E.A. Muhin, 1967). Același autor a demonstrat, că izoturonul constictă vasele de iepure perfuzate. Toate aceste rezultate au permis ca în 1967 E.A. Muhin să presupună natura periferică și nu centrală a mecanismului vasoconstrictor al izoturonului.

Cercetând acțiunea izoturonului asupra parametrilor hemodinamicii sistemice V.I. Ghicavii (1987; 1989) și V.V. Darcu, (1990; 1998), au demonstrat, că preparatul administrat i/v unimomentan în doză de 5 mg/kg mărește rapid și evident PA, mai puțin sporește presiunea centrală venoasă, micșorează frecvența contracțiilor cardiace, crește rezistența periferică vasculară (RPV) și mai slab debitul cardiac, volumul bătaie și volumul central de sânge circulant. Lucrul ventriculului stâng în aceste condiții crește considerabil. Autorii menționează că efectul antihipotensiv al izoturonului este cauzat preponderent de creșterea rezistenței periferice vasculare.

Efectele Ravitenului.

- Posedă un potențial inhibitor al NO – sinntetazei;
- Acțiune vasoconstrictivă prin influxul ionilor de calciu;
- Nu exercită acțiune vasoconstrictoare asupra vaselor izolate (in vitro) dar potențiază semnificativ acțiunea catecolaminelor, angiotenzinei, serotoninei;
- Micșorează consumul de oxigen al organismului prin reducerea proceselor metabolice;
- Facilitează procesul de cedare al O<sub>2</sub> de către Hb;
- Acțiune citoprotectoare datorită efectului antiinflamator (J. A. Panetta și colaboratori);
- Inhibă procesul de peroxidare al lipidelor (K.Yoneda, A.Ota și al., 1998);
- Crește nivelul intracelular de glutation. (H.Ochi și al., 1992);
- Antagonizează factorul de activitate placentară. (J. M. Herbert și colab.,1998);
- Posedă efect hipoglicemic prin activarea glicolizei;
- Micșorează temperatura corpului;
- Posedă proprietăți analgezice însoțite de sedare (V.Darcu 1998).

**Materiale și metode.** Studiul a inclus 22 de pacienți cu cancer al vezicii urinare, supuși intervenției chirurgicale. În grupul de studiu, 4 pacienți aveau vârsta de 51- 60 de ani; 11 pacienți aveau între 61-70 de ani și 5 pacienți aveau peste 70 de ani. Astfel vârsta medie a pacienților a fost de  $67,5 \pm 4,1$  ani.

În mare parte – sunt pacienți în vârstă și practic fiecare avea și patologii concomitente însemnate, ceea ce a îngreunat clinica patologiei de bază.

Dintre afecțiunile concomitente, cele mai frecvente au fost cele respiratorii (bronșită, pneumoscleroză, emfizemă), din partea sistemului cardiovascular (hipertensiune arterială, ateroscleroză), tractul gastro-intestinal (gastrită, ulcer, colecistopancreatită), diabet zaharat.

Pentru aprecierea cantitativă a intensității sindromului dureros s-a folosit o scală ușoară de apreciere verbală a gradului de durere. Astfel, 0 puncte – nu există durere, 1 punct – durere ușoară, 2 puncte – durere moderată, 3 puncte – durere puternică, 4 puncte – durere insuportabilă.

Punctarea spațiului epidural s-a efectuat la nivelul L1- L2, L2 –L3.

Efectul analgezic s-a obținut prin introducerea anestezicului local. Lidocaină 2 % – 5 ml în combinație cu 0,1 ml Raviten.

Pe parcursul perioadei de analgezie epidurală, pacienții au fost monitorizați minuțios (TA, Ps, SPO<sub>2</sub>, FR, Diureza, ECG, examen biochimic repetat, monitorizare a blocului vegetativ, cu aplicarea aparatului Tof-Watch).

**Rezultatele cercetării.** Prin aplicarea anesteziei epidurale prelungite, cu administrarea combinată Lidocain-Raviten, am obținut un efect analgezic sigur în perioada postoperatorie pe parcursul a 7 -10 zile. N-a fost nici un caz de dezvoltare a toleranței la acest tip de analgezie. Administrarea opioizilor a fost utilizată în două cazuri, pentru potențierea somnului nocturn la pacienții care au primit opioizi preoperator.

Debitul blocului senzitiv se menționa la 14-15 min. după administrarea medicației. Bloc motor în dozele utilizate pentru analgezie postoperatorie n-a fost depistat (monitorizare cu aparatul Tof-Watch). Durata efectului analgezic profund varia între 155 min. și 240 min. Se menționa o hipotensiune moderată, în mediu cu 8 – 9% de la cifrele inițiale, pe parcursul a 25–60 min. după aplicarea anestezicului.

Unul dintre semnele caracteristice care însoțește cancerul vezicii urinare este anemia, care s-a evidențiat

la 14 pacienți. De asemenea, au avut loc tulburări în sistemul de coagulare, care s-au manifestat prin scăderea indicilor protrombinei, trombocitelor, creșterea timpului de sângerare (>6)

Blocul nervos, indiferent de mecanismul de acțiune al anestheticului, întrerupe conducerea impulsului dureros spre SNC, asigurând, astfel, analgezie puternică în zona „deconectată”. Durata blocului epidural a variat în funcție de planul de tratament. Blocul epidural de 1-2 săptămâni s-a folosit în condiții de staționar, sub monitoringul minuțios al medicului curant și anesteziologului, cu scop de cupare a sindromului algic.

Complicații serioase în timpul analgeziei epidurale de lungă durată n-au apărut. Obturații ale cateterului nu s-au evidențiat. Cateterele eliminate și studiate bacteriologic au fost sterile.

Pe lângă aceasta, într-un caz s-a constatat scăderea tonusului muscular al membrelor inferioare, iar la 2 pacienți a apărut greață și prurit cutanat cu caracter tranzitor, care au dispărut spontan în 2 zile.

În rezumat, pe fundalul blocului epidural prelungit, obținut cu injectare de sol. Lidocaină 2% și Raviten la pacienții cu cancer al vezicii urinare s-au înregistrat rezultate pozitive. O analiză comparativă a datelor conform scalei de apreciere cantitativă a sindromului algic demonstrează o scădere vădită a intensității durerii cronice. Pe fundalul analgeziei efective, la pacienți se îmbunătățește calitatea vieții – somnul, dispoziția, crește activitatea fizică diurnă.

A crescut viteza jetului urinar de la  $6,4 \pm 2,8$  la  $13,3 \pm 1,1$  ml/s. S-a micșorat timpul de micțiune de 2 ori de la  $30 \pm 4,2$  la  $16 \pm 2,5$  sec. Aceste cifre demonstrează o îmbunătățire a stării generale a pacienților.

### Rezumat

În anestezia peridurală, adăugarea Ravitenului la anestezic local creează posibilități de micșorare a dozelor de anestezic introdus în spațiul epidural și a volumului de infuzii necesare.

Astfel, schema folosită de noi (Lidocain+Raviten) poate fi caracterizată ca o metodă analgezică foarte efektivă, sigură și puțin toxică. Efectul clinic constă în prevenirea progresării sindromului algic și a intensității acestuia. Iată de ce, această metodă de analgezie merită implementarea în practică la pacienții operați pe motiv de cancer al vezicii urinare.

### Summary

The addition of epidural anaesthesia Raviten creates opportunities to decrease the local anaesthetic dose of epidural anaesthetic placed in the area and the volume of injections needed.

Therefore the combination we used (Lidocaine + Raviten) can be characterized as an effective, safe and less toxic, analgesic method. The clinical effect is to prevent progress of pain syndrome and its intensity. That is why this method of analgesia deserves implementation in practice in patients operated for account of bladder cancer.

## PROGRAMUL SCREENING-ULUI ȘI MONITORING-ULUI FAMILIILOR CANCEROASE ÎN REPUBLICA MOLDOVA. COMUNICAREA I. CERCETAREA RUDELOR ASIMPTOMATICE

*Nicodim Belev<sup>1</sup>, Irina Tripac<sup>1</sup>, Rodica Mîndruța-Stratan<sup>1</sup>, Silvia Halipli<sup>1</sup>, Marcel Ciobanu<sup>1</sup>, Pro-  
firii Rusu<sup>1</sup>, Lidia Gîrleanu<sup>1</sup>, Serghei Ștepa<sup>1</sup>, Lilia Gheorghîța<sup>1</sup>, Diana Garit-Brega<sup>1</sup>,  
Tatiana Kazubskaia<sup>2</sup>, Elena Korchagina<sup>2</sup>, Raisa Garkavtseva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> IMSP Institutul Oncologic

<sup>2</sup> IS Centrul științific oncologic rus „N.N.Blohin” al Academiei Ruse de Științe Medicale, Moscova

Efectuarea și implementarea screening-ului în oncologie este o problemă dificilă. La moment, există mai multe modalități de abordare a metodelor și termenelor efectuării screening-ului. Una din modalități este efectuarea screening-ului o singură dată pe parcursul vieții la întreaga populație. Însă, în acest caz, este extrem de dificil de depistat persoanele cu maladii pre- și canceroase, iar cheltuielile materiale și resursele umane utilizate la depistarea unui asemenea caz sunt destul de importante. O altă modalitate constă în identificarea persoanelor cu predispunere pentru apariția neoformațiilor maligne (inclusiv – primar multiple), adică cu risc oncologic înalt. În baza istoricului familial, este necesar de identificat persoanele care necesită să fie supuse screening-ului [3, 18]. Indivizii care au un risc familial oncologic înalt (în familie sunt depistate 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne) necesită o abordare specială în screening, comparativ cu persoanele care prezintă un risc moderat și necesită un program standard de screening [1, 2, 12, 16]. În legătură cu acest fapt, mulți cercetători propun efectuarea screening-ului la rudele asimptomatice, care corespund următoarelor criterii: a) două și mai multe rude de gradul I afectate oncologic; b) una din rudele afectate este mai tânără de 45 de ani; c) prezența în familie a pacienților



cu neoformațiuni maligne primar-multiple; d) cancer familial ereditar dominant evident, inclusiv cancer colorectal, endometrial, mamar, ovarian [14]. Un grup special este constituit din pacienții cu vârsta până la 45 de ani cu sindroame ereditare cunoscute: cancer colorectal nonpolipozic ereditar – sindromul Lynch-I [5, 9, 10, 11] sindromul cancer mamar-ovarian, cancer ovarian ereditar, cancer endometrial ereditar, cancer mamar ereditar, sindromul ereditar cancer mamar/ovarian, sindromul ereditar cancer mamar/ovarian/endometrial, sindromul ereditar cancer mamar/ovarian/endometrial/colorectal (sindromul Lynch-II); sindromul ereditar cancer mamar/ endometrial/ gastrointestinal/ pulmonar, sindromul ereditar cancer endometrial/gastrointestinal [4, 9,15]. „Anamneza canceroasă familială” la acești pacienți este întâlnită, conform datelor diferitor autori, de la 19% până la 44%. Însă, ținând cont de faptul că în aceste familii predisunerea ereditară pentru cancer nu este strict specifică, screening-ul trebuie să fie complex. În afară de screening-ul endoscopic, la rudele de gen feminin se efectuează consultația mamologului și ginecologului, iar la rudele de gen masculin se cercetează prostata. O astfel de abordare a screening-ului este economic argumentată, deoarece permite identificarea familiilor cu risc canceros major și reducerea cheltuielilor pentru tratamentul patologiei depistate.

**Scopul** acestei lucrări constă în depistarea precoce și prevenirea dezvoltării tumorilor maligne în familiile oncologic agravate și, ca rezultat, diminuarea morbidității și mortalității prin neoplasmele maligne (NM) la persoanele cu predisunere ereditară.

**Materiale și metode:** La baza lucrării se află datele registrului familiilor canceroase (circa 6357), care include datele cercetărilor clinico-genealogice ale pacienților cu cancer colorectal, genital feminin, al glandei mamare, tumori maligne primar multiple verificate morfologic. Pentru analizarea datelor au fost utilizate metodele clinice, epidemiologice, clinico-genealogice și matematice.

Obiectul de bază al cercetării: familiile cu sindroame canceroase ereditare, familiile cu cancer colorectal, cancer al sistemului reproductiv feminin, neoplasmele maligne primar multiple (NMPM), familiile cu adenome colorectale, introduse în registrul familiilor canceroase al Institutului Oncologic sau nou depistate.

Criterii clinice pentru includerea familiilor în studiu au servit: a) vârsta tânără de depistare a neoformațiunilor maligne (NFM) (mai puțin de 45 de ani); b) prezența în familie a două și mai multe cazuri de CCR sau NFM de altă localizare; c) NFM primar-multiple; d) sindromul HNPCC; e) adenome solitare sau multiple colorectale.

La efectuarea screening-ului, familiile erau divizate în patru grupuri de risc: I – grupul cu risc redus, era compus din familiile pacienților cu cancer colorectal, a căror vârstă depășea 50 de ani; II – grupul cu risc moderat – familiile pacienților (cu vârsta de la 45 până la 50 de ani), în care erau 1-2 cazuri de NFM; III – grupul cu risc înalt I-au constituit familiile pacienților cu următoarele sindroame elucidate: cancer nonpolipozic colorectal ereditar (HNPCC), NFM primar-multiple, familiile pacienților cu cancer colorectal și al sistemului reproductiv feminin, în care erau 3 și mai multe cazuri de NFM, cu vârsta mai tânără de 45 de ani. Și, în final, IV – grupul de control – datele populaționale.

**Rezultate.** În procesul screening-ului, în familiile pacienților cu cancer colo-rectal (CCR) au fost cercetate 416 rude (392 – gradul I de rudenie, 24 – gradul II) din 242 de familii ale probanților cu CCR și tumori maligne primar-multiple.

Printre rudele de gradul I, frecvența NFM a constituit 6.2%. CCR a fost depistat la 14 (3.8%) rude, inclusiv la 4 – adenome multiple (figura 1). ACR au fost decelate la 54 (14.5%) de rude examinate, adenome solitare la 47 (12.6%) și multiple – la 7 (1.9%), ceea ce depășește frecvențele populaționale de 3,9 și 1.3, ori corespunzător. NMPM au fost depistate la 5 (0.8%) rude, alte NFM – la 5 (1.3%): CGM – la 2 (0.8%), cancer endometrial – la 2 (0.8%) rude. Alte NFB au fost decelate la 46 (12.4%) rude, inclusiv: polipoză endometrială – la 7 (2.7%), miom uterin – la 25 (9.5%), chist ovarian - la 9 (3.4%), endometrioză – la 1 (0.4%), polip al colului uterin – la 1 rudă etc.

Rata cea mai înaltă de CCR a fost depistată la părinții (18.2%) și rudele (9.3%) probanților. Frecvența depistării active a CCR printre copiii cercetați ai probanților a constituit 1.1%. Frecvența adenomelor colorectale depistate printre rudele de gradul I a constituit: la părinți – 27.3%; la sibși – 21.6% și copii – 11.4%. Alte NFM au fost depistate la 5 (1,3%) rude: CM – 2 (0.8%); CEM - 2 (0.8%) cazuri, din totalitatea de femei cercetate; NMPM au fost depistate la 3 (0.8%) rude. Printre rudele de gradul II, NFM au fost depistate la 12.5% persoane. Dintre ele, la 8.3% au fost depistate NMPM, adenome colorectale – la 12.3% și alte tumori benigne – la 4.2% persoane. Rata înaltă de depistare activă a NMPM, printre rudele de gradul II, a fost condiționată de faptul, că cercetării au fost supuse rudele din familiile ereditar agravate, în special cu sindroamele Lynch I-II și Gardner.

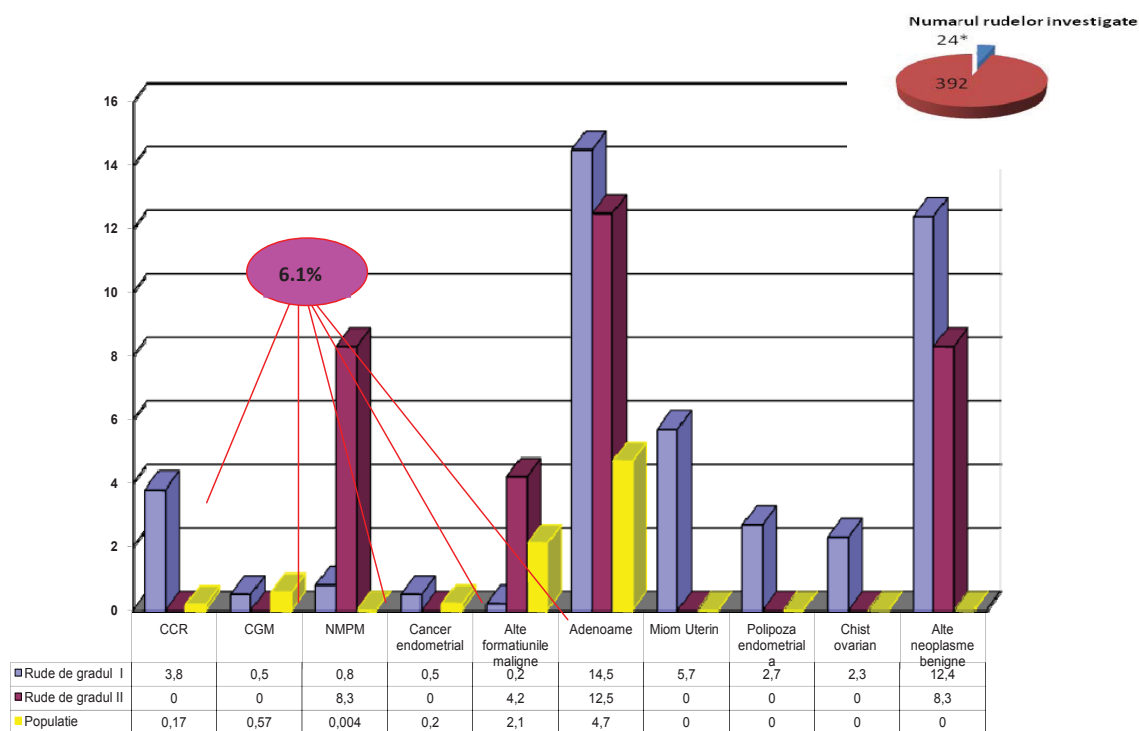


Figura 1. Rezultatele cercetării rudelor probanților afectați de CCR (total)

Noi am efectuat analiza eficacității utilizării programului de screening în familiile ereditar agravate.

Printre cele 278 de rude cercetate, din 163 de familii cu anamneza oncologică neagravată, diverse patologii au fost depistate la 78 (28.0%) de persoane. Preponderent această patologie era reprezentată prin adenoame colorectale (13.3%) și alte tumori benigne (12.6%). Rata neformațiunilor maligne printre rudele de gradul întâi a constituit 2.3%, dintre care CCR – 3 (1.1%), NMPM – 1 (0.38%), CEM – 1 și CGM – 1 (figura 2).

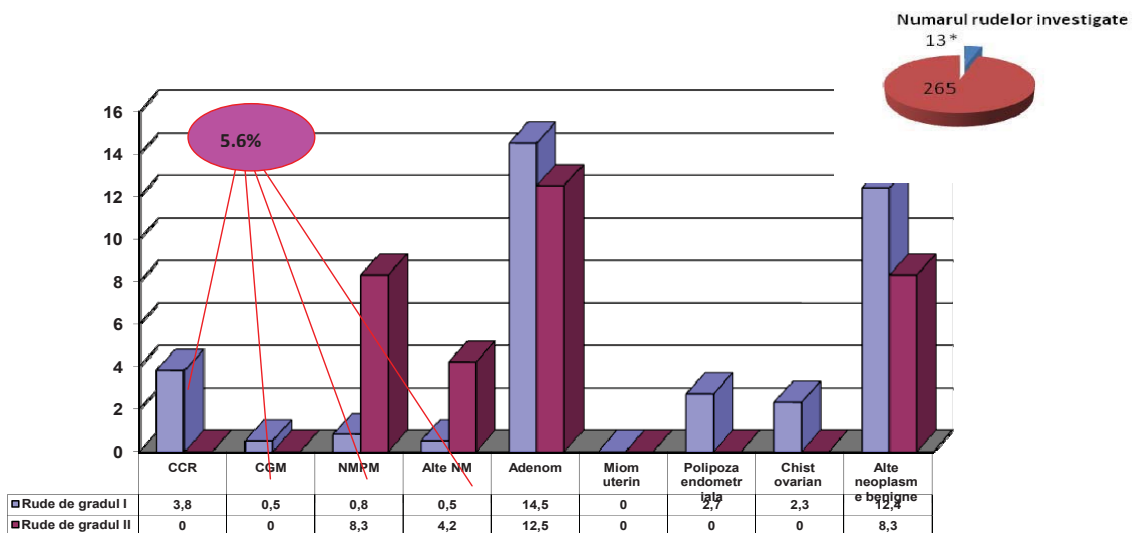


Figura 2. Rezultatele cercetării rudelor probanților în familiile neagravate

În cele 74 de familii cu anamneză oncologică agravată, în care printre rudele de gradul întâi, în afară de probant, erau 2 și mai multe cazuri de NFM, dar formal care nu se raportau nici la unul din sindroamele menționate, frecvența depistării patologiilor precanceroase și canceroase la rudele de gradul întâi era destul de înaltă – 44.8%. Printre rudele de gradul întâi, în aceste familii CCR a fost depistat în 11 (10.3%) cazuri, NMPM – în 3 (2.8%), CEM, CGM și alte NFM în câte 1 (0.9%) caz. Adenoame colorectale au fost depistate la 19 (17.7%) pacienți, inclusiv solitare – la 15 (14.0%) și multiple – la 4 (3.7%) pacienți, cifre ce depășesc frecvența populațională pentru CCR de 60 de ori, pentru NMPM – de 700 de ori, pentru CEM – de 4,5 ori și pentru CGM – de 1,6 ori (figura 3).

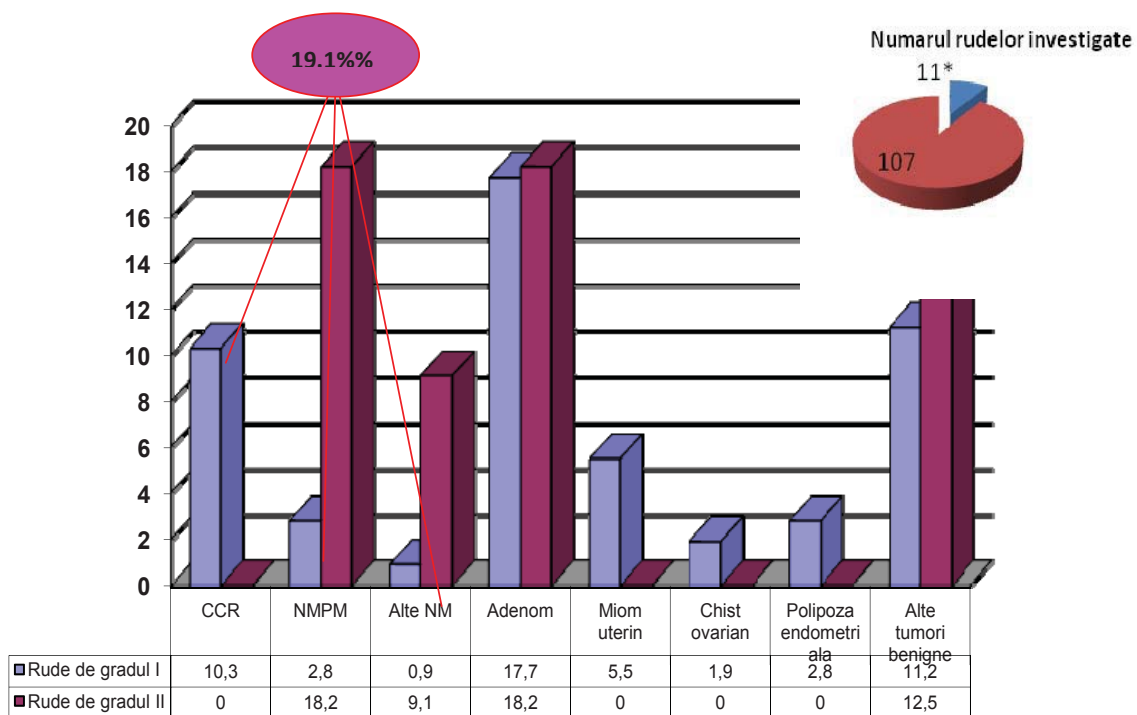


Figura 3. Rezultatele cercetării rudelor probanților în familiile canceros agravate

Procentajul cel mai înalt de depistare a NFM a fost observat în familiile cu sindromul clasic HNPCC. Din cele 45 de rude asimptomatice de gradul întâi ale probanților cu sindromul HNPCC, prin cercetarea colonoscopică la 29(64.4%) s-a depistat patologie colorectală: la 11(24.4%) – adenoame solitare și multiple colorectale și la 18(37.7%) – CCR (figura 4).

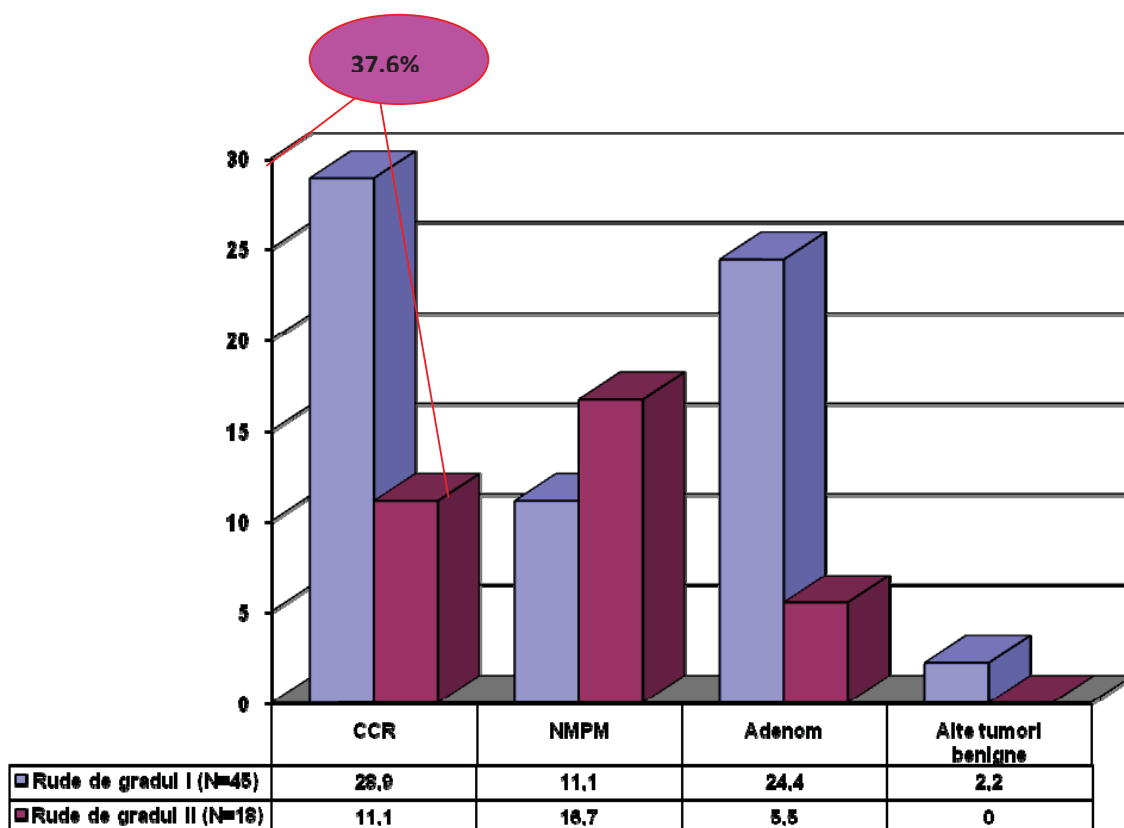


Figura 4. Rezultatele cercetării rudelor probanților cu sindromul HNPCC

Este necesar de menționat, că din 18 cazuri de CCR la 5(11.1%) rude a fost depistat CCR primar-multiplu: la 2 – metacron, la 1 – metacron-sincron și la 2 – sincron-metacron. CCR (inclusiv primar-multiplu) era

depistat mai frecvent la femei – 10 (55.5%) cazuri, decât la bărbați – 8 (44.4%) cazuri. În același timp, dacă luăm în considerare numai CCR primar-multiplu depistat, atunci frecvența la rudele-bărbați – 4 (80%) considerabil depășește acest indicator la rudele-femei – 1 (20%).

Ținând cont de prezența diversității de vârstă a manifestării patologiei, a fost efectuată analiza termenului de apariție a semnelor maladii la probanți și rudele lor de gradul I (figura 5).

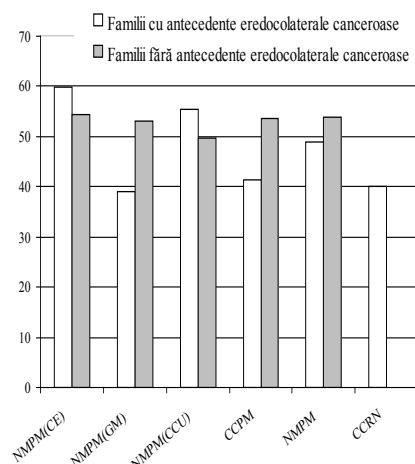


Figura 5. Vârsta medie la debutul maladii la rudele de gradul I ale probanților cu NMPM și HNPC

Astfel, vârsta medie a probanților în familiile cu sindromul HNPCC a constituit  $40.3 \pm 3.4$  ani. Vârsta medie la debutul maladii, la rudele de gradul I ale probanților cu NMPM colorectale a constituit  $49.7 \pm 2.0$  ani (în populație –  $57.8 \pm 1.7$  лет). La 11 din 30 de probanți cu sindromul Lynch I, la care diagnosticul a fost confirmat până la 45 de ani, printre erodocolateralele lor au fost depistate mai mult de două cazuri (cu excepția probantului) de neoformațiuni maligne. Totodată, NMPM la erodocolaterale se dezvoltă până la 50 de ani ( $49.7 \pm 2.0$ ).

Este interesant faptul, că adenoamele colorectale la acest contingent de pacienți sunt depistate la o vârstă și mai tânără –  $44.5 \pm 6.1$  ani. Deosebirea de vârstă depistate la apariția maladii sunt condiționate probabil de factorii genetici. Acest fapt trebuie luat în considerare în cazul efectuării screening-ului. Deoarece CCR pe fundal de adenom se dezvoltă în timp de circa 7-10 ani, cercetarea rudelor pacienților trebuie începută la vârstă mai tânără cu 10 ani decât cea a probantului.

Ținând cont de variabilitatea interindividuală după vârsta manifestării maladii, am efectuat analiza vârstei de manifestare a maladii la probanți. Vârsta medie a maladii a variat de la  $51.6 \pm 1.9$  în cazul NMPM (cancer ovarian) până la  $60.4 \pm 1.5$  – în cazul NMPM (una din tumori afecta corpul uterin).

La 11 din 30 de probanți cu sindromul Lynch I, la care diagnosticul a fost stabilit până la 45 de ani, în toate familiile printre rude au fost depistate mai mult de două cazuri (cu excepția probantului) de tumori maligne. În aceste cazuri, NMPM la rude apăreau la vârsta de până la 50 de ani ( $49.7 \pm 2.0$ ). Este important de menționat, că screening-ul endoscopic la rudele probanților decelează adenomele colo-rectale la o vârstă mai tânără –  $44.5 \pm 6.1$  ani. Vârsta medie a dezvoltării tumorilor metacrone în tot contingentul de pacienți cu polineplazii a constituit  $95.1 \pm 4.5$  luni. Perioada de apariție a tumorilor metacrone la probanții femei cu NMPM (una din tumori afecta sistemul reproductiv feminin) a variat de la  $101.9 \pm 17.2$  luni în cazul NMPM (una din tumori afecta colul uterin) până la  $152.7 \pm 33.3$  luni în cazul NMPM (una din tumori afecta glanda mamară). În legătură cu acest fapt, noi considerăm extrem de importantă determinarea vârstei medii a debutului maladii la pacienții cu NMPM metacrone.

**Concluzii.** Așadar, procentajul majorat de depistare a neoformațiunilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredo-colaterală agravată dictează necesitatea efectuării screeningului la aceste persoane, cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Este evident faptul, că la moment fiecare familie cu anamneză eredo-colaterală agravată necesită o abordare individuală. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros, necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standard de screening. Screeningul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a NFM, cu includerea aprecierii riscului familial și sănătății pe parcursul întregii vieți. Din aceste considerente, sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor eficiente și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

#### Referințe bibliografice

1. Bampton P.A., Sandfort J/J., Young G.P. Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with moderate risk of colorectal neoplasia //eMLA.-2002.-V.176,N4.-P.155-157.

2. Beaudin D.J. Results of screening first-degree relatives of patients with colorectal cancer: a community practice perspective //Can. J. Gastroenterol.-2000.-V.14,N.6.-p.489-492.
3. Bujanda L., Sarasqueta C., Zubiaurre L. et.al. Low adherence to colonoscopy in the screening of the first-degree relatives of patients with colorectal cancer //Gut.-2007.-V.56.-P.1714-1718.
4. Dove-Edwin I., de Jong A.E., Adams J. et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome //Gastroenterology.-2006.-Issue 7.-P.1995-2000.
5. Halbert C. H., Lynch H., Lynch J., Main D. et.al. Colon Cancer Screening Practices Following Genetic Testing for Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC) Mutations //Arch Intern Med.-2004.-V.164.-P.1881-1887.
6. Halipli S.D. Aspecte clinico-genetice ale neoformațiilor maligne primar-multiple //Disertație. D.m.- 2001.- p.151.
7. Heikki J. Järvinen, Jukka-Pekka Mecklin and Pertti Sistonen Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Gastroenterology.- 1995.-V.108, Issue 5. P.1405-1411.
8. Heikki J. Järvinen, Markku Aarnio, Harri Mustonen, Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Gastroenterology.-V.118, Issue 5.- P.829-834.
9. Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Gastroenterology.-2000.-V.118,N5.-P.829-834.
10. Lynch H.T., Lynch J.F. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer //Semin. Surg. Oncol.-2000.-V.18,N4.-P.305-313.
11. Lynch H.T., Lynch J.F., Attard T.A. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model //CMAJ.-2009.-V.181,N5.-p.273-278.
12. Platell C.F.E., Philpott G., Olynyk J.K. Flexible sigmoidoscopy screening for colorectal neoplasia in average-risk people: of a five-year rescreening interval.-2002.-V.176,N7.-P.371-373.
13. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group//Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group //Genet Med. 2009 V.11,N1.-P. 35-41.
14. Smith R. A., Cokkinides V., Brooks D., Saslow D. and Brawley O. W. Cancer Screening in the United States, 2010: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening //CA Cancer J Clin.-2010.-V.60.-P.99-119.
15. Smith R.A., Cokkinides V., von Eschenbach A.C. et al. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer //CA Cancer J. Clin.-2002.-V.52,N1.-P.8-22.
16. Swaroop V.S., Larson M.V. Colonoscopy as a screening test for colorectal cancer in average-risk individuals // Mayo Clin. Proc.-2002.-V.77.-P.951-956.
17. Syrigos K.N., Charalampopoulos A., Zbar A. et al. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer //Ann. Surg. Oncol.-2002.-V.9,N5.-P.439-443.
18. Winawer S.J., Zauber A.G., Gerdes H. et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup //N.Engl. J. Med.-1996.-V.334.-P.82-87.

### **Rezumat**

Indivizii care prezintă un risc canceros familial majorat (în familie sunt identificate 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne) necesită o abordare de screening deosebită de persoanele cu risc mediu, ce necesită screening standard.

Printre cele 278 rude cercetate din 163 de familii cu anamneză oncologică neagravată, diverse patologii au fost depistate la 78(28.0%) persoane. Preponderent această patologie era reprezentată prin adenome colorectale (13.3%) și alte tumori benigne (12.6%). Rata neoformațiilor maligne printre rudele de gradul întâi a constituit 2.3%.

În cele 74 familii cu anamneza oncologică agravată, în care printre rudele de gradul întâi, în afară de probant, erau 2 și mai multe cazuri de NFM, dar formal care nu se raportau nici la unul din sindroamele menționate, frecvența depistării patologiilor precanceroase și canceroase la rudele de gradul întâi era destul de înaltă - 44.8%. Printre rudele de gradul întâi în aceste familii CCR a fost depistat în 11(10.3%) cazuri, NMPM – în 3(2.8%), CEM, CGM și alte NFM în câte 1(0.9%) caz. случаю. Adenoame colorectale au fost depistate la 19(17.7%) pacienți.

Procentajul cel mai înalt de depistare a NFM a fost observat în familiile cu sindromul clasic HNPCC. Din cele 45 de rude asimptomatice de gradul întâi a probanzilor cu sindromul HNPCC, prin cercetarea colonoscopică la 29(64.4%) s-a depistat patologie colorectală: la 11(24.4%) – adenome solitare și multiple colorectale și la 18(37.7%). Procentajul majorat de depistare a neoformațiilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredo-colaterală agravată dictează necesitatea efectuării screeningului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Datele obținute în urma cercetării pot servi ca bază pentru elaborarea algoritmului de screening la rudele asimptomatice ale pacienților cu CCR, tumori maligne ale sistemului reproductiv feminin și neoformațiilor maligne primar multiple.

### **Summary**

Individuals having a high family risk (there are 3 and more cases of the malignant neoplasms registered in the family) need a special screening approach, in comparison with those, having the moderate risk and requesting standard screening.

Among the 278 investigated relatives from 163 families having a non-complicated oncological anamnesis, different

pathologies were found at 78 (28.0%) of people. This pathology was, prevailingly, represented by colorectal adenomas (13.3%) and other benign tumors (12.6%) The rate of malignant neoplasms among the immediate relatives was 2.3%.

In those 74 families having a complicated oncological anamnesis in which, there were 2 and more cases of NFM, among the immediate relatives except the probands who were not formally referred to anyone of the mentioned syndromes; the frequency of finding out the pre-cancerous and cancerous pathologies at the immediate relatives was considerably high – 44.8 % Among the immediate relatives in these families the CCR was found in 11(10.3%) cases, NMPM – in 3(2.8%), CEM, CGM and other NFM in 1(0.9%) cases. The colorectal adenomas were found at 19 (17.7%) patients.

The highest rate of finding the NFM was marked in the families with the classic syndrome of HNPCC. From the 45 asymptomatic immediate relatives of the probands with the HNPCC syndrome, via colonoscopic investigations, 29 (64.4%) cases found to have colorectal pathology: 11(24.4%) – solitary and multiple adenoamas colorectal and at 18(37.7%) too. The increasing rate percent of finding the malignant neoplasms among the members of the families, having a complicated hereditary-collateral anamnesis, requires the necessity of the screening at these people, with a purpose of early finding out the incipient cancer forms and secondary prevention of cancer.

The data obtained during the investigation can be used as a base for the elaboration of the screening algorithm of the asymptomatic relatives of the patients with PTK, cancer of the reproductive system organs at the women and primary-multiple malignant neoplasms (NMPM).

## PROGRAMUL SCREENING-ULUI ȘI MONITORING-ULUI FAMILIILOR CANCEROASE ÎN REPUBLICA MOLDOVA. COMUNICAREA II. ALGORITMUL SREENING-ULUI ÎN FAMILIILE CANCEROASE AGRAVATE

*N. Belev<sup>1</sup>, Irina Tripac<sup>1</sup>, Rodica Mîndruța-Stratan<sup>1</sup>, Silvia Halipli<sup>1</sup>, M. Ciobanu<sup>1</sup>, P. Rusu<sup>1</sup>,  
Lidia Gîrleanu<sup>1</sup>, S. Ștepa<sup>1</sup>, Lilia Gheorghiuța<sup>1</sup>, Diana Garit-Brega<sup>1</sup>, Tatiana Kazubskaiia<sup>2</sup>,  
Elena Korchagina<sup>2</sup>, Raisa Garkavtseva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> IMSP Institutul Oncologic

<sup>1</sup> IS Centrul științific oncologic rus „N.N.Blohin” al Academiei Ruse de Științe Medicale, Moscova

O serie de cercetări efectuate în ultimii ani, demonstrează că rudele de gradul I din familiile agravate ereditare, așa numitele familii „canceroase”, prezintă un risc majorat pentru dezvoltarea neoformațiilor maligne. Rata riscului se mărește proporțional cu numărul de persoane din familie afectate de cancer [2, 5, 6]. Rezultatele screening-ului în aceste familii demonstrează o variabilitate pronunțată a testelor de screening utilizate actualmente în cercetarea persoanelor cu anamneză ereditară de cancer colorectal [3]. Din aceste considerente, reiese necesitatea elaborării criteriilor efective și sigure de screening, care permit evidențierea potențialilor pacienți din grupul cu risc canceros majorat. Determinarea prezenței în familie a sindromului HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) are o importanță reală în tratamentul pacienților și screening-ul rudelor sale de gradul I, deoarece, în cazul sindromului HNPCC, procesul de transformare a adenomului în cancer decurge mai rapid, comparativ cu bolnavii de cancer colorectal sporadic [3, 4]. Nu provoacă îndoieli necesitatea abordării complexe a problemelor certe, dar complicate, în reducerea morbidității, în diagnosticul precoce și tratamentul eficace al tumorilor maligne ereditare condiționate de diverse localizări.

**Scopul** acestei lucrări constă în depistarea precoce și prevenirea dezvoltării tumorilor maligne în familiile cu agravare oncologică.

**Materiale și metode.** Cercetările moleculare, ADN diagnosticul mutațiilor au fost efectuate în Centrul științific medico-genetic al AȘM din Rusia (Moscova). Pentru cercetarea molecular-genetică s-au folosit țesuturile tumorilor bolnavilor cu NMPM (tumori de colon, corp uterin și ovare, ganglioni limfatici, leucocite din sângele periferic, cât și țesuturile intacte din aceleași organe). Țesuturile prelevate intraoperator și leucocitele izolate ale sângelui s-au păstrat în azot lichid. Reacția înlănțuită a Tag polimerazei (PCR), purificarea matricei, secvenarea și analiza succesiunilor obținute s-au realizat prin metoda descrisă de J-M. Buerstedde și al. (1995).

**Rezultate.** Cu scopul cercetării markerilor genetici ai predisunerii ereditare pentru neoformațiile maligne (NFM) și posibilei lor utilizări pentru efectuarea screening-ului în familiile ereditare agravate, au fost efectuate cercetări molecular-genetice în familiile cu sindromul cancer colorectal non-polipozic ereditare sau sindromul HNPCC (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). Actualmente se consideră demonstrată cauza dezvoltării sindromului menționat – mutațiile în genele răspunzătoare de reparația defectelor, în special dehiscentei bispirale de ADN. Până în prezent au fost identificate câteva gene-cheie: *MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*. Conform criteriilor de la Amsterdam, diagnosticul de HNPCC a fost identificat la 16 pacienți. Alți 14 pacienți nu corespundeau exact criteriilor, însă la membrii familiilor era observată acumularea în

câteva generații a cancerului colo-rectal, endometrial, mamar, ovarian, gastric, pulmonar, pancreatic, tiroidian. În aceste familii, probanții erau mai frecvent afectați de cancer primar-multiplu colo-rectal.

Au fost analizate datele despre mutațiile din genele *MSH2*, *MLH1* și *MSH6*, studiate în 13 familii cu sindromul Lynch. 7 din aceste familii corespund criteriilor de la Amsterdam, iar în 6 familii a fost determinată acumularea CCR și a cancerului endometrial în câteva generații, însă aceste familii nu corespund strict tuturor criteriilor clasificării.

În familiile cu mutații în genele *MSH2* sau *MLH1* au fost depistate 35 de cazuri de CCR, 10 cazuri de cancer endometrial și 3 cazuri de cancer gastric. Alte NFM (3 CGM, 1 cancer pulmonar și 1 limfosarcom), cancer endometrial, ovarian și gastric au fost depistate în 3 familii cu mutații în gena *hMSH2*. În 3 familii cu mutații în *MLH1*, de asemenea, a fost depistat CGM, iar cancerul endometrial la pacienții din aceste familii era tumoarea primară, ca și în familia cu mutații în gena *MSH6*, la un probant din această familie a fost observată dezvoltarea consecutivă a 4 tumori primare.

La 1 pacientă (III-3) a fost depistat consecutiv cancerul colonului ascendent, cancerul cecului și cancerul endometrial, la tatăl ei (II-4) la 49 de ani a fost înlăturat un polip al cecului, la 59 de ani a fost depistat cancer colonic, la mătușă (II-3) a fost depistat cancer mamar (figura 6).

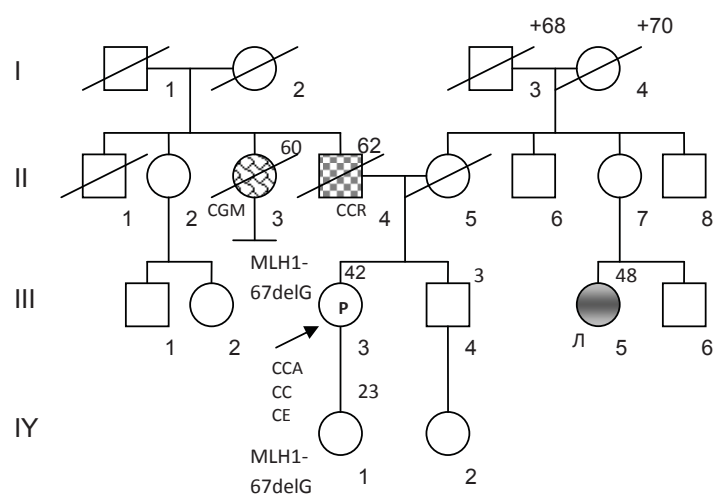


Figura 6. Arborele genealogic al pacientei N. (42 de ani). Mutația genei *MLH* (67 de lG)

Diagnosticul ADN a descoperit o mutație germinogenă în gena *MLH1* la pacientă și fiica ei (IV-1).

În figura 7 este reprezentat arborele genealogic al pacientei A., care la vârsta de 31 de ani a suportat histerectomie pentru adenocarcinom endometrial, la vârsta de 40 de ani – înlăturarea cancerului papilar tiroidian, la 42 de ani – extirparea cancerului rectal și a 2 polipi din sigmoid, la 47 de ani – polipi cu malignizare în colonul transvers (figura 7).

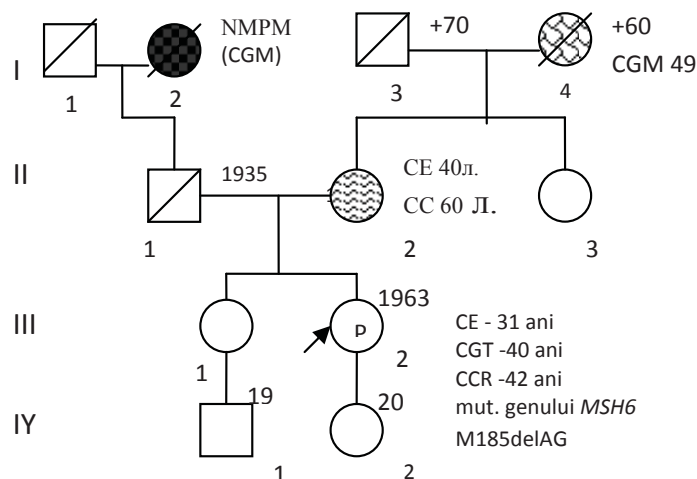


Figura 7. Arborele genealogic al pacientei A

Bolnavei și fiicei le-a fost efectuată analiza AND, missens-mutație herminală V878A (exonul 4) în gena *MSH6* a fost determinată numai la mamă. Pacientei i s-a recomandat colectomie subtotală, a refuzat, s-a efectuat rezecția colonului. Se află la evidență.

(II-2) – mamei pacientei i-a fost înlăturat cancerul uterului la vârsta de 40 de ani, cancerul cecului la 60 de ani; bunica (I-4) – a decedat din cauza cancerului mamar, (I-2) – neoformațiunile maligne primare multiple (NMPM).

După cum reiese din datele prezentate, cancerul colorectal apare concomitent cu neoplazii primare ale altor organe, iar spectrul tumorilor, în cazul sindromului HNPCC, în interiorul familiei și între familiile variază, demonstrând riscul înalt pentru dezvoltarea cancerelor extraintestinale la rudele acestor bolnavi. Se presupune că dezvoltarea tumorilor în familiile bolnavilor cu NMPM, legate de mutațiile *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, are o oarecare asemănare etiologică și poate evolua pe diferite căi. Însă, un spectru mai concret de mutații pentru fiecare formă clinică de manifestare a sindromului HNPCC va conduce la stabilirea corelării mai precise dintre mutațiile depistate și fenotipurile speciale ale manifestării bolii și la elaborarea noilor teste de screening.

În afară de aceasta, reieșind din analiza acestor familii, cancerul endometrial cu mutații în genele *MLH1* și *MSH6* este întâlnit mai frecvent, comparativ cu familiile cu mutația *MLH1*. Date analogice sunt obținute și în alte populații. Conform datelor literaturii, familiile cu mutații în gena *MSH6* prezintă un risc majorat, comparativ cu familiile cu mutații în genele *MSH2*, *MLH1*. Aceste observații pot fi importante pentru elaborarea screening-ului selectiv al purtătorilor de genă defectuoasă.

Astfel, NMPM colo-rectale la pacient și prezența cancerului endometrial (CE) la ruda din familie pot servi drept bază pentru ADN-diagnostic al mutațiilor în genele *MSH6* și *MLH1*. Genele *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* pot fi utilizate pentru depistarea mutațiilor germinale în familiile bolnavilor de cancer primar multiplu colorectal, cancer endometrial și ovarian în cazurile când rudele apropiate sunt afectate de acest tip de tumori. Diagnosticul de laborator în cazurile neoplaziilor multiple, una din care este CCR sau CE, este necesar de început cu studierea genei *MSH6*.

Identificarea mutațiilor, răspunzătoare de dezvoltarea neoplaziilor, descoperă noi posibilități în depistarea persoanelor cu risc înalt printre rudele pacienților, conduce la îmbunătățirea asistenței medicale genetice și screening-ului selectiv al purtătorilor de gene defectuoase.

Rezultatele obținute anterior (reflectate în comunicarea I) și rezultatele prezentate au permis elaborarea și recomandarea **algoritmului de cercetare** (screening) a rudelor asimptomatice ale pacienților cu CCR, cancerului organelor reproductivă la femei și NMPM (figurile 8-9).

La **prima etapă** a screening-ului se efectuează examinarea clinică și de laborator a tuturor rudelor de gradul I.

Screening-ul CCR se efectuează în conformitate cu gradul de risc:

**Riscul redus** – o rudă de gradul I este afectată de CCR sau polip (polipi) adenomatos (adenomatoși) în vârsta de peste 50 de ani.

Colonoscopia (la femei – examinarea ginecologului și mamologului, biopsia endometriului) cu debut de la de 40 de ani. Examinările se efectuează la fiecare 5 ani, până la vârsta de 40 de ani, ulterior – 1 dată în 3 ani.

**Riscul mediu** – persoanele asimptomatice (bărbați și femei) până la 50 de ani, cu istoric familial canceros pozitiv (prezența printre rudele de gradul I și II a 2 și mai multe cazuri de cancer gastro-intestinal, organelor hormonal dependente feminine, tumorilor primare multiple).

**O rudă de gradul I, în vârstă de până la 50 de ani, este afectată de CCR sau de polipi adenomatoși.**

Colonoscopia (la femei – examinarea ginecologului și mamologului, biopsia endometriului) cu debut de la 30 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celei mai tinere rude afectate de cancer. Examinările se efectuează fiecare 2 ani până la vârsta de 40 de ani, ulterior – anual.

Este strict necesară consultația centrului medical genetic și testarea genetică pentru excluderea/confirmarea sindromului ereditar.

**Două și mai multe rude de gradul II, în vârstă de până la 50 de ani, sunt afectate de CCR sau de polipi adenomatoși.**

Colonoscopia (la femei – examinarea ginecologului și mamologului, biopsia endometriului) cu debut de la de 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celei mai tinere rude afectate de cancer.

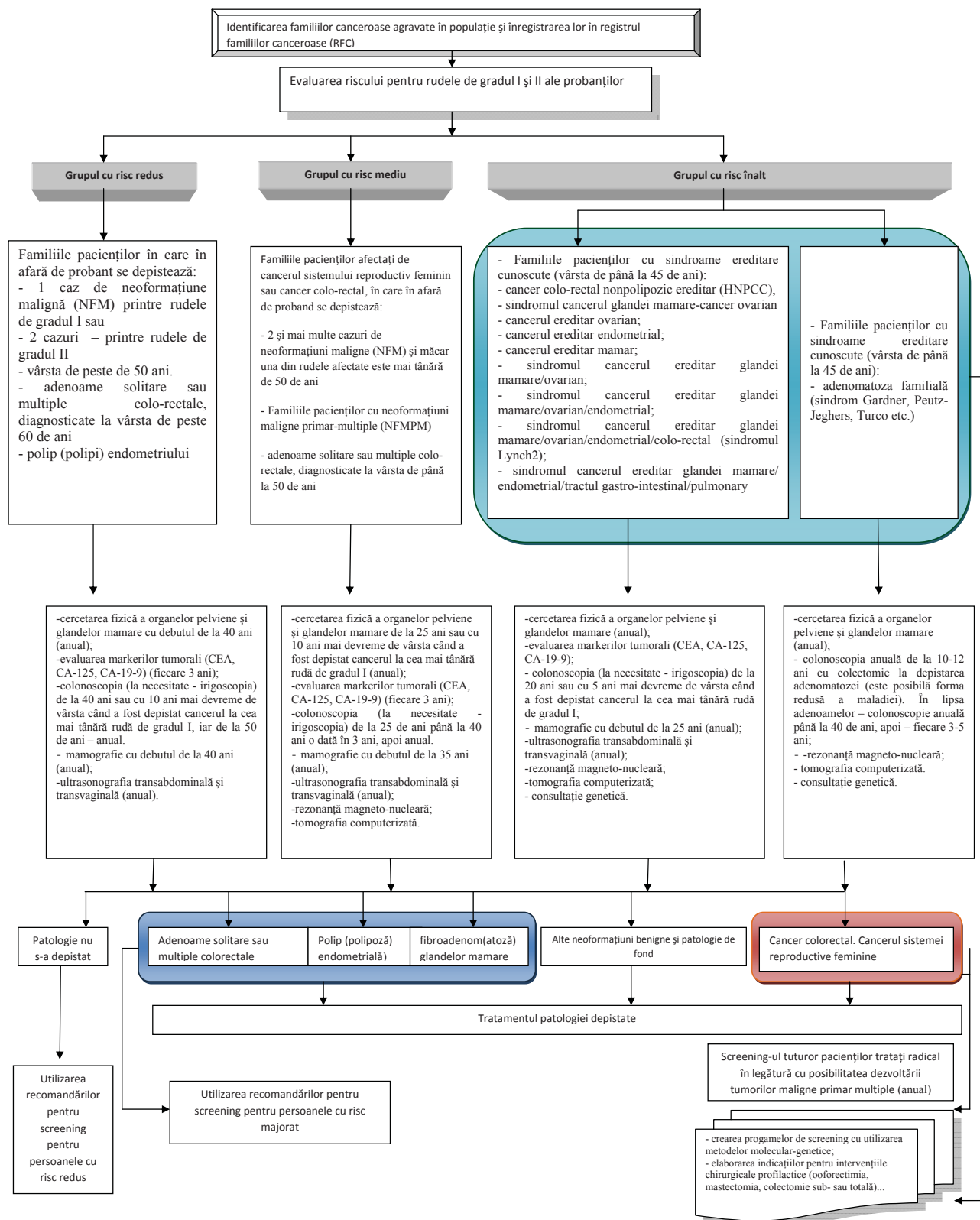
**Riscul înalt** – Sindromul cancerului colorectal ereditar nonpolipozic (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer sau sindromul Lynch I-II).

Colonoscopia (la femei – examinarea ginecologului și mamologului, biopsia endometriului) cu debut de la 21-25 de ani sau cu 10 ani mai devreme decât vârsta celei mai tinere rude afectate de cancer. Examinările se efectuează fiecare 2 ani până la vârsta de 40 de ani, ulterior – anual.

Este strict necesară consultația centrului medical genetic și testarea genetică pentru excluderea/confirmarea sindromului ereditar.



## Algoritmul screening-ului în familiile canceroase agravate (cancer colo-rectal, cancerul sistemului reproductiv feminin)



Figurile 8-9. Algoritmul screening-ului în familiile canceroase agravate (cancer colo-rectal, cancerul sistemului reproductiv feminin)

### Particularitățile screening-ului cancerului colorectal ereditar nonpolipozic:

1) în legătură cu faptul că în cazul sindromului HNPCC, cancerul colorectal și alte NFM apar la o vârstă mai tânără (până la 40-45 de ani), comparativ cu tumorile sporadice, screening-ul rudelor pacienților în aceste familii trebuie să înceapă de la vârsta de 20 de ani;

2) deoarece în sindromul HNPCC cancerul afectează preponderent segmentele din dreapta ale colonului, metoda de elecție în screening este colonoscopia totală;

3) reieșind din faptul că dezvoltarea cancerelor sincrone și metacrone la pacienții cu sindromul HNPCC are loc pe fundalul adenoamelor, iar procesul de progresare a proliferării de la mucoasa intactă spre adenom și apoi spre cancer are loc mai rapid, intervalul de cercetare a rudelor în aceste familii trebuie să fie mai scurt – 1 dată pe an;

4) riscul majorat de dezvoltare a NFMPT în cazul sindromului HNPCC impune o abordare individuală a fiecărei familii cu risc oncologic agravat.

La **etapa a doua**: se efectuează tratamentul patologiei depistate. Și în final, **la etapa a treia** este format registrul familiilor canceroase și este efectuată supravegherea activă dispensarică a membrilor familiilor în raport cu vârsta și categoria de risc.

Așadar, prin screeningul familiilor cu anamneză oncologică agravată, investigațiile trebuie efectuate în complexitate, adică predispoziția ereditară pentru cancer nu este sait- specifică (strict specifică). În așa fel, screeningul este din punct de vedere economic justificat, adică ne permite, evident, micșorarea numărului celor investigați, îmbunătățește depistarea patologiilor pre- și tumorale în grupele de risc investigate și, în același timp, scade cheltuielile la depistarea și tratamentul patologiei.

Cu scopul depistării precoce și profilaxiei posibile a tumorilor maligne, inclusiv NMPM, **în familiile cu risc înalt de cancer este necesară efectuarea monitoring-ului** pacienților oncologici – probanților și rudelor afectate de neoplazii maligne.

Toate rudele, la care au fost depistate schimbări patologice, au fost supuse tratamentului. Cu scopul depistării precoce și profilaxiei posibile a tumorilor maligne, inclusiv a NMPM, **în familiile cu risc înalt de cancer se efectua monitoring-ul** pacienților oncologici (probanților) și rudelor, afectate de NFM și adenoame colo-rectale.

În urma monitoring-ului endoscopic, la 3 rude de gradul I au fost depistate adenoame de interval. Este necesar de menționat, că la 6 probanți din familiile cu risc înalt în procesul de monitoring, au fost depistate 8 cancere de interval: 5 metacrone și 3 sincrone. 5 dintre acești pacienți la moment sunt vii. La toți cancerul de interval s-a dezvoltat pe fundal de adenoame predecesoare. Termenul mediu de apariție a cancerelor de interval a constituit 4,7 ani.

Conform datelor tezei d-nei Silvia Halipli (2001), perioada medie latentă pentru dezvoltarea tumorilor induse radiant ale colului uterin a constituit  $13.0 \pm 1.7$  ani. De aceasta noi considerăm că adenoamele colo-rectale depistate prin screening la rudele asimptomatice din familiile agravate ereditar sunt un predictor al riscului cancerului de interval după colonoscopia de screening.

Astfel, screening-ul și monitoring-ul rudelor asimptomatice ale pacienților cu cancer constituie o etapă importantă și necesară în profilaxia neoformațiilor maligne în familiile ereditare agravate. Identificarea mutațiilor responsabile de dezvoltarea neoplaziilor deschide noi posibilități pentru depistarea persoanelor cu risc majorat printre rudele pacienților canceroși, pentru ameliorarea consultării medico-genetice și pentru screening-ul selectiv al purtătorilor de genă defectuoasă. Schimbările genetice bine caracterizate, care se află la baza defectelor genetice, pot favoriza depistarea țintită și definită a persoanelor cu risc înalt pentru dezvoltarea cancerului și, posibil, pot favoriza eficacitatea tratamentului acestei categorii de bolnavi.

**Concluzii:** Elaborarea programului complex de screening și monitoring în familiile cu risc înalt canceros poate favoriza: 1) conștientizarea profundă a biologiei proceselor maligne și precizarea mecanismelor patogenezei formelor ereditare ale neoformațiilor maligne ale localizărilor principale; 2) identificarea familiilor cu risc înalt canceros și reducerea sinecostului tratamentului NFM; 3) micșorarea mortalității prin cele mai frecvente tumori maligne.

Sistemul de dispensarizare este mobil, deoarece în procesul evidenței, gradul de risc pentru dezvoltarea neoformațiilor maligne la rudele probanților poate să se schimbe o dată cu apariția noilor date genealogice sau prin depistarea la ei a altor patologii noi.

#### Referințe bibliografice

1. Buerstedde J-M, Alday P., Torhorst J. et al. Detection of new mutations in six out of 10 Swiss families by genomic sequencing of the hMSH2 and hMLH1 genes //J. Med. Genet.-1995.-V. 32.-P. 909-912.
2. Bujanda L., Sarasqueta C., Zubiaurre L. et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of the first-degree relatives of patients with colorectal cancer //Gut.- 2007.-V. 56.-P. 1714-1718.
3. Dove-Edwin I., de Jong A.E., Adams J. et al. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome //Gastroenterology.-2006.-Issue 7.-P. 1995-2000.

4. Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H. et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Gastroenterology*.-2000.-V. 118, N5.-P. 829-834.
5. Lynch H.T., Lynch J.F., Attard T.A. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model // *CMAJ*.-2009.-V. 181, N5.-p. 273-278.
6. Syrigos K.N., Charalampopoulos A., Zbar A. et al. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.*-2002.- V.9, N5.-P.439-443.

### Rezumat

Datele obținute în rezultatul cercetărilor demonstrează că testele de screening sunt utilizate la momentul actual pentru indivizii cu istoric familial de cancer colorectal sunt extrem de variabile. De aceea, sunt necesare eforturi pentru crearea criteriilor efective și sigure care permit evidențierea potențialilor pacienți din grupul cu risc majorat.

Au fost analizate datele despre mutațiile din genele *MSH2*, *MLH1* și *MSH6*, studiate în 13 familii cu sindromul Lynch. 7 din aceste familii corespund criteriilor de la Amsterdam, iar în 6 familii a fost determinată acumularea CCR și a cancerului endometrial în câteva generații, însă aceste familii nu corespund strict tuturor criteriilor clasificării.

În familiile cu mutații în genele *MSH2* sau *MLH1* au fost depistate 35 de cazuri de CCR, 10 cazuri de cancer endometrial și 3 cazuri de cancer gastric. Alte NFM (3 CGM, 1 cancer pulmonar și 1 limfosarcom), cancer endometrial, ovarian și gastric au fost depistate în 3 familii cu mutații în gena *hMSH2*. În 3 familii cu mutații în *MLH1*, de asemenea, a fost depistat CGM, iar cancerul endometrial la pacienții din aceste familii era tumoarea primară, ca și în familia cu mutații în gena *MSH6*, la un probant din această familie a fost observată dezvoltarea consecutivă a 4 tumori primare.

Cercetările clinico-genealogice și molecular-genetice efectuate au permis elaborarea și recomandarea algoritmului de cercetare (screening) a rudelor asimptomatice în familiile pacienților cu cancer colorectal, cancerul sistemului reproductiv feminin și neoformațiunilor maligne primar multiple (NMPM).

### Summary

The data obtained during the screening investigations have shown that the screening tests existing nowadays in individuals with a colorectal cancer family story are highly variable. That is why the efforts, for creating effective and reliable criteria allowing to distinguish the potential sick people from the high-risk group, are required.

The dates about mutations in the genes *MSH2*, *MLH1* and *MSH6*, were analyzed and studied in 13 families with the Lynch syndrome. 7 of these families correspond the Amsterdam criteria, but 6 families were determined to have an accumulation of CCR and endometrial cancer in several generations, these families however do not strictly correspond all the criteria of the classification.

In the families with the mutations in the genes *MSH2* or *MLH1*, 35 cases of CCR, 10 cases of endometrial cancer and 3 cases of gastric cancer were found. The other NFM (3 CGM, 1 lung cancer and 1 lymphosarcome), endometrial cancer, ovarian cancer and gastric cancer were found in 3 families having the mutations in the gene *hMSH2*. In 3 families, having the mutations in the gene *MLH1*, GGM was found also the endometrial cancer at the patients from these families was a primary tumor and in the family with mutations in the gene *MSH6* too; one proband from this family was marked to have a consecutive growth of 4 lung tumors.

The data obtained during the clinical-genealogical and molecular genetic investigation, allowed to elaborate the screening algorithm of the asymptomatic relatives of the patients with PTK, cancer of the reproductive system organs at the women and primary-multiple malignant neoplasms (PMMN).

## ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE CANCERULUI COLORECTAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Serghei Ștepa, Porfirii Rusu, Marcel Ciobanu, Nicolae Pînzari, Nicodim Belev, Grigore Clecicov,  
Lidia Gârleanu, Vitalie Laur, Octavian Patrașcu, V. Cotorobai*  
IMSP Institutul Oncologic

**Introducere.** Actualmente, în majoritatea țărilor de pe planetă se semnalează o creștere lentă, dar constantă a morbidității prin maladiile oncologice. Cancerul colorectal (CCR) reprezintă circa 15% din toate cancerurile, a treia cauză de deces prin neoplazii în întreaga lume, cu circa 400.000 de decese anual. Incidența brută a CCR în țările Uniunii Europene este de 58/100.000/an, iar mortalitatea este de 30/100.000 locuitori/an. [Libutti S.K., Salty L.B., Rustigi A.K. și al. Cancer of the colon. In: De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A., editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1061-1109].

Cancerul rectal este a treia cauză de cancer în SUA, cât și în Europa și apare mai frecvent în rândul persoanelor peste 50 de ani. Spre exemplu, în SUA, țara cu cel mai înalt nivel al morbidității și mortalității prin cancer

rectal, conform datelor prezentate de către Societatea Americană pentru Cancer (American Cancer Society), în anul 2000 au fost înregistrate 130200 de cazuri noi de cancer colorectal, iar în 2006 – 149000 (dintre care 41930 de cazuri au revenit cancerului rectal) și 55170 de cazuri de deces cauzate de neoplasmul rectal (colon și rect împreună), ceea ce constituie circa 10% din toate cazurile de deces cauzate de maladiile oncologice /American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006/.

În ultimii ani se determină o creștere semnificativă a morbidității prin CCR, în țările cu un nivel inițial destul de scăzut al acestei maladii. Spre exemplu, în Japonia, până în 1947, viteza adaosului anual al CCR nu depășea 3-4%, iar din 1960 până în 1977 acest indice a constituit 113% la populația masculină și 78% la populația feminină, cu toate că Japonia în general este considerată o țară cu frecvența relativ redusă a CCR. Aceeași situație este observată și în așa țări ca Israel, Rusia, Ucraina, Suedia, Cehia. Studiile efectuate recent în Rusia denotă faptul alarmant, că din 100 de noi pacienți cu CCR mai mult de 70 decedează, dintre care circa 40% – în primul an de la stabilirea diagnosticului. Această situație este condiționată de adresarea primară tardivă a pacienților la medic și, drept consecință, depistarea în stadiile avansate (III-IV) constituie 71.4% în CC și 62.4% – în CAR (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2002). O situație similară este observată în majoritatea țărilor CSI.

În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice din ultimii ani, morbiditatea și mortalitatea prin CCR înregistrează o continuă ascensiune, în 2009 morbiditatea constituind 28,8 la 100000 populație (1029 de cazuri noi).

Analiza datelor epidemiologice dedicate cancerului colorectal sunt actuale, elucidarea situației oncocoloproctologice în diverse țări fiind extrem de importantă.

Extrem de alarmant este faptul, că la 100 de cazuri noi de cancer colorectal revin circa 70 de decese, din ele circa 40% – în primul an de la stabilirea diagnosticului. Acest fapt este condiționat de depistarea tardivă a cancerului colorectal, diagnosticarea stadiilor avansate (III - IV) constituind circa 70% în cazul cancerului colonic și circa 60% în cazul cancerului rectal [Jemal, Siegel, Ward și al., 2006].

În Republica Moldova, pe parcursul anului 2009, cancerul rectal, ca localizare vizuală a neoplaziilor, în stadiu avansat III și IV a fost depistat în 61,4%, iar cel colonic – 36,6% cazuri. Creșterea continuă a ratei de morbiditate, depistarea preponderent în stadiile avansate ale maladii a servit motiv pentru efectuarea studiului epidemiologic în cancerul colorectal.

**Scopul.** Studiarea indicatorilor epidemiologici de bază ai cancerului colorectal în Republica Moldova.

**Obiectivele lucrării:**

1. Dinamica morbidității, mortalității, prevalenței supraviețuirii la pacienții cu cancer colorectal.
2. Elucidarea depistării precoce și tardive a cancerului colorectal.
3. Analiza repartizării teritoriale a morbidității prin cancer colorectal în Republica Moldova.
4. Studiarea posibilităților de ameliorare a stării oncocoloproctologice din Republica Moldova.

**Materiale și metode.** Materiale pentru studiul prezent au servit datele Cancer Registrului IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova din ultimii 10 ani (2000-2009). Pe baza acestor date, au fost studiați și evaluați indicatorii epidemiologici de bază ai cancerului colorectal în Republica Moldova. Prin metoda analizei statistice a fost calculat prognosticul incidenței cancerului colonic și rectal pentru anii 2010 – 2013.

**Rezultate.** Morbiditatea prin cancer colorectal înregistrează o ascensiune lentă, dar continuă în ultimii ani, majorându-se în 2009 cu 13,3 ‰ comparativ cu 1999 – de la 15.5 ‰ la 28.8 ‰. Numărul cazurilor noi de cancer colorectal depistate anual în aceeași perioadă de timp aproape s-a dublat, de la 556, în 1999, majorându-se la 1029 în 2009. Acest fapt a permis cancerului colorectal să se situeze, din 2003, cu morbiditatea de 23.6 ‰ sau 12.6% din totalitatea neoplaziilor, în fruntea structurii patologiei oncologice. Această întâietate, destul de tragică de fapt, s-a menținut în anii 2005-2009, când morbiditatea prin cancer colorectal a consemnat o ascensiune permanentă: 24.0 ‰ în 2005; 24.6 ‰ în 2006; 25.3 ‰ în 2007 și 28,8 ‰ în 2009. În aceeași perioadă de timp, numărul de cazuri noi depistate anual, de asemenea, a fost permanent în creștere, fiind de 863, 881, 908 și 1029, respectiv anilor menționați. În același timp, rata cancerului colorectal în structura patologiei oncologice nu a fost mai mică de 12%, constituind 12.4%, în 2005, 12%, în 2006, 12.2%, în 2007 și 12,8, în 2009.

Creșterea ratei incidenței prin cancer colorectal în Republica Moldova a fost prognozată încă în anii 1983 și 1986 de autorii autohtoni [Г.Б. Хонелидзе, С.Д. Кошут, Н.Ф. Белев, 1983; 1986], însă dinamica reală a acestor indicatori a fost peste rezultatele prognozate.

În baza analizei datelor creșterii incidenței cancerului colonic și rectal a fost calculat statistic prognosticul pentru anii 2009 -2013. În figura 1 sunt prezentate datele incidenței cancerului colonic: cifre reale din 2004 până 2008 și date empirice din anul 2009 până în 2013.

Incidența cancerului colonic înregistrează o creștere lentă, de la 10.2 ‰ în 2004, până la 12.2 ‰ în 2008. Datele prognostice denotă că creșterea incidenței cancerului colonic se va menține și în anii viitori, de la 13.1 ‰ în 2009, la 14.8 ‰ în 2013. Un lucru extrem de tragic este faptul, că morbiditatea statistic prognozată pentru anul 2009 prin cancer colonic a fost de 13.1 ‰, însă, de facto, acest indicator a atins nivelul de 14.3 ‰.

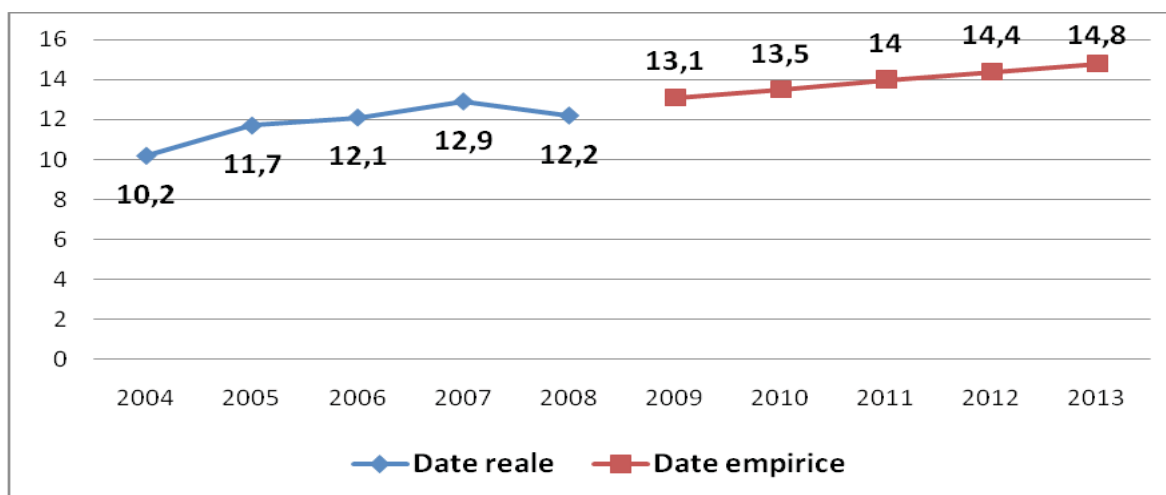


Figura 1. Incidența reală și prognozată a cancerului colonic în Republica Moldova, anii 2004-2013 (la 100.000 populație)

Incidența cancerului rectal, de asemenea, se află într-o ascensiune lentă, dar sigură, de la 10.7‰<sub>000</sub> în 2004, până la 13.1‰<sub>000</sub> în 2008. Studiul asupra prognosticului incidenței cancerului rectal relatează că creșterea se va menține și în anii viitori, de la 13.6‰<sub>000</sub> în 2009, la 15.4‰<sub>000</sub> în 2013. Și în cazul acestei localizări, morbiditatea statistic prognozată pentru anul 2009 fost de 13.6‰<sub>000</sub>, însă de facto acest indicator a atins nivelul de 14.5‰<sub>000</sub>, fapt ce impune modernizarea și ajustarea la cerințele noi a serviciului oncoproctologic din republică (figura 2).

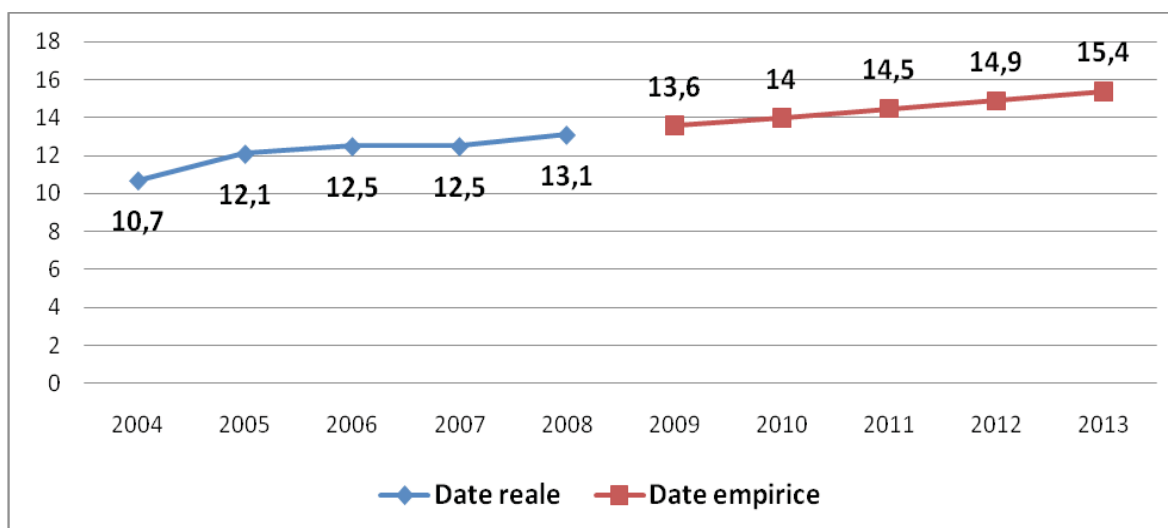


Figura 2. Incidența reală și prognozată a cancerului rectal în Republica Moldova, anii 2004-2013 (la 100.000 mii populație)

Morbiditatea prin neoplazii colorectale denotă o ascensiune continuă, pe seama majorării numărului de cazuri noi depistate anual atât de cancer colonic, cât și de cancer rectal, în general morbiditatea acestor două localizări având raportul de aproximativ 1:1 pe parcursul ultimilor ani.

Cancerul colorectal în republica noastră afectează mai frecvent bărbații, decât femeile, acest fapt devenind tot mai evident în ultimii 3 ani.

În urma aplicării unui șir de măsuri îndreptate spre optimizarea tratamentului cancerului colorectal (concentrarea pacienților în instituția specializată IMSP Institutul Oncologic, perfecționarea tehnicii chirurgicale, efectuarea operațiilor extinse și combinate, utilizarea pe scară mai largă a tratamentului asociat radiochimioterapeutic neoadjuvant și adjuvant în diferite variante, tratamentul simptomatic adecvat etc.), se constată o majorare lentă, dar continuă a prevalenței, care din 1999 este în ascensiune permanentă și care a înregistrat în ultimii 3 ani următoarele cifre: 99.2‰<sub>000</sub> în 2005, 102.9‰<sub>000</sub> în 2006 și 109.8‰<sub>000</sub> în 2007, 117.6‰<sub>000</sub> populație, în 2009.

Însă supraviețuirea globală (toate stadiile) de peste 5 ani nu este pe măsura eforturilor depuse, stabilizându-se în ultimii ani la cifrele de 45-50%. Progresul acestui indice este limitat de depistarea tardivă (în stadiile III și IV) a cancerului colorectal, care rămâne și în prezent destul de mare (60-80%) pentru cancer colonic, fiind de 77,1% și 61,1% pentru cancerul rectal. Astfel, în 2009, din cele 511 cazuri noi depistate de cancer colonic, numai 80 de pacienți (15,7%) au constituit stadiul I și II (T1-3N0M0) și 187 (36,6%) – stadiul IV (T1-

4N1-2M1) al maladiei. O situație similară se observă și în cazul cancerului rectal, care, fiind o formă vizuală, poate fi mult mai ușor depistat. În 2009, din 518 cazuri noi depistate de cancer rectal, 168 (32.4%) au constituit stadiul I și II (T1-3N0M0) și 160 (30.9%) – stadiul IV (T1-4N1-2M1) al maladiei.

Lipsa unui progres esențial în depistarea precoce a cancerului colorectal, care probabil reprezintă unica șansă de ameliorare a prognosticului, în condiții de tratament radical, condiționează și mortalitatea extrem de înaltă în cazul acestei maladii. Astfel, pe parcursul ultimilor 5 ani, mortalitatea cauzată de cancerul colorectal nu s-a situat sub nivelul de 17‰. În anul 2009, mortalitatea prin cancer rectal a constituit 10.6 ‰ și 10.1 ‰, prin cancer colonic, mortalitatea totală prin neoplazii colorectale fiind de 740 de cazuri/an sau 20.7 ‰ populație.

Studierea de ultimă oră a repartizării teritoriale a indicilor epidemiologici ai cancerului colorectal denotă un tablou neuniform, mozaic, al morbidității în diverse regiuni, raioane cu morbiditate înaltă și redusă fiind prezente în regiunile de nord, centru și sud ale republicii. Astfel, pe primul loc în 2009 s-au situat raioanele Briceni și Căușeni, cu morbiditatea de 36.5‰, fiind urmate de mun. Bălți și raionul Orhei, cu morbiditatea de 32.5‰. Destul de înaltă este morbiditatea prin cancer colorectal în raioanele Dondușeni (32.2‰), Anenii-Noi (31.3‰), Glodeni (30.0‰), Cantemir (29.9‰), Ciadâr-Lunga (29.2‰), mun. Chișinău (29.5‰).

Diversitatea indicilor morbidității poate fi explicată prin emigrarea masivă și îmbătrânirea populației din ultimii ani, urbanizarea, schimbarea obiceiurilor alimentare, poluarea mediului ambiant, stresul cronic. Însă date certe despre rolul fiecărui factor enumerat în oncogeneza colorectală la moment lipsesc.

### **Concluzii:**

1. Cancerul colorectal este cea mai răspândită maladie oncologică în Republica Moldova și este situat pe locul I în structura maladiilor oncologice, înregistrând o ascensiune continuă a indicilor morbidității, mortalității, dar și prevalenței.

2. Supraviețuirea globală (toate stadiile) de peste 5 ani constituie 46.4%, în cancerul colonic, și 43.6%, în cancerul rectal. Acest rezultat puțin satisfăcător este condiționat de rata redusă a depistării precoce a acestei maladii.

3. Depistarea tardivă a cancerului colorectal rămâne destul de înaltă, cancerul colonic fiind depistat în stadiul III, în 40.5% din cazuri, și în stadiul IV, în 36.6% din cazuri; cancerul rectal fiind depistat în stadiul III, în 30.5% din cazuri și în stadiul IV, în 30.9%.

4. Creșterea prognozată a incidenței cancerului colorectal pe parcursul anilor viitori necesită implicarea măsurilor de profilaxie primară, utilizarea screening-ului endoscopic în grupul persoanelor cu risc ereditar canceros majorat și revizuirea posibilităților instituțiilor medicale în deservirea calitativă și complexă adecvată a numărului crescut de pacienți.

5. Ameliorarea stării oncocoloproctologice în Republica Moldova este posibilă doar în condițiile îmbunătățirii diagnosticului precoce al cancerului colorectal, sporirii vigilenței oncologice a medicilor din rețeaua generală.

### **Referințe bibliografice**

1. American Cancer Society Guidelines for early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 1:51, 2001.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006.
3. Bărbulescu M. – Screeningul în CCR - Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, Vol.3, Nr. 1.
4. Ghiduri și protocoale de practica medicală în gastroenterologie – Cancerele digestive. SRGH, 2007
5. International Agency for Research on Cancer (IARC) // 2002.
5. Jemal, Siegel, Ward et al. – Cancer Statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56:107, 2006
6. Ju J.H., Chang S.C., Wang H.S., Yang S.H., Jiang J.K., Chen W.C., Lin T.C., Hung Hsu, Wang F.M., Lin J.K. Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years Int J Colorectal Dis. 2007 Mar. 28.
7. Lambert R. An Overview of the Epidemiology and Prevention of Digestive Cancer // World Gastroenterology News. 2003. Vol. 8, Is. 2. P. 21-25.
8. Levin B. - Colorectal Cancer Review - Medscape, 2006.
9. Okuno K. Surgical Treatment for Digestiv Cancer. Dig Surg.2007, 24 (2). 108-114.
10. Ries, Wingo, Miller et al. : The annual report to the nation on the status of cancer; Cancer 88: 2398, 2000.
11. Robert S. Bresalier – Malignant Neoplasms of the Large Intestine - in Sleisenger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 2006.
12. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН. Том 17, № 3 (прил. 1), 2006, М., 2006, 132с.

13. Хонелидзе Г.Б, Кошуг С.Д, Белев Н.Ф. Заболеваемость раком толстой кишки в Молдавской ССР и ее прогнозирование. *Вопр. Онкол.*, 1983 т. XXXI, №6, 5 С. 86-90.

14. Хонелидзе Г.Б, Кошуг С.Д., Белев Н.Ф. Прогноз заболеваемости раком толстой кишки населения Молдавской ССР на 2000 год.-*Здравоохр.*,1986, №4, С.1112.

#### Rezumat

Articolul cercetează structura patologiei oncologice în Republica Moldova, conform anului 2009 morbiditatea este de 28,8‰ din populație. Cancerul colorectal a ocupat primele poziții în ultimii 3 ani. Numărul de cazuri noi în fiecare an continuă să crească, de la 556 de cazuri în 1999, 1029 de noi cazuri în 2009.

Dintr-o perspectivă globală, există o justificare puternică pentru concentrarea pe activitățile de prevenire a cancerului.

#### Summary

The research work is based on data of structure of oncological pathology in Moldova, year 2009 (source cancer register of Republic of Moldova). Morbidity is 28,8‰ of population. Colorectal cancer has been on the top of oncological structure the last 3 years. The number of new cases each year continues to rise, from 556 cases in 1999 to 1029 new cases in 2009.

From a global perspective, there is a strong justification for focusing on cancer prevention activities.

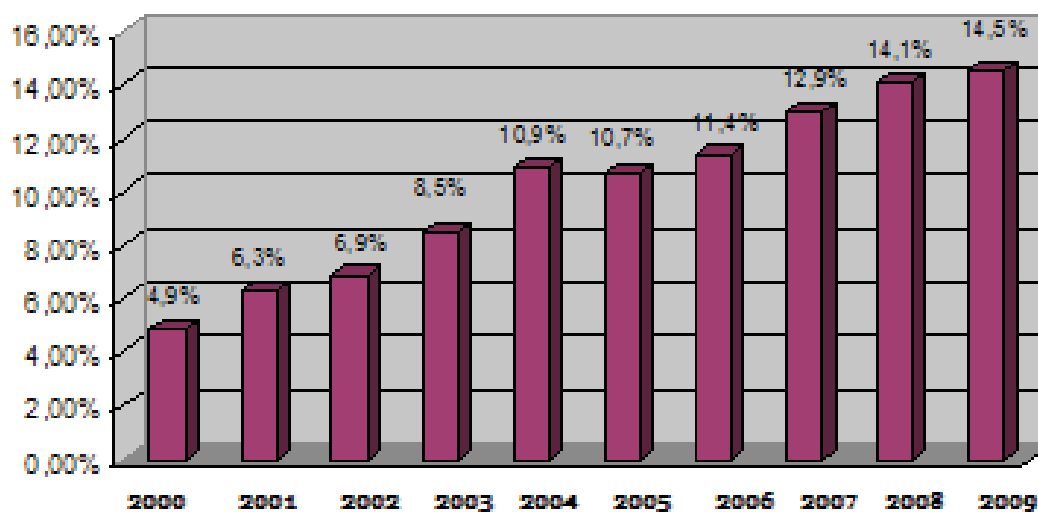
## ACTUALITATEA ȘI NECESITATEA SCREENING-ULUI ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ

*Corneliu Iurcu*, colaborator științific,

IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul științific Proctourologie

**Introducere.** Cancerul de prostată constituie 11% din cancerele sexului masculin în Europa și este responsabil de 9% din decesele prin cancer ale bărbaților din Uniunea Europeană. În SUA este cel mai frecvent tip de cancer la bărbați, estimându-se că mai mult de 218.000 de bărbați au fost diagnosticați cu cancer de prostată în 2007, și aproximativ 27.050 de bărbați au decedat din această cauză în același an. CP afectează în special bărbații în vârstă, fiind o problemă de sănătate în țările dezvoltate, unde 15% din cancerele bărbaților sunt reprezentate de CP, spre deosebire de țările în curs de dezvoltare, unde doar 4% din cancerele bărbatului este CP. În China și Japonia se înregistrează cea mai mică incidență – 4/100.000, pe când în SUA acest indice este de 124/100.000. În fostele republici ale Uniunii Sovietice, de ex., în Rusia, acest indice este de 15,6/100.000, iar în Belarusia, de 22,3/100.000 populație.

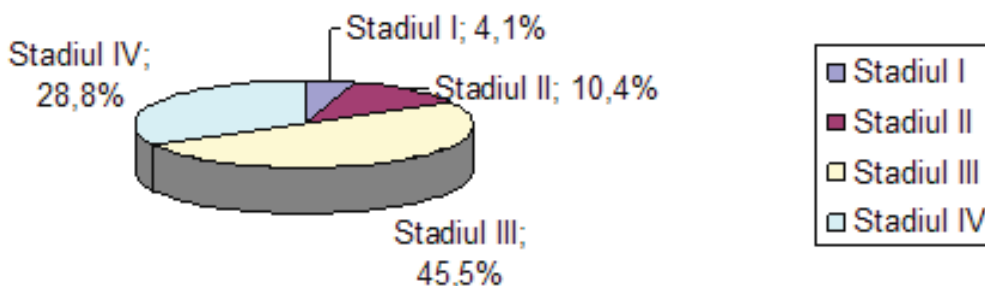
Conform datelor Cancer Registrului IO din Republica Moldova, în ultimii zece ani, au fost înregistrați următorii indici ai morbidității:



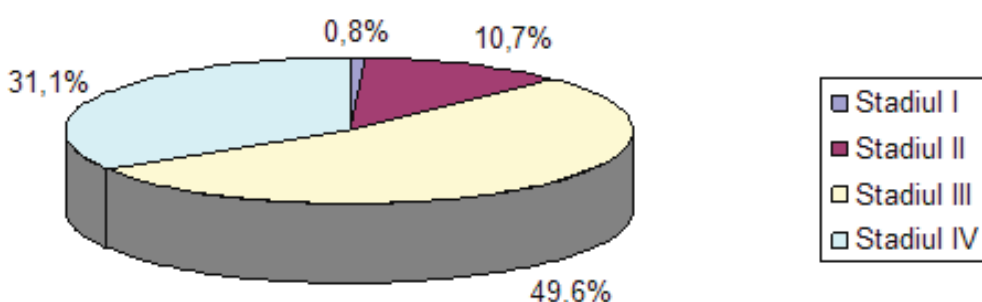
Din diagrama de mai sus se poate constata că, pe parcursul acestor ani, morbiditatea cancerului de prostată a crescut vădit, de la 4,9‰, în 2000, până la 14,5‰, în anul 2009. Această creștere este determinată de mai mulți factori și, nu în ultimul rând, monitorizarea în ultimii ani, în țara noastră a markerului PSA.

**Scopul lucrării.** Aprecierea indicilor morbidității și mortalității prin cancer de prostată în ultimii zece ani în RM și crearea unui algoritm de diagnostic precoce.

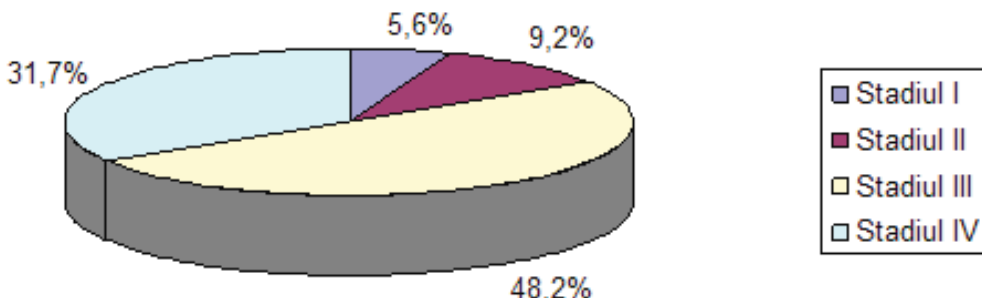
**Materiale și metode.** Studiul a fost efectuat conform datelor Cancer Registrului Institutului Oncologic din Republica Moldova, pe parcursul anilor 2000-2009. În anul 2000, au fost înregistrate 85 de cazuri noi de cancer de prostată. În anul 2007, au fost înregistrate 222 de cazuri noi, dintre care repartizarea pe stadii este prezentată în schema de mai jos:



În anul 2008, au fost înregistrate 242 de cazuri noi de cancer de prostată, dintre care repartizarea pe stadii este următoarea:



Iar în anul 2009, au fost înregistrate 249 de cazuri noi de cancer de prostată, respectiv:



Din cele prezentate mai sus, se determină o prevalență a cazurilor de cancer de prostată în stadiile avansate ale bolii, ceea ce determină și o creștere a mortalității populației masculine prin această boală de la 4,1‰, în 2000, până la 8,1‰, în anul 2009.

Totodată, în ultimii ani, putem confirma o creștere a incidenței prin cancer de prostată în stadii incipiente ale bolii, care se datorează prin determinarea pe scară largă a PSA.

### Discuții

1. PSA este o glicoproteină cu activitate de serin protează produsă în principal de celulele epiteliale situate de-a lungul acinilor și ductelor glandei prostatice. PSA este secretat în lumenul ductelor prostatice și este prezent în concentrații mari în lichidul seminal. Concentrațiile plasmatice sunt, în mod normal, reduse, dar pot crește în prezența unor condiții ce afectează structura sau funcția glandei prostatice (inflamație, infecție, hiperplazie, cancer primar sau metastatic). De asemenea, valorile PSA cresc în mod fiziologic odată cu vârsta sau temporar, după ejaculare. PSA poate avea valori mai mici decât cele reale, ajungând până la înjumătățirea valorilor, în cursul tratamentului cu inhibitori de 5 alfa reductază. Androgenii sunt regulatorii expresiei genei PSA.

Raportat pentru prima dată în 1979, PSA a revoluționat diagnosticul CP. În 1986, FDA a aprobat, în SUA, folosirea acestui test în monitorizarea pacienților diagnosticați cu CP, iar din 1994, folosirea lui ca metodă de diagnostic al CP la bărbații peste 50 de ani. Utilizarea PSA s-a extins pe scară largă în anii '90. O valoare a PSA de peste 4 ng/ml necesită investigații suplimentare. În studiile pe pacienți cu CP, aproape 75% au nivelul PSA peste 4 ng/ml. Acest lucru înseamnă că 20 până la 30% dintre tumori nu vor fi diagnosticate, când PSA este singurul marker folosit.



Valoarea PSA între 4 și 10 ng/ml, denumită și zona „gri”, este asociată cu o creștere a riscului de CP localizat de 1,5 până la 3 ori și a celui extracapsular de 3 până la 5 ori. Aproximativ 50% din CP asociate cu PSA între aceste valori nu sunt limitate la organ. Nivelurile PSA de peste 10 ng/ml sporește riscul de tumoare extracapsulară.

Deoarece PSA este un marker organospecific, acest test are și o rată a valorilor fals-pozitive. Inițial, 8 până la 15% dintre bărbați vor avea PSA >4 ng/ml și 11 până la 22% dintre ei (1,5-4,1% din populația supusă screening-ului) va avea biopsia prostatică pozitivă. Datele actuale sugerează ca PSA-ul nu are o specificitate mai mare de 90%. În American Cancer Society – National Prostate Cancer Detection Project, 13% din determinările anuale ale PSA sunt peste 4 ng/ml, cu o sensibilitate de 70% și specificitate de 90%. Limita inferioară a nivelului PSA ce impune o biopsie prostatică este controversată. Deși în cele mai multe studii aceasta este de 4 ng/ml, la bărbații între 50 și 66 de ani, rata de detecție a CP a fost de 13,2% pentru nivelul PSA, cuprins între 3 și 4 ng/ml.

Pentru îmbunătățirea specificității PSA în diagnosticul precoce și monitorizarea pacienților cu CP, au fost introduși și alți indici ai PSA seric:

- forme moleculare ale PSA: pacienții cu CP au niveluri mai mici procentuale de free-PSA decât cei cu BPH. Oesterling a arătat specificitatea crescută a free-PSA);

- indicele de viteză PSA (PSA velocity): se referă la viteza de creștere a nivelului PSA seric. Un nivel al vitezii de peste 0,75 ng/ml/an semnifică un risc crescut de dezvoltare a CP. Un studiu realizat de Mettlin și colab. a raportat o sensibilitate și specificitate de 72%, respectiv 90%, pentru indicele de viteză al PSA, față de 78% sensibilitate și 60% specificitate pentru creșterea PSA ca variabilă independentă;

- niveluri de referință ale PSA corelate cu vârsta (age adjusted PSA): Oesterling a publicat în 1993 nivelurile normale ale PSA corelate cu vârsta;

- densitatea PSA (PSA Density): se referă la raportul între nivelul PSA și volumul prostatei. Valoarea PSA crește aproximativ cu 0,12ng/ml per gram de țesut BPH; valoarea acestui indice este controversată.

2. Tușeul Rectal. Majoritatea CP sunt localizate în zona periferică a glandei și pot fi detectate prin TR, când volumul leziunii este de peste 0,2 ml. Riscul ca o leziune depistată la TR să fie CP este dependent și de nivelul PSA. În studiile populaționale pe bază de voluntari, TR are o valoare predictivă pozitivă între 15 și 29% și o rată de detecție a CP între 1,5 și 2,2%. În ciuda limitărilor TR, acest test poate detecta cancere apărute la indivizi cu valori normale ale PSA-ului. În era pre-PSA, aproximativ 40% dintre bărbații cu probabilitate de CP la TR aveau diagnosticul confirmat în urma examenului histopatologic.

3. Ecografia abdominală (transrectală) este o investigație utilă în diagnosticul precoce al CP, completând determinarea nivelului seric al PSA și tactul rectal. Ecografia transrectală este, în general, rezervată examinărilor ulterioare la pacienții cu rezultate anormale ale PSA-ului sau la cei cu leziuni suspecte la tușeul rectal și în realizarea biopsiilor prostatice. Imaginea clasică a nodulului hipoecogen situat în zona periferică a prostatei nu este întotdeauna prezentă. Ellis și colaboratorii au observat că 37,6% din cancerele diagnosticate de ei apăreau ecografic ca zone izocogene. De asemenea, ea determină simetria, volumul prostatic cu mai multă precizie, fiind utilă în modularea tratamentului.

ACS (American Cancer Society) și AUA (American Urological Association) recomandă utilizarea PSA și TR anuală, la bărbații cu vârsta de peste 50 de ani și cu speranța de viață de minimum 10 ani. Bărbații cu risc crescut, cum ar fi cei din rasa neagră și cei cu rude de gradul întâi cu CP, ar trebui monitorizați de la 45 de ani. Cei cu risc și mai mare (care au mai multe rude de gradul întâi diagnosticate cu CP până la vârsta de 65 de ani) ar putea fi monitorizați de la 40 de ani.

4. Examenul histopatologic. Diagnosticul de certitudine rămâne examenul histopatologic, care pune în evidență prezența leziunilor tumorale maligne în fragmentele de țesut prostatic obținute intraoperator sau prin biopsie prostatică. Puncția biopsie prostatică ecoghidată transrectal a devenit modalitatea standard de obținere a materialului pentru examenul histopatologic. Pot fi prelevate fragmente multiple cu risc redus de complicații septice, dacă folosim profilaxia cu antibiotice. Numărul de fragmente necesare pentru detecția optimă a CP este încă un subiect în discuție, dar se consideră că fragmentele obținute prin tehnica biopsiei sextante sunt suficiente pentru diagnostic, iar în situațiile incerte se recoltează de la 6 până la 10 sau mai multe fragmente

## Concluzii

1. Utilizarea metodelor de diagnostic precoce/screening pentru cancerul de prostată ar duce la creșterea numărului de pacienți cu indicație de tratament radical, iar supraviețuirea, atunci când tumoarea este diagnosticată în faza incipientă, este net superioară față de cazurile diagnosticate în stadii tardive. Principalele metode pentru diagnosticul și monitorizarea patologiei prostatice, inclusiv CP sunt: antigenul specific prostatic (PSA) și tușeul rectal (TR), completate cu ecografia de aparat urinar, ca urmare a puncției prostatei pentru confirmarea histopatologică.

2. Odată cu implementarea pe scară largă a determinării PSA, se înregistrează o creștere a morbidității prin cancer de prostată, de asemenea, și o creștere a numărului de bolnavi diagnosticați în stadii incipiente ale bolii.

### Referințe bibliografice

1. Crișan N., Coman I., /Beneficiile adevărate ale screeningului pentru cancer prostatic/ Revista Română de Urologie, vol 6, nr 4, 2007, pag. 60-62.
2. Angheluș A., Berechet M. și coaut. /Puncția de prostată ca valoare diagnostică și supraveghere a pacienților cu cancer de prostată/ Revista Română de Urologie, vol 8, nr. 1, 2009, pag. 39-45.
3. Geovlete P., Cauni V., Muțescu R. și coaut. /Valoarea ecografiei cu reconstrucție tridimensională în diagnosticul cancerului de prostată/ Revista Română de Urologie, vol 8, 2009, pag. 35-39.
4. Sinescu I. Urologie clinică. București 2003, pag. 255-265.
5. Бухаркин Б.В. Рак предстательной железы. Материалы научно-практической конференции, Москва 2003.
6. Воробьев Н. В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы. Практическая онкология №2 (6), 2001, стр. 8 – 15.
7. Воробьев Н.В., Алексеев Б.Я. и соавт. Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Онкоурология №1, 2009, стр. 56 – 62.
8. Лопаткин А.А. Руководство по урологии. Том 3. Москва, 1998.
9. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В. и соавт. Рак предстательной железы. Москва, 1999.

### Rezumat

Conform datelor Cancer Registrului IO din Republica Moldova, în ultimii zece ani morbiditatea cancerului de prostată a crescut vădit, de la 4,9‰, în 2000, până la 14,5‰, în anul 2009. Această creștere este determinată de mai mulți factori și, nu în ultimul rând, de monitorizarea în ultimii ani, în țara noastră, a markerului PSA.

### Summary

In the last 10 years there has been an increasing morbidity and mortality for prostate cancer. This rise is due to improved diagnosis in urology. In particular – promotion of PSA test in our country, which is a good method for early detection of prostate cancer.

## METODELE DE PROFILAXIE A RECIDIVĂRII CANCERULUI SUPERFICIAL (NEINVAZIV) AL VEZICII URINARE

*Andrei Tripac*

IMSP Institutul Oncologic

**Chimioterapia intravezicală și imunoterapia cancerului de vezică urinară.** În Moldova, CVU localizat se depistează în aproximativ 50% din cazuri [11]. Ținând cont de manifestarea activă a tumorii (aproximativ 20% dintre pacienți observă simptome de cistită, 85% se adresează primar cu hematurie), această cifră este extrem de scăzută. În Europa, procesul superficial este depistat în 70-75% din cazuri, ceea ce indică gradul de instruire a societății și vigilența oncologică în practica generală a medicilor [12]. Majoritatea formelor histologice ale CVU (mai mult de 90%) sunt prezentate de cancerul urotelial. În funcție de gradul de diferențiere, tumorile se divizează în tumori cu grad înalt de diferențiere, moderat și scăzut (G1, G2, G3) [13].

Ținând cont de faptul, că majoritatea recidivelor sunt identificate pe parcursul primului an de supraveghere și fiecare tumoare ulterioară recurentă are un mare potențial de a reduce diferențierea și invazia în stratul muscular, a apărut necesitatea efectuării tratamentului suplimentar. Cercetătorii au demonstrat, că tumorile papilare noninvazive, cu grad înalt de diferențiere (pTA), au un potențial mai scăzut de progresie, decât tumorile cu grad scăzut de diferențiere, cu invazie în țesutul muscular subepitelial (pT1). Probabilitatea invaziei musculare este de 2 ori mai redusă în cazul tumorii pTa, decât în cazul tumorii pT1 și constituie 9% și 18%, respectiv. Gradul de diferențiere este, de asemenea, o caracteristică foarte importantă a tumorii. S-a demonstrat că tumorile G1 progresează în 6% din cazuri, în timp ce potențialul de progresare a tumorilor G2 e mai mare de 5 ori și constituie 30% [14]. În cazul supravegherii pacienților pe parcursul a 20 de ani, riscul de progresare a pTaG1 și pT1G3 a fost și mai mare – 14% și, respectiv, 45%, cu toate că recidivele s-au identificat în circa 50% din cazuri, indiferent de gradul de malignitate al tumorilor [15].

CVU superficial de tip Tis se depistează în 2-5% din investigații. Potrivit afirmațiilor lui D.L. Laam, acest tip de tumoare, clinic, poate fi divizat în 3 tipuri [16]. Primul tip se caracterizează prin agresivitate nesemnificativă și este reprezentat de un singur focar tumoral. Al doilea tip este reprezentat de mai multe focare tumorale, însă sunt prezente și simptomele de cistită. Al treilea tip de Tis se asociază cu alte tumori intravezicale, fapt care duce la sporirea procentului de recurență, a progresiei și a mortalității în rezultatul CVU. Riscul progresării după RTU a vezicii urinare în timpul tratamentului Tis de tipul doi constituie 54 %.

Comitetul Oncologic al Asociației Urologice Franceze a propus, ca în dependență de gradul de malignitate, CVU urotelial superficial, să fie divizat în trei grupuri (tabelul 1).

Tabelul 1

Grupa	Tipul tumorii	Riscul progresiei timp de 5 ani (%)	Riscul mortalității de cancer v.urinare timp de 10 ani (%)
Risc scăzut	Tumoare solitară Ta G1-2	7,1	4,3
Risc intermediar	Tumori multiple Ta G2 Tumoare solitară T1G2	17,4	12,8
Risc sporit	Tumoare solitară T1 G3 Tumori multiple T1	41,6	36,1

Principalele metode de profilaxie a recidivelor și, în anumite indicații, în tratamentul CVU superficial, sunt chimioterapia intravezicală (CTI), imunoterapia intravezicală (ITI), terapia fotodinamică (TFD). Preparatul ideal pentru tratamentul intravezical al CVU trebuie să combine două calități de bază: activitatea antitumorală înaltă în privința CVU urotelial și toxicitate locală și sistemică redusă. Utilizarea CTI își are originea la începutul sec. XX. Unele preparate s-au dovedit a fi ineficiente, în timp ce altele foarte toxice. În prezent, preparatele cele mai studiate și mai frecvent utilizate la CMI sunt tiofosfamida, mitomicina C, doxorubicina, epirubicina. Potrivit datelor EORTC și Consiliului de Cercetare Medicală, care au studiat eficacitatea CTI profilactice la 2244 de pacienți, s-a demonstrat că în grupul tratat prin chimioterapie, rata recidivelor s-a redus cu 14%, comparativ cu grupul de control în decurs de 2-3 ani. În cazul supravegherii pe termen lung, diferența a constituit doar 7%.

S-a observat, că CTI nu influențează asupra progresiei tumorii [17]. Rezultatele mai multor studii, care au comparat agenții chimioterapeutici între ei, nu au demonstrat superioritatea unui anumit medicament, cu excepția studiului randomizat, care a demonstrat eficacitatea înaltă și toxicitatea scăzută a epirubicinei, în comparație cu doxorubicina [18]. Oportunitatea CTI de întreținere, de asemenea, este amplu discutată. În prezent aceasta este o controversă. Utilizând chimioterapia intravezicală de întreținere, unele studii nu au indicat o diferență semnificativă în frecvența recurenței și duratei perioadei de recurență. Studiile de perspectivă randomizate au identificat un avantaj pe termen scurt a instilărilor timpurii (prima instilare se realizează nu mai târziu de 24 de ore după RTU) sau a administrării intravezicale îndelungate (6 luni sau mai mult) la începutul tratamentului, nu mai devreme de 7 zile după intervenția chirurgicală [19]. În prezent se efectuează investigarea clinică a noilor agenți intravezicali.

În prezent, unul dintre cele mai frecvent utilizate și disponibile preparate folosit pentru CTI, este doxorubicina. Potrivit datelor lui A.I. Rolevici și al. [1], în general, CTI cu doxorubicină este tolerată în mod satisfăcător. Regimul indicat a eșuat din cauza durerilor suprapubiene sau a chemărilor imperative la micțiune la 6 (43%) pacienți. Timpul instilării varia în acest caz de la 15 la 60 de minute și în mediu a constituit 45 de minute. Analiza tolerabilității tratamentului în subgrupuri a demonstrat, că acest indice nu a depins de doza de doxorubicină, dar a fost legat de durata de instilare. Astfel, frecvența finalizării timpurii a instilării, cu o durată a reacțiilor adverse de 30 min., a constituit 0%, 60 min. – 50%, 90 min. – 100% (p = 0,007). Trei pătrimi (6 din 8) dintre pacienți au reușit să reziste la instilarea timpurie postoperatorie cu durata de 50 min.

Tratamentul combinat al CVUFIM (cancerului de vezică urinară fără invazie musculară), utilizând RTU și instilarea unică timpurie a doxorubicinei, este realizabilă și suportabilă, indiferent de dozele preparatelor chimice și este însoțit de o cantitate admisibilă de efecte adverse. Doxorubicina în doze mari și mici a fost tolerată satisfăcător în ambele cazuri de către pacienți, fără să influențeze asupra numărului de complicații postoperatorii. Cel mai tolerat regim provizoriu de instilare a fost introducerea soluției de doxorubicină în VU timp de 30 min. Trei pătrimi (6 din 8) dintre pacienți au fost capabili să reziste la instilarea postoperatorie cu durata de 50 min. și mai mult.

Potrivit opiniei lui A.V. Zamiatin și al. [2], deficitul de influență a chimioterapiei intravezicale asupra recidivei și progresiei CVU superficial se explică prin pătrunderea insuficient de profundă a preparatului în peretele vezical, de aceea, pentru îmbunătățirea chimioterapiei intravezicale, este necesară elaborarea tehnicilor și metodelor, care ar spori penetrarea lor. Eficientizarea rezultatelor de tratare a CVU superficial poate fi așteptată în rezultatul utilizării chimiopreparatelor. În combinație cu substanțe care ar spori penetrarea și expoziția lor suficientă în țesuturi. Unul dintre aceste preparate este gelul Tizol (glicerosolvat de titan), elaborat de SRL „Olimp” (Ekaterinburg) și recomandat spre utilizare de Ministerul Sănătății al FR ca medicament. Particularitatea unică și deosebită a tizolului este capacitatea sa de a forma complexe cu medicamentele și a spori penetrarea lor în piele și în mucoasă.

Efectuând un studiu din trei grupuri de pacienți, au fost obținute următoarele rezultate: în primul grup (metoda tradițională CTI), recidivele tumorii au fost diagnosticate la 31,2% (10/31) dintre pacienți. În grupul al doilea (compoziția preparatului chimic cu soluție de Tizol 40%), recidiva bolii a fost identificată la 6,2% (2/32) dintre pacienți. În grupul de control (fără tratament adjuvant), recidiva a fost diagnosticată la 47,2%

(17/36) dintre pacienți. Efectuarea chimioterapiei intravezicale adjuvante a făcut posibilă reducerea frecvenței recidivelor cu 28% (19% față de 47,2% în grupul fără terapie intravezicală adjuvantă,  $p < 0,05$ ). Avantajele administrării tratamentului adjuvant în grupurile studiate a constituit: în primul grup – 16% (31,2% cu CT intravezicală adjuvantă față de 47,2% în grupul fără terapia adjuvantă intravezicală); în grupul 2 – 40,9% (6,2% față de 47,2%, respectiv,  $p = 0,05$ ) Avantajele folosirii soluției apoase Tizol 40% pentru instilarea preparatelor chimice comparativ cu metoda tradițională de terapie intravezicală 25% ( $p < 0,05$ ).

Un interes deosebit se manifestă și pentru studiul comparativ al influenței CTI asupra tumorilor primare și recidivante. Astfel, conform datelor lui A.V. Serioghin și alt. [3], care au efectuat un studiu din 78 de pacienți, cu o perioadă de supraveghere de 36 de luni, frecvența recidivelor în primul grup (CTI) și în al doilea grup (de control) a constituit, respectiv, 37,2% (16/43) și 57,1% (20/35). La pacienții cu tumori primare, recidive s-au dezvoltat la 23% (6/26) dintre pacienții din primul grup și 47% (8/17) pacienți din al doilea grup. La pacienții cu tumori recurente, recidiva s-a dezvoltat la 58,8% (10/17) dintre pacienții din primul grup și la 66,6% (12/18) pacienți din al doilea grup. Astfel, o singură introducere a doxorubicinei după RTU a permis reducerea frecvenței recidivelor la pacienții cu tumori primare și nu a influențat frecvența recidivelor la pacienții cu tumori recurente.

Începând cu anii '70 ai secolului XX, se studiază activ diverși imunomodulatori nespecifici pentru profilaxia și tratamentul CVU superficial. Cel mai eficient s-a dovedit a fi vaccinul BCG, obținut în 1921 de către Albert Calmette și Guerin Camille, de la Institutul Pasteur din Franța. Drept premise pentru utilizarea vaccinului BCG la bolnavii de cancer au servit lucrările lui Coley și Pearla. Primul autor a observat regresia tumorii după administrarea vaccinului intratumoral, al doilea – pe materialul de autopsie a demonstrat, că la bolnavii de tuberculoză s-au depistat mai rar maladii canceroase. În anul 1935, Holmgren a fost primul care a vorbit despre vaccinul BCG, ca despre un agent util în lupta împotriva tumorilor maligne ale omului. Însă, din cauza toxicității pronunțate și lipsei de cunoștințe despre mecanismul efectului antitumoral al preparatului, în anii '30, această idee nu s-a bucurat de o răspândire amplă. Abia la sfârșitul anilor '50 și '60, după efectuarea cercetărilor clinice experimentale, a fost posibilă utilizarea vaccinurilor la bolnavii de cancer în scopuri terapeutice. În anul 1976, A. Morales, a comunicat despre primul tratament cu succes a 7 din 9 bolnavi de CVU superficial recidivant, utilizând schema de șase administrări săptămânale intravezicale a vaccinului, simultan cu injecția subcutanată a preparatului [20]. Investigațiile ulterioare au demonstrat, că administrarea intratumorală sau subcutanată a BCG-ului, în combinație cu cea intracavitară, posedă o toxicitate pronunțată și nu duce la ameliorarea rezultatelor tratamentului. De asemenea, s-a demonstrat lipsa eficacității terapiei cu vaccinul BCG, în cazul tumorilor nonuroteliale ale vezicii urinare. Rezultatele lucrărilor fundamentale au fost un impuls pentru studierea mai detaliată a mecanismului de acțiune a vaccinului asupra tumorii. Definitiv, acesta este încă neclar. În prezent, terapia cu vaccinul BCG este considerată un stimulator pleotrop al imunității celulare.

Bacilul este un patogen intracelular obligat. În următoarele 4-6 ore, după ultima administrare a vaccinului BCG, în ciclul de inducție, se înregistrează o piurie masivă, care conține neutrofile și celule mononucleare. Sub influența vaccinului, atât *in vitro* cât și *in vivo*, are loc stimularea activității macrofagilor, a celulelor NK, celulelor B și a diverselor celule T (CD4, CD8). Interesantă este relația dintre expresia citochinelor cu urina și eficacitatea tratamentului efectuat. S-a constatat, că la bolnavii cu concentrații mari de interleukină-2 în urină, în timpul tratamentului cu BCG, răspunsul tumoral este mai pronunțat în comparație cu cel al bolnavilor cu expresie scăzută a citokinei. Sub influența vaccinului *in vivo*, are loc activarea celulelor imuno-competente ale peretelui vezicii urinare, cu generarea populației celulelor asazine BCG activate (celule VAK), a căror structură diferă de celulele limfochine activate (celule LAK).

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele diversilor cercetători, care au efectuat imunoterapia intravezicală cu vaccinul BCG în cazul CVU Ta, T1NXM0. După cum se observă din tabelul 2, au fost analizate rezultatele tratamentului a 1091 de bolnavi. Rata medie a recidivei în grupul RTU VU și în grupul RTU VU + BCG a constituit 61% și, respectiv, 29%. Astfel, procentul de recidive diferă nu cu  $\approx 15\%$ , ca și în cazul utilizării CTI în regim adjuvant, dar cu 32%. Cu toate acestea, perioada de observare a constituit de la 1 la 7 ani.

Tabelul 2

Autor	Anul	Pacienți	Recidive după RTUV (%)	Recidive după RTUV+BCG(%)	Durata supravegherii (luni)	P
Lamm	1985	57	52	20	30	<0,008
Pagano	1991	133	83	26	21	<0,001
Mecelos	1993	94	59	32	32	<0,05
Yang	1994	97	65	34	70	-
Zhang	1995	160	46	18	12-84	<0,05
Tkaciuk	1996	180	43	13	36	-
Iantorno	1999	146	100	62	50	<0,05

Datele privind influența tratamentului cu vaccinul BCG asupra progresării bolii sunt diferite. Astfel, H.W. Herr susține că, efectuând monitorizarea timp de 6 ani, progresia s-a semnalat la 28% dintre bolnavi, în rezultatul terapiei cu BCG, și la 35% dintre bolnavii din grupul de control; în cazul monitorizării timp de 10 ani, cifrele sunt următoarele: RTU VU+BCG – 38% , RTU – 63% dintre bolnavi [21]. Potrivit datelor altor autori, imunoterapia intravezicală BCG, cât și chimioterapia intravezicală, nu acționează asupra progresării procesului. Potrivit datelor centrului Științific Oncologic „N.N. Blohin” al Academiei Ruse de Științe Medicale, recidive după RTU s-au semnalat la 73,8%, iar după RTU și BCG – la 16,5% dintre pacienți. În calitate de agent intravezical a fost utilizat produsul autohton „Immuron” [22].

În studiile randomizate fundamentale, vaccinul BCG a fost comparat, în ceea ce privește eficiența, cu tiofosfamida, doxorubicina și mitomicina C. Superioritatea BCG față de tiofosfamidă și doxorubicină nu poate fi pusă la îndoială [23]. Au fost efectuate 7 studii randomizate cu privire la comparația eficienței terapiei intravezicale cu BCG și mitomicină C [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Rezultatele indică faptul, că atât mitomicina, cât și BCG pot fi utilizate ca agenți intravezicali primari în cazul tumorilor cu grad scăzut și mediu de malignitate, însă în prezența T1G3 sau Tis ar trebui să se acorde prioritate tratamentului cu utilizarea BCG. Studii randomizate ample, privind comparația BCG-ului și chimioterapiei în cazul Tis sunt puține, însă toate acestea confirmă, că BCG constituie o terapie primară. SWOG, comparând BCG-ul și doxorubicina, a semnalat 70% și 60% răspunsuri complete, respectiv, cu cercetarea ulterioară a rezultatelor: în cazul monitorizării timp de 5 ani, aceste cifre s-au redus până la 45% și 18% [31]. Cifre similare prezintă P.U. Malmstrom [32], în evaluarea supraviețuirii neredidive: 55% și 26% în cazul tratamentului cu BCG și respectiv, cu mitomicină.

Dacă, în ceea ce privește metoda efectuării curei de inducție cu BCG (6 săptămâni), opiniile autorilor coincid, cu referire la cura ulterioară de întreținere, atunci aici fiecare autor pledează pentru metoda sa. A.V. Serioghin și alți. [4] au studiat rezultatele aplicării imunoterapiei de întreținere cu vaccinul BCG-Imuron. Drept indicații pentru imunoprofilaxie au servit tumorile unice sau multiple Ta-1 cu gradul de diferențiere G1-3. În total au fost tratați 89 de pacienți. Tumoarea solitară a fost depistată la 39,4% (35/89), multiplă – la 60,6% (54/89) dintre pacienți. Tuturor pacienților, la prima etapă, li s-a efectuat RTU a pereților vezicii urinare, cu administrarea ulterioară intravezicală unică a preparatului chimic în perioada postoperatorie precoce. Urmează administrarea imunoterapiei intravezicale cu vaccinul BCG de către pacienți, conform metodei standard. Primul grup avea în componența sa 30 de pacienți, care au efectuat o cură de inducție timp de 6 săptămâni. Al doilea grup era format din 31 de pacienți, toți au urmat o cură de inducție și în continuare, câte o instilare pe lună, timp de șase luni. Al treilea grup a întrunit 28 de pacienți, care au urmat o cură cu inducție și cure de întreținere de 3 săptămâni, după 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36 de luni. Durata de monitorizare a constituit 60 de luni. În rezultatul tratamentului efectuat, recidive ale bolii au fost observate în primul grup la 36,3% (11/30) dintre pacienți, iar în al doilea – la 32,2% (10/31), în al treilea – 14,2% (4/28) dintre pacienți. Progresia bolii a fost observată la 10% (3/30) dintre pacienții din primul grup și la 6,4% (2/31) – în grupul al doilea, în grupul al treilea, progresarea bolii nu s-a observat. Evoluția bolii fără recidive a fost menționată la 63,3% (19/30) dintre pacienții primului grup, la 67,4% (21/31) pacienți din al doilea grup și 85,7% (24/28), în grupul al treilea. Astfel, ei au identificat o diferență nesemnificativă în rezultatele tratamentului pacienților, care au efectuat doar o cură de inducție cu terapia BCG, și la pacienții, care, după cura de inducție, au efectuat un tratament de întreținere o dată pe lună, timp de șase luni. Cu toate acestea, terapia de întreținere, constituită din cure de 3 săptămâni după 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36 de luni, a permis reducerea semnificativă a numărului de recidive și de progresare a bolii.

În ceea ce privește discuția despre terapia cu BCG, opiniile oamenilor de știință din lume converg doar când este vorba de termenul de începere a tratamentului. Contraindicația principală pentru prima administrare a BCG-ului în vezica urinară după intervenție, cu excepția infecției tuberculoase anterior suportate sau a hipersensibilității la preparat, este macrohematuria continuă după RTU a VU. Se consideră, că termenul de 2 săptămâni după intervenție este perioada minimă, după expirarea căruia e posibilă începerea tratamentului. În această perioadă, la majoritatea bolnavilor, în rana postoperatorie apare un val granular, care împiedică pătrunderea masivă a preparatului în sânge. La unii bolnavi, această perioadă ar putea să se prelungească pe un termen nelimitat, din diverse motive, însă începerea instilării în prezența macrohematuriei sau mai devreme decât după 15 zile de la intervenție nu este recomandată. O doză standard, cât și scheme uzuale pentru administrarea vaccinului intravezical, nu există. Doza de BCG pentru o singură instilare variază de la 60 la 150 mg. Modulurile de administrare sunt, de asemenea, diferite. Cel mai frecvent se utilizează cura de inducție de 6 săptămâni, care presupune o instilare pe săptămână a BCG-ului în vezica urinară. Unii cercetători nu se limitează la atât [33], însă majoritatea oamenilor de știință consideră drept pozitivă influența asupra rezultatelor tratamentului pe parcursul curei de întreținere, care, de regulă, începe la 2-3 luni după cursul inițial și continuă cu instilarea lunară a BCG-ului, timp de 6 luni sau pe o perioadă mai îndelungată, 1, 2, 3 ani, în special, dacă tumoarea face parte din grupul cu risc crescut de recidivare și progresare.

Oportunitatea efectuării instilațiilor intravezicale, în caz de recidivă a CVU superficial, constituie o problemă insuficient studiată. Potrivit datelor lui I.V. Bajenov și alții [6], la 134 de pacienți cu diagnosticul de CVU urotelial în stadiul Ta-T1 li s-a efectuat RTU a tumorii VU, urmată de imunoterapia ulterioară cu vaccinul BCG, conform metodicii standard. Recidiva tumorilor a rezultat la 43,3% (58/134 pacienți). Este de remarcat faptul, că frecvența și momentul apariției recidivei tumorii sunt reduse, în medie, în primii 5 ani. Apoi, rata de creștere a numărului de recidive și a termenului de apariție a tumorii crește. La 32 de pacienți li s-a efectuat RTU a tumorii VU și cursul repetat de imunoterapie cu vaccinul BCG. Pe parcursul observării dispensariale timp de 3 ani, apariția recidivei CVU a fost observată la 18 (13,4 %) pacienți. La 26 de bolnavi din grupul de control nu s-a efectuat terapia BCG. Frecvența numărului de recidive ale cancerului VU, în rezultatul RTU și al imunoterapiei locale repetate, s-a redus cu 34,8%, comparativ cu grupul de control, în care s-a efectuat numai după RTU. Astfel, cura repetată de terapie BCG, după RTU a tumorii VU, cu rezultatul pozitiv la prima cură a terapiei, poate fi considerată o profilaxie eficace a recidivelor CVU, la apariția lor după 4-5 ani și mai mult. În cazul dezvoltării recidivei după 0,5-2 ani de la efectuarea tratamentului combinat (RTU+terapia BCG), curele repetate de terapie BCG urmează a fi considerate puțin eficiente și drept terapie combinată e necesar să fie selectată chimioterapia locală prelungită.

Complicațiile terapiei BCG se datorează efectelor locale și sistemice ale vaccinului. În mai mult de 60% din cazuri se depistează cistita. Primele semne ale prezentei complicații apar în decurs de 2-4 ore după administrarea intravezicală a preparatelor, punctul maxim se atinge la 6-10 ore după instilare și scăderea treptată se observă peste 24-48 de ore. Hematuria microscopică și piuria sunt prezente la pacienți practic pe durata întregii perioade de tratament.

Ținând cont de faptul, că ITI cu utilizarea BCG-ului este foarte eficientă, în lume se efectuează diverse studii, care vizează reducerea toxicității preparatului. Acest lucru se realizează prin următoarele metode:

- 1) micșorarea dozei de BCG (până la cea mai scăzută) și majorarea intervalului între administrări;
- 2) terapia combinată cu citochine;
- 3) utilizarea în comun cu agenții chimioterapeutici intravezicali;
- 4) reducerea curei de tratament;
- 5) utilizarea în comun a BCG și a preparatelor cu proprietăți antituberculoză.

O modalitate de reducere a toxicității este micșorarea dozei de BCG. La etapa actuală, se efectuează studii cu privire la evaluarea eficacității și toxicității dozelor reduse și chiar foarte scăzute de BCG. În cadrul CȘOR „N.N. Blohin” s-a realizat studiul comparativ al eficienței terapiei intravezicale cu BCG cu dozele de 50 mg și 100 mg. Analizându-se rezultatele obținute, nu s-au depistat diferențe semnificative în frecvența recidivelor în două grupuri, însă s-a observat o tendință de reducere a frecvenței și prelungirea perioadei de survenire a recidivei la bolnavii, cărora li s-a administrat o doză unică de 100 mg de vaccin BCG [34].

De la sfârșitul anilor '80 ai secolului XX, se utilizează pe scară largă imunoterapia intravezicală (ITI), bazată pe utilizarea citochinelor recombinante sau native. Cel mai bine studiate și amplu utilizate în practică sunt interferonul – a (IFN) și interleuchina-2 (IL 2) recombinante. Utilizând doze mari ale preparatelor, mulți autori au obținut rezultate pozitive în ceea ce privește majorarea perioadelor non recidive [18, 39]. În baza rezultatelor studiului efectuat la ICȘO „Gherțen” din Moscova, s-a demonstrat eficacitatea dozelor mici de realdiron și intron A, la expunerea prelungită a preparatelor în VU. În cazul ITI cu realdiron, recidiva a fost depistată la 20% dintre pacienți. Perioada medie de monitorizare a constituit 28,6 luni. Utilizându-se intronul A, recidive s-au identificat la 10% dintre pacienți, perioada de monitorizare fiind de 13, 8 luni [35].

Potrivit datelor lui S.V. Mișughin și alții [7], imunoterapia intravezicală, cu utilizarea preparatelor recombinante IFN-a-2b, la prima vedere, a demonstrat o eficiență ridicată și absența efectelor toxice. Însă, fiind efectuată analiza retrospectivă după 120 de luni de la tratament, numărul de recidive a crescut până la 54%, fiind comparabil doar cu rezultatele tratamentului chirurgical. În același timp, costul ridicat al preparatului pune la îndoială necesitatea utilizării sale pe scară largă în practica domeniului de ocrotire a sănătății.

Utilizarea vaccinului BCG este foarte eficientă pentru tratamentul adjuvant al CVU neinvaziv, fapt confirmat în perioadele îndelungate de monitorizare. Modificarea dozelor și schemelor de tratament poate reduce numărul de efecte toxice, care limitează utilizarea vaccinurilor în practică. Prețul accesibil al vaccinului Imuron permite folosirea pe scară largă a acestui preparat în tratamentul CVU.

În clinica oncurologică a IO „Gherțen” s-a efectuat un studiu referitor la eficacitatea utilizării intravezicale a IFN-a-2b (Intron A), cu scopul profilaxiei recidivelor a CVU. În studiu au fost incluși 82 de pacienți (bărbați–58, femei–24), vârsta pacienților – 17-80 de ani (media 59,9 ani). La toți pacienții s-a verificat CVU tranzitocelular: G1 – 25,6% (21/82), G2 – 59,8% (49/82), G3 – 14,6% (12/82). Conform stadiului: Ta – 23,2% (19/82), T1 – 76,8% (63/82). Tumorile primar depistate, la 57,3% (47/82), tumorile recidivante, la 42,7% (35/82). La 39% (32/82) au fost tumori multiple, la 61% (50/82) – solitare. La toți pacienții, înainte de imunoterapie, s-a efectuat tratament radical prin intermediul RTUV.

În grupul de control au fost incluși 127 de pacienți cu CVU neinvaziv (85 de bărbați, vârsta medie – 60,7 ani), la care s-a efectuat doar tratament chirurgical. G1 – 30% (38/127), G2 – 52% (66/127), G3 – 18% (23/127). Creșterea tumorală multicentrică s-a înregistrat la 40,2% (51/127), tumori solitare, la 59,8% (76/127).

Durata supravegherii pacienților care au primit imunoterapie a alcătuit de la 12 până la 43 de luni (medie 30,5 luni). Perioada medie până la recidivă a constituit 12,6 luni, durata medie fără recidive – 28,5 luni. Recidive s-au înregistrat la 26,8% (22/82) din pacienți, progresarea procesului (creșterea invazivă în stratul muscular) la 4 (4,9%) dintre ei. Pe parcursul efectuării imunoterapiei intravezicale cu Intron A, nu s-a înregistrat nici o reacție toxică specifică. În grupul de control recidivele s-au diagnosticat la 56,7% (72/127), progresarea procesului, la 29,9% (38/127) din ei. Durata supravegherii a alcătuit de la 15 până la 45 de luni (media – 39,2 luni). Timpul mediu până la apariția recidivei – 6,7 luni. Durata medie a perioadei fără recidivă – 16 luni.

Începând cu anii '90, se publică rezultatele diverselor studii de evaluare a eficacității tratamentului intravezical combinat. În calitate de agenți intravezicali, sunt utilizate diferite citochine și preparate chimice în combinație cu BCG. Obiectivul principal al acestor studii îl constituie reducerea toxicității terapiei BCG, fără a diminua eficiența. În prezent, există rezultate cu privire la utilizarea în comun a BCG-ului și interferonului-a și a terapiei combinate cu BCG și interferonul-a [41, 42]. Conform datelor preliminare, eficacitatea tipurilor de tratament propuse este comparabilă cu eficacitatea BCG-ului cu toxicitate redusă. Pentru terapia combinată s-a folosit adriamicina, mitomicina, epirubicina. Analizându-se rezultatele, s-a identificat eficiența înaltă a terapiei combinate, comparativ cu chimioterapia intravezicală unică cu preparatele corespunzătoare; de asemenea, s-a remarcat toxicitatea mai mică, comparativ cu terapia BCG.

Conform datelor lui A.A. Minici și al. [8] în grupul în care se utilizează imunoterapia combinată, SFR (supraviețuirea fără recidivă) de 3 ani s-a dovedit a fi semnificativ mai mare (78,5%), decât în grupurile, în care se utilizează BCG-ul (62,6%) și IFN  $\alpha$ -2b (40,2%). SFR de 3 ani în grupul, în care se utilizează IFN  $\alpha$ -2b a fost, conform statisticii, semnificativ mai mică decât în grupurile, în care se utilizează BCG-ul (13,7% contra 68,2%,  $p = 0,007$ ). Progresare a fost observată la 7 (12,0%) dintre bolnavii din primul grup și la 2 (7,0%) dintre pacienții grupului al treilea; în al doilea grup, cazuri de progresare nu s-au semnalat. Frecvența dezvoltării reacțiilor adverse în grupurile în care se utilizează BCG-ul, BCG-ul + IFN  $\alpha$ -2b și IFN  $\alpha$ -2b a fost, respectiv, 10, 6,7 și 3,4%. Au fost semnalate diferențe semnificativ statistice în frecvența complicațiilor ( $p = 0,25$ ) și în frecvența complicațiilor de gradul II-III de toxicitate ( $p = 0,013$ ) în favoarea grupului BCG + IFN  $\alpha$ -2b cu terapia unică BCG.

Cea mai eficientă metodă de imunoterapie intravezicală în studiul realizat a fost combinarea vaccinului BCG și a interferonului  $\alpha$ -2b. Terapia unică cu IFN  $\alpha$ -2b, în ciuda faptului că a avut cele mai puține complicații, a demonstrat cea mai mică eficiență statistic semnificativă ( $p = 0,007$ ). Combinația de BCG cu IFN  $\alpha$ -2b a indicat o toxicitate statistic semnificativ mai mică, în comparație cu terapia unică BCG în ceea ce privește frecvența complicațiilor și a complicațiilor de gradul II- III de toxicitate ( $p = 0,025$  și  $p = 0,013$ , respectiv).

Un interes aparte îl prezintă metoda de instilare intravezicală a vaccinului BCG în scopuri terapeutice și nu profilactice. Conform metodei elaborate de către S.V. Mișughin și alții [9], imunoterapia cu imuron includea 2 cure lunare. Preparatul se administrează 1 dată pe zi, câte 50 mg peste o zi, timp de 11 zile, până la doză totală de curs de 300 mg. Aplicând metoda descrisă mai sus, a imunoterapiei intravezicale cu imuron, ei s-au bazat pe faptul, că răspunsul imun în timpul efectuării tratamentului cu BCG este reacția de hipersensibilitate de tip întârziat (tipul IV). Au fost aplicate principiile de imunizare, în care fragmentarea preparatelor, pe parcursul primei cure este percepută ca o administrare unică a vaccinului, iar reducerea dozei este sumată. Intervalul dintre cure este timpul de formare a răspunsului imun. Administrarea fracționară repetată servește drept reacție de reimunizare, cu formarea răspunsului imun secundar.

Evaluarea rezultatelor eficacității tratamentului a fost efectuată la 2 luni după finalizarea imunoterapiei intravezicale. Regresia completă a tumorii a fost atinsă de 45,5% (10/22) din pacienți: conform metodei standard – 6 bolnavi, conform metodei modificate – 4 pacienți. La 50% (11/22) din pacienți s-a remarcat o regresie parțială, la citoscopie fiind depistate 1-2 tumori reziduale, cu elemente de necroză. Examenul histologic a relevat infiltrarea histo-leucocitară a peretelui VU, modificări necrotice ale tumorii. La un bolnav terapia BCG, conform schemei standard, a fost întreruptă din cauza reacțiilor adverse sub formă de febră hectică cu simptome iritativ pronunțate, care s-au redus după întreruperea tratamentului. Semnele endoscopice de cistită, însoțită de simptome clinice slab pronunțate au fost observate la 90% dintre pacienți. La bolnavii cu regresie parțială s-a efectuat intervenția chirurgicală în volumul RTU a VU într-un timp semnificativ mai scurt. Terapia intravezicală BCG este o metodă foarte eficientă de tratament a mai multor tipuri de CVU superficial și, în unele cazuri, poate servi drept o alternativă a intervenției chirurgicale standard.

Potrivit datelor Grupului Oncologic din California (1988), din 16 pacienți cu tumori papilare recidivante, la 25% (4/16) s-a constatat regresie completă a tumorilor (IFN $\alpha$ -2b recombinat se introducea săptămânal timp de 8 săptămâni). Tot în această lucrare se raportează despre 32% (6/19) regresii complete și 25% (5/19) regresii

incomplete în grupul din 19 pacienți, cu neoplazie intraepitelială (Tis) [14]. Într-un studiu mare multicentric randomizat, eficacitatea imunoterapiei cu IFNa-2b a fost studiată pe un lot de 87 de pacienți, cu carcinoma *in situ*. Preparatul se introducea săptămânal timp de 8 săptămâni, ulterior lunar timp de 12 luni, în doze de 10 mln. ME și 100 mln. ME. În grupul pacienților care au primit imunoterapie cu IFNa-2b în doze de 100 mln. ME regresie completă s-a înregistrat în 43%, parțială – în 23% cazuri. În cazul folosirii a 10 mln. ME de preparat, regresie completă s-a înregistrat în 5%, parțială – în 34% cazuri. Durata remisiei după atingerea efectului pozitiv s-a dovedit a fi egală în ambele grupe (18-37 luni) [17].

#### Referințe bibliografice

1. А.И. Ролевич и др. Выбор оптимального режима введения доксорубина после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 112.
2. А.В. Замятин и др. Внутрипузырная химиотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря с применением водного раствора тизоля. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 96.
3. И.В. Серегин и др. Однократная инстиляция доксорубина после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 115.
4. И.В. Серегин и др. Поддерживающая иммунотерапия вакциной БЦЖ после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 116.
5. А.А. Минич и др. Внутрипузырная иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 103.
6. И.В. Баженов и др. Повторная местная иммунотерапия в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 84.
7. С.В. Мишугин и др. Внутрипузырная иммуно- и химиотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы IV Конгресса РООУ, Москва 2009, стр. 103.
8. А.А. Минич и др. Внутрипузырная иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 103.
9. И.В. Баженов и др. Повторная местная иммунотерапия в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря. Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр. 84.
10. С.В. Мишугин и др. Лечебная БЦЖ-терапия при неинвазивном множественном раке мочевого пузыря. Материалы IV Конгресса РООУ, Москва 2009, стр. 104.
11. Чиссов В.И. и др. Злокачественные новообразования в России в 2001 году (Заболеваемость и смертность). – М., 2003.
12. Chopin D.K. et al. Superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 2002. – Vol.42. – P. 533-541.
13. Messing E.M. et al. Urothelial tumors of Urinary Tract. – Philadelphia: WB Saunders Company, PA, 1998. – P. 2327-2410.
14. Kurt K. et al. The natural history and the prognosis of tread superficial bladder cancer. EORTC GU Group // *Prog. Clin.Biol. Res.* – 1992. – Vol. 378. – P. 1.
15. Herr H.W. et al. Natural history of superficial bladder tumors: 10\_ to 20\_ yaer follow-up of treated patients // *World J.Urol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 84.
16. Laam D.L. Carcinoma in situ // *Urol. Clin. Nothr. Amer.* – 1992. – Vol. 19. – P. 499.
17. Pawinski A. et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 1934-1940.
18. Ali-el-dein B. et al. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors: a randomized prospective study // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158 (I). – P. 68-74.
19. Buffioux C. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma // *J. Urol.* 1995. – Vol. 153. – P. 934-941.
20. Morales A. et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors // *J. Urol.* 1976. Vol. 116. P. 180-183.
21. Herr H.W. et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus BCG: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 141. – P. 22-29.
22. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Романов В.А. // *Урол. и нефрол.* 1995. Т. 5. С. 35-37.
23. Lamm D.L. et al. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial tran-sitional cell carcinoma of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153(50). – P. 1444-1450.
24. Kreges S. et al. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus BCG // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 962-966.
25. Lamm D.L. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 1995. – Vol. 27 (Suppl 1). – P. 2-8.
26. Malmstrom P.U., Wijkstrom H., Lundholm C. et al. 5\_year follow\_up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus BCG in patients with superficial bladder carcinoma. // *Brit. J. Urol.* – 1999. – Vol. 161(4). – P. 1124-1127.



27. Rintala E. et al. Intravesical chemotherapy (MMC) ver-sus immunotherapy (BCG) in superficial bladder cancer // *Europ.Urol.* – 1991. – Vol. 20. – P. 19-25.
28. Vegt P.D. et al. A randomized study of intravesical Mito-mycin C, Bacille Calmette-Guerin Tice and Bacille Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 939-945.
29. Witjes J.A. et al. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guerin-RTVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. // *Urology.* – 1998. – Vol. 52(3). – P. 403-410.
30. Zhang S. et al. The preventive recurrent results of postoperative intravesical instillation therapy in bladder cancer // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.* – 1995. – Vol. 33(5). – P. 304-306.
31. Lamm D.L. et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1205-1209.
32. Xiao Z. et al. Interstitial photodynamic therapy in subcutaneously implanted urologic tumors in rats after intravenous administration of 5-aminolevulinic acid // *Urol. Oncol.* – 2002. – Vol. May-Jun; 7(3). P. 125-132.
33. Zlotta A.R. et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? // *Europ. Urol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 470-477.
34. Donnell M.A. et al. Co-administration of interferon-alpha 2B with BCG is effective in patients with superficial bladder cancer previously failing BCG alone // *J. Immunother.* – 1999. – Vol. 22. – P. 463.

### Rezumat

Ținând cont de faptul, că majoritatea recidivelor sunt identificate pe parcursul primului an de supraveghere și fiecare tumoare ulterioară recurentă are un mare potențial de a reduce diferențierea și invazia în stratul muscular, a apărut necesitatea efectuării tratamentului suplimentar. Principalele metode de profilaxie a recidivelor și, în anumite indicații, în tratamentul CVU superficial, sunt chimioterapia intravezicală (CTI), imunoterapia intravezicală (ITI), terapia fotodinamică (TFD).

### Summary

Because of the fact that the majority of recurrences occurs during the first year of supervision and every next recurrent tumor has high potential to decrease the differentiation and increase the grade of invasion in bladder wall, appeared the necessity of supplementary treatment. The principle methods of profilaxia of recurrences and, in some cases, of treatment of superficial bladder cancer are: intravesical chemotherapy, intravesical immunotherapy and photodynamic therapy.

## NEFROSTOMIA PERCUTANĂ ECOGHIDATĂ ÎN OBSTRUCȚIA URETERELOR PROVOCATĂ DE TUMORILE AVANSATE LOCOREGIONAL ALE BAZINULUI MIC

*Boris Duda, Nicolae Ghidirim, Andrei Tripac, Constantin Popescu,  
Victor Catrinici, Ion Vladanov*

USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic, Catedra Oncologie și Hematologie

**Introducere.** Actualitatea temei prezintă interes prin faptul că o bună parte a tumorilor organelor bazinului mic sunt depistate în stadiile locoregional avansate ( $T_3$ - $T_4$ ). Datorită acestui fapt, tumorile primare sau cele metastatice – în această regiune obstruează căile urinare (ureterele), provocând ureterohidronefroză, cu diferite grade de insuficiență renală. Pentru restabilirea funcției renale, se impune nefrostomia cu decompresia infrarenală, menajând derivația urinei.

Nefrostomiile lombotomice uneori sunt laborioase și provoacă incomodități bolnavului, urmate de un șir de complicații (hemoragii, procese inflamator-purulente, febră etc.), în ultimul timp tot mai frecvent apar publicații referitoare la nefrostomiile percutane ecoghidate.

Unii autori relatează că metoda de bază și eficientă în drenarea căilor superioare urinare îi aparține anume Nefrostomiei percutane ecoghidate (E.A. Stahovschi, V.A. Cotov, O.A. Voilenco și alții, 2006, or. Suddak, Krâm; Ferdynand Tyloch, Janusz Tyloch, Zdzislaw Boron – *ULTRASON.POL.*, 1994, 4, 1, 95-99; O.B. Теодорович, Первый Российский Конгресс по эндорологии, 4 – 6 июня 2008 г. Москва).

Noi, în baza studiului propriu, încercăm să relatăm rezultatele obținute în Secția Urologie a Institutului oncologic, efectuând nefrostomiile percutane ecoghidate, începând cu anul 2006.

**Scopul lucrării.** Stabilirea indicațiilor pentru nefrostomia percutană ecoghidată și studierea rezultatelor cu supravegherea postoperatorie imediată și la distanță a bolnavilor.

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 71 de bolnavi, dintre care 33 de bărbați și 38 de femei.

Vârsta – 41-80 de ani. Hidroureteronefroza a fost provocată de organele bazinului mic. Vârsta, sexul bolnavilor, sediul și stadiul tumorilor sunt demonstrate în tabelul 1.

Tabelul 1

**Vârsta, sexul bolnavilor ce au suportat nefrostomii percutane ecoghidate în conformitate cu sediul și stadiul tumorii**

Sediul tumorii	Stadiul tumorii	Vârsta și sexul bolnavilor												Total	
		21 – 30 ani		31 – 40 ani		41 – 50 ani		51 – 60 ani		61 – 70 ani		71 – 80 ani			
		B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F	B	F
Colul uterin	T <sub>2</sub>	-	-	-	2	-	5	-	2	-	1	-	1	-	11
	T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	-	1	-	4	-	4	-	7	-	-	-	1	-	17
Vezica urinară	T <sub>3</sub>	-	-	-	-	2	1	7	-	4	-	4	-	17	1
	T <sub>4</sub>	-	-	-	-	2	-	1	-	2	2	3	2	8	4
Prostata	T <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	2	-
	T <sub>4</sub>	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	3	-
Rectosigmoidul	T <sub>3</sub>	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	-	3	-
	T <sub>4</sub>	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	2
Corpul uterin	T <sub>3</sub>	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	3
	T <sub>4</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Total</b>		-	2	-	6	5	12	9	10	11	4	8	4	33	38

După cum se vede din tabel, cel mai frecvent au condus la hidroureteronefroză tumorile vezicii urinare, întâlnindu-se în 30 de cazuri, ceea ce a constituit 42,2%; dintre care, la bărbați s-a înregistrat în 25 și la femei, în 5 cazuri; au urmat tumorile colului uterin, cu 28 de cazuri sau 39,4%; cancerul de prostată și rectosigmoid s-au întâlnit în mod egal câte 5 bolnavi, ceea ce constituia câte 7,04% fiecare; în 3 cazuri, sediul tumorii a fost corpul uterin, constituind 4,2% din cazuri.

În majoritatea cazurilor, procesul tumoral ce a provocat hidroureteronefroza s-a încadrat în stadiile T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub>, doar în cancerul colului uterin obstrucția căilor urinare a avut loc și în cazul procesului T<sub>2</sub>.

Diagnosticul și stadiul procesului tumoral al organelor bazinului mic și al funcției renale a fost confirmat prin examen clinic, USG (ultrasonografie), urografie intravenoasă, renografie izotopă, cistografie-cistoscopie cu biopsie, determinarea markerului PSA și puncția prostatei etc. Nefrostomia percutană ecoghidată a fost menajată în conformitate cu implicarea rinichiului respectiv (tabelul 2).

Tabelul 2

**Insuficiența renală cronică și menajarea nefrostomelor percutane ecoghidate**

Sediul tumorii	Stadiul tumorii	Insuficiența renală cronică	Nefrostomie pe dreapta	Nefrostomie pe stânga	Nefrostomie bilaterală	Total
Colul uterin	T <sub>2</sub>	8	5	6	2	28
	T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub>	13	4	7	4	
Vezica urinară	T <sub>3</sub>	9	5	4	1	30
	T <sub>4</sub>	10	7	9	4	
Prostata	T <sub>3</sub>	2	1	2	1	5
	T <sub>4</sub>	3	-	-	1	
Rectosigmoid	T <sub>3</sub>	1	1	1	1	5
	T <sub>4</sub>	2	-	1	1	
Corpul uterin	T <sub>3</sub>	1	1	1	1	3
	T <sub>4</sub>	2	-	-	-	
<b>Total</b>		51	4	31	16	71

În conformitate cu rinichiul afectat de hidroureteronefroză, s-au înregistrat următoarele: rinichiul drept, în 25 de cazuri, ceea ce a constituit 35,2%; cel stâng – în 30 de cazuri (42,2%) și bilateral – în 16 (22,3%). Insuficiența renală subcompensată a fost diagnosticată în 47 de cazuri, or, nefrostomia percutană ecoghidată a fost efectuată pentru indicații vitale.

Nefrostomia percutană ecoghidată a fost efectuată cu ajutorul aparatului USG Kombizon-320. Toți bolnavii, după operațiile miniinvasive, au fost supravegheați pe o durată de la câteva săptămâni până la 3,5 ani.

Dintre complicațiile postoperatorii au fost înregistrate hemoragii profuze din nefrostomă în 4 cazuri 5,8% – hemoragiile au fost stopate prin compresia externă și administrarea hemostaticelor; hematomul paraneural s-a dezvoltat la 2 pacienți, ceea ce a constituit 2,9%; febră cu frisoane în 5 cazuri, ceea ce a constituit 7,3%; în 8 cazuri (11,6%) a fost necesară reinstalarea sondei nefrostomice. Cazuri letale nu s-au înregistrat.

În pofida gravității stării generale a bolnavului, uneori cu elemente de insuficiență renală, pacienții au suportat relativ ușor operațiile miniinvasive și într-o perioadă foarte scurtă s-a ameliorat starea funcțională a rinichilor, s-a ameliorat starea generală a pacienților și, de cele mai multe ori, a fost posibilă reluarea tratamentului radio-chimioterapic, iar în 8 cazuri au fost efectuate operații paliative sau radicale datorită faptului că tumorile între timp au devenit convertibile pentru intervenții chirurgicale, în restul cazurilor s-a înregistrat o ameliorare a calității vieții bolnavilor.

**Discuții.** Rezultatele obținute în studiul nostru demonstrează că mai frecvent provoacă obstrucții ale căilor urinare tumorile bazinului mic la femei (cancerul colului și corpului uterin în 31 de cazuri, vezica urinară – 5 cazuri și rectosigmoid – 2 cazuri), în total 38 (53,5%) de cazuri, iar la bărbați, în 33 (46,5%) de cazuri.

Mai frecvent s-au întâlnit tumorile în stadiul T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> la bolnavii, începând cu vârsta de peste 40 de ani, vârful incidenței a fost cea de 51-60 de ani – 19 bolnavi, ceea ce a constituit 28,1% din numărul total de pacienți.

Nefrostomiile percutane ecoghidate efectuate la cei 71 de bolnavi au fost suportate ușor, cu restabilirea funcției renale și ameliorarea stării generale a pacienților, în unele cazuri tumorile au devenit convertibile pentru intervenții chirurgicale sau au permis reluarea și prelungirea tratamentului radio- sau chimioterapic. Toate acestea au ameliorat atât supraviețuirea cât și calitatea vieții bolnavilor.

Bolnavii au fost supravegheați, de la câteva săptămâni până la 3,5 ani.

### **Concluzii:**

1. Nefrostomia percutană ecoghidată reprezintă o metodă miniinvasivă în drenarea căilor urinare infra-renale în obstrucțiile tumorale ale organelor bazinului mic.

2. Ureterohidronefrozele, atât uni- cât și bilaterale, provocate de tumorile bazinului mic, prezintă indicații pentru nefrostomia percutană ecoghidată, uneori cu indicații vitale în cazul instalării insuficienței renale acute.

3. Avantajele nefrostomiei percutane ecoghidate față de cea lombotomică sunt următoarele: bolnavii suportă mai ușor nefrostomia percutană ecoghidată, compensează destul de repede prin restabilirea funcției renale, diminuează riscul infecțiilor postoperatorii, reduce evident traumatismul operației, ameliorează supraviețuirea și calitatea vieții pacienților, creând condiții pentru intervențiile chirurgicale radicale sau permite reluarea tratamentului radio-, chimioterapic.

### **Referințe bibliografice**

1. Constantiniu R., Angelescu E., Vlaciuc N. Nefrostomia percutanată în anuria obstructivă. Zilele Medicale ale Spitalului Fundeni, 11-12.12.1997.

2. Теодорович О.В. Чрескожная пункционная нефростомия. Первый Российский Конгресс по эндорологии, 4 – 6 июня 2008. г. Москва.

3. Стаховский Э.А., Котов В.А., Войленко О.А., Стаховский А.Э., Витрук Ю.В., Мелник А.В. Перкутанная нефростомия у больных с обструкцией мочеточников. Национальный институт рака. г. Киев.

4. Ferdynand Tyloch, Janusz Tyloch, Zdzislaw Boron. The percutaneous nephrostomy as a palliative treatment in patients with advanced bladder cancer. ULTRASON.POL., 1994, 4, 1, 95-99.

### **Rezumat**

Analizând rezultatele obținute în Clinica de urologie a Institutului Oncologic, putem spune că nefrostomia percutanată ecoghidată a fost însușită și implementată cu succes începând cu anul 2006. Prin prezentarea experienței acumulate la cei 71 de pacienți, nefrostomia percutanată a fost indicată ca metodă chirurgicală miniinvasivă de prima linie în obstrucțiile infrarenale cauzate de tumorile bazinului mic local avansate. Practic toți pacienții au suportat ușor această intervenție ce le-a permis restabilirea funcției renale cu ameliorarea stării generale, în unele cazuri tumorile au devenit convertibile pentru tratament chirurgical; sau le-a permis efectuarea unui tratament radio- sau chimioterapic. Toate aceste eforturi au ameliorat atât supraviețuirea cât și calitatea vieții bolnavilor.

### **Summary**

Analyzing the results obtained in the urology clinic of National Cancer Institute we may say that the percutaneous nephrostomy was acquired and successfully implemented since 2006. By presenting experience in those 71 patients, the percutaneous nephrostomy was indicated that the mini-invasive surgical method of first line in the infra-renal obstructions caused by small locally advanced pelvic tumors. Virtually all patients suffered slightly this intervention that allowed the recovery of renal function with improved general condition, in some cases the tumors have become convertible or surgical treatment has allowed the radio-therapeutic or chemotherapeutic treatment. All these efforts have improved both patient survival and quality of life.

## PROSTATECTOMIA RADICALĂ - TRATAMENTUL DE ELECȚIE ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ LOCALIZAT

*Ghenadie Gorincioi*, medic oncolog Secția Urologie, IMSP Institutul Oncologic,  
*Nicolae Ghidirim*, dr. hab. în medicină, conf. univ. Catedra „Oncologie și Hematologie” USMF  
„Nicolae Testemițanu”, *Anatol Mustea*, dr. în medicină, șeful Secției Urologie, IMSP Institutul Oncologic

**Introducere.** Cancerul de prostată este recunoscut actualmente ca una dintre principalele probleme medicale ce afectează populația masculină. În ultimii 30 de ani, se observă o creștere vădită a morbidității, din cauza cancerului de prostată în toată lumea, ajungând pe al 2-lea loc, ca frecvență, în rândul cancerelor la bărbați. În SUA, conform statisticii, CP ocupă locul întâi în structura morbidității oncologice, locul 2, în frecvența deceselor la bolnavii oncologici. Este o maladie nu doar a bărbaților de vârstă a 3-a, cum a fost considerat anterior, din păcate, în ultimii 10 ani, tot mai des sunt diagnosticați cu CP bărbați de vârstă medie, de la 40 la 60 de ani.

Totodată, din 1988 până 1997, în SUA s-a înregistrat scăderea mortalității prin CP, de la 34 la 19 la 100000 populație, datorită elaborării programelor de diagnostic precoce a formelor localizate, când e posibil tratamentul radical.

În Republica Moldova, conform statisticii Cancer Registrului IOM, în 2000 au fost înregistrate 85 de cazuri noi de CP. În anul 2007 – 222 de cazuri, iar în anul 2008 – 242 de cazuri, incidența crescând de la 4,9‰ la 14,1‰. De asemenea, crește și mortalitatea de la 4,1‰, în 2000, la 6,1‰, în 2008.

Datorită implementării metodelor contemporane de diagnostic, în RM a fost posibil de a depista și a trata pacienți cu CP în stadii incipiente, conform cerințelor mondiale. Tratamentul cu viză curativă este prostatectomia radicală și radioterapia curativă. Prostatectomia radicală este tratamentul standard la pacienții cu tumoră localizată T1-T3a, cu o speranță de viață de peste 10 ani, cu condiția că pacientul acceptă riscurile și complicațiile intervenției chirurgicale.

Pentru prima dată prostatectomia a fost efectuată în 1904, de către Hugh Hampton Young prin abord perineal, descrisă fiind în 1908 de Van Stockum. În 1945, Millin, apoi, în 1949, Mammelaar, descriu prostatectomia retropubiană radicală. Mult timp procedura rămâne nepopulară, din cauza riscurilor crescute ale complicațiilor specifice: hemoragie profuză, incontinență de urină, impotență. Doar peste 15 ani de studiu profund al anatomiei chirurgicale al pelvisului a fost posibilă relansarea prostatectomiei radicale.

**Scopul lucrării.** Implementarea tratamentului chirurgical radical al cancerului de prostată localizat T1-T3a, ceea ce poate asigura supraviețuirea peste 10 ani a pacienților. Evaluarea nivelului PSA în dependență de stadiul procesului tumoral.

**Metode de cercetare.** Prostatectomia radicală presupune îndepărtarea întregii prostate între uretră și vezica urinară în bloc, cu țesutul celulo-adipos perisacral și ale ambelor vezicule seminale, urmată de anastomoza vezico-uretrală. Se utilizează următoarele aborduri chirurgicale: retropubian, pelvian, laparoscopic.

Pacientul este preconizat la intervenție chirurgicală la a 6-8 săptămână după biopsia prostatei, sau după 12 săptămâni de la RTUP.

Abordul retropubian extraperitoneal permite accesarea simultană atât la prostată cât și la ariile limfoganglionare. Pentru a purcede la prostatectomie retropubiană, pacientul trebuie să fie poziționat în Trendelenburg la 20 de grade, și masa în hiperextenție. După instalarea unei sonde uretrale 20Ch cu 30 ml în balon, prin incizie pubo-ombilicală se ajunge la spațiul retroperitoneal, se decolează sacul peritoneal, se execută limfodisecția pelvină. Limitele limfodisecției sunt vasele iliace externe lateral; ligamentul inghinal-distal; bifurcația arteriei iliace-proximal; artera hipogastrică-posterior. Pentru a expune fascia endopelvină și ligamentele puboprostati- ce, se înlătură țesutul celulo-grăsos retropubian.

Se incizează fascia endopelvină bilateral, se secționează ligamentele puboprostati- ce, apoi cu atenție la mușchii ridicători anali, se ajunge la apexul prostatei. Având drept reper cateterul uretral, pe complexul dorsal, distal se inserează o sutură, care este ligaturată concomitent cu deplasarea prostatei posterior spre intestinul rect, proximal se instalează o altă sutură la nivelul joncțiunii vezicoprostati- ce. Se disecă atent între ligaturi, momentul este periculos prin apariția unei hemoragii profuze. Se încearcă a păstra bandele neurovasculare situate posterolateral de uretră, la vârful prostatei. Uretra se secționează pe cateterul uretral la nivelul joncțiunii prostato-membranoase. Între două pense, este secționat și cateterul uretral, dând posibilitatea ulterior de tracționat prostata. Se disecă mușchiul rectouretral, se separă prostata cu fascia Denonvilliers de rect. Lateral, se disecă fascia prostatei și bandelele neurovasculare până la pediculi laterali, care sunt ligaturați în apropierea prostatei. După deschiderea fasciei Denonvilliers, se vizualizează veziculele seminale, care se mobilizează

în bloc cu prostata. Ducturile deferens sunt ligaturate, disecate. Ulterior se purcede la disecarea atentă și minuțioasă a prostatei de pe colul vezicii urinare. Colul este păstrat. Mucoasa vezicii urinare se eversează și se fixează la colul vezicii urinare cu fire separate de Monocril 3.0. Anastomoza vezico-uretrală se formează prin inserarea a 6 suturi cu Monocril 3-0, la orele 24, 1, 4, 6, 8, 11, după cadranul orar. Pentru asigurarea atașării mucoasă la mucoasă, suturile e necesar să fie inserate din interior spre exterior. Se plasează o sondă Ch20 prin uretră în vezica urinară, se extinde balonașul cu 12-13 ml și se purcede la atașarea vezicii la uretră, legând nodurile fără tensiune. Se verifică ermetismul. Două sonde de drenaj sunt plasate în fosele obturatorii bilateral. La a 3-4-a zi, se înlătură drenurile de siguranță. Sonda uretrală este înlăturată la a 21-a zi postoperatorie.

**Rezultate și discuții.** În secția Urologie a IO, pe parcursul a 3 ani, începând cu 2007, s-au efectuat 25 de prostatectomii radicale retropubiene, cu păstrarea colului vezicii urinare. Vârsta bolnavilor și stadiile cancerului de prostată sunt oglindite în tabelul 1.

Tabelul 1

**Repartizarea pacienților după stadii și vârstă**

		41-50	51-60	61-70	71-80	Total
St.I	T1a					0
	T1b			3		3
	T1c	2	1	3		6
St.II	T2a		5	2	2	9
	T2b			2		2
	T2c		1		1	2
St.III	T3a		1			1
	T3b		2			2
Total		2	10	10	2	25

După cum se vede din tabelul 1, cel mai tânăr pacient a avut 49 de ani, iar cel mai în vârstă a fost de 72 de ani, vârsta medie fiind de 60,7 ani. Conform stadiului procesului tumoral, bolnavii au fost distribuiți în felul următor: st. I (Ia, Ib; Ic) a fost înregistrat în 9 cazuri, st. II (T2a; T2b; T2c) – în 13 cazuri și st. III (T3a; T3b) – în 3 cazuri. După cum se vede din același tabel, mai frecvent s-a întâlnit st. I-II, ceea ce coincide cu datele altor autori [1, 4, 5].

Din complicațiile perioperatorii, poate fi remarcată doar hemorgia, care a fost în toate cazurile dirijată și care în nici un caz nu a avut răsunet asupra funcțiilor vitale ale pacienților. Pierderea sangvină maximală a constituit 2500ml, minimală – 300ml. Complicațiile postoperatorii precoce mai frecvente au fost: fistula urinară – 3 pacienți; obstrucție uretrală – 2 pacienți (rezolvate prin uretrotomie); limfocel – 1 pacient (tratat conservativ). La 1 pacient se menține incontinența de urină parțială mai mult de 1 an; a fost constatat un deces după prostatectomie, pe motivul avansării maladii, cu multiple MT în ficat și schelet.

Un alt obiectiv al lucrării noastre a fost să urmărim în ce măsură corelează nivelul markerului PSA în conformitate cu stadiul procesului tumoral.

Evaluarea nivelului PSA, conform stadiului cancerului de prostată, este demonstrat în tabelul 2.

Tabelul 2

**Repartizarea pacienților după stadii și nivelul PSA**

St.	PSA	6,8-10 ng/ml	11-20 ng/ml	20-31 ng/ml	>31 ng/ml	Total
IA						0
IB		3				3
IC		3	3			6
IIA		2	3	3		8
IIB		1		1		2
IIC			1	2		3
IIIA			1			1
IIIB		1			1	2
Total		10	8	6	1	25

După cum se vede din tabelul 2, nivelul markerului PSA nu este în strictă corelare cu stadiul tumorii. Totodată, este o tendință spre sporirea nivelului PSA, în dependență de stadiu, deoarece, în majoritatea cazurilor, de la 6,8-10 ng/ml s-au înregistrat în st. I 6 la număr, în timp ce nivelul 11-31 ng/ml mai frecvent s-a înregistrat în st. II la 10 bolnavi. În st. III – într-un caz a fost înregistrat de la 6,8-10 ng/ml, în al doilea caz – 11-20 ng/ml și în al treilea caz, PSA mai mare de 31 ng/ml.

#### **Concluzii:**

1. Cel mai frecvent se întâlnește cancerul de prostată la bărbații cu vârsta cuprinsă între 51-70 de ani – 19 la număr din totalul de 25.

2. Procesul tumoral al cancerului de prostată a fost depistat mai frecvent în stadiile I și II (respectiv, st. I – 9 cazuri, st. II – 13 cazuri).

3. Nivelul PSA, deși are tendința de a se majora în conformitate cu stadiul procesului tumoral, nu este în strictă corelare și, probabil, acest proces nu poate fi estimat la justa valoare, datorită cifrelor mici ale studiului.

#### **Referințe bibliografice**

1. Sinescu I., Gliuc G., Hărza M. Urologie oncologică, Cap. IV. București, 2006, pag. 297-328.
2. Daniel W. Lin; Robert L Vessela, Paul H. Lange. Serum tumor markers in prostatic cancer. Prostate cancer, principles and practice. 2002, pag. 212-220.
3. Mettlin C. et al. Relative sensitivity and specificity of serum specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density and change. Cancer, 1994; 74; 1615.
4. EAU Guidelines, 2003.
5. Steven R. Potter, Alan W. Partin. Surgical therapy of clinically localized prostate cancer: rationale, patient selection, and outcomes. Prostate cancer, principle & practice. 2002, pag. 307-315

#### **Rezumat**

Studiul nostru se bazează pe experiența de 3 ani, urmărind incidența, vârsta și stadiile celor 25 de bolnavi ce au suportat prostatectomie radicală. În rezultatul analizei, am constatat că operațiile radicale pot fi efectuate în stadiile localizate ale cancerului de prostată (T1-2; T3a). Mai frecvent se întâlnește la bărbații cu vârsta medie de 60,7 ani. Markerul PSA, deși depinde de stadiul procesului tumoral, în cazul studiului nostru nu s-a înregistrat o corelație strictă a sporirii lui, probabil, datorită cifrelor mici de studiu.

#### **Summary**

Based on a three-years experience, our study evaluated the incidence, age and stages of 25 patients who had been operated by radical retropubic prostatectomy.

The review of these cases have been showed that the radical surgical intervention on prostate cancer can be performed in the stage T1, T2 and T3a.

More frequent prostate cancer affects the men with medium age 60,7 years old.

The serum marker of prostate tumour (PSA) have a crucial role in the evaluation of prostate cancer and is dependent of tumour process's stage but in our study we didn't find a strong correlation, may be due to a small number of estimated cases.

## **ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ A PACIENȚILOR ONCOLOGICI INCURABILI: ROLUL MEDICULUI DE FAMILIE**

**Cernat Victor**, dr. hab. în medicină, prof. cerc., **Victoria Monul**, medic chimioterapeut,  
categorie superioară, **Bîlba Valeriu**, dr. în medicină  
IMSP Institutul Oncologic

**Introducere.** Problema tratamentului la bolnavii oncologici devine tot mai actuală, din mai multe considerente.

În lume, după datele Organizației Mondiale a Sănătății, se depistează circa 17 milioane de bolnavi oncologici și decedează circa 6,2 milioane de suferinzi de cancer.

În Republica Moldova se află la evidență aproximativ 40 de mii de bolnavi cu patologie oncologică, evidențiindu-se câte 7000 de bolnavi primari de cancer anual. Indicii morbidității și mortalității prin cancer diferă în fiecare an de evidență, morbiditatea, rămânând totodată la același nivel.

### Indicii morbidității și mortalității în ultimii 10 ani în Republica Moldova (la 100.000 locuitori)

Anii	Indicii morbidității c. a. / ‰	Indicii mortalității c. a. / ‰
2000	5553 /152,6	4546/124,9
2001	5952/163,9	4679/128,9
2002	6080/167,8	4801/132,5
2003	6379/187,7	4938/145,3
2004	6851/202,1	5037/148,6
2005	6952/193,4	5172/143,9
2006	7361/205,3	5438/151,7
2007	7501/209,7	5387/150,6
2008	7607/213,1	5539/155,1
2009	8043/225,6	5658/158,7

În ultimii ani, sporește ponderea bolnavilor cu cancer avansat, stadiul IV, alcătuiind în 2009 –22,8 ( %) din pacienți, acestea necesitând cure de tratament salvant și paliativ la toate nivelele asistenței oncologice specializate, inclusiv ambulatoriu, la domiciliu și în familie.

Asistența medicală specializată este efectuată de către centrele medicale mari, dotate cu aparataj medical de diagnostic și tratament, cu personal medical calificat. Mortalitatea înaltă, cauzată de maladia oncologică, evoluția bolii asociată cu simptome insuportabile, provoacă anxietate și frică atât față de diagnostic, cât și față de instituțiile de tratament oncologic. Ca urmare, pacienții cu boli terminale au fost și sunt în continuare marginalizați, iar îngrijirea pe care o primesc este inadecvată. Deseori, chiar medicii de familie, din lipsă de informație cu privire la posibilitățile îngrijirii paliative, nu fac față problemei, cu toate că ei joacă un rol important în depistarea precoce a maladiilor oncologice, în tratamentul simptomatic în cazurile avansate de cancer. Actualmente sunt cunoscute metode de control al tuturor manifestărilor posibile ale bolii, ca o combinație a tratamentelor active (simptomatice) și a suportului psihoemoțional, în vederea alinării și sprijinirii pacienților și familiilor acestora, care se confruntă cu o boală incurabilă.

#### Principalele simptome și metode de control:

- **Durerea.** Analgezicele se indică conform scării de analgezie OMS. Pentru dureri ușoare și moderate se indică medicamente neopioide, treapta I-a (Paracetamol 4-6 g/zi și AINS: Diclofenac 200 mg/zi, Ibuprofen 2400 mg/zi).

Dacă durerea nu e controlată sau inițial durerea e de intensitate moderată spre severă, se trece la treapta a a II-a: Tramal 400-600 mg/zi, Fortral 600 mg/zi. Treapta I se poate combina cu treapta II-a. Dacă durerea e inițial severă sau nu e controlată, se trece la opioid de treapta a III-a (Morfină, Promedol, Omnopon, Fentanil). Opioidele de treapta a III-a nu au doză maximă, ci doză eficientă, optimă, obținută prin titrare corespunzătoare. Înainte de administrare, trebuie explicat familiei și pacientului că preparatele opioide nu dau adicție și nu scurtează viața.

- **Ascita, pleurezia și anasarca.** Sunt recomandate paracenteze și toracocenteze repetate. La hipoalbuminemie e bine să se administreze concomitent perfuzii cu Albumină sau Plasma nativă, diuretic pentru a scădea viteza de refacere a lichidului.

- **Retenția urinei.** La retenția acută a urinei, se recomandă cateterizarea periodică, până la instalarea cateterului vezical.

- **Ictericul mecanic.** Ordinea în care se încearcă tratamentul (în ordine descrescătoare a probabilității eficienței): 1) colestiramină, 4 g de 3-6 ori/zi, 2) antihistaminice (Claritina, Suprastin, Tavegil), 3) se asociază blocant receptor H2 (Cimetidină), 4) steroizi androgeni (Stanozol, Metiltestosteron), 5) Rifampicină.

- **Constipația.** Este necesar de asigurat un aport zilnic de fibre și lichid, mobilizarea activă sau pasivă a pacientului. Laxativele de înmuiere – ulei de parafină, 10 ml/ zi, emulsie hidroxid de magneziu cu parafină 25%, Lactuloză, 15 ml la 12 ore, Docusat sodic (Sintolax), 300 mg/zi, supozitoare cu glicerină, microclisme cu ulei de măsline sau lavaj rectal cu soluție salină, evacuarea manuală a fecaloamelor.

- **Obstrucția intestinală.** Se recomandă continuarea alimentației perorale în cantități mici. Hidratarea perorală adesea este suficientă. La deshidratare severă se poate recurge la hidratarea intravenoasă. Dexametazonă 16 mg/zi, cu scopul reducerii edemului peritumoral. Aspirația nazogastrică este utilizată ca măsură temporară. Medicamente care scad secrețiile gastrointestinale: anticolinergice (Scobutil 40- 120 mg/zi). Antiemetice și opioide, în combinație cu antispastice. În obstrucția completă se întrerup laxativele.

- **Greața și vărsăturile.** Metoclopramid, 10 mg, de 4 ori pe zi, Haloperidol, 1,5 mg, seara, Emetiral, 5-10 mg, la 8 ore, Dexametazonă, 4-16 mg/zi.

- **Dispneea.** Poziționarea, ventilator, oxigenoterapia, liniște, pacientul nu trebuie lăsat singur. Trata-

mentul medicamentos: Benzodiazepine – Lorazepam, 0,5-1 mg, la necesitate, sau de 3 ori/zi sublingual, Diazepam, 2 mg, de 3-4 ori pe zi. Morfină, 5 mg, la 4-6 ore. Dexametazonă, 8-12 mg/zi, ce echivalează 1:7 cu Prednizolon. Teofilină, 300 mg la 6 ore.

- **Stomatitele.** Virale – Aciclovir, 200 mg, de 6 ori pe zi, 5 zile. Altele: Suspensie de tetraciclină, la 6 ore – 250 mg/10 ml. Ulcerații maligne – Fluoxacină, 250-500 mg, la 6 ore, Metronidazol, 400-500, la 12 ore, sau aplicații locale. Calmarea durerii: Lidocaină 2% local, Tantum Verde – 15ml, la 4 ore, Sucralfat în suspensie, care formează pelicule protectoare, la 6 ore. Dacă sunt foarte dureroase, se administrează morfină.

- **Combaterea sângerării.** Local – presiune și rece, trombină (100-100.000 u/ml) cu adrenalină. Sângerările mari necesită tratament sistemic: Dicynone, vit. C, preparate de Ca, în trombopenii – masă trombocitară, în coagulopatii – factori plasmatici de coagulare.

- **Escarele.** Prevenirea - menținerea integrității tegumentului, păstrându-l curat și scăzând la maximum timpul de contact cu urina sau fecalele, diminuarea presiunii la nivelul proeminențelor osoase, mobilizare activă sau pasivă a pacientului, nu se fac masajele viguroase sau fricțiuni cu alcool, se evită căldura excesivă, se aplică crema hidratantă pe zonele de risc.

**Tratamentul escarelor.** În cazul escarelor neinfectate, toaleta plăgii se face cu soluție fiziologică sterilă. În cazul plăgilor infectate, se folosesc antiseptice și dezinfectante (soluție de rivanol 1%, Betadine), antibioticul sub formă de pulbere. Dacă există necroză, aceasta se excizează.

După trecerea succintă în revistă a metodelor de tratament simptomatic, considerăm necesară familiarizarea cu lumea paliativului, cu un accent asupra statutului psihoemoțional al pacienților incurabili și al rolului medicului ca suport moral. În opinia multor cercetători, metodele medicinei moderne presupun o implicare cât mai activă și profundă a medicului în remediarea spirituală a pacientului. S-a ajuns la o colaborare în acest sens între spitale și instituțiile religioase (biserici, moschee, sinagogi). Nu ne vom opri aici, ci vom insista asupra necesității unei informări mai adecvate a corpului medical cu privire la metodele moderne ale medicinei paliative, fapt care, în opinia noastră, va conduce indiscutabil la îmbunătățirea întregului act medical, la reducerea semnificativă a fenomenelor de frică și anxietate la pacienți față de instituțiile medicale oncologice, precum și asumarea de către medic a rolului de pilon moral pentru pacient. În țara noastră domeniul medicinei paliative este unul nou, la început de cale, dar cu perspective importante de dezvoltare.

#### Referințe bibliografice

1. Bottomley A. *The Cancer Patient and Quality of Life*. The Oncologist. 2002; 7(2); 120-125.
2. Woodruff R. *Palliative medicine*. Second edition. Asperula Pty Ltd, Melbourne. 1996: 3-10, 55-58.
3. Twycross R.: *Pain relief in advanced cancer*. Churchill Livingstone. 1994:111-128.
4. *Alberta Hospice Palliative Care Resource Manual*. Second edition. 2001; distribution via the Internet: 1-38.

#### Rezumat

„Controlul simptomelor în cancer avansat” a devenit un text de referință, prezentând personalului medical modalități prin care se oferă un grad ridicat de confort fizic și psihologic. Pentru această categorie de pacienți, la care vindecarea nu mai este posibilă, îngrijirea paliativă reprezintă modalitatea prin care se asigură confort, demnitate și o cât mai bună calitate a vieții în această ultimă fază a bolii.

#### Summary

The ultimate goal of palliative care is to support the dying patient and to assure best possible professional care. In the trajectory of advanced disease the perspectives are changing from goals such as quality to quality of life. The demands on physicians working with cancer patients in advanced stages include knowledge and skills in pain and symptom control as well as in effective patient and family communication. Efficient palliative care is team based and the role of well trained physicians and nurses in palliative care is fundamental.

## MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI CANCERULUI COLORECTAL (CCR) ÎN MUNICIPIUL CHIȘINĂU

**Victor Harbuz**, medic oncolog-proctolog, categorie superioară, șef-secție municipală a CCD, IMSP Institutul Oncologic, **Ghenadie Damașcan**, Compania Națională de Asigurări în Medicină

**Scopul evaluării.** În structura morbidității oncologice în mun. Chișinău, ca și în Republica Moldova, cancerul colorectal (CCR) în ultimii ani deține unul din primele locuri, iar în anul 2009 s-a plasat pe primul loc. În Rusia, CCR este printre primele locuri [8, 9, 10, 13].



După datele OMS, în lume se înregistrează anual mai mult de 500 000 de cazuri de CCR. Cea mai mare morbiditate se înregistrează în SUA, Europa de Vest. În Franța anual se înregistrează peste 25 000 de bolnavi primari cu CCR. Cea mai mare pondere se înregistrează la populația cu vârsta mai mare de 60 de ani – 65-72% [1, 2, 3].

În SUA, morbiditatea la 100 000 populație la bărbați și femei constituie 49,1, în România, 12,0 [2], în Republica Moldova, 16,4 [4].

Supraviețuirea generală mai mult de 5 ani în SUA este de 65,2 % [1], în Republica Moldova (1980-1998) – 43,9 [7], 58,1 [4].

Morbiditatea după sex diferă, după evaluările efectuate în SUA – predomină nesemnificativ la bărbați [2], în Rusia, bărbații se îmbolnăvesc de 1,5 ori mai frecvent ca femeile [3], în România mai frecvent se îmbolnăvesc femeile [2].

Reieșind din cele expuse, scopul a constat în evaluarea situației acordării ajutorului medical specializat bolnavilor cu CCR și a rezultatelor tratamentului bolnavilor cu CCR în mun. Chișinău, anii 2000-2009.

### **Organizarea acordării ajutorului medical specializat cu patologie oncologică colorectală în mun. Chișinău**

Unica instituție medicală care acordă asistență medicală specializată bolnavilor cu CCR este Secția Oncoproctologie și cabinetul oncoproctologic din IMSP IO.

În Secția Oncoproctologie se acordă asistență chirurgicală specializată, după indicație, bolnavilor postoperator li se acordă tratament radioterapic și chimioterapic.

După externare, pacienții sunt supravegheați în Cabinetul oncoproctologic din CCD a IMSP IO. În cabinet sunt luați la evidență centralizat toți bolnavii cu CCR din mun. Chișinău, inclusiv cei tratați și depistați în alte IMSP republicane și municipale.

Bolnavii tratați chirurgical și combinat radical sînt supravegheați trimestrial de către medicul oncoproctolog, cu efectuarea investigațiilor necesare pentru depistarea precoce a recidivelor locale la distanță, supravegherea pacienților aflați sub tratament paliativ. Medicul onco-proctolog hotărăște toate problemele de incapacitate temporară de muncă a pacienților și trimiterea la CMEV.

În caz de urgențe medicale (ocluzii intestinale hemoragii intestinale) – bolnavii sunt internați în IMSP a mun. Chișinău și în IMSP Spitalul Clinic Republican, unde se efectuează investigații și procedeele chirurgicale corespunzătoare – operația Hartmen, hemicolecomie pe dreapta, hemicolecomie pe stînga, colostomie biluminală ș.a.

În IMSP SCR, în Secția Proctologie, sporadic sunt operați programat și bolnavi cu CCR.

În IMSP „Sfânta Treime”, Secția Proctologie, se tratează preponderent bolnavi cu patologie colorectală neoncologică, secția participă la procesul de investigație și stabilire a diagnozei de CCR.

Ambulatoriu, la locul de trai, în procesul de diagnosticare participă medicii de familie, medicii chirurghi, medicii proctologi.

**Materiale și metode.** Au fost utilizate metode statistice de evaluare, metode standarde de estimare a incidenței, morbidității, în baza cazurilor primare de CCR înregistrate în mun. Chișinău în anii 2000-2009, în baza Cancer-Registrului, registrului de înregistrare a bolnavilor primari din Cabinetul oncoproctologic, fișelor medicale.

**Rezultatele evaluării.** În perioada evaluată, în mun. Chișinău (populația ≈ 780963) au fost luați la evidență 2288 de bolnavi primari cu CCR, dintre care cu cancer de colon – 1213 – 53,0% și cu cancer rectal – 1075 – 47,0%. În UE, în anul 2006, raportul cancerului colon /rect a constituit 1,5 [2], în SUA – 2,0 [1], în Rusia – 1,5 [3], în România – 1,2 [2], în Republica Moldova – 1,0 [4], în Chișinău – 1,1. S-a constatat că acest indice este în corelație directă cu industrializarea, cu cât țara este mai industrializată cu atât indicele este mai mare.

Cea mai mare morbiditate prin CCR se înregistrează în țările industrializate. Morbiditatea la populația urbană este mai mare ca la populația rurală (tabelul 1).

*Tabelul 1*

	<b>Morbiditatea la 100 000</b>		
	<b>Total</b>	<b>Bărbați</b>	<b>Femei</b>
SUA [1] [14]	49.1	56.9	42.1
Noua Zeelandă [17]	42.5	47.5	37.5
Marea Britanie [17]	46.4	56.1	36.4
Londra [17]	39.0	45.5	32.5
Ucraina [18]	36.5	-	-
Republica Moldova [7] [4]	15.8	-	-
Rusia [10] [11]	11.2	12.4	10
Africa [17]	5.0	-	-
municipiul Chișinău	29.1	32.4	26.4

După cum se vede din tabelul 1, morbiditatea prin CCR este mult mai înaltă în mun. Chișinău, decât în Republica Moldova, constituie 29.1 la 100 000 populație și corespunde tendințelor expuse de alți autori.

Morbiditatea după sex relevă o predominare a CCR la bărbați și corespunde datelor altor autori. În evaluarea efectuată s-a stabilit că CCR, în mun. Chișinău, la bărbați este de 51.9%, la femei – 48.1% (indicele b/f este 1,1); (în Rusia 1,5).

Morbiditatea în mun. Chișinău, în perioada evaluată, a crescut de la 22.7%, în anul 2000, până la 35.7 %, în anul 2009, la 100 000 populație.

În sectoarele mun. Chișinău, morbiditatea diferă și probabil este în corelație cu vârsta populației (tabelul 2).

Tabelul 2

Sectorul	Morbiditatea la 100 000 populație
Botanica	33.2
Buiucani	28.2
Centru	24.2
Ciocana	31.0
Rîșcani	30.7
C.S (centrele de sănătate)	25.6

Cea mai mare morbiditate se constată în sectoarele Botanica (33,2) și Ciocana (31,0), cea mai mică în sectorul Centru (24,4) și în CS (25,6).

**Criteriile de vârstă a pacienților cu CCR.** În Rusia [13] – 85% din cazurile noi depistate de CCR revin bolnavilor cu vârsta peste 55 de ani. Vârsta medie a bolnavilor cu CCR în Rusia și Armenia este de 65-68 de ani, în România [12] – incidența pe vârstă constituie până la 60 de ani – 5,87‰, după 60 de ani – 256,76‰. În România [2] – cu vârsta peste 60 de ani, ponderea bolnavilor constituie 72,8%, iar peste 50 de ani – 90%. Conform datelor Institutului național de Cancer SUA – 34,5% constituie bolnavi cu vârsta până la 54 de ani, și 64,2%, cu vârsta peste 55 de ani [1].

În RM, vârsta medie în cancerul colonului este de 55,1 ani, în cancerul anorectal – 54,9 ani [4].

În mun. Chișinău, au fost înregistrați 817 bolnavi cu CCR, cu vârsta până la 60 de ani, ceea ce constituie 35,7 %; bolnavi cu vârsta peste 60 de ani – 1471 sau 64,3%.

Dacă în anul 2000, bolnavi până la 60 de ani au fost înregistrați 35,2%, în anul 2009 – 31,1%. Peste 60 de ani, în anul 2000 – 64,5%, în 2009 – 68,9%, ceea ce corespunde cu concluziile autorilor care confirmă predominarea CCR după 60 de ani [1, 2, 3, 7].

**Tratamentul bolnavilor cu CCR.** Tratamentul de bază al CCR este tratamentul chirurgical, chirurgical combinat (radioterapic și chimoterapic), tratamentul paliativ, tratamentul simptomatic.

Din numărul bolnavilor luați la evidență – 2288, au fost tratați chirurgical – 1644 (71,9%) de bolnavi, dintre care în Secția Proctologie a IMSP IO au fost operați – 943, ceea ce constituie 57,4% din numărul bolnavilor operați, în alte IMSP au fost operați 701 bolnavi (42,6%).

Total bolnavi tratați chirurgical – 1644. Au fost efectuate operații radicale – 1149 (69,9%), ceea ce constituie 50,2 % din numărul bolnavilor luați la evidență și 495 (30,1%) operații paliative, ceea ce constituie 21,6% din numărul bolnavilor luați la evidență.

Prezintă interes repartizarea tratamentului chirurgical efectuat în Secția Oncoproctologie a IMSP IO, în comparație cu tratamentul chirurgical efectuat în alte IMSP.

Din numărul intervențiilor chirurgicale radicale (1149), în Secția Oncoproctologie au fost efectuate – 657, ceea ce constituie 57,2%, în alte IMSP – 492, ceea ce constituie 42,8 % (figura 1).

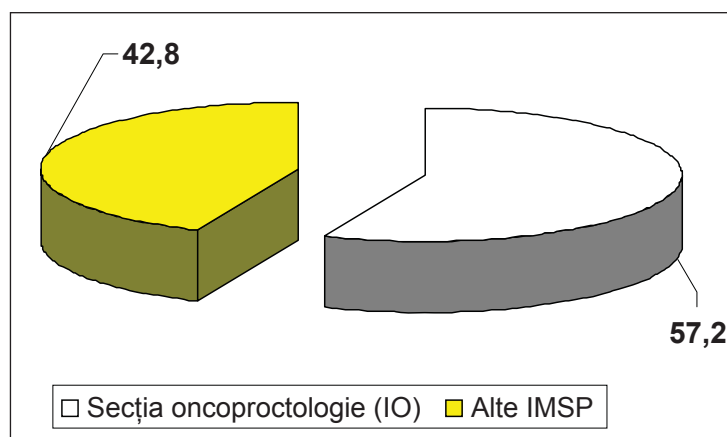


Figura 1

Tratamentul radical combinat (radioterapic sau chimioterapic, preoperator și postoperator) a fost aplicat bolnavilor operați în Secția Oncoproctologie – la 132 de bolnavi (20,1%), în alte IMSP – 126 (25,6%).

Operații paliative au fost efectuate – 495, în Secția Oncoproctologie – 286 sau 57,8%, în alte IMSP 209, sau 42,2% (figura 2). Aplicarea tratamentului combinat după operații paliative la bolnavii operați paliativ în secția oncoproctologie – 194 sau 67,8%, în alte IMSP - 110 sau 52,6%.

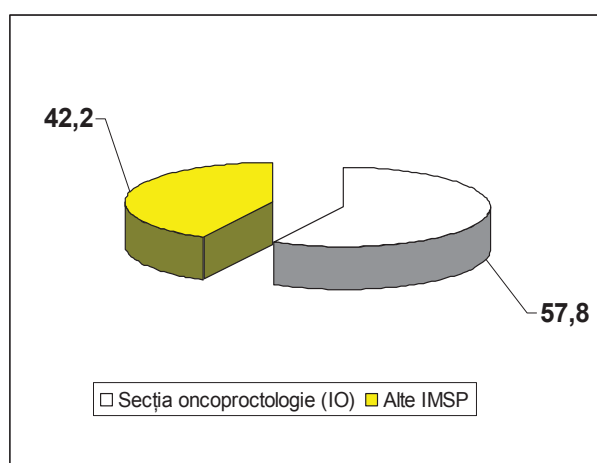


Figura 2.

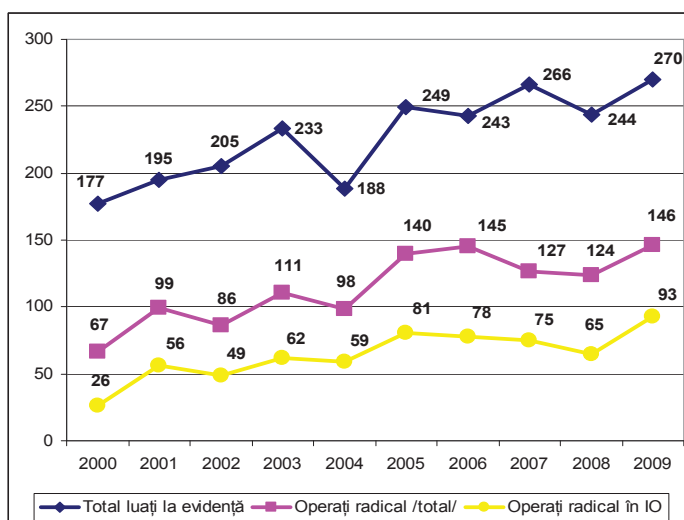


Figura 3.

Din graficele prezentate (figura 3), se constată o creștere anuală a numărului de bolnavi luați la evidență, sunt prezentate datele despre bolnavii operați radical și cei operați radical în IO, fapt ce demonstrează că în acești ani ponderea bolnavilor depistați în stadii operabile (I-III) a crescut proporțional cu numărul bolnavilor luați la evidență și nu se observă o tendință de creștere a celor operați în IO; se constată dependență totală de stadiile în care au fost depistați bolnavii cu CCR.

Din numărul bolnavilor luați la evidență în perioada evaluată - 2288, numai 1644 au fost supuși tratamentului chirurgical – ceea ce constituie 71,9%, ceilalți – 644 (28,1%) nu au primit tratament chirurgical și din start au beneficiat doar de tratament paliativ și simptomatic.

Situația privind bolnavii luați la evidență, depistați după stadii, în sectoarele mun. Chișinău este următoarea (tabelul 3)

Tabelul 3

Sectoarele	I %	II %	III %	IV %	Ponderea celor depistați în stadii operabile (I-II-III)
Botanica	3.1	21.9	41.5	33.5	66.5
Buiucani	5.1	26.6	37.9	30.5	69.6
Centru	1.7	24.9	42.8	30.6	69.4

Ciocana	4.8	26.6	29.9	38.7	61.3
Rîșcani	2.4	25.2	38.3	34.2	65.9
CS (Centrele de Sănătate)	3.4	18.9	40.8	37.0	63.1
<b>TOTAL</b>	<b>3.3</b>	<b>23.9</b>	<b>39.0</b>	<b>33.8</b>	<b>66.2</b>

În RM [8] se depistează bolnavi cu CCR st. I-II – 21% ; st. III – 54%; st. IV – 25%.

În mun. Chișinău cel mai mare procent al bolnavilor depistați în st. IV se constată în sectorul Ciocana – 38.7% și în Centrele de Sănătate (suburbii) – 37.0%.

Ponderea bolnavilor depistați în stadii în care se poate interveni chirurgical (I-III) în mun. Chișinău este de 66.2%.

**Supraviețuirea de 5 ani bolnavilor cu CCR.** Supraviețuirea generală de 5 ani a bolnavilor luați la evidență, în mun. Chișinău, constituie – 69,3%, în RM – 58,1 [4], 59,65 [8] [7] – 43,8%.

Supraviețuirea bolnavilor după tratament chirurgical: din 1644 de bolnavi operați, au supraviețuit 5 ani – 1232, ceea ce constituie 74,9%.

Prezintă interes supraviețuirea bolnavilor la 5 ani, operați radical – din 1149 de bolnavi operați radical, au supraviețuit 952, ceea ce constituie 82,9%.

La o evaluare mai aprofundată s-a constatat că este o diferență de supraviețuire la bolnavii operați radical în IMSP IO și în celelalte IMSP.

În IMSP IO au fost operați radical 657 de bolnavi, dintre care au supraviețuit 562 de bolnavi, ceea ce constituie – 85,5 %.

În alte instituții medicale au fost operați radical 492 de bolnavi, dintre care au supraviețuit 5 ani – 390, ceea ce constituie – 79,3%, datele corespund celor publicate de alți autori [4].

Din numărul total, luați la evidență – au decedat până la 1 an – 411 de bolnavi (17,9%). Din numărul bolnavilor decedați până la 5 ani – 702; numărul celor decedați până la 1 an constituie 58,5%, ceea ce este în corelație cu ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate.

**Verificarea morfologică a cancerului colorectal la bolnavii luați la evidență.** Din numărul bolnavilor luați la evidență cu CCR, diagnoza a fost verificată morfologic în 1912 cazuri, ceea ce constituie 83,7%.

### Concluzii:

1. Există o tendință de creștere a morbidității cancerului colorectal în ultima perioadă. Cancerul colorectal se situează pe primul loc între neoplaziile digestive și în ultimii ani, per global ( I-II-III), mun. Chișinău se situează cu valori peste medie pe republică.

2. Incidența CCR nu este în relație semnificativă statistic cu sexul pacienților; grupa de vârstă cel mai des afectată este peste 60 de ani.

3. Morbiditatea cu CCR în mun. Chișinău este de 29,1 la 100 000 populație și este de 1,8 ori mai mare ca morbiditate în Republica Moldova – 16,4 și confirmă concluzia că CCR este mai frecvent înregistrată la populația urbană și în țările industrializate.

4. Din numărul bolnavilor luați la evidență au fost operați 71,9%. În 28,1% cazuri bolnavii din start au fost tratați paliativ și simptomatic.

5. Din numărul bolnavilor luați la evidență au fost tratați radical numai 50,2%.

6. Din numărul bolnavilor tratați radical chirurgical, 57,4% au fost operați în Secția Oncoproctologie și 42,6%, în alte IMSP.

7. În perioada evaluată a crescut semnificativ numărul bolnavilor luați la evidență anual. A crescut și numărul bolnavilor tratați radical, dar în corelație directă cu numărul bolnavilor luați la evidență și nu este o tendință de creștere comparativă a bolnavilor tratați radical.

8. Ponderea bolnavilor depistați în st. I-III, când se poate efectua tratamentul radical chirurgical, în mun. Chișinău este de 66,2%.

9. Supraviețuirea generală de 5 ani a bolnavilor luați la evidență în mun. Chișinău constituie 69,3% și este mai înaltă decât în Republica Moldova.

10. Supraviețuirea de 5 ani a bolnavilor operați radical constituie – 82,9% a celor operați în Secția Oncoproctologie – 85,5%, a celor operați în alte IMSP – 79,3%.

11. Din numărul bolnavilor luați la evidență au decedat până la 1 an – 17,9%, iar din numărul celor decedați până la 5 ani – 58,5 %, ceea ce este în corelație directă cu ponderea bolnavilor luați la evidență în stadii avansate.

12. Verificarea morfologică a CCR a fost efectuată în 1912 cazuri, de la 2288 de bolnavi, ceea ce constituie 83,7%.

### Referințe bibliografice

1. Institutul Național de Cancer SUA, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
2. Mircea Ioan, Studiu clinico-experimental cu privire la cancerul colorectal. Teza de doctorat. Oradea, 2008, România.
3. Dispensarul Oncologic al Regiunii Leningrad, Rusia ([www.Lood.ru](http://www.Lood.ru)).
4. S. Coșciug, P. Rusu, M. Ciobanu, N. Pînzaru, S. Ștepa, N. Belev, G. Clecicov, L. Gîrleanu, I. Breneșter, A. Kîrov, V. Harbuz, M. Gabunia. Situația asistenței oncoproctologice în Republica Moldova la momentul actual. Institutul Oncologic din Moldova. I Congres național de Oncologie. Chișinău 2000.
5. D. Sofroni, V. Cernat, Gh. Țîbîrnă, N. Godoroja. „Aspecte ale asistenței medicale consultative oncologic acordate populației în RM. Institutul Oncologic. Congresul II Național de Oncologie Chișinău 2005.
6. „Morbiditatea Oncologică în mun. Chișinău” V. Cernat, V. Harbuz, V. Ciuvașev, M. Gabunia, Institutul Oncologic din Moldova, Chișinău. Congresul II național de Oncologie Chișinău 2005.
7. Gh. Țîbîrnă, N. Ghidirim, D. Sofroni, Combaterea Cancerului. Chișinău, 2000.
8. L. Gîrleanu, P. Rusu, M. Gabunia, A. Chirov, V. Harbuz. Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Rezultatele Tratatului cancerului colorectal în RM. Simpozion Național, Chișinău, 2008.
9. Ю.Л. Барецков, Колоректальный рак [http // ronc.ru/ 3744](http://ronc.ru/3744) – Российский Онкологический Научный Центр.
10. С.Л. Алиев, Э.С. Алиев. Колоректальный рак: заболеваемость, смертность, инвалидность// Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2007, N 4, том 168.
11. А.А. Дежин. Свердловский областной онкологический диспансер. Колоректальный рак. [www.ural.onco.ru](http://www.ural.onco.ru).
12. Ю.М. Тимофесв. Колоректальный рак – современные аспекты диагностики и лечения// Medlinks.ru.
13. Carmen Tarași, Diagnosticul precoce în cancerul colorectal. Teză de doctor, Universitatea de Medicină și Farmacie, „Gr.T. Popa”, Iași, conducător, prof dr. Carol Stenciu, 2009.
14. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России и стран СНГ в 2000 году.//г. Москва, РОНЦ им. «Н.Н.Блохина», РАМН, 2002, стр. 85-106.
15. American Cancer for Digestive Central and Prevention national Program of Cancer Registries (NPCR) United States Cancer Statistics (USCS).
16. American Cancer Society for Colorectal Cancer, What are the Key statistics 18.05.2009.
17. Marcel Țanțan „Cancerul colorectal” 2006. [www.serbd.com/doc/ 16894894](http://www.serbd.com/doc/16894894).
18. U.C. „Statistici medicale în Marea Britanie – 2006.

### Rezumat

Cancerul colorectal atestă primul loc în morbiditatea oncologică în mun. Chișinău și în Republica Moldova. A fost efectuată evaluarea rezultatelor tratamentului CCR în mun. Chișinău, cu o populație medie de 780963, în perioada anilor 2000-2009. Morbiditatea cu CCR în mun. Chișinău este de 29,1 la 100 000 populație și este de 1,8 ori mai mare ca morbiditate în Republica Moldova – 16,4, confirmând concluzia că CCR este mai frecvent înregistrată la populația urbană și în țările industrializate. Din numărul bolnavilor luați la evidență, au fost operați 71,9%, în 28,1% din cazuri bolnavii au primit numai tratament paliativ și simptomatic. Din numărul bolnavilor luați la evidență, au fost tratați radical numai 50,2%. Din numărul bolnavilor tratați radical chirurgical, 57,4 % au fost operați în Secția Oncoproctologie și 42,6%, în alte IMSP. Ponderea bolnavilor depistați în st. I-III, când se poate efectua tratamentul chirurgical, în mun. Chișinău este de 66,2%. Supraviețuirea generală de 5 ani a bolnavilor luați la evidență în mun. Chișinău constituie 69,3% și este mai înaltă decât în Republica Moldova. Supraviețuirea de 5 ani a bolnavilor operați radical constituie – 82,95, a celor operați în Secția Oncoproctologie – 85,5, a celor operați în alte IMSP – 79,3%. Din numărul bolnavilor luați la evidență au decedat până la 1 an – 17,9%, iar din numărul celor decedați până la 5 ani – 58,5 %, ceea ce este în corelație directă cu ponderea bolnavilor luați la evidență în stadii avansate. Verificarea morfologică a CCR a fost efectuată în 1912 cazuri, din 2288 de pacienți, ceea ce constituie 83,7%.

### Summary

Colorectal cancer morbidity ranks first in Chisinau in Moldova. The results of colorectal cancer treatment of were estimated in Chisinau, with an average population of 780,963, during the years 2000-2009. Incidence of colorectal cancer in Chisinau is 29.1 to 100 000 people and it accounts for 1.8 times in the morbidity in the Republic of Moldova - 16.4, confirming the conclusion that RCC is most frequently recorded in urban and industrialized countries.

# CALITATEA VIEȚII ÎN MEDICINA PALIATIVĂ

*Natalia Coșciug, Victor Cernat, Vadim Pogoneț, Liliana Corj*  
IMSP Institutul Oncologic

„Atenția pe care o acordăm celor care  
apar în lume, trebuie să o acordăm  
și celor care o părăsesc”.

*A.V. Gnezdilov*

**Introducere.** Termenul „paliativ” provine de la cuvântul latin „pallium” și înseamnă mască sau mantou. Această etimologie presupune că terapia paliativă maschează manifestările patologiei incurabile (le înlătură), cu alte cuvinte „îi acoperă cu un mantou” pe cei, care au nimerit la „frig”, deoarece ei nu pot fi ajutați de medicina care aduce vindecare, însănătoșire.

**Scopul lucrării.** Evaluarea și elucidarea factorilor de interdependență care influențează calitatea vieții în îngrijirea paliativă.

**Metode de cercetare.** Studiul bibliografiei referitor la calitatea vieții și analiza propriilor observații.

Medicina paliativă vine în ajutor atunci, când boala nu poate fi vindecată. În asemenea situații, pentru bolnav trebuie făcut mult mai mult, decât în cazul unei boli în evoluție satisfăcătoare, favorabilă. E momentul să amintim o expresie bine cunoscută, la care ar subsemna orice medic profesionist: „Dacă nu poți vindeca bolnavul – ușurează-i suferințele, dacă nu le poți ușura – împărtășești-le”.

Prin ce se deosebește ultima zi de cele precedente? Aceleași probleme de viață și moarte, speranță și destin. Din punct de vedere psihopatologic, un complex de tulburări emoționale negative care se exprimă prin neliniște, anxietate, frică, depresie, agresie – toate care au fost prezente la prima vizită la oncolog, se manifestă aproape în același aspect și în ultima zi.

Și totuși, medicina paliativă aduce mult nou referitor la pacient. Crearea calității vieții bolnavilor în stadii terminale rămâne o problemă serioasă, însă reală și rezolvabilă.

O poziție complexă față de oricare persoană presupune satisfacerea multilaterală a necesităților, și, corespunzător, grija față de pacient poate fi exprimată în aspect medical, social și spiritual, existențial. Analizând în mod consecvent fiecare din aceste aspecte, ajungem la concluzia că ele nu pot fi privite altfel decât în relație reciprocă și interdependentă. Fiecare aspect implică și pe toate celelalte. De aceea îngrijirea paliativă cere o activitate de concordanță a unei echipe de specialiști de înaltă calificare din diferite domenii.

Una din problemele de bază ale medicinei paliative constă în controlul simptomelor. Este vorba despre diminuarea sau înlăturarea elementului subiectiv al simptomului, despre minimalizarea suferințelor pacientului și nu despre vindecare.

Aspectul medical în crearea calității vieții se sprijină, în primul rând, pe controlul durerii. Durerea este unul din semnele vitale care caracterizează starea bolnavului: semn, care trebuie măsurat și înregistrat la fel ca și temperatura, pulsul, respirația, tensiunea etc. În societatea civilizată, concluzia despre caracterul durerii se bazează, în primul rând, pe raportul pacientului.

În același timp, durerea în afară de aspectul fizic, are și un aspect psihologic, care poate include un șir de probleme: durere socială, provocată de pierderea statutului social, de întreruperea relațiilor interpersonale din mediul ambiant, durere emoțională provocată de pierderea propriei atracții, speranței la fericire, durere provocată de pierderea posibilităților materiale și, în cele din urmă, durere existențială, provocată de pierderea speranței în echitatea și corectitudinea universului.

Relația reciprocă între durerea fizică și sufletească nu poate lăsa dubii, dacă ținem cont de faptul, că componentul psihic se exprimă în stări de fobie, anxietate, depresie. În același timp, medicii menționează că în timpul convorbirilor psihoterapice bolnavul uita și depășea timpul indicat pentru administrarea analgeticului. O importanță deosebită are crearea așa numitului confort psihologic.

În afară de durere, bolnavul suferă și de multe alte simptome fizice grave, care provoacă, la rândul lor, multe probleme: inapetență, vomă, constipații, cașexie, anorexie, tuse, deshidratare etc.

Aspectul medical prevede și probleme de îngrijire. Curățenia, liniștea, rezolvarea problemelor referitor la regimul alimentar și la funcțiile fiziologice, creează condiții, pe cât e posibil, pentru un confort corporal.

Problemele psihologice sunt mult mai complicate, vizează evaluarea emoțiilor, posibilităților de adaptare, apelează la ceea ce ține de spirit, de suflet, de imaterial. Suportul moral se bazează pe relații de sinceritate și adevăr.

Rămâne imposibil de enumerat toate problemele, care apar în fața bolnavului înainte de moarte. Toate se reflectă în oglinda morții și sunt absolut și strict individuale.

Abordând aspectul social al problemei trebuie să ținem cont de faptul, că cancerul este o maladie deosebită, care, alături de fatalitate, superstiție, moarte, duce și povara ideii despre contaminare. Acest gând obsedant este generat de neclaritatea etiologiei, de imposibilitatea aprecierii cauzei. Chiar și cei mai inteligenți oameni sunt gata să mănânce dintr-un tacâm comun cu un bolnav de cancer, dar să propună acest tacâm copilului său se rețin sau se pun pe gânduri.

Presiunea acestui efect dublu – a morții și a „contaminării” – provoacă izolarea, retragerea socială a pacientului. El singur începe să se izoleze de cei din jur, iar aceștea, la rândul lor, se străduie să evite un contact mai apropiat.

Astfel, putem constata, că evidențierea aspectului medical, social, psihologic, poartă caracter foarte relativ, aflându-se într-o relație reciprocă.

Promblema calității vieții devine mult mai actuală atunci, când potențialul cantitativ devine evident limitat.

Probabil, cel mai dramatic moment în medicina paliativă, este prezența factorului morții. Orice boală, în definitiv, prezintă pericol pentru sănătate și, propriu-zis, pentru viață.

Din orice punct de vedere viața sufletească, spirituală, are o prioritate față de existența biologică. Prin urmare, grija pentru crearea calității vieții în presimțirea decesului apropiat explică și tentativa controlului simptomelor, și îngrijirea pacientului, ca măsuri pentru menținerea maximă a echilibrului psihologic.

Pacientul în nici un caz nu trebuie izolat de cei mai apropiați. Tăcerea este dușmanul muribundului și provoacă o retragere socială și mai severă.

Membrii familiei și prietenii bolnavului explică reținerea lor de la discuții referitor la fobiile prezente prin faptul că asemenea discuții ar putea provoca fobii noi, care, mai înainte lipseau. În realitate, situația e cu totul alta – fapt confirmat prin cercetările efectuate asupra bolnavilor incurabili, în anii '60, în Anglia. Cercetările au demonstrat, că comunicarea, discuțiile cu prietenii apropiați, nu duc la apariția unor noi fobii. Din contra, anxietatea crește, este mult mai pronunțată atunci când bolnavul n-are posibilitatea s-o împărtășească cu cineva. Cei care n-au posibilitatea să comunice, mai des suferă de depresii și anxietate.

Bolnavii gravi observă că deseori cu ei încetează să se comunice, fapt ce provoacă suferințe și mai mari. Ușor putem ajuta unui apropiat, dacă ascultăm cu atenție durerile și neliniștea lui. Pentru bolnav aceasta este o dovadă că el este înțeles, acceptat, sunt înțelese sentimentele lui și se depune toată sânguința pentru a-l ajuta. Cât de stresantă poate fi lipsa de comunicare pentru un pacient care deja suferă din pierderea altor facultăți!

Omul, fiind o ființă socială, se află în numeroase relații cu tot ce-l înconjoară. Ca urmare, medicina paliativă ține în evidență nu numai pacientul, dar și familia, și prietenii apropiați.

Familia este, de fapt, un pacient, ca și persoana care este pe moarte. Rudele pacientului sunt supuse unui considerabil stres emoțional și fizic. Reușita sau nereușita îngrijirii paliative poate depinde de capacitatea membrului de familie de a coopera.

Membrii familiei prezintă aceleași tulburări de stres (ca răspuns la apropierea decesului) ca și însuși bolnavul. Începând cu negarea, care este cel mai simplu mecanism de a face față situației și permite să minimalizeze realitatea prin ignorare și ascunde teama, pâna la – prin agresie și deprimare – acceptarea situației, împăcarea cu soarta. De multe ori se acceptă realitatea în mod rațional, înainte de a o accepta emoțional.

Compătimirea și grija față de cel care ne părăsește, pâna când el este în viață – în viitor un factor extrem de important, care eliberează de sentimentul de culpabilitate, care apare mai devreme sau mai târziu la persoana apropiată. Nimic nu poate liniști sufletul mai mult decât soarta amară, împărtășită împreună cu bolnavul.

În multe țări europene există grupe de asistenți sociali, pregătiți din punct de vedere psihologic, care oferă susținere morală familiei bolnavului. Sprijinul și aportul lor, atât în aspect moral, cât și material, e greu de apreciat.

În definitiv, viața fiecărui om ajunge la sfârșit și acest fapt este o lege, care aparține însăși vieții. Greu de imaginat consecințele existenței fizice infinite. De aceea moartea nu poate fi considerată un fenomen absolut negativ, ea se supune legilor naturii și rămâne un atribut inevitabil al vieții.

Principiul de bază al medicinei paliative constă în considerarea morții ca un fenomen firesc, care se supune legilor naturii. Dacă concepem inevitabilitatea morții iminente, pe prim plan apare problema calității vieții de care mai dispune pacientul, presupunând prin aceasta diferite etape ale emoțiilor psihice până la etapa de acceptare a situației, etapa împăcării cu soarta.

Problema comunicării diagnosticului și a prognosticului se rezolvă întotdeauna absolut și strict individual.

De la bun început, e nevoie de o atenție deosebită față de grijile și dorințele pacientului. Noi trebuie să presupunem sau să cunoaștem ce dorește pacientul. În primul rând, e necesar să-l ascultăm și să-l auzim. Fiecare dintre noi este asigurat cu un sistem de protecție psihologică. Acest sistem este strict individual și atât de perfect, încât reacția de adaptare se produce spontan. Tendința de a influența nedorit asupra lui poate fi periculoasă.

Centrul atenției este pacientul însuși, și nu boala (particularitățile ei, clinica, metodele de tratament). În cazul, când toate metodele de tratament rămân fără efect, pacientul are nevoie de ajutorul unui doctor,

care ar fi în stare să organizeze o terapie personal orientată, accentuând atenția asupra problemelor de confort psihologic și fizic.

Comunicând cu pacientul, trebuie să ocupăm locul unui auditor, unui ascultător, oferindu-i dreptul la inițiativă, la o poziție activă. Uneori pacientul are nevoie să-și „descarce” conștiința, cu alte cuvinte, să-și ușureze sufletul, făcând confidențe cuiva. Întotdeauna trebuie ținut cont de un moment important: pacientul este foarte atent la reacția convorbitorului. Chiar dacă n-ați pronunțat nici un cuvânt, aceasta poate servi ca o confirmare a poziției pacientului. Tăcerea câteodată poate fi foarte semnificativă.

La întrebările bolnavului, de ce boală suferă, care este starea lui și ce îl așteaptă în viitor, nu trebuie să ne grăbim cu răspunsul. În așa situații se poate apela la metoda de întrebări pentru precizare. E nevoie de aflat motivele adevărate care stau la baza dorinței de a cunoaște adevărul.

Informația referitor la boală și prognostic foarte des nu se discută cu pacientul. Noi vorbim despre posibilitatea omului de a percepe informația nonverbal, prin înțelegerea situației, și nu verbal.

Importanță are și faptul de a nu insufla bolnavului propriile noastre idei, păreri referitor la boală și moarte și, în măsura posibilităților, de a-l proteja de pressing-ul din partea rudelor. Cu atât mai mult, că exercitarea unei presiuni asupra bolnavului în starea în care el se află este incorectă, necinstită. Dependența față de personalul medical poate să-l impună pe bolnav să accepte modul străin de gândire, fără consimțământul interior.

Interesele, dorințele bolnavului, în toate situațiile problematice, discutabile, de compromis, trebuie să aibă prioritate.

Constatarea psihologică a faptului că în prezența altor persoane, în special a medicului, a membrilor familiei, durerea și suferința se suportă mai ușor, e incontestabilă. O atitudine umană cere ca bolnavul să nu fie lăsat singur.

**Concluzii.** Nu există rețete universale în conduita pacientului în stadii terminale. Sentimentul umanității este elementul esențial, fără de care nu se poate face nici un pas întru susținerea bolnavului muribund. Medicina paliativă presupune un anturaj deschis, sincer, și o abordare de grup, unde alături de cel care părește lumea celor vii se află și medicul, și persoana apropiată, și preotul, și fiecare își aduce partea lui în conținutul „ultimului pahar”.

#### Referințe bibliografice

1. Mihnea Cornel Susan, Impactul psihologic al suferințelor terminale și serviciile de îngrijiri paliative. Teză de doctorat, București, 2004.
2. Гнездилов А.В. Психология и психотерапия потерь. с-II, Речь, 2007.
3. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных. IV Российская онкологическая конференция, ноябрь 2000 г.
4. Рекомендации Rec (2003) 24 Комитета Министров Совета Европы государствам – участникам по организации паллиативной помощи. 12 ноября 2003г., Совет Европы.
5. Mabrouk F. 2001. Les structures administratives en soins palliatifs. Organisations des soins palliatifs en Belgique. ASBL Aremis.
6. Time for education in palliative care. Lancet 349 (9067): 1709 (1997).

#### Rezumat

Abordarea multilaterală a pacienților include abordarea medicală, psihologică, socială și aspectele spirituale. Îngrijirea paliativă necesită specialiști din diferite domenii.

#### Summary

The multilateral approach to patients includes medical, psychological, social and spiritual aspects. Palliative care requires a interactivity of specialists from different domains. An early reveal of factors that contributes to patient state determines the quality of life in Palliative medicine.

## DUREREA CRONICĂ ÎN CANCER – EVALUARE ȘI TRATAMENT

*Victoria Monul*, medic chimioterapeut staționar de zi,  
cerc. șt., medic al echipei mobile în îngrijiri paliative, IMSP Institutul Oncologic

**Introducere.** Îngrijirea paliativă reprezintă o abordare care urmărește creșterea calității vieții pacienților și familiilor acestora, care se confruntă cu problemele asociate unei boli amenințătoare de viață, prin prevenirea și alinarea suferinței, identificarea precoce, evaluarea și tratamentul impecabil al durerii și altor probleme fizice, psihosociale și spirituale.



Durerea în îngrijirea paliativă este frecvent cronică, cu toate particularitățile durerii cronice aplicate unor pacienți incurabili. Astfel, ea depășește definiția de simptom, apropiindu-se mai mult de definiția suferinței (percepție profund negativă, asociată unor evenimente care amenință integritatea unor persoane). Mulți autori au încercat să sublinieze acest lucru, dar cel mai bine a fost caracterizat de întemeietorul mișcării hospice, Dame Cicely Saunders, care a introdus conceptul de „durere totală”. Termenul se referă la multiplele aspecte care influențează percepția durerii, cel fizic, psihologic, social și spiritual, care, dacă nu sunt luate în considerare, pot duce la eșec în tratamentul durerii în îngrijirea paliativă.

**Evaluarea durerii** înseamnă abilitatea de a diagnostica și de a face un plan de tratament inițial. Nu există un instrument perfect, cu care să se poate evalua durerea unui pacient, care, cel puțin în îngrijirea paliativă, este recunoscută pentru aspectul ei multidimensional. Există însă principii de evaluare a durerii cronice în cancer care se cer respectate:

- pacientul trebuie crezut întotdeauna;
- dacă sunt mai multe dureri, fiecare durere se evaluează separat;
- trebuie încurajată discuția despre durere, pentru că nu întotdeauna pacientul cu durere cronică își arată durerea;
- intensitatea durerii trebuie măsurată;
- anamneza durerii trebuie să fie amănunțită;
- examenul clinic este obligatoriu;
- se indică investigațiile paraclinice considerate absolut necesare;
- se apreciază extensia bolii;
- reevaluarea este obligatorie.

Pentru ca durerea unui pacient să poată fi evaluată în condiții optime, trebuie precizat mai întâi dacă pacientul nu are un deficit cognitiv, pentru că aceasta poate face autoevaluarea imposibilă și este un criteriu de dificultate în tratamentul durerii. Pentru verificarea funcției cognitive, se recomandă utilizarea unor teste ca MMSE (mini mental state examination). Dacă pacientul are un deficit cognitiv, se utilizează elemente ajutătoare, care trebuie corect interpretate: observațiile aparținătorilor, alte semne verbale (gemete, suspine), expresii faciale (încruntarea) sau posturi neobișnuite, apăsarea/masarea zonei dureroase, modificarea unor valori fiziologice (TA, AV), răspunsul la o doză-test de analgezic. Intensitatea durerii trebuie măsurată folosind instrumente validate, lucru important atât pentru monitorizarea tratamentului, cât și pentru comunicarea eficiență între profesioniștii medicali. Durerea unui pacient se „măsoară” convențional, folosind scale, care trebuie utilizate de pacient, nu de aparținători. Intensitatea durerii este un element esențial pentru terapia durerii, deoarece ne indică treapta de analgezie pe care trebuie să o folosim.

**Scalele** sunt unidimensionale și măsoară intensitatea, „cantitatea” de durere. Avantajul lor este ușurința de utilizare. Dezavantajul este că nu oferă nici o informație despre caracterul durerii. Cele mai utilizate sunt: scala verbală, scala numerică, scala analog vizuală. De exemplu, pacientul este rugat să precizeze „nota” pe care o are durerea lui pe o scală de la 1 la 10, unde 0 înseamnă fără durere și 10, durerea cea mai cumplită pe care și-o poate imagina. Pentru copii există scale speciale (faciale, algocubul etc.). Scalele multidimensionale evaluează și „calitatea” durerii. În practică sunt mai greu de utilizat. Cele mai cunoscute sunt chestionarul Mc Gill pentru durere (McGill Pain Questionnaire) și inventarul scurt al durerii (Brief Pain Inventory).

Trebuie ținut seama de faptul că în construirea experienței dureroase se pleacă de la nocicepție (producerea durerii), se trece prin percepția durerii (care apare la nivelul sistemului nervos central) și se ajunge în final la expresia durerii (pe care, de fapt, o evaluăm). Expresia durerii include, pe lângă componenta fizică, și cea nonfizică.

Didactic, componenta nonfizică a durerii a fost împărțită în: psihoemoțională, socială și spirituală, dar în practică aceste componente se întrepătrund. Explorarea componentei nonfizice a durerii presupune informarea despre:

- efectul aflării și nivelul de înțelegere a diagnosticului (de cancer) de către pacient și aparținători;
- semnificația durerii pentru pacient și aparținători;
- dureri semnificative din trecut și efectul lor asupra pacientului;
- influența durerii asupra vieții cotidiene a pacientului;
- disfuncționalități între membrii familiei;
- modul de comportament al pacientului față de stres și durere (dacă are un istoric de abuz de alcool sau altfel de abuzuri în momentele dificile din viața);
- cunostințele, nivelul de curiozitate, preferințele și așteptările pacientului în ceea ce privește tratamentul durerii;
- prejudecățile pacientului privind anumite tratamente (în mod deosebit cu opioide);

- povara economică a durerii și tratamentelor ei;
- schimbările de dispoziție survenite ca urmare a durerii (depresie, anxietate).

În ceea ce privește examenele paraclinice, pacientul nu trebuie supus unor investigații inutile, care i-ar putea agrava suferința (inclusiv financiară). O investigație paraclinică își are rostul numai dacă rezultatul ei ar putea schimba tratamentul.

Aprecierea extensiei bolii (implicit estimarea duratei de supraviețuire) este necesară pentru a putea descoperi oportunitatea unor tratamente invazive sau cu toxicități care pot prezenta riscuri pentru pacient pe termen lung. Reevaluarea este absolut necesară, cei cu dureri severe ar trebui reevaluați la 12 ore, cei cu dureri moderate la 12 zile, probabilitatea ca tratamentul inițial să fie neadecvat crescând cu intensitatea durerii. Reevaluarea trebuie făcută la intervale regulate după începerea/schimbarea tratamentului și la orice schimbare a caracterului sau a intensității durerii.

Au fost validați factori clinici ce se regăsesc sub denumirea de „sistemul de clasificare Edmonton pentru durerea în cancer”, care, identificați la un pacient, reprezintă un indiciu că durerea va fi greu tratabilă:

- durerea neuropatică;
- prezența durerii incidente (puseul dureros cu cauza identificabilă);
- alterarea funcției cognitive;
- suferința psihologică mare;
- mecanismul inadecvat de reacție la stres a pacientului, reprezentat prin istoric de abuz de alcool sau alte dependente (cu mențiunea că fumatul nu s-a dovedit că reprezintă un astfel de mecanism).

**Principii de tratament.** Scopul este calmarea durerii (obținerea unei intensități mai mici de 4 din 10, pe scala analog vizuală) și prevenirea reapariției ei. Prioritățile trebuie urmărite în următoarea ordine:

1. pacientul să nu aibă dureri pe timpul nopții, ceea ce este posibil aproape întotdeauna;
2. pacientul să nu aibă dureri în repaus, ceea ce este posibil, de obicei;
3. pacientul să nu aiba puseuri dureroase incidente (se referă în general la durerea la activitate fizică), ceea ce este mai dificil.

Planul de tratament trebuie să fie gândit multidisciplinar, ținând cont de toate posibilitățile existente, și adecvat stadiului bolii.

În tratamentul durerii se pleacă de la principiile de indicare a antialgicelor elaborate de OMS:

- per os (de câte ori e posibil);
- la intervale regulate (legate de durata de acțiune a medicamentului folosit), pentru prevenirea reapariției durerii;
- respectând scara de analgezie OMS;
- doze individualizate, adecvate;
- cu atenție la detalii (instrucțiuni clare, prevederea puseurilor dureroase).

Schema trebuie să fie cât mai simplă și mai clară, pacientul și familia trebuie preveniți asupra efectelor secundare probabile. Scara de analgezie OMS împarte medicația folosită pentru tratamentul durerii în: non-opioide (antiinflamatoarele nesteroidiene și paracetamolul), opioide (de treapta a II-a și de treapta a III-a) și coanalgetice.

Scara OMS are 3 trepte: pe prima treaptă, pentru durere ușoară (cu o intensitate a durerii până la 4, pe scara analog vizuală (SAV), cel mai potrivit tratament medicamentos este un nonopioid; pe treapta următoare, pentru durere moderată (4, 5, 6 SAV) se utilizează un opioid de treapta a II-a, iar pentru durerea severă (la peste 7 SAV) un opioid de treapta a III-a.

La oricare treaptă, alături de aceste medicamente esențiale în tratamentul durerii, se poate asocia, dacă este necesar, un coanalgetic.

Opioidele aflate pe treapta a II-a (din diferite motive) au o doză maximă, dincolo de care orice creștere a dozei nu mai aduce beneficiu terapeutic. Opioidele aflate pe treapta a III-a NU AU DOZĂ MAXIMĂ, aceasta însemnând că orice creștere de doză va aduce cu ea și creșterea efectului antialgic, fără limitare. Doza eficientă optimă se obține prin echilibrul dintre efectul antialgic și efectele secundare. Nu se utilizează în terapia durerii cronice în îngrijirea paliativă Promedolul (Petidina).

#### Utilizarea opioidelor

1) Alegerea opioidului se face în funcție de:

- severitatea și caracteristicile durerii (rezultate din evaluare);
- vârsta pacientului, comorbidități, medicație concomitentă, variații individuale (experiențe anterioare cu opioidele);
- diferențele specifice între medicamente (mai ales efectele secundare previzibile);
- formele disponibile și costurile.

## 2) Alegerea căii de administrare:

- cea mai puțin invazivă;
- preferința și complianța pacientului.

## 3) Dozarea:

- când se începe tratamentul opioid, se ține cont de medicația anterioară și de dozele echianalgetice;
- se începe cu cea mai mică doză probabil eficace;
- dozele se cresc progresiv (de obicei cu 30-100%);
- dozele se cresc până se obține analgezie adecvată sau până la apariția efectelor secundare limitative;
- se face o schemă de administrare, în funcție de durata de acțiune a medicamentului ales și de variația temporală a durerii: la intervale fixe, pentru durerea de fond, cu prevederea dozelor „de salvare”, pentru puseurile dureroase (egale cu 1/6 din doza zilnică de opioid).

## 4) Efectele secundare:

- trebuie urmărite și tratate (constipația, greața, somnolența, pruritul etc.)

## 5) Monitorizarea:

- eficienței tratamentului, efectelor secundare, răspunsului în timp util, pentru a face modificările necesare;
- individualizarea în funcție de caracteristicile clinice și sociale ale fiecărui pacient.

**Opioidele de treapta II** sunt codeina, dihidrocodeina retard, tramadol și tramadol retard.

- Codeina se administrează în doză minimă inițială de 30 mg (de obicei, asociată cu un nonopioid de treapta I), la interval de 4-6 ore, și aceeași doză pentru puseele dureroase, nu mai frecvent de 1 oră de la administrarea dozei precedente. Se poate crește doza treptat, până la 240-360 mg pe zi maximum.

- Dihidrocodeina retard, DHC. Doza cea mai mică eficientă este de 60 mg la 12 ore, prin creștere treptată putându-se ajunge la maximum 240-360 mg/zi, administrate în doze fracționate la 12 sau la 8 ore (nu mai frecvent de 8 ore). Pentru puseele dureroase se folosește codeina în doza de 1/6 din doza zilnică de dihidrocodeina.

- Tramadol se administrează în doză minimă de 50 mg la 6 ore, pentru forma cu eliberare imediată, și în 100 mg la 12 ore, pentru forma retard, prin creștere treptată putându-se ajunge la maximum 400-600 mg/zi. Pentru puseele dureroase se administrează 50 mg sau doza cea mai apropiată de 1/6 doză zilnică din preparatul cu eliberare rapidă.

Morfina este **opioidul de treapta III** de elecție. Avantajul ei constă în varietatea de preparate care pot fi administrate pe mai multe căi (per os, s/c, i/m) și experiența clinică bogată acumulată în utilizarea ei. Nu sunt dovezi că ar produce o analgezie mai bună sau că ar avea un profil de efecte secundare superior altor opioide de treapta III. Indicația tratamentului este: orice pacient cu durere cronică severă (peste 7 SAV), indiferent de mecanism.

Cum utilizăm morfina? La modul ideal, trebuie să fie disponibile două forme:

1. morfina orală, cu eliberare imediată (sevredol), cu care se începe tratamentul și se stabilește doza optimă necesară;

2. cea cu eliberare lentă (MST), cu care se face tratamentul de întreținere.

Doza de morfină cu eliberare rapidă, cu care se începe tratamentul este de:

- 10 mg la 4 ore, dacă pacientul a avut tratament anterior cu un opioid de treapta II (codeină, tramadol, dihidrocodeină);

- 5 mg la 4 sau chiar la 6 h, dacă treapta II a fost omisă sau pacientul este vârstnic, cu insuficiență renală sau foarte slăbit.

Pe lângă aceste doze fixe, administrate la 4 ore, se poate administra aceeași doză pentru fiecare intensificare temporară a durerii (puseu dureros) care apare între intervalele fixe. Această doză suplimentară poate fi administrată cât de frecvent este nevoie, dar nu mai puțin de o oră de la doza precedentă. Cu alte cuvinte, doza „de salvare” pentru puseul dureros reprezintă 1/6 din doza zilnică de opioid.

Dozele cresc până la obținerea efectului analgezic sau până la apariția efectelor secundare. Doza optimă trebuie să fie un echilibru între analgezie și efectele secundare.

Administrarea a patru doze suplimentare în 24 de ore semnifică necesitatea creșterii dozelor la 4 ore (o creștere trebuie făcută cu minimum 30-50% pentru a fi eficientă). Dacă durerea reappare constant înaintea efectuării dozei următoare, doza unică de 4 ore trebuie crescută.

Dacă pacientul a ajuns la un echilibru, care presupune analgezie optimă pe tot parcursul zilei, se poate trece la administrarea tabletelor de morfină cu eliberare lentă, care se administrează la interval de 12 ore, ceea ce reprezintă o creștere evidentă a confortului. Doza totală pe 24 de ore se administrează în 2 prize. Tabletele nu se strivesc, pentru că dispăre efectul retard. Trebuie prevăzute în continuare dozele de morfină cu eliberare rapidă pentru puseurile dureroase care pot surveni (o doză este egală cu 1/6 din doza de opioid pe 24 de ore).

Dacă tratamentul se începe cu tablete de morfină cu eliberare lentă, din lipsa morfinei cu eliberare rapidă, trebuie știut că nivelul plasmatic stabil la o schimbare a dozei se atinge mai lent (în 2-3 zile), decât în cazul morfinei cu eliberare rapidă.

Dacă nu este disponibilă morfina orală cu eliberare rapidă, dar există **morfină injectabilă**, se poate stabili doza optimă la debutul tratamentului prin administrare subcutanată. Raportul echianalgetic dintre morfina orală și cea subcutanată în indicație la durere cronică este 2:1, ceea ce înseamnă că pentru obținerea aceluiași efect analgetic, la trecerea de la morfina orală la cea injectabilă, doza trebuie înjumătățită. Deci, în administrare subcutanată doza de început ar trebui să fie de 5 mg la 4 ore, dacă pacientul a avut tratament anterior cu un opioid de treapta II (codeină, tramadol, dihidrocodeină) și 2,5 mg la 4 ore la pacientul opioid naiv, urmând apoi aceleași reguli de creștere a dozei. Administrarea intramusculară nu-și are rostul, pentru că cea subcutanată este mai ușoară și mai puțin dureroasă.

Pentru pacienții cărora morfina nu li se poate administra per os, mai există o cale alternativă la cea orală, neinvazivă, cea transdermică (plasturi cu fentanil). Alte opioide folosite în tratamentul durerii severe existente în Moldova sunt omnoponul, fentanilul (durogezik), pentazocina (fortral), metadona și petidina (promedol). Deși sunt toate opioide de treapta a III-a, au caracteristici specifice date de legarea și de alți receptori (metadona este și antagonist pe receptorii NMDA), fie de un profil diferit al efectelor secundare (fentanilul are mai puține efecte digestive).

Omnoponul este un preparat compus din morfină, hydrochloride, narcotin, papaverin, codein și tebain; echivalența cu morfina este de 13,4mg (omnophon) la 10 mg (morfină).

Trecerea de la un opioid la altul se face luând în considerare dozele echianalgezice (tabelul 1).

Tabelul 1

**Doze echianalgezice ale analgezicelor opioide**

Preparat	Parenteral	Oral
morfina	<b>10-15mg</b>	<b>30 mg</b>
codeina		240 mg
metadona		20 mg
pentazocina	60mg	180mg
promedol	75mg	
tramadol		150-300mg

Durogesicul are mai puține efecte secundare digestive (greață, vomă, constipație) și halucinații, comparativ cu morfina și este preferat de pacienți datorită administrării facile. Metaboliții lui sunt inactivi și, deși se elimină renal, unii autori susțin că poate fi administrată în insuficiența renală. El nu este indicat pacienților care necesită titrarea rapidă a medicamentului pentru durere severă necontrolată.

Doza inițială se calculează din doza anterioară de 24 de ore de Morfină orală (tabelul 2).

Tabelul 2

**Doze echianalgezice**

Durogezik (mcg/hr)	Morfina orală/24h
25	<135
50	135-224
75	225-314
100	315-404
125	405-494
150	495-584
175	585-674
200	675-764
225	765-854
250	855-944
275	945-1034

**Efectele secundare** ale opioidelor de treapta a III-a sunt:

- Frecvente: constipația, greața și vărsăturile, sedarea și amețeala, xerostoma;
- Ocazionale: sindromul confuzional, disforia, miocloniile, colică biliară, retenție acută de urină, transpirațiile, pruritul, depresia respiratorie.

Strategiile prin care se pot reduce efectele secundare sunt:

- Supravegherea până la apariția toleranței la efectul secundar respectiv;
- Tratarea lor;
- Schimbarea morfinei cu alt opioid.

Constipația: apare constant și este un efect secundar pentru care nu se instalează toleranța. De aceea se tratează profilactic, de la începerea tratamentului cu morfină. Tratamentul se face cu o combinație de stimulant (Senna, bisacodil) și laxativ de înmuiere (Lactuloza, ulei de parafină) sau cu macrogoli de tipul polietilenglicolului, în doze individualizate.

Greața și vărsăturile: sunt tranzitorii la începutul tratamentului. Pot fi date de constipație. Se tratează când apar, folosind fie Metoclopramidul, în doze de 30-60 mg/zi sau Haloperidolul, în doze de 0,5-2,5 mg/zi. Dacă după 10 zile nu se instalează toleranța, poate fi necesară schimbarea opioidului.

Sedarea și amețelile: sunt tranzitorii, la debutul tratamentului sau la creșterea dozei. Factorii favorizanți pentru acest efect secundar sunt alte sedative sau boli preexistente (metastaze cerebrale, encefalopatii metabolice). La începutul tratamentului poate apărea „somnul de recuperare”, care este urmarea firească a calmării durerii după o perioadă în care pacientul a fost privat de somn.

Depresia respiratorie, deși este efectul secundar cel mai temut de medici, apare excepțional în cazul unui tratament incorect al durerii, este însoțită întotdeauna de alte semne de depresie a SNC: sedare, somnolență, înțețoșare mintală. Se manifestă prin bradipnee. De menționat că toleranța pentru depresia respiratorie se dezvoltă foarte repede la administrări repetate de opioid.

**Sunt trei termeni frecvent confunzi:**

1. Dependența fizică (proprietate farmacologică) reprezintă apariția sindromului de sevraj (abstinență) la reducerea bruscă a dozei, la întreruperea administrării opioidului sau la administrarea unui antagonist.

2. Dependența psihologică („adicția”) reprezintă un sindrom psihologic și comportamental caracterizat prin dorința necontrolată de a avea un opioid pentru inducerea unui efect psihic cum este cel euforizant, cât și comportamentul aberant legat de medicament: căutarea nestăpânită a drogului, utilizarea necontrolată, în ciuda unor efecte negative pe care le produce. Nu este o proprietate farmacologică și trebuie diferențiată clar de dependența fizică. Frica de dependența psihologică nu trebuie să împiedice utilizarea corectă a opioidelor în tratarea durerii.

3. Toleranța reprezintă creșterea progresivă a dozelor pentru obținerea aceluiași efect (pierderea efectului analgezic în utilizare îndelungată). De obicei, în cancer, dozele de morfină cresc datorită progresiei bolii.

**În concluzie**, tratamentul durerii în îngrijirea paliativă trebuie să ia în considerare toate aspectele care influențează percepția durerii: fizic, psihologic, social și spiritual, pentru că neglijarea lor poate duce la eșecul tratamentului. Opioidele (dintre care morfina reprezintă standardul de tratament pentru durerea cronică severă) trebuie administrate corect, în doze optime. Ele sunt încă subutilizate și consecința este că mult prea mulți pacienți au dureri necontrolate, care le afectează calitatea vieții. Autorii speră că recenta schimbare produsă în legislație va marca începutul căderii barierelor în tratamentul eficient al durerii.

#### Referințe bibliografice

1. Daniela Moșoiu, Prescrierea și utilizarea opioidelor în managementul durerii, Ghid practic, p. 3-62.
2. MacDonald N., The interface between oncology and palliative medicine, in Doyle D., Hanks G.W., MacDonald eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, second edition, Oxford University Press, 1998, p. 11-17.
3. Bottomley A. The Cancer Patient and Quality of Life. The Oncologist 2002, 7, 2, p. 120-125.
4. Calman K.C. Quality of life in cancer patients - an hypothesis. Journal of Medical Ethics, 1984, 10, 3, p. 124-127.
5. Woodruff R., Palliative medicine, second edition, 1996, Asperula Pty Ltd, Melbourne, p. 3-10, p. 55-58.
6. Twycross R., Pain relief in advanced cancer, Churchill Livingstone, 1994, p. 111-128, p. 129-145.
7. Yennurajalingam S., Peuckmann V., Bruera E., Recent Developments in Cancer Pain Assessment and Management, Supportive Cancer Therapy, 2004, vol 1, no 2, p. 97-110.
8. Alberta Hospice Palliative Care Resource Manual, second edition, 2001, distribution via the Internet, p. 10-14.
9. Walsh D., Pharmacological management of cancer pain, Seminars in Oncology, vol. 27, I, 2000, p. 45-63.
10. Portenoy R.K., Lesage P., Management of cancer pain, Lancet 1999; 353, p. 1695-1700.
11. Donea D., Donea S., Gaiculescu M., Tratamentul cu morfină al durerii cronice în cancer, Terapeutica, farmacologie și toxicologie clinică, 2001, V. 1, p. 119-122.
12. Hanks G.W. et al, Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations, BJC, 2001, 84 (5), p. 587-593.
13. Portenoy R., Lyss A., Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy, Seminars in Oncology, vol. 24, no 5, suppl 16, 1997, p. S16-28-S16-34.

## Rezumat

Durerea cronică în îngrijirea paliativă depășește frecvent definiția de simptom, apropiindu-se mai mult de cea a suferinței. În acest sens, conceptul de „durere totală” ia în considerare multiplele aspecte care influențează percepția durerii: fizic, psihologic, social și spiritual. Neglijarea lor poate duce la eșecul tratamentului. În tratamentul medicamentos al durerii cronice se pleacă de la principiile de indicare antialgicelor elaborate de OMS. Opioidele (treapta a II-a și a III-a) sunt medicamente de bază, a căror utilizare poate fi schematizată pe scurt într-un ghid practic, cu accent pe tratamentul cu morfină, care rămâne opioidul de elecție. Doza optimă de opioid trebuie să reprezinte un echilibru între analgezie și efectele secundare. Nu trebuie nici o clipă pierdut din vedere că ceea ce se urmărește în îngrijirea paliativă este creșterea calității vieții pacienților.

## Summary

The definition of chronic pain in palliative care often exceeds the definition of symptom, relating more closely with the one of suffering. In this sense, the concept of “total pain” considers multiple factors that influence the perception of pain: physical, psychological, social and spiritual. Neglecting them can result in treatment failure. Pharmacological treatment of chronic pain is governed by the WHO principles. Opioids (2nd and 3rd step of the ladder) are the baseline treatment, whose treatment guidelines can be outlined briefly in a practical guide, with the emphasis on morphine as a standard treatment. The optimal dose of opioid should represent a balance between the analgesia and the side effects. It must never be forgotten that the focus of palliative care is on improving patients quality of life.

## ASPECTE MULTIDISCIPLINARE ALE REABILITĂRII BOLNAVILOR CU CANCER AL PIELII

*Diana Cebotari*, cerc. șt.  
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

Cancerul de piele (CP) este una dintre problemele socio-medicale actuale în lume. Problema dată este în corelație cu principalele direcții de dezvoltare a civilizației contemporane: acțiunea invers proporțională a progresului științifico-tehnic și a urbanizării asupra sănătății populației.

CP se întâlnește mai frecvent decât cele ale altor țesuturi sau organe. Statisticile nu oglindesc incidența reală, deoarece multe cazuri rămân nedeclarate, fiind ignorate (adesea cu evoluție foarte lentă) sau tratate ca leziuni de importanță minoră, fără o confirmare histologică în diferite servicii dermatologice sau nedermatologice. Incidența cea mai mare a CP se întâlnește în Australia, America de Nord, Nordul și Vestul Europei, iar cel mai scăzut în Africa și Asia.

Incidența cancerului cutanat este în general dominată de epitelioame, a căror frecvență ar fi de cel puțin 20 de ori mai mare decât a melanomului malign. După datele lui Alex Dimitrescu, cancerurile cutanate, în special epitelioamele, sunt mult mai frecvente în mediul rural, incidența lor fiind influențată de factorul profesional care obligă la expuneri la radiații solare.

Frecvența cancerului pielii (CP) regiunii capului și gâtului este în creștere, mai ales la persoanele cu pielea albă și cu expunere repetată și excesivă la soare.

Carcinoamele pot să apară pe toate zonele corpului, dar sunt mai frecvente în zonele expuse la soare; cum ar fi marginea urechii, pielea buzei superioare, inferioare, față, scalp, chel, pielea gâtului, mâinilor, brațelor și a picioarelor. De multe ori pielea din aceste zone dezvoltă preventiv semnele de afectare solară, cum ar fi schimbări în pigmentație, relief și pierderea elasticității.

Cauzele apariției cancerului este expunerea cronică la lumina soarelui; oamenii ce folosesc păături de tăbăcire au de 2,5 ori mai multe șanse de a dezvolta un cancer de piele decât cei ce nu o fac. Leziunile cronice ale pielii sunt o altă sursă importantă. Cancerul poate surveni și în arsurile, ulcerele de lungă durată, anterior expuse la raze X sau având contact cu substanțe chimice (cum ar fi arseniul, produsele petroliere, cărbunele, radiul).

**Scopul.** Analiza datelor, anchetelor pacienților incluși în studiu, aprecierea indicilor unui diagnostic clinic preventiv, evaluarea eficacității administrării preparatului BioR-gel 0,1% în tratamentul de suport al cancerului de piele.

**Discuții.** CP este una dintre problemele socio-medicale actuale. Reprezintă o formă predilectă de neformațiune la populația masculină față de cea feminină.

Acest aspect al oncologiei este studiat, cercetat, informația fiind accesibilă pentru populație, dar, în pofida acestui fapt, morbiditatea prin CP continuă să crească. Pacienții dați necesită tratament specific la IMSP IO, dispensarizarea lor este obligatorie, efectuându-se control la 2, 3, 6 luni, în dependență de leziunile inițiale.

CP, în structura morbidității tumorilor maligne în Republica Moldova, ocupă, pentru perioada anilor

2008-2009, locul IV, cu o medie de 9,9%, cu o scădere în comparație cu perioada anilor 2005-2007, unde ocupa locul III în structura morbidității tumorilor maligne în Republica Moldova, cu o medie de 10,5%.

În structura morbidității prin tumori maligne regiunea capului și gâtului CP ocupă locul I și se caracterizează printr-o descreștere nesemnificativă a incidenței CP:

- Anul 1990 - 16,1 la 100 000 populație.
- Anul 2006 - 15,9 la 100 000 populație.
- Anul 2009 – 16,0 la 100.000 populație.

Se remarcă o prevalență a pacienților (pe parcursul anului 2006) cu stadiul II 38.0%, în stadiul III-IV – 13.7%. Statisticile oficiale apreciază în cifre absolute numărul de persoane care s-au îmbolnăvit de cancer în stadiile II-IV; în anul 2006, în Republica Moldova acesta a crescut cu 11.9%, față de indicii înregistrați, la persoanele cu vârsta cuprinsă între 55 și 65 de ani.

Deosebim 2 tipuri de cancer nemelanomatos:

1. carcinom basocelular, tipul cel mai frecvent ce apare la 75% din cazurile de carcinom epitelial. Poate să invadeze pielea normală, să-i modifice aspectul, să distrugă țesuturile adiacente. Cancerul bazocelular metastazează în foarte puține cazuri.

2. carcinomul spinocelular apare în 20% din cazurile de cancer epitelial. De cele mai multe ori, evoluează lent și se dezvoltă pe pielea ce a suferit o leziune. Este mai invaziv decât cel bazocelular și se răspândește la alte părți ale organismului.

Datele literaturii ne arată, că eficacitatea tratamentului pacienților cu CP depinde primordial de stadiul bolii. Respectiv, la pacienții cu formă precoce, ponderea vindecării este înaltă, pe când la cei cu stadiul III-IV supraviețuirea este mai scăzută.

În așa fel, depistarea precoce, prin evidențierea zonelor geografice cu incidență mai mare și sporirea vigilenței oncologice, reprezintă o problemă actuală.

Din punctul de vedere al diagnosticului, deosebim următoarele particularități (după Alex Dimitrescu):

• Polimorfismul clinic – CP este o tumoare ce face parte din categoria localizării vizuale, adică, prin amplasarea lor, sunt accesibile examenului vizual, obișnuit.

• Predominanța netă în aspect histologic, citologic al carcinomului bazocelular, care deține o proporție de peste 2/3 din totalul cancerelor cutanate.

• Apariția tumorii pe leziuni preexistente – „precancere”.

Primul pas spre diagnosticul precoce trebuie să-l facă însuși pacientul; cunoașterea insuficientă a domeniului oncologic de către medicii rețelei generale, lipsa unei vigilențe oncologice și nerecunoașterea „sindroamelor semnelor minore” mărește adresabilitatea pacienților cu CP în stadiul III-IV (Gh. Țîbîrnă, I. Mereuță). Conform autorilor Gh. Țîbîrnă și A. Doruc, tratamentul începe, de obicei, cu radioterapie, orientată spre micșorarea volumului tumoral și răspândirii procesului pentru efectuarea unui tratament chirurgical mai radical adecvat (criochirurgie), deseori asociat cu polichimioterapie.

Tratamentul CP regiunii capului și gâtului, din cauza structurii topanatomice, prezintă anumite dificultăți în efectuarea tratamentului chirurgical radical, tinde spre un rezultat cosmetologic cât mai bun. Conform ultimelor date statistice (2006), incidența recidivelor de CP regiunii capului și gâtului, st. III-IV, constituie 19-21%, aceasta explicându-se prin relieful neuniform al suprafeței de iradiere a feței, structurilor prin adiacență, a cartilajelor, oaselor, cu apariția reacțiilor postactinice (precoce și tardive).

Rezultatul tratamentului este în corelație directă cu pronosticul precoce, complexitatea și exactitatea tacticii de tratament combinat sau asociat și, nu în ultimul rând, cu principiul de vigilență oncologică și aspectele de profilaxie a CP regiunii capului și gâtului.

Prin studiul dat științific se propune de a introduce în practica terapeutică a preparatelor autohtone BioR, ce ne-au atras atenția prin efectele lor locoprotectoare, acțiunea antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare. Siguranța utilizării preparatelor date a fost demonstrată de testele efectuate, având ca scop diminuarea reacțiilor adverse după tratamentul chirurgical, radioterapic, chimioterapic, studiul dat prevede aplicarea preparatelor BioR în reabilitarea medicală a bolnavilor CP și anume: cicatricile p/o, cicatricile cheloide, radioepidermitele locale, ulcere postactinice.

Avem ca scop demonstrarea eficacității preparatelor date, reacțiile diverse, plus avantajul de administrare a acestor preparate pentru reabilitarea medicală a pacienților cu CP.

În caz de pronostic favorabil, o importanță majoră are reabilitarea acestor bolnavi. În aspect psihologic, procesul neoplazic, cu definirea transformărilor multiaspectuale în structura personalității bolnavului, se referă și la sistemul de autoapreciere, reprezentând o formațiune generalizată maximal și înturnând comportamentul motivațional și emoțional caracteristic pentru structurarea personalității, reprezentată schematic prin următoarea succesiune: sfera emoțională – autoaprecierea – orientarea spre muncă.

Un lucru rămâne cert, și anume că pentru realizarea integrală a tratamentului de reabilitare se cere considerarea potențialului bolnavului oncologic, dar și a posibilităților și dorinței mediului social de a accepta acest bolnav.

Reabilitarea medico-socială ar reprezenta recuperarea medicală adecvată, elucidată printr-un sistem unic de redresări fizice psihosociale și economice, cu scopul de a stimula rezervele funcționale compensatorii ale bolnavului oncologic pentru a-l pregăti și a-l reintegra social, reincluderea lui în cursul normal al vieții.

Reabilitarea devine o etapă succesivă în tratamentul bolnavului în legătură cu ponderea destul de înaltă a bolnavilor canceroși vindecați și a pacienților care au suportat tratament specific în schemă completă.

Astfel, reabilitarea postoperatorie morfofuncțională a bolnavului oncologic de cancer al pielii reprezintă o problemă dificilă, pentru că determină dependența de afectarea anatomică a tulburării fiziologice și funcționale importante, ceea ce ar reprezenta un motiv argumentat ca procesul de reabilitare să fie inclus în planul de tratament.

Spre exemplu, la pacienții cu cancerul pielii regiunii capului și gâtului, după un tratament complex (radioterapie, chirurgicală radicală cu plastie + polichimioterapie), în procesul de reabilitare fizică sunt incluse următoarele aspecte și dereglări, asupra cărora este necesar de acționat:

- Defecte postchirurgicale, minimalizate prin operații plastice;
- Prezența reacțiilor postactinice locale;
- Prezența cicatricilor cheloide;
- Prezența ulcerelor postactinice;
- Respingerea grefei libere;
- Recidivarea procesului neoplazic.

În cadrul pregătirii pacienților către tratament, încă la etapa preoperatorie acestora li se explică necesitatea îngrijirii zonelor traumatice și a consecințelor postcurative, pentru a minimaliza riscul reapariției tumorii și a majora efectul curativ obișnuit.

Pentru domeniul asistenței oncologice, cele relevate în tratamentul recuperator sunt acțiuni de maximă necesitate și fac parte din principiile de bază de reabilitare. Deseori bolnavii canceroși le acceptă greu, considerând dificilă de conștientizare a diagnosticului sumbru, de a accepta tratamentul specific și a consecințelor negative.

Astfel, pentru succesul plener al tentativelor de reabilitare a bolnavilor, este necesar acordul curativ complex, care să considere toate aspectele problemei – medicale, profesionale, socio-integrative, prin care bolnavul oncologic să-și recupereze valoarea individuală și socială și să se amplaseze adecvat în viața personală.

Studiul retrospectiv include un număr de 97 de cazuri ale unor pacienți cu tumori de piele ce s-au adresat în perioada ianuarie-iunie 2010. Au fost luați la evidență în perioada dată 366 de bolnavi, după cum urmează (tabelele 1, 2):

Tabelul 1

**Leziunile canceroase de piele conform examenului citologic al tumorii**

Tipul citologic	01-06.2010
Cancer bazocelular	311
Cancer spinocelular	33
Melanom	22

Forma de afectare tumorală a cancerului de piele este vizuală, iar acest fapt nu scuză adresabilitatea tardivă a pacienților cu această formă de cancer.

Tabelul 2

**Localizarea și stadializarea cancerului de piele**

Localizarea	Total	St. I-II	St. III	Local răspândit
Regiunea piloasă a capului	19	13 – 68,4%	5 – 26,3%	1 – 5,3%
Pielea feței	28	17 – 60,7%	9 – 32,1%	2 – 7,1%
Regiunea temporală	15	9 – 60,0%	6 – 40,0%	-
Nasul	18	11 – 61,1%	6 – 33,3%	1 – 5,6%
Unghiul intern al ochiului și pleoapei	9	8 – 88,9%	1 – 11,1%	-
Pavilionul urechii	8	5 – 62,5%	2 – 65,0%	1- 12,5%
Total	97	63 – 65,0%	29 – 29,9%	5 – 5,1%



Analizând timpul de adresare pentru asistență medicală specializată observăm următoarele:

<b>Evoluția bolii timp de:</b>	<b>3-6 luni</b>	<b>6-12 luni</b>	<b>mai mult de 1 an</b>
	9 (9,3%) bolnavi	37 (38,1%) bolnavi	51 (52,6%) bolnavi

În aspect de diagnostic clinic, noi recomandăm un control medical atunci când se observă o iritație sau o neregularitate la nivelul pielii, de exemplu:

- leziuni ferme, cu aspect perlat, cu vase de sânge ce au aspect de pânză de păianjen (telangiectazii);
- leziuni mici, profunde, cu aspect perlat și cu centru deprimat;
- leziuni mici, lucioase ce se pot asemăna cu chisturi;
- pete asemănătoare cu cicatricea, la nivelul feței;
- leziuni pruriginoase, care sângerează, formează cruste și apoi se repetă ciclul; dar care nu se vindecă în decurs de 2-3 luni;
- zone de piele normală, care își modifică rapid aspectul sau forma.

La un număr de 34 de bolnavi, după tratamentul criochirurgical și formarea strupului, s-a recomandat local, aplicativ, cu șervețele de tifon, îmbibate cu BioR gel 0,1%, timp de 12 ore (10-15 zile). Preparatul dat ne-a atras atenția sa, fiind obținut prin extragerea succesivă, fracționarea și purificarea substanțelor bioactive din biomasa algei cianofite spirulina platensis și având acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranei celulare.

### **Concluzii:**

1. Din studiul efectuat constatăm că cancerul de piele este mai frecvent la pacienții cu vârsta de 50-70 de ani – 66 de cazuri (68,0%).
2. Cei mai mulți au fost pacienții de sex masculin. Din totalul de pacienți, 68 au fost bărbați (69,4%). Se constată o predominare a cancerului bazocelular, care este cu 37 de cazuri mai mult decât cel spinocelular.
3. Leziunile canceroase ale pielii evoluează mai frecvent la locuitorii din mediul rural, ceea ce constituie 61 de pacienți sau 62,9%.

### **Referințe bibliografice**

1. T. Ceban, V. Cernat, I. Mereuță, N. Coșciug, L. Prodan, *Reabilitarea bolnavilor oncologici în condițiile policlinicii oncologice* // I Congres Național de Oncologie. Culegere de articole și teze, Chișinău, 2000. p 132.
2. V. Cernat, M. Sofroni, I. Mereuță, *Reabilitarea medico-socială și invaliditatea oncologică* // Chișinău, 2000.
3. Colectiv de autori, *Program postuniversitar de instruire profesională a specialiștilor în domeniul asistenței paliative a bolnavilor oncologici*, // Lucrare metodică, Chișinău, 2004, 19 p.
4. Dimitrescu Alex și coaut., *Precancerile și cancerile cutanate*, vol. I București, 1992, p. 10.
5. Блинов Н.Н., Гнездилов А.В., Беляев Л.Г., *Некоторые проблемы реадaptации онкологических больных*, //Вопр. онкол., 1990, Т.36, №9, с.1107-1110.
6. *Лечение и реабилитация онкологических больных* (Под ред. Г.А.Цыбырнэ), Кишинев, 1988, 270 с.
7. Мереуца И.Е., Чернат В.Ф., Унту Б.П., *Реабилитация и паллиативная помощь онкологическим больным*, Кишинэу, 1999, 244 с.
8. Тхостов А.Ш., *Психологические и деонтологические аспекты реабилитации онкологических больных*, //В кн.: „Реабилитация онкологических больных” М.: Медицина, 1988, с.33-46.
9. Цыбырнэ Г.А., *Современное состояние и проблемы лечения больных опухолями головы и шеи*, Кишинэу, 1997, 80 с.

### **Rezumat**

Eficacitatea tratamentului în caz de cancer al pielii depinde de aprecierea formei histologice, stadiului, procesului neoplazic, gradului de răspândire, inclusiv a organelor critice vitale afectate. Pacienții oncologici, după tratamentul radical, necesită aplicarea unui sistem complex și individual de reabilitare medico-socială pentru sporirea reintegrării sociale, habituale și profesionale.

### **Summary**

The efficacy of skin cancer treatment depends on the appreciation of histopathologic form, stadium of neoplasm's process, the degree of spreading, inclusive into critical vital affected organs. The oncological patients after radical treatment need the application of a complex and individual system of medico-social rehabilitation directed for improving social, habitual and professional reintegration.

# ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ КАК КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Л.А. Котонец, А.А. Арыку, Л.А. Дамир, С.Н. Кириац*

Институт Онкологии Молдовы

Злокачественные опухоли головного мозга встречаются сравнительно редко и составляют 2-6 % всех первичных новообразований. Среди внутричерепных опухолей наиболее часто наблюдаются глиомы (40-50%).

Внутричерепные опухоли могут возникать в любом отделе головного мозга, но наиболее часто локализуются в больших полушариях и в заднечерепной ямке. В головном мозге различают опухоли исходящие из глии – глиомы, из мозговых оболочек – менигиомы или эндотелеомы (17%), из шванновских оболочек нервов исходят невриномы (11%), в перед-ней доле гипофиза возникают аденомы, и наконец, из краниофарингиального канала исходят краниофарингиомы (8%).

**Цель работы:** определение влияния лучевой терапии в плане комбинированного лечения больных с опухолями головного мозга, на продолжительность безрецидивного течения болезни.

**Методы исследования:** проводился анализ 60 случаев заболеваний, при лечении которых использовался радиотерапевтический метод на гамма-установках и линейном ускорителе, а также метод компьютерной томографии головного мозга.

Лечение больных с опухолями головного мозга является сложнейшей проблемой современной медицины. В большинстве случаев состояние нейроонкологического больного – критическое и требует немедленного хирургического вмешательства. Однако большинство опухолей головного мозга растёт инфильтративно, вовлекая в процесс жизненно важные центры и поэтому их не всегда возможно радикально удалить. После операции возможен продолженный рост опухолей, о чём свидетельствует малая продолжительность жизни оперированных больных. Поэтому лучевая терапия, как метод продлевающий жизнь больному с опухолью головного мозга, можно считать эффективным.

*По степени радиочувствительности опухоли головного мозга делятся на:*

1. Радиорезистентные:

• *Астроцитомы* – заболеваемость: 5–7/100 000 населения в развитых странах.

а) Диффузная астроцитома – 10-15% всех астроцитом мозга, пик встречаемости 30–40 лет, мужчины/женщины – 1.2/1; чаще располагаются супратенториально в больших полушариях мозга. Средняя продолжительность жизни после операции составляет 6–8 лет с выраженными индивидуальными вариациями. На клиническое течение заболевания основное влияние оказывает тенденция этих опухолей к злокачественной трансформации, которая наблюдается обычно через 4–5 лет после установки диагноза. Клиническими благоприятными прогностическими факторами являются молодой возраст и «тотальное удаление» опухоли. Среди диффузных астроцитом различают ряд гистологических вариантов :

- фибриллярная астроцитома – наиболее частый вариант, состоит в основном из фибриллярных опухолевых астроцитов;
- протоплазматическая астроцитома – редкий вариант, состоит в основном из опухолевых астроцитов с малым телом и тонкими отростками;
- гемистоцитарная астроцитома – характеризуется наличием в фибриллярной астроцитоме значительной фракции гемистоцитов (обычно более 20%).

б) Анапластическая астроцитома – составляет 20-30% всех астроцитом мозга, пик встречаемости 40-45 лет, мужчины/женщины – 1.8/1; располагаются чаще всего супратенториально в больших полушариях мозга. На настоящий момент доминирующей является точка зрения, что анапластическая астроцитома является результатом злокачественной трансформации диффузной астроцитомы. Средняя продолжительность жизни после операции и адьювантного лечения составляет около 3 лет. На клиническое течение заболевания основное влияние оказывает трансформация в глиобластому, которая наблюдается обычно через 2 года после установки диагноза. Клиническими благоприятными прогностическими факторами являются молодой возраст, «тотальное удаление» опухоли и хороший предоперационный клинический статус пациента. Наличие олигодендроглиального компонента в опухоли может увеличить продолжительность жизни до 7 лет.

в) Пилоцитарная астроцитома – опухоль детского возраста, характеризуется относительно «отграниченным» характером роста (в отличие от диффузных астроцитом) и имеет характерные особенности локализации, морфологии, генетического профиля и клинического течения. Относится к самой

низкой (1-й степени злокачественности по классификации ВОЗ для опухолей ЦНС) и имеет наиболее благоприятный прогноз. Чаще встречается в возрасте до 20 лет.

Наиболее частая локализация – мозжечок, зрительные пути, ствол мозга. Выживаемость больных часто составляет более 10–15 лет, в связи с чем точных значений по выживаемости не существует из-за трудностей с анализом столь длительного катамнеза.

г) Плеоморфная ксантоастроцитомы – редкая опухоль (менее 1% всех астроцитом), занимает промежуточную позицию в ряду «злокачественности» из-за своего двойственного поведения. В ряде случаев опухоль является хорошо отграниченной и медленно растущей, с благоприятным прогнозом. В тоже время описаны случаи её злокачественной трансформации с неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость составляет 81%, 10 – 70%. Независимым прогностическим фактором является повышенная (более 5 митозов в поле высокого увеличения) митотическая активность. Большинство опухолей с агрессивным течением характеризуется этим показателем.

- *Олигодендроглиомы* – прогноз у больных с олигодендроглиомой лучше, чем при анапластической астроцитоме или глиобластоме. Большинство больных живут более 5 лет и 24% – более 10 лет. В отдельных случаях, с благоприятными прогностическими факторами возможно более длительное выживание.

- *Менингиомы* – в большинстве случаев радикальное удаление менингиомы обеспечивает фактически «излечение» или снижает риск повторного образования опухоли (рецидива) практически до нуля. Небольшая категория менингиом, имеющих недоброкачественный характер склонна к быстрому рецидивированию, что требует повторных операций. Пятилетняя выживаемость оперируемых в настоящее время больных составляет около 92%. Послеоперационная летальность – от 0 до 5% в зависимости от локализации менингиомы.

- *Хромобластная аденома гипофиза* – прогноз в большинстве случаев благоприятный, особенно если лечение проводят на ранних стадиях болезни (зрение после операции обычно не восстанавливается).

## 2. Радиочувствительные:

### а) *не метастазирующие по субарахноидальному пространству опухоли:*

- *Нейробластомы* – как правило, нейробластома диагностируется уже на IV стадии, когда пятилетняя выживаемость больных не превышает 20%. Прогноз наиболее благоприятен у детей раннего возраста, особенно когда нет метастазов в костный мозг. В целом, выживаемость больных составляет около 50% (49-55%). По стадиям выживаемость: на 1-й стадии до 100%, на 2-й стадии – 94%, на 3-й стадии – 60% (67-57%), на 4-й стадии – 10-20%.

- *Глиобластомы* – лечение глиобластом представляет одну из наиболее сложных проблем современной нейроонкологии, так как они являются наиболее злокачественными формами супратенториальных глиом. Прогноз при глиобластоме самый неблагоприятный. Продолжительность жизни больных с глиобластомами составляет в среднем лишь 5-6 месяцев после операции, менее 20% больных живут 1 год, и только 10% – 2 года.

- *Базофильная и эозинофильная аденома гипофиза* – прогноз во многом зависит от размеров опухоли (возможности её радикального удаления) и её эндокринной функции.

### б) *опухоли метастазирующие по субаранаидальному пространству:*

- *Медуллобластомы* – если на момент постановки диагноза опухоль не диссеминированная, прогноз относительно благоприятен: у детей пятилетняя выживаемость составляет 70%, но до взрослого возраста доживают менее половины.

- *Пинобластомы* – при комплексном лечении – 1, 3 и 5-летняя выживаемость составляет 88%, 78% и 58%, соответственно.

- *Эпендимобластомы* – прогноз при эпендимобластоме неблагоприятный. У всех больных в короткие сроки развиваются послеоперационный рецидив и имплантационные метастазы. Выживаемость пациентов обычно не превышает одного года.

## 3. Обладающие высокой степенью радиочувствительности:

- *Метастазы истинной семеномы;*
- *Метастазы мелкоклеточного рака лёгкого;*
- *Метастазы острого лейкоза;*
- *Метастазы рака молочной железы;*

За 3 года (период 2007–2009 г.) в отделении лучевой терапии №1 наблюдалось и изучено 60 случаев с опухолью головного мозга после радикального и частичного удаления опухоли. Возраст боль-

ных составлял – 16-65 лет. Из них 32 женщины и 28 мужчин. По морфо-логической структуре опухоли, наблюдалось следующее распределение:

1. глиобластома - 50%;
2. астроцитомы - 35%;
3. олигодендроглиомы - 2%;
4. менингиомы - 6%;
5. менингосаркомы - 2%;
6. эпиндимомы - 1%;
7. краниофарингиомы - 1%;
8. невриномы - 1%;
9. аденома гипофиза - 2%.

Лучевая терапия проводилась на гамма-установке и линейном ускорителе, расщеплённым курсом. На первом этапе лечения подводилась разовая очаговая доза 2 Гр., СОД - 40-44 Гр. После двухнедельного перерыва проводился второй этап, где суммарная очаговая доза составляла 16-20 Гр. В результате, за два этапа лучевой терапии СОД составляла 56-64 Гр. В некоторых случаях СОД составляла 70 Гр. Лечение проводилось на фоне дегидратационной терапии, с применением кортикостероидных препаратов.

Среди больных с глиобластомами преобладали мужчины среднего возраста – 35-50 лет, лечение перенесли удовлетворительно, с хорошим клиническим эффектом: достигнута регрессия опухоли – 70-80%, что подтверждено при проведении контрольного магнитно-ядерного исследования через 6-12 месяцев.

Среди больных с астроцитомами преобладали женщины среднего возраста (30-45 лет). Лучевую терапию перенесли удовлетворительно, регрессия опухоли при контрольном исследовании составила 60-80%. Безрецидивное течение болезни составило 12-24 месяца.

Безрецидивный характер течения болезни наблюдался в течении 3-ёх лет у больных с менингиомами, олигодендроглиомами, хромофобными аденомами гипофиза.

В отношении 70% больных была проведена монокимиотерапия. У 20% больных наблюдались рецидивы через 12-24 месяца (глиобластомы и астроцитомы). Этим больным была проведена повторная лучевая терапия в СОД 25-30 Гр. при достижении ремиссии в течение 12-24 месяцев. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о высокой степени эффективности лучевой терапии в плане комбинированного лечения у больных с опухолями головного мозга, о чём свидетельствует период безрецидивной продолжительности жизни (от 6 до 36 месяцев).

#### Referințe bibliografice

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М., «Медицина», 1983, с. 480.
2. Горбунова В.А., Бычков М.Б., Михина З.П., Войнарович А.О., Насхлеташвили Д.Р. Химиотерапия больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ 25-28.05.2004 г., часть II, стр. 256-257.
3. Идрисова М.И. Поражение головного мозга при раке легкого. Дисс. канд. мед. наук, М., 1980, 212 стр.
4. Насхлеташвили Д. Р. Кампто (Иринотекан) в лечении первичных и метастатических опухолей головного мозга. Журнал “Врач”, 2005 г., №12, стр. 67-69.
5. Treatment of brain metastases. / Patchell R.A. Educational Lecture of the 38th ASCO Annual Meeting 18-21 May, 2002, Orlando, FL, USA – 2002. – P. 383-91.
6. Management of cerebral metastases: the role of surgery/ Lang F.F., Wildrick D.M., Sawaya R. – Cancer Control. – 1998, Mar. – Vol. 5. – No. 2. – P.124-9.

#### Rezumat

Utilizarea radioterapiei pentru pacienții cu tumori cerebrale este o metodă efektivă de tratament și poate îmbunătăți speranța de viață a pacienților, de la 6 la 36 de luni.

#### Summary

The use of radiotherapy after surgery in patients with brain tumors is an effective method of treatment and can prolong the lives of patients without relapse and improve quality of life from 6 to 36 months.

## IMAGISTICA ONCOLOGICĂ. CONSIDERAȚIUNI GENERALE

*Vasile Bairac*, dr. hab. în medicină<sup>1</sup>, *Vasile Anestiade*, dr. în medicină<sup>2</sup>, *Ludmila Chistruga*<sup>1</sup>,  
*V. Fedas*, dr. în medicină<sup>3</sup>, *E. Galetescu*<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IMSP Institutul Oncologic, <sup>2</sup>AȘM, Centrul de Patobiologie și Patologie,  
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie<sup>3</sup>

Emisia de raze X a fost utilizată pe larg în practica medicală din momentul descoperirii acesteia și în mod special în diagnosticarea formațiunilor neoplastice.

În 1896, la Berlin, F. König a constatat prin metoda de radiodiagnostic (**RD**) un sarcom al tibiei [11]. Ulterior, această nouă metodă a pătruns foarte rapid în practica medicală ca metodă indispensabilă de explorare a bolnavilor oncologici. Rezultatele obținute în acest fel în multe cazuri au avut un rol decisiv în depistarea tumorilor de diferită locație ca și a altor maladii, permițând elaborarea unei tactici terapeutice optime. În ultimă instanță, aceasta a contribuit la apariția unei noi ere în medicina clinică – era radiologiei [6].

Eficacitatea explorărilor de **RD** se modifică radical în dependență directă de progresul tehnologic, apariția și implementarea în practică a tehnologiilor informaționale, în special, a metodelor digitale de formare a imaginilor de **RD** ca și sinteza substanțelor contrastante hipotoxice și foarte informative.

O influență colosală în dezvoltarea **RD** și a medicinei clinice a avut-o elaborarea, la începutul anilor '70 ai secolului trecut, a tomografelor computerizate (**TC**). Această invenție a fost primită de către comunitatea medicală ca cea mai valoroasă după descoperirea lui V.K. Röntgen. Ca dovadă este conferirea în 1979 a premiului Nobel în domeniul fiziologiei și medicinei pentru contribuții la elaborarea bazelor teoretice și construirea primului tomograf computerizat de către M. Allan, Cormack și Godfrey Hounsfield [6, 11]. La baza **TC** se află formarea imaginii digitale stratificate a obiectului examinat [1]. Metoda permite obținerea datelor cantitative exacte despre dimensiunile și densitatea diferitor structuri anatomice și a formațiunilor patologice. Datorită acesteia, brusc se mărește informativitatea investigației, iar **TC** permanent se perfecționează. În schimbul **TC** etapice clasice, cu o serie de neajunsuri, în primul rând cu rotație lentă a sistemului „tub-detector”, a apărut tomografia computerizată spiralată (**TCS**). Particularitatea **TCS** este rotația permanentă a tubului radiogen în timpul mișcării concomitente cu mesa instalației împreună cu pacientul [11]. În aceste condiții, fluxul razelor Röntgen este de forma spiralei, ceea ce permite mărirea semnificativă a procesului de scanare, care capătă un caracter dimensional. O porțiune anatomică voluminoasă poate fi scanată la o singură reținere a inspirației. Ultima performanță a **TCS** este tomografia computerizată spiralată multistratificată (**TCSM**). Diferența principală dintre aceste metode este prezența în loc de unul, a mai multor detectori, care percep radiația Röntgen. O singură rotație a tubului permite captarea unui volum destul de vast de informație, brusc crescând viteza de formare a imaginii fără pierderea calității ei [15]. Apare posibilitatea de a urmări circulația substanței de contrast prin vasele tuturor porțiunilor anatomice.

Reconstrucția imaginii tridimensionale (**3D**) permite stabilirea interconexiunilor dintre vase și tumoare, ceea ce este imperios necesar la planificarea volumului intervenției chirurgicale [15].

Încă un eveniment important al secolului trecut l-a constituit elaborarea altei noi metode de vizualizare medicală – imagistica prin rezonanță nucleară (**RMN**), a cărei implementare în practica cotidiană a diversificat capacitatea de depistare a diferitor maladii, inclusiv a celor oncologice. Utilizarea pe larg a **RMN** în oncologia modernă, în primul rând, a contribuit la mărirea eficacității de captare a tumorilor creierului, ficatului, organelor bazinului mic și ale sistemului locomotor. Un avantaj incontestabil al metodei, cu referință la sarcinile clinicii oncologice, este vizualizarea suficientă a țesuturilor moi și a vaselor tuturor regiunilor anatomice, capacitatea de reconstrucție în **3D** a imaginii și investigarea contrastantă polifazică a diverselor organe [6, 11].

Nu trebuie neglijate nici succesele remarcabile obținute prin metodele de investigație ultrasonografică și medicină nucleară. Generația actuală de specialiști cu experiență avansată a parcurs calea de la sistemele similare unilaterale, puțin informative, până la prelucrarea digitală a semnalului, ecocardiografia Doppler color și obținerea imaginii în **3D**. Ultima metodă performantă de investigare rămâne lider în screening-depistarea tumorilor de diversă localizare, apărând posibilitatea obținerii unei informații vaste despre vascularizarea și starea vaselor în formațiunile neoplazice și de evaluare a dinamicii preparatelor echo-contrastante în tumori [2].

Metodele de medicină nucleară, în special, tehnologiile moderne – tomografia unifotonică de emisie (**TUFE**) și tomografia cu emisie de pozitroni (**TEP**) – actualmente sunt unicele instrumente de decelare a tumorilor maligne în stadiile precoce de evoluție. Concomitent, este posibilă evidențierea metastazelor regionale și vagi în toate zonele anatomice ale pacienților oncologici. În același timp, **TEP** este unica metodă, care permite caracterizarea cantitativă a metabolismului celulelor tumorale și determinarea gradului de malignizare al tumorii, cu reacția ei la tratamentul efectuat [9, 13].

Astfel, suntem martorii transformării radiodiagnosticului clasic (investigațiile de rutină, radiodiagnosticul digital, angiografiile, **TC**) în diagnostic cu emisie, care include întreg complexul de metode moderne de vizualizare (echografia (**E**), **RMN**, medicina nucleară etc.). Aportul fiecăreia dintre aceste metode de investigație oncologică depinde de locația și caracterul afecțiunii tumorale.

**Organele cutiei toracice.** Bazele radiodiagnosticului tumorilor de pulmoni și ale mediastinului sunt expuse detaliat în multe monografii ale autorilor autohtoni și străini, inclusiv foarte amplu și în literatura de specialitate periodică [6, 7]. În aceste lucrări este demonstrat, că radiografia tradițională (în special, cea digitală) până în prezent rămâne metoda primară de selecție în cazul tumorilor din cutia toracică. Avantajele acesteia sunt: capacitatea înaltă de rezoluție, o doză de iradiere ionizantă relativ mică, posibilitatea de a efectua repetat filmele radiografice pentru estimarea evoluției procesului patologic etc. Această circumstanță are o mare importanță în cazul cancerului bronho-pulmonar, din cauză că rareori dereglările minime de aerare, tabloul pulmonar și schimbările formei și dimensiunilor neformațiunilor se depistează la examenul repetat al radiografiilor efectuate la intervale de durată în timp.

Totodată, este bine cunoscut faptul, că în radiografia cu expoziție și în tomografia lineară manifestarea primară a cancerului bronho-pulmonar în multe cazuri rămâne nedepistat [6].

Acest lucru este legat de faptul, că simptomele cancerului bronho-pulmonar sunt evidențiate în radiografii numai în faza mai avansată, când deja este prezent nodulul tumoral de o dimensiune destul de mare, au loc dereglări de expirație bronșică, în special, la apariția complicațiilor, manifestate de progresarea tumorii și prezența metastazelor [31].

Evident că eficacitatea de diagnostic a investigațiilor, în cazul tumorilor cutiei toracice, a sporit brusc după implementarea în practică a **TC**, în special a tehnologiei ei moderne – **TCS** și **TCMS** [1, 4, 6, 7, 11]. După unele date, **TC** spiralată în depistarea cancerului bronho-pulmonar central constituie 21,8%, iar specificitatea – 20,3% [31]. **TC** permite în multiple cazuri nu numai de a stabili corect diagnosticul, dar și de a determina caracterul tumorii și de a aprecia corelația cu structurile anatomice din vecinătate [4, 6, 11].

**E** nu a căpătat o utilizare largă în diagnosticul formațiunilor neoplazice ale plămânilor și de mediastin. În același timp, această metodă s-a dovedit a fi destul de informativă în depistarea nodulilor limfatici afectați, cu un diametru nu mai mic de 1,0 cm, concomitent pe fondul sclerozei postiradiante și a celulei lipidice [6, 10]. **E** permite de a aprecia corelația formațiunii cu traheea, pericardul, de a determina calea de acces în scopul obținerii materialului pentru examinarea morfopatologică [10]. În afară de aceasta, **E** poate fi utilizată cu succes și în aprecierea eficacității tratamentului complex.

**RMN** este una din cele mai informative metode de vizualizare a modificărilor patologice ale mediastinului [4, 10]. Datorită intensității înalte a semnalului de la țesutul lipidic, metoda în cauză asigură o mai înaltă diferențiere a diverselor structuri anatomice ale mediastinului, inclusiv vizualizarea tumorilor localizate aici și a nodulilor limfatici afectați. Cu ajutorul **RMN**, se poate determina invazia tumorii în peretele toracic, în pericard, compresarea și invazia vaselor mari ale mediastinului de către cancerul bronho-pulmonar, limfomele non-hodjkin, limfomele Hodjkin, timomele etc. [6, 11].

Aportul metodelor de medicină nucleară în diagnosticul afecțiunilor tumorale ale organelor cutiei toracice devine mai mic din cauza capacității de tranșare mai scăzută decât în **TC** și lipsei pozitronilor radiofotonici (**PRF**) tumorotropici specifici [27]. În același timp, datele **TEP** cu 6F-FDG pot avea o importanță decisivă în prezența așa numitului „sindrom cu focar izolat” în plămân, când rezultatele metodelor de radiodiagnostic nu permit determinarea focarului primar de afecțiune [10]. Așadar, K.N. Bohuslavizki și coautorii [31] au comparat sensibilitatea, specificitatea și exactitatea de diagnostic a **TEP** cu 6F-FDG și **RMN** în depistarea focarului izolat la 22 de bolnavi de cancer bronho-pulmonar, sensibilitatea **TEP** și **RMN** constituind, respectiv, 71% și 4%, specificitatea – 28% și 87%, exactitatea de diagnostic – 23% și 82%.

Utilizarea **TCUFE** în diagnosticul formațiunilor pulmonare tumorale în prezent se limitează la estimarea perfuziei pentru depistarea emboliei arterei pulmonare. Cu toate acestea, investigația radioizotopică cu citratul 17Ga rămâne una din metodele de preferință în depistarea afecțiunilor colectorilor limfatici ai cutiei toracice în maladiile limfoproliferative, inclusiv pentru aprecierea eficacității tratamentelor cu radiații ionizante și chimioterapici [9]. **TCUFE** are posibilități informative mai mari față de scintigrafia planară [12]. Însă sensibilitatea, specificitatea și exactitatea de diagnostic a **TCUFE** cu citratul 17Ga este cesionată rezultatelor analogice ale **TEP** cu 6F-FDG. Rezultatele multiplelor investigații ne demonstrează, că **TEP** este o metodă mai informativă în aprecierea primară a eficacității tratamentului maladiilor tumorale ale organelor cutiei toracice [9, 13, 27]. Concomitent, trebuie menționat faptul, că atât acumularea fiziologică a preparatelor radiofarmaceutice în miocardul ventriculului stâng și în endoteliul vaselor mari, cât și probabilitatea rezultatelor falspozitive, limitează utilizarea metodei în cauză pentru stabilirea diagnosticului primar al formațiunilor neoplazice mediastinale [13, 27].

**Tractul gastro-intestinal (TGI).** Tradiționala investigație de radiodiagnostic cu contrast al TGI, în pa-

ralele cu utilizarea metodelor endoscopice, sunt până în prezent metode de preferință în depistarea tumorilor cu această localizare [6]. Informativitatea investigației a crescut semnificativ după utilizarea în practica largă a metodei de contrastare binară primară, inclusiv studiarea microreliefului mucoasei stomacului și a intestinului gros. În multiplele lucrări ale autorilor autohtoni și străini sunt expuse problemele radiodiagnosticului maladiilor tumorale ale **TGI** [6]. În aceste publicații, o mare importanță li se atribuie aspectelor de standardizare a investigațiilor **TGI**, ceea ce este foarte important în examinarea complexă a pacienților suspecți la prezența maladiilor oncologice. Elaborarea și implementarea în practică a algoritmilor de diagnostic pentru maladiile **TGI**, cu menționarea semnelor clinice și radiologice, a permis creșterea eficacității de utilizare a metodelor de investigare cu radiații ionizante.

În diagnosticul tumorilor **TGI** actualmente se utilizează frecvent **E**. Unele lucrări menționează înalta informativitate a **E** transabdominale în diagnosticul cancerului regiunii antrale a stomacului și a colonului.

Sensibilitatea metodei în cauză pentru depistarea formațiunilor tumorale ale intestinului gros constituie aproximativ 48%. Este de o mare perspectivă **E** endoscopică, în special în tumori, situate în așa-zisele regiuni ale **TGI** (cardioesofagiale, duodenale, rectoasigmoidale). În diagnosticul formelor mici de cancer cu o asemenea localizare, **E** depășește posibilitățile altor metode de vizualizare.

**TC** în diagnosticul tumorilor **TGI** se utilizează în calitate de investigare suplimentară. S-a semnalat o informativitate înaltă al **TC** în cancerul regiunilor proximale ale stomacului și al intestinului gros [18]. În literatura de specialitate sunt prezente informații unice despre utilizarea cu succes în formațiunile neoplazice ale **TGI** a tomografiei prin rezonanță magnetică [11], însă evident, că o largă utilizare a acestei metode pentru diagnosticul tumorilor stomacului și ale intestinului nu poate fi aplicată din mai multe motive.

Metodele de medicină nucleară pentru vizualizare în prezent nu și-au găsit o largă utilizare în diagnosticul tumorilor **TGI**. Un șir de autori menționează o înaltă informativitate a **TCUFE** cu citratul  $^{67}\text{Ga}$ , inclusiv tomoscintigrafia biizotopică cu citratul  $^{67}\text{Ga}$  și  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  pertehnetat în formațiunile neoplazice maligne ale esofagului. În afară de aceasta, tomoscintigrafia biizotopică se utilizează cu succes pentru aprecierea eficacității tratamentelor chirurgicale și combinat al formațiunilor neoplazice maligne cu această localizare [18, 10].

**TEP** este o metodă înalt informativă de diagnosticare a cancerului colorectal [18, 27]. Astfel, analiza rezultatelor investigațiilor a 71 de pacienți cu cancer colorectal a demonstrat, că exactitatea de diagnostic a **TEP** cu  $^{18}\text{F}$ -FDG în depistarea focarelor primare ajunge la 25%, ceea ce depășește valorile similare ale **TC** (4-72%).

**Organele parenchimotoase ale cavității abdominale și ale spațiului retroperitoneal.** Cea mai accesibilă și destul de eficace metodă imagistică de examinare a pacienților cu maladii ale organelor parenchimotoase din cavitatea abdominală și spațiul abdominal este **E** [6, 12]. Sensibilitatea metodei în diagnosticul formațiunilor maligne ale ficatului, după datele diferitor autori, oscilează între 27% și 84%, specificitatea – aproximativ 4% [3, 12]. În practica cotidiană **E** se folosește pentru diagnosticul maladiilor tumorale ale pancreasului [3, 6]. Eficacitatea investigației sporește odată cu utilizarea transductoarelor endoscopice, care permit vizualizarea prin membranele stomacală și duodenală și în toate secțiunile pancreasului.

Una din cele mai efective metode de diagnostic al formațiunilor neoplazice în organele cavității abdominale este **TCR** [3, 11, 13, 16, 12]. În particular, s-a menționat, că la pacienții cu tumoare a ficatului, în cazul rezultatelor falsnegative ale **E**, în 10 la sută cazuri **TC** depistează focarele afectate [13]. Implementarea în practica cotidiană a **TCS** și **TCMS** a permis efectuarea investigațiilor contrastante polifazice [3, 12]. În tumorile ficatului, aceasta a permis nu numai majorarea până la 20% a sensibilității metodei, dar și, bazându-se pe dinamica de intensificare a contrastului (în fazele arterială, portală și postvenoasă), de a estima gradul de vascularizare al tumorii [15].

În ultimii ani au apărut publicații despre utilizarea în oncologie a **TC** arterioportografică (**TCAPGr**). **TCAPGr** este o metodă de diagnostic a focarelor izodense ale ficatului – mai sensibilă și puțin invazivă [11, 12]. Unul din avantajele **TCAPGr** este sensibilitatea înaltă (mai mult de 20%) în depistarea afecțiunilor hepatice mici (până la 5 mm). În legătură cu aceasta, **TCAPGr**, de regulă, este utilizată în soluționarea problemelor de intervenție chirurgicală vizând afecțiunile hepatice primare sau metastatice [11, 12]. Destul de efectivă s-a dovedit a fi **TC** cu lipiodolom [12]. În tumorile pancreasului, **TC** se utilizează în a doua etapă de stabilire a diagnosticului [1, 3]. Astfel, **TC** permite depistarea formațiunilor patologice în stadii primare de evoluție cu dimensiunile acestora de până la 1,0 cm, inclusiv evaluarea răspândirii procesului tumoral în țesuturi și axele mari, fapt ce are o importanță vădită pentru aprecierea posibilității de intervenție chirurgicală [16].

În prezent, locul primordial în diagnosticul primar și secundar al afecțiunilor tumorale ale ficatului îl ocupă **RMN** [3, 6, 11, 13, 14, 12]. Deosebit de efectivă s-a dovedit a fi utilizarea în acest scop a **RMN**-lui dinamic contrastant (**RMNDC**). Această metodă permite diferențierea tisulară a formațiunilor voluminoase, inclusiv aprecierea gradului de vascularizare al tumorii nu numai calitativ, dar și cantitativ [3, 14, 12]. Sensibilitatea

și specificitatea **RMN** în diagnosticul cancerului hepatocelular și a focarelor metastatice constituie 25% și, respectiv, 20% [3].

**RMN** este utilizată cu succes în depistarea și diferențierea formațiunilor voluminoase pancreatice [3, 6, 16]. Avantajul metodei, comparativ cu **TCR**, este posibilitatea de efectuare a evaluării coraportului topografoanatomic al formațiunii pancreasului cu alte organe și cu țesuturi în trei suprafețe, ceea ce are un rol important în planificarea operatorie [3, 16]. În afară de aceasta, **IRMDC** permite cu o aproximație de înaltă veridicitate efectuarea diagnosticului diferențiat al pancreatitei pseudotumoroase și al formațiunii tumorale de pancreas. Trebuie menționată o sporită eficacitate a **RMN**-lui și în depistarea nodulilor limfatici regionali [16].

Informativitatea metodei prin **RMN** s-a mărit după efectuarea concomitentă a holangiopancreatografiei cu rezonanță magnetică (**HPGRM**), permițând vizualizarea căilor biliare și a ductului Virsung, inclusiv după combinarea aorto- și venoportografiei cu rezonanță magnetică [16].

Utilizarea în complex a tehnologiilor sus-numite cu **RMN** permit obținerea informațiilor necesare pentru planificarea tratamentului chirurgical al tumorilor de ficat și pancreas.

În tumorile renale metoda de bază a diagnosticului cu radiații ionizante rămâne a fi **E** [6]. **E** permite cu o exactitate înaltă diferențierea formațiunilor renale solide și lichide, determinarea gradului de evoluție tumoral în țesutul parapelvic, depistarea afecțiunii metastatice a nodulilor limfatici [6]. **E** se mai utilizează cu succes în diverse manipulări invazive (nefrostomia și biopsia) [6].

Informativitatea **TC**, în special a **TCS**, în diagnosticul maladiilor tumorale ale rinichilor este cu puțin mai sporită, decât **E** [11]. **TC** permite nu numai de a depista formațiunea și caracterul ei, dar și de a vizualiza mai bine dimensiunile nodulilor limfatici, a determina răspândirea procesului patologic, corelația tumorii cu vasele mari, ceea ce are valoare decisivă în determinarea tacticii de tratament. Datorită rezoluției sale înalte, **TCS** este o metodă mai efektivă de diagnostic al formațiunilor de glande suprarenale [11].

**RMN** cu același succes se utilizează în depistarea tumorilor renale și suprarenale [11]. Datorită rezoluției de vizualizare a rețelei vasculare în angiografia cu **RMN**, metoda este mai informativă în aprecierea invaziei tumorale la vase [11]. Utilizarea metodei de contrastare în dinamică permite efectuarea diagnosticului diferențiat dintre formațiunile hiper- și hipovasculare ale parenchimului renal: adenom, angiomiolipom, cancer celulo-renal [11].

O utilizare mai largă în diagnosticul formațiunilor tumorale ale cavității abdominale și spațiului interabdominal s-a regăsit în metodele medicinei nucleare de diagnostic. În acest context, pentru depistarea afecțiunilor de noduli limfatici în maladiile limfoproliferative și tumorale o metodă destul de informativă este **TCU-<sup>67</sup>Fe** cu citratul <sup>67</sup>Ga [12]. Investigarea dinamică cu eritrocitele <sup>99m</sup>Tc marcate se utilizează în diagnosticul diferențiat al hemangiomelor și al formațiunilor neoplazice maligne [3, 6, 12]. În cazul metastazelor din ficat, care produc  $\gamma$ -fetoproteină, destul de informativă s-a dovedit a fi **TCUFE** marcată cu ocreotidă <sup>111</sup>In [12]. În ultimul timp, se studiază intens posibilitatea de utilizare a preparatelor radiofarmaceutice specifice pe bază de anticorpi monoclonali, marcați cu <sup>111</sup>In, în diagnosticul metastazelor cancerului colorectal [12]. **TCUFE** cu analogi de guanidină marcați <sup>123</sup>I sau <sup>131</sup>I poate fi utilă în diagnosticul multiplelor focare de feocromocitom și de metastaziere a lor, mai ales la tumorile extradrenalonice de localizare incertă [6]. În același scop, pe larg se utilizează scintigrafia cu <sup>131</sup>I sau <sup>123</sup>I MIBG [6, 12].

**TEP** este una din metodele efective de diagnostic al tumorilor cavității abdominale și ale spațiului retroperitoneal [32, 33, 9, 13, 12, 27]. Astfel, sensibilitatea **TEP** cu 6F-FDG în diagnosticul afecțiunii metastatice a ficatului constituie 28% [12]. **TEP** permite, destul de exact, realizarea diagnosticului diferențiat dintre formațiunile neoplazice benigne și maligne ale ficatului [9, 13, 27]. În Japonia și Germania s-au efectuat multiple cercetări cu utilizarea **TEP** cu 6F-FDG, în scopul diagnosticului diferențiat al adenocarcinomului și pancreatitei cronice pseudotumorale. Cercetările arată, că sensibilitatea **TEP** cu 6F-FDG în diagnosticul adenocarcinomului constituie 24%, specificitatea variază de la 20% până la 74% [13]. **TEP** permite cu un grad înalt confirmarea sau infirmarea etiologiei maligne a formațiunilor neoplazice din suprarenale [9, 13]. În același timp, datorită rezoluției mai înalte, în comparație cu **TCS**, inclusiv lipsa vizualizării țesutului intact al suprarenalelor, după datele **TEP** e imposibilă determinarea localizării exacte a focarului tumoral. În legătură cu aceasta, **TEP** cu 6F-FDG este oportun de efectuat numai după depistarea formațiunii glandei suprarenale cu **TC** sau **RMN** [13].

Utilizarea cu succes a **TEP** cu 6F-FDG în diagnosticul cancerului celulo-renal reduce acumularea fiziologică a acestor RFP în calice și bazinet [13]. Concomitent, unii cercetători au demonstrat eficacitatea înaltă a metodei în depistarea formațiunilor neoplazice maligne ale parenchimului renal, sensibilitatea **TEP** cu 6F-FDG în diagnosticul cancerului celulo-renal constituind 72% [53].

**Organele bazinului mic.** În prezent pentru screening-diagnosticul cancerului prostatei (**CP**) pe larg se utilizează **E** transabdominală [2, 6]. Această metodă permite determinarea dimensiunii și a simetriei glandei,



aprecierea stării capsulei, indicarea volumului urinei reziduale, inclusiv depistarea schimbărilor morfopatologice ale organelor bazinului. În același timp, depistarea modificărilor structurii interne a prostatei și caracterul acestora e posibilă numai prin efectuarea **E** transrectale, a cărei exactitate de diagnostic poate atinge 27,2% [3]. Implementarea în practică a angiografiei **E** reprezintă unica posibilitate de obținere a informației despre vase, despre hemodinamică și perfuzia prostatică. Reconstrucția tridimensională permite estimarea tabloului vaselor afectate, inclusiv distribuția spațială a vaselor în tumor și gradul de vascularizare al lui. Utilizarea preparatelor **E**-contrastante sporește gradul de informativitate [2].

**TCR** se consideră o metodă puțin informativă în cazul dimenisunilor mici (mai puțin de 2 cm) ale formațiunilor tumorale de prostată [6, 11]. Mai mult decât atât, lipsa contrastului tisular, a posibilității de diferențiere a structurii zonale de prostată și nivelul sporit de iradiere reduc eficiența acestei metode în studiile primare ale **CP** [11]. La etapele tardive, **TCS** permite aprecierea gradului de răspândire al procesului patologic, în particular, prezența sau absența infiltrației țesutului tumoral al vezicii urinare și rectului, inclusiv depistarea metastazelor proximale și distale [11]. Sensibilitatea și specificitatea sporește semnificativ la utilizarea contrastării intravenoase. Așadar, după datele unor autori, sensibilitatea **TCS** cu amplificare a imaginii constituie 72-85%, specificitatea – 14-72% [4]. În toate publicațiile sus-menționate pacienții au fost în stadiile tardive ale cancerului prostatei. Majoritatea autorilor consideră că **TCS** e binevenită și utilă în cazul rezultatelor negative ale biopsiei și al nivelului ridicat de PSA [11, 52]. În prezent, **TCS** se folosește inclusiv pentru planificarea tratamentului cu radiații ionizante (telecobaltoterapia). Prin urmare, la planificarea terapiei cu radiații ionizante a **CP** se folosesc atât secțiuni axiale de rutină, cât și imagini reconstruite în tridimensional [4]. Reconstrucția **3D** a imaginii permite aprecierea focarului primar în spațiu și, mai exact, determinarea corelației cu țesuturile moi.

Imagistica prin rezonanță magnetică a prostatei are un șir de avantaje în comparație cu **TC** și **E** transrectală. În particular, metoda în cauză de vizualizare, datorită posibilității de obținere a imaginii în trei dimensiuni spațiale, cu o exactitate înaltă stabilește dimensiunile prostatei, conturul ei, corelația topografoanatomică a prostatei, cu organele și țesuturile periprostatice [11, 3]. Informativitatea investigației se mărește semnificativ în cazul utilizării transductorului endorectal, al cărei avantaj este capacitatea rezolutivă sporită [3]. Exactitatea de diagnostic a **RMN** în studierea **CP** constituie 20% [11].

Metodele medicinei nucleare de investigare în prezent nu au o utilizare largă în diagnosticul focarului tumoral primar în **CP**, însă implementarea în practică a **PRF** cu specificitate sporită, pe bază de anticorpi monoclonali, marcați cu  $^{31}\text{I}$  sau  $^{22}\text{mTc}$ , a permis majorarea considerabilă a gradului de informativitate a investigației cu radio-nucleizi [4, 12]. Sensibilitatea scintigrafiei cu anticorpi monoclonali variază de la 24% până la 54%, specificitatea – de la 31% până la 81% [12]. Concomitent, e posibilă depistarea nu numai a focarului tumoral primar, dar și a afecțiunii metastatice a nodulilor limfatici regionali, inclusiv a metastazelor la distanță în oase [4].

Una dintre metodele eficiente de depistare a afecțiunii metastatice a nodulilor limfatici în **CP** este limfoscintiprostatoografia transrectală, care permite aprecierea gradului de dereglare al pasajului limfatic și depistarea afecțiunii metastatice a nodulilor limfatici în absența modificării de creștere a lor [12]. În același timp, capacitatea rezolutivă mică reduce utilizarea scintigrafiei (atât planară, cât și **TCUFE**) în cazul existenței focarului primar tumoral și depozitelor în nodulii limfatici cu un diametru nu mai mic de 1,0 cm [4, 12].

În prezent, baza informațională de date a utilizării **TEP** în diagnosticul **CP** este redus. Sensibilitatea **TEP** cu  $^{6}\text{F-FDG}$  în diagnosticul focarului tumoral primar precoce de boală este relativ mică [9]. În mare măsură, acest lucru este condiționat de gradul mic de captare a  $^{6}\text{F-FDG}$  în tumora prostatei, inclusiv cu acumularea fiziologică a **RFP** în ureter, în vezica urinară și în canalului uretral. Mai efectivă este utilizarea **TEP** în diagnosticul metastazelor regionale și la distanță a **CP** [10, 13, 4, 12].

În diagnosticul formațiunilor tumorale ale vezicii urinare locul de bază îl ocupă investigarea endoscopică cu biopsie [6]. Însă această metodă nu permite determinarea profunzimii infiltrației în forme invazive de cancer, are o sensibilitate mică în depistarea carcinomului *in situ*, inclusiv exactitatea diagnostic mică în cazul invaziei tumorii din stratul submucos. În legătură cu aceasta pentru depistarea tumorii vezicii urinare pe larg este utilizată **E**, a cărei exactitate de diagnostic atinge 25%. Mai eficace este utilizarea extra- și intracavitară (transrectal, transvaginal și transuretral) a **E** [6]. Pentru diagnosticul tumorii vezicii urinare a acesteia noi posibilități oferă **E** în **3D**, ceea ce permite vizualizarea clară a tuturor suprafețelor ei.

Un loc semnificativ în diagnosticul cancerului vezicii urinare îl ocupă și **TCR** [1, 6, 11]. Cu ajutorul acestei metode se reușește obținerea unei imagini cu rezoluție înaltă a vezicii și a cavității periveziculare, vizualizarea clară a marginilor formațiunii patologice pe fondul lichidului din cavitate, depistarea sporirii în dimensiuni a nodulilor limfatici și invazia în organele și țesuturile adiacente [11]. Utilizarea intensificării imaginii prin contrastare cu bolust mărește eficacitatea de diagnostic [11]. **TCR** este mai informativă în stadiile tardive ale maladiei, inclusiv la localizarea modificărilor patologice din corpul vezicii urinare. Așadar, după unele date, exactitatea de diagnostic a **TCR** în stabilirea stadiilor tardive de cancer al vezicii urinare reprezintă 85% [11].

**RMN** este o metodă mai efektivă la aprecierea invaziei extraveziculare a cancerului vezicii urinare și a metastazelor regionale [11]. În același timp, informativitatea metodei se diminuează în formele de cancer local și infiltrația expresiv minimă a peretelui vezicii urinare. Utilizarea amplificării imaginii contrastului sporește exactitatea diagnosticului prin **RMN**, datorită vizualizării detaliate a formațiunilor neoplazice.

**RMNDC** permite diferențierea cu succes a tumorilor vezicii urinare de schimbările nespecifice și fibrotice [11]. Exactitatea de diagnostic a **RMN** cu amplificarea imaginii prin contrastare în localizarea focarului primar tumoral și a metastazelor regionale constituie, după unele date, respectiv 87% și 20% [6]. Perspectivele sporirii în continuare a eficacității **RMN** în diagnosticul cancerului vezicii urinare sunt legate de utilizarea bobinelor endorectale cu radiunde, de apariția noilor tehnologii prin impuls, inclusiv de elaborarea noilor agenți pentru contrastare [11, 6].

Metodele de diagnostic ale medicinei nucleare nu au căpătat o utilizare largă la cancerul vezicii urinare, însă actualmente în acest scop se utilizează cu succes radioimunoscintigrafia cu anticorpi monoclonali, marcați cu  $^{22m}\text{Tc}$ , care permite depistarea atât a tumorii primare, cât și a metastazelor în nodulii limfatici regionali [12]. Un șir de cercetări demonstrează posibilitatea folosirii **TEP** cu 6F-FDG pentru diagnosticul formațiunilor neoplazice ale vezicii urinare [9, 10, 13, 12]. Din cauza sensibilității diminuate (3,7%) a metodei, se reduce utilizarea **TEP** cu 6F-FDG pentru depistarea tumorilor primare ale vezicii urinare. Destul de efektivă este utilizarea **TEP** în depistarea metastazelor regionale, sensibilitatea metodei fiind de 81%-25% [10, 13].

Diagnosticul tumorilor uterului și ale anexelor în prezent se bazează în fond pe datele **E**, **TC** și **RMN** [6]. Rolul metodelor tradiționale de investigare, care timp îndelungat s-au folosit în ginecologie (histerosalpingografia, pneumopelviografia, angiografia, limfografia), în prezent s-a redus [12]. **E** transabdominală este o metodă efektivă de diagnostic al tumorilor uterului și ale ovarelor [17], sensibilitatea metodei ajungând la 27-80% [17]. Cu ajutorul **E**, de regulă, se reușește determinarea localizării tumorii, a dimensiunilor acesteia, formei, structurii interioare, inclusiv a corelației cu alte organe din bazinul mic. Folosirea transductoarelor intravaginale și intrauterine semnificativ sporește gradul de informativitate al investigației uterului și a anexelor [17]. Astfel, cu ajutorul **E** se pot vizualiza tumorile cu un diametru de până la 1,0 cm. Un șir de autori se referă la posibilitatea utilizării **E** pentru planificarea terapiei cu radiații ionizante (inclusiv intracavitară) și pentru aprecierii eficacității tratamentului aplicat [17].

În oncoginecologie, este de asemenea utilizată **TCR**, care permite atât vizualizarea tumorii primare, infiltrarea și invazia în organele și țesuturile vecine, cât și depistarea metastazelor regionale și la distanță [1, 6, 11, 17]. Metoda este relativ efektivă în etapele timpurii ale procesului tumoral [17]. Exactitatea de diagnostic a **TCR** în stadii tardive ale maladiei atinge 23% [17]. Datorită vizualizării suficiente a endometriului, o metodă mai informativă este **RMN** [11, 12, 17]. Ea permite depistarea focarului tumoral primar chiar în stadiile timpurii ale maladiei, sensibilitatea metodei fiind de 20-21%, iar specificitatea atingând 27% [11, 12, 17]. Obținerea imaginii în **3D** și contrastul tisular sporit permit vizualizarea clară a tumorii primare și corelarea ei cu organele și vasele limitrofe, starea nodulilor limfatici regionali [12, 17]. **RMN** are un rol important și în determinarea stadiului tumorii uterului și a anexelor. Un avantaj important al acestei metode îl reprezintă posibilitatea diagnosticului diferențiat al tumorilor maligne și benigne ale uterului și ovarelor [12, 15]. Utilizarea intensificării dinamice a contrastului mărește eficacitatea investigației [12].

Metodele de vizualizare ale medicinei radionucleare nu și-au găsit o utilizare largă în oncoginecologie. O importanță relativă pentru diagnosticul tumorilor anexelor o are imunoscintigrafia cu anticorpi monoclonali, marcați cu  $^{22m}\text{Tc}$  [12], însă în prezent utilizarea ei în practică este limitată. **TEP** cu 6F-FDG este una din metodele de diagnostic mai informativă pentru aceste afecțiuni [9, 15, 13, 27]. Sensibilitatea **TEP** în depistarea cancerului primar al ovarelor atinge 23%, specificitatea – 85% [13]. Metoda permite diferențierea cu succes a tumorilor maligne și benigne ale uterului și ale anexelor, inclusiv vizualizarea într-o singură investigație a metastazelor regionale și la distanță [9, 13].

#### Referințe bibliografice

1. Габуния Р.И., Колесникова Е.К. КТ в клинической диагностике. - М.: Медицина, 1995. – 351 с.
2. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Матякин Г.Г. и др. Новые возможности ультразвукового метода в диагностике рака предстательной железы // Кремлевская мед. Клин. вестн. – 2000. - №4. – С.75-78.
3. Комплексная лучевая диагностика очаговых поражений печени. Методические рекомендации №98/189. – СПб.: ЦНИРРИ, 1998. – 23 с.
4. Ловягин Е.В., Митрофанов Н.А. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в стадировании рака легкого // Вопр. онкол.- 2002. – Т.48, №6. – С.656-661.
5. Минько Б.А., Пручанский В.С., Корытова Л.И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 134 с.
6. Общее руководство по радиологии в 2 т. / Ред. Н.Петтerson. Пер. с англ. – NICER., 1995. – 1318 с.

7. Харченко В.П., Гуревич Л.А., Галил-Оглы Г.А. и др. Лучевая диагностика бронхоальвеолярного рака // Вестн. рентгенол. – 2000. - №5. – С.20-25.
8. Bohuslavizki K.H., Klutmann S., Kroger S.et.al. CT and 18F-FDG-PET detection of non-small cell lung cancer // J. Nucl. Med. – 2000. – Vol.41. – P.822.
9. Bomanji .B. Clinical role of positron emission tomography in oncology // Lancet Oncol. – 2001. – Vol.2 (3). – P.157-164.
10. Brush J.P. Positron emission tomography in urological malignancy // Curr. Opin. Urol. – 2001. – Vol. 11, №3. – P.175-179.
11. CT and MRI in oncology / D.Buthiau, D.Khayat (Eds.). – Berlin/Hiedelberg: Springer-Verlag, 1998. – 347 p.
12. Fielding J. MR imaging of the female pelvis // Radiol. Clin. North. Amer. – 2003. – Vol.41. – P.179-192.
13. Harisinghani M.G. – Computer tomography and magnetic resonance imaging evolution of liver cancer // Gastroenterol. Clin. North. Amer. – 2002. – Vol.31. – P.759-776.
14. Kamel I.R. MR imaging of liver tumors // Radiol. Clin. North. Amer. – 2003. – Vol.41. – P.51-65.
15. Liberman L., Hricak H. Womens imaging: an oncologic focus // Radiol. Clin. North. Amer. – 2002. – Vol.40. - №3. – P.241-253.
16. Morteale K.J. CT and magnetic resonance imaging in pancreatic and biliary malignancies // Gastrointest. Endoscop. – 2002. – Vol.56 (6 Suppl.). – S.206-212.
17. Morteale K.J., McTavish J., Ros P.R. Current techniques of computed tomography: helical CT, multidetector CT, and 3D reconstruction // Clin. Liver Disease. – 2002. – Vol.56 (6 Suppl.). – S.206-212.
18. Pham K.H. Advances in positron emission tomography imaging for the GI tract // Gastrointest. Endoscop. – 2002. – Vol.55 (7 Suppl.). – S.53-63.
19. Pugath R.D. Radiologic evaluation in chest malignancies: a review of imaging modalities // Chest. - 1995. – Vol.107. – S.294-297.
20. Rorvik J. Magnetic resonance tomography with endorectal coil for examination of prostate and seminal vesicles // Tidssk Nor Laegeforen. – 2000. – Vol.120. – P.689-692.
21. Ros P.R., Morteale K.J. Hepatic imaging (an overview) // Clin. Liver Disease. – 2000. – Vol.6. – P.247-261.
22. Ruhlman J. PET in Oncology. – Berlin/Hiedelberg: Springer-Verlag., 1999. – 202 p.
23. Seltzer M.A. Barbaric Z., Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography, and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer // J. Urol. – 1999. – Vol.162. – P.1322-1328.
24. Soper J.T. Radiographic imaging in gynecologic oncology // Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.44. – P.485-494.
25. Tanimoto A., Yuasa Y., Imai Y. Bladder tumor staging: Comparison of conventional and gadolinium-enhanced dynamic MR imaging and CT // Radiology. —1992. – Vol.185. – P.741-747.
26. Wahl R.L. Progress in nuclear medicine imaging of cancer // Primary Care; Clin. Office Pract. – 1998. – Vol.25. – P.341-359.
27. Weber W.A., Avril N. Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology // J. Strahlenther. Onkol. – 1999. – Vol.175. – P.356-373.

### **Rezumat**

Articolul prezintă evoluția radio imagisticii ca metodă indispensabilă de explorare a bolnavilor oncologici. Rezultatele obținute în acest fel în multe cazuri au avut un rol decisiv în depistarea tumorilor de diferită localizare ca și a altor maladii, permițând elaborarea unei tactici terapeutice optime. În ultimă instanță, aceasta a contribuit la apariția unei noi ere în medicina clinică – era radiologiei.

### **Summary**

The article presents the evolution of radio imaging as a method of exploring essential oncological problems. The results obtained in this way in many cases have had a decisive role in detecting tumors of different location as other diseases, allowing the development of an optimal therapeutic tactics. Ultimately, this contributed to the emergence of a new era in clinical medicine - radiology.

# MATERIAL DIDACTIC

---

## ENTEROPATIILE CAUZATE DE TRATAMENTUL CHIMIOTERAPEUTIC AL LEUCEMIILOR ACUTE

*Iurie Chelea, dr., conf. cerc.*

### (Prelegere)

1. Date generale (actualitatea, frecvența, consecințele)
2. Factori etiologici și mecanismele de dezvoltare a enteropatiei
3. Semnele clinice
4. Tratamentul și profilactica

Este cunoscut faptul că tratamentul leucemiilor acute reprezintă un proces destul de complicat. Urmărind un scop nobil, el poate deveni cauza unui șir de complicații, predominant severe, iar în unele cazuri și cauza decesului.

Majoritatea studiilor clinice cunoscute în literatura de specialitate, ce se referă la tratamentul leucemiilor acute, reprezintă analize statistice efectuate pe eșantioane mari de bolnavi. Aceste studii se referă, în special, la studierea eficacității tratamentului anticanceros în raport cu procentul de obținere a remisiunilor, mortalității timpurii, a supraviețuirii, cotei recidivelor.

Desigur, datele statistice ne inspiră un optimism, deoarece în prezent la 60-70% din bolnavi se obține remisiune, iar 20-30% din bolnavi supraviețuiesc mai mult de 5 ani. Cu regret, menționăm, că la 30-40% din bolnavii cu leucemii acute, tratamentul devine destul de complicat din cauză că o bună parte dintre ei sunt rezistenți la terapia efectuată, mortalitatea în primele zile sau săptămâni fiind destul de ridicată, tocmai din cauza complicațiilor care se dezvoltă în perioada de inducție.

Din cele expuse mai sus, putem afirma că scăderea mortalității în primele zile sau săptămâni de la începutul tratamentului, evitarea tuturor complicațiilor, micșorarea cazurilor de rezistență la terapia efectuată, cu siguranță vor duce la scăderea mortalității bolnavilor cu leucemii acute. Este cunoscut faptul, că în prezent, în 50% din cazurile rezistente la programele standard de polichimioterapie se obține remisiune. Pe parcursul ultimilor 10 ani, a scăzut mortalitatea timpurie aproximativ cu 10%, grație terapiei prescrise în perioada de inducție. Totuși, mortalitatea în faza de inducție continuă să rămână destul de înaltă. Aproximativ 15-20% din bolnavi mor în primele 6-8 săptămâni de la începutul tratamentului.

Principala cauză a mortalității timpurii o reprezintă complicațiile infecțioase, care predominant se dezvoltă la bolnavi în perioada de inducție. Cu regret, ele reprezintă și cauza principală a decesului bolnavilor cu leucemii în primele zile, săptămâni. În prezent, datele din literatura mondială confirmă faptul că se studiază pe larg problemele ce țin de patogeniza și terapia acestor complicații, în special eficacitatea unor noi preparate antibacteriene, antivirolice, antifungice.

Totuși, în literatură încă este insuficientă informație cu privire la modul de diagnosticare și tratare a bolnavilor la care, pe fundalul unei agranulocitoze mielotoxice s-a dezvoltat clinica unei enteropatii necrotizante. Cu toate că această complicație pe parcursul ultimilor 10 ani a scăzut simțitor, rata ei fiind sub 10%, comparativ cu 25% acum 20 ani, apariția simptomatologiei clinice a enteropatiei, continuă să reprezinte un simptom alarmant, deoarece mortalitatea în aceste cazuri constituie 80%, tocmai prin faptul că diagnosticarea și tactica tratamentului până în prezent nu sunt clare și bine stipulate. Apariția unor simptome în regiunea abdominală la bolnavii cu leucemii acute reprezintă o urgență medicală. De aceea, considerăm că este necesar de a reveni la această tematică, pentru a efectua o evaluare actuală a acestor probleme.

O bună parte dintre medici, prin noțiunea de enteropatie subînțeleg deseori o multitudine de simptome clinice, care nu întotdeauna sunt corecte. Cu siguranță, enteropatia este considerată de către medici exclusiv ca așa simptome clinice, cum ar fi: apariția în cazul agranulocitozei la bolnavi a balonării abdominale, scaune dese, diaree, dureri în regiunea abdominală. Dar ele sunt departe de a fi suficiente și corecte. Desigur, apariția simptomatologiei menționate reprezintă pentru medic o alarmă, iar tactica medicului trebuie să fie promptă

și concretă și anume: este obligatorie trecerea bolnavului la regim de foame. Eficacitatea acestei terapii a fost demonstrată încă din anii '60 la pacienții cu boala actinică acută.

Dar, în procesul de tratament este crucială tactica următoare aleasă de medic. Pentru stabilirea unui tratament eficient, este obligatoriu ca medicul să cunoască patogeniza complicațiilor, în special a enteropatiilor, deoarece caracteristicile anatomice și clinice nu întotdeauna coincid. Sub masca simptomatologiei clinice, cunoscută de noi ca enteropatie, poate să se dezvolte o enteropatie necrotizantă veritabilă, cum ar fi: colitele necrotizante, colitele pseudomembranoase induse de tratamentul antibacterian și disbacterioza intestinală, pancreatita acută, tromboza venelor hepatice (ocluzia venoasă pe fond de terapie intensivă cu citostatice).

Enteropatia necrotizantă, care apare pe fundalul agranulocitozei pe parcursul tratamentului leucemiilor acute, a fost clasificată de către G.D. Amromim în anul 1968. Această clasificare evidențiază 4 tipuri de complicații și anume:

- I. enterocolita ischemică
- II. afectarea ulceroasă și necrotică a părții distale a intestinului subțire și părții ascendente a intestinului gros.
- III. enteropatia hemoragică și necrotică cu dezvoltarea ulceroasă tip 2.
- IV. afectarea mucoasei cavității bucale, a faringelui, esofagului.

Această clasificare este relativă și reflectă etapele unui proces patologic unic. În clinică medicii depistază predominant doar afectarea intestinului gros, și destul de rar afectarea mucoasei cavității bucale, faringelui, esofagului. Deseori, noi nici nu le considerăm ca fiind complicații, că ele ar reprezenta unele simptome ale enteropatiei. Dar este logic să considerăm, că bolnavii care reprezintă simptome somatice severe, paraproctite au un risc destul de ridicat pentru dezvoltarea unei patologii a tractului gastrointestinal. Este indiscutabil faptul că la acești bolnavi există o serie de cauze care pot contribui la afectarea acestui sistem. La acest compartiment vă prezentăm unele simptome clinice care, după părerea noastră, corespund enteropatiei. Un simptom clinic constant ce se poate depista la bolnavii cu leucemie reprezintă apariția febrei, semnele clinice ale unei intoxicații generale, dureri abdominale atroce, uneori sub aspect de colici, uneori difuze, balonarea abdomenului, uneori severă, diaree, scaune 3-12 pe zi, deseori cu prezența elementelor mucoasei intestinale, cu sânge. În momentul palpației abdomenului se constată rigiditate abdominală, uneori însă acest semn clinic poate chiar lipsi. La o bună parte a bolnavilor totuși sunt prezente semnele unui abdomen acut. În marea majoritate a cazurilor, poate să lipsească un asemenea simptom ca limba uscată, peristaltica abdominală în momentul auscultației. În cavitatea abdominală uneori se constată lichid.

Din multitudinea factorilor etiologici ce pot contribui la apariția simptomatologiei enumerate mai sus, dorim să evidențiem următorii.

În primul rând, și cel mai important, subliniem complicațiile în urma tratamentului cu preparatele citostatice. Citostaticile, prin mecanismul lor de acțiune, afectează direct, nemijlocit mucoasa intestinală, contribuind la distrugerea, moartea acestor celule epiteliale. Cele mai toxice în acest sens sunt antraciclinale, în special doxorubicina (adriablastina). Doxorubicina, prin mecanismul de acțiune, duce la diminuarea, uneori chiar la blocarea totală a activității citocromului C din mitocondriile celulelor în momentul replicației, astfel, blocând aportul de energie și, ca urmare, moartea celulei. Afectarea, predominant, a tractului intestinal, în special a preparatelor din prima generație, cum ar fi doxorubicina, adriablastina, se argumentează prin faptul că metabolismul acestor preparate are loc tocmai în ficat, iar prin intermediul fierii se revarsă în intestin. Deoarece aici, în intestin, practic nu se mai reabsorb, ele sunt eliminate din organism. Anume în intestin, în special în partea intestinului gros, unde tocmai are loc o reabsorbție masivă a lichidelor, a apei, (este cunoscut faptul că pe parcursul a 24 de ore în intestin se absoarbe în medie 1400-1500 ml de apă), are loc o concentrare mare de preparat citostatic. Este importantă și perioada de expoziție a preparatului. Este cunoscut faptul, că în cazurile de constipație, doza citostaticelor se mărește considerabil. Iată de ce, este foarte importantă reglarea activității intestinale la acești bolnavi. În prezent există un șir de noi preparate, în special din rândul antibioticelor antraciclinale (idarubicina, aclorubicina) care au o toxicitate mai scăzută față de tractul gastrointestinal.

Prima descriere a simptomelor colitei necrotizante este legată de tratamentul cu daunorubicina. Ea a fost descrisă pentru prima dată de către L.Massino în anul 1968. La un băiețel, la 24 de ore de la introducerea intravenoasă a 1,4 mg / 1 kg corp a daunorubicinei, s-a dezvoltat clinica unei enteropatii severe. Conform datelor autopsiei, s-a produs spontan o detașare, o dezlipire totală a mucoasei de la peretele intestinal. Totuși, conform datelor literaturii mondiale, se consideră că doxorubicina (adriablastina) are un efect mult mai toxic față de tractul gastrointestinal. Această particularitate a adriablastinei lămurște obținerea unor rezultate mai rele comparativ cu rubomicina în tratamentul leucemiilor mieloide acute. Procentul remisiunii totale la bolnavii ce urmează tratament cu adriablastină este mult mai mic, grație complicațiilor ce apar destul de timpuriu din partea tractului gastrointestinal, în special în faza de inducție. Totuși, stabilirea unei relații directe între tratamentul cu citostatice, în special cu antraciclinale, și dezvoltarea enteropatiilor este destul de dificil. În literatura de

specialitate sunt cunoscute rezultatele studiului american efectuat pe două grupe mari de bolnavi cu leucemie acută mieloidă, care au urmat tratament de inducție cu rubomicina în doză de 30 mg/m<sup>2</sup> (214 persoane) și doxorubicină în doză de 30 mg/m<sup>2</sup> (213 persoane). Din studiu au fost excluse persoanele la care au fost depistate semne clinice de afectare a tractului gastrointestinal, cum ar fi: hemoragiile gastrointestinale, hemoragiile depistate doar prin analiza de laborator, prezența microflorei patogene, care ar putea contribui la dezvoltarea colitei, și a bolnavilor care au primit tratament cu antibiotice, ce la rândul lor pot contribui la dezvoltarea colitei pseudomembranoase. S-a constatat, că la 12 bolnavi care au primit tratament cu doxorubicină s-a dezvoltat colită necrotizantă, și numai la 1 bolnav care a primit tratament cu rubomicină în doză de 45mg/m<sup>2</sup>. La 12% în grupul pacienților cu doxorubicină și numai la 4% la bolnavii cu rubomicină s-a dezvoltat clinica unei stimate severe. Din acest grup au supraviețuit doar 3 bolnavi, 1 din ei a urmat tratament cu rubomicină.

Rezultatele studiului efectuat de D.S. Wade confirmă datele expuse mai sus, și anume: din 22 de bolnavi cu leucemii acute, 16 au urmat doar tratament medicamentos, dintre care 11 au decedat, ca rezultat al complicațiilor tratamentului medicamentos. La 6 bolnavi a fost efectuată laparotomia, din ei 3 bolnavi au supraviețuit. Date statistice denotă faptul cât de importantă devine diagnosticarea, tratarea corectă a complicației ca enterocolita.

Afectarea mucoasei cavității bucale, faringelui, esofagului reprezintă o complicație severă a tratamentului cu metotrexat. Practic, ele sunt obișnuite în clinica tratamentului cu acest preparat. Cu toate acestea, în literatura mondială se cunosc puține informații cu privire la afectarea tractului gastrointestinal în tratamentul clasic cu metotrexat. Sunt deja cunoscute în literatura mondială cazurile de apariție a colitei necrotizante cu evoluția ulterioară în peritonită sub tratament cu doze standard de citozar. Acțiunea citozarului este legată și de faptul că el blochează procesul de regenerare a mucoasei intestinale. Relația între doza citozarului și toxicitate este directă. Cu cât este mai mare doza de citozar, cu atât este mai mare toxicitatea preparatului asupra tractului gastrointestinal. Folosirea dozelor standard de citozar poate contribui la apariția pancreatitei, simptomele clinice fiind identice cu enteropatiile necrotizante.

Și tratamentul cu L-asparaginaza poate contribui la dezvoltarea clinicii pancreatitei.

În aceste situații, procesul de afectare a mucoasei intestinale, în special a mucoasei intestinului gros, duce rapid la modificarea gradientului ionic, și în primul rând, al gradientului K/Na. Acest proces, din punct de vedere energetic, este dependent. Deoarece procesul normal de absorbție a apei din regiunea intestinală are loc doar în situația unui gradient electrolitic, ionic normal, în situația de afectare a acestui gradient, absorbția apei este brusc limitată. Astfel, apa ce vine din intestinul subțire, în segmentul intestinului gros nu este absorbită. Acest surplus de lichid este evacuat, fie sub formă de scaune dese, iar în cazurile mai severe prin diaree. Este cunoscut faptul, că în regiunea intestinului gros, în normă, zilnic se absorb în medie 6 litri de apă.

**Al doilea factor etiologic** important în dezvoltarea enteropatiei, îl reprezintă microflora intestinală. În normă, în stomac și în intestinul subțire această microfloră este în cantitate minimă, iar în intestinul gros, 30% constituie microorganisme. Discutând despre rolul microflorei intestinale în dezvoltarea enteropatiilor, este important să avem în vedere 2 factori. În primul rând, și poate unul dintre cei mai importanți, cu siguranță îl reprezintă fondul imun al pacientului, pe tot parcursul terapiei cu citostatice și antibiotice. La bolnavii cu deficiență imună în perioada tratamentului cu citostatice, în perioada de mielosupresie citostatică, este posibilă activarea microflorei patogene intestinale. Microflora patogenă intestinală în această situație poate deveni cauza unei infecții generalizate (de exemplu E.coli). La bolnavii la care s-a efectuat chiar și sanăție intestinală, în tratamentul cu citostatice, în 40% cazuri în analizele de laborator a fost depistată o floră relativ patogenă. În special au fost depistate colonii importante cu *Acinetobacter* spp., la fel au fost depistate și colonii cu coci grampozitivi. Astfel de rezultate pot fi considerate satisfăcătoare. În cazurile când bolnavii nu primesc tratament cu antibiotice, în scopul sanăției intestinale, microflora intestinală are tendința de a se transforma predominant în gramnegativă (*Pseudomonas* spp., aur., *Clostridias*). Colonizarea intestinului cu astfel de microorganisme va contribui la dezvoltarea unei endotoxinemii severe. Endotoxinul gramnegativ reprezintă un lipopolisaharid. Lipidul A, partea cea mai activă, activează sistemul de complement prin factorul Hageman – sistemul de coagulare și fibrinoliză, sistemul bradichinină, crește hemotaxisul leucocitelor polimorfonucleare care duc la stazele pulmonare leucocitare (sindromul respirator distres), duc la complicații hemodinamice severe, stare de febră. Chiar și doze mici de endotoxin contribuie la apariția unor stări patofiziologice grave. Importanța sanării intestinale, stoparea dezvoltării coloniilor microflorei gramnegative este crucială pentru pacienții cu imunosupresie și agranulocitoză. Endotoxinul gramnegativ are nu numai un efect general asupra organismului, dar este cunoscut și efectul local, prin afectarea epiteliului intestinal. Este demonstrat faptul că diareea și hemoragiile intestinale se dezvoltă chiar și prin introducerea intravenoasă în organism a endotoxinului și nu numai prin contact local, direct cu mucoasa intestinală. Acest toxin are acțiune directă, selectivă asupra celulelor epiteliale cilindrice mature intestinale, ce contribuie la stocarea lichidului în intestin și ulterior la apariția diareei.

Clirensul endotoxinic se produce cu ajutorul lipoproteidelor de înaltă densitate, la care se alipește endotoxinul. Acest complex este eliminat prin sistemul reticuloendotelial hepatic și al splinei. Deoarece la bolnavii cu leucemii acute în timpul tratamentului chimioterapeutic constant are loc procesul de distrugere masivă celulară, este de presupus că acest sistem reticuloendotelial este suprasolicitat, iar clirensul endotoxinei este scăzut, situație ce agravează și mai mult intoxicația. Un rol destul de important are alimentația bolnavilor în această perioadă. Deoarece marea majoritate a bolnavilor în perioada tratamentului polichimioterapeutic se alimentează insuficient, iar în cazurile de afectare a tractului gastrointestinal se află în regim de foame, nivelul lipoproteidelor scade la minimum, fapt ce contribuie la scăderea clirensului endotoxinei. În aceste situații, este foarte importantă alimentarea parenterală.

Este de remarcat faptul că citostaticele (de exemplu, actinomicina) pot crește puternic sensibilitatea față de endotoxin. Această afirmație a fost stabilită prin introducerea simultană a citostaticelor și a endotoxinei. Totuși ea rămâne controversată, deoarece este cunoscut faptul că complicațiile apar și după stoparea tratamentului cu citostatice. Acest lucru se datorează faptului, că o bună parte din preparatele citostatice rămân în circulația sanguină timp de 5-7 zile, cum ar fi antraciclinele, vincristina.

Cum am mai remarcat, la majoritatea bolnavilor ce se află în citopenie, se dezvoltă complicații infecțioase, stare de febră. Deseori focarul infecției nu poate fi depistat. Aceste stări necesită prescrierea obligatorie a antibioticelor. Este cunoscută relația directă între tratamentul cu antibiotice și dezvoltarea colitelor, chiar și la bolnavii ce nu prezintă stări imunodeficitare. Pe parcursul ultimilor ani, în 100% din cazuri la pacienții cu colite, chiar în cazul tratamentului cu antibiotice, se depistează ștaturi bacteriene ce produc toxine, în special Cl.dificile. Aceste bacterii se constată în 20-50% cazuri de diaree, după tratamentul cu antibiotice, în lipsa dezvoltării colitei pseudomembranoase și în 100%, în cazurile când această colită membranoasă este prezentă. Modificările pseudomembranoase reprezintă formațiuni de o nuanță gălbuie ce estompează de asupra nivelului mucoasei intestinale. Ele pot fi diseminate sau concentrate în conglomerat. În locurile unde membrana este dezlipită, mucoasa intestinală reprezintă o suprafață ulceroasă. Antibiotice ca clindamicina, lincomicina, dalcina C pot duce la apariția unei colite pseudomembranoase. Cu siguranță, și alte antibiotice pot contribui la dezvoltarea unei colite pseudomembranoase, cum ar fi: ampicilina, penicilina, cefalosporinele, eritromicina, levomicitina. Mai rar în tratamentul cu tetraciclinele. Nu a fost depistat în tratamentul cu aminoglicozide și vancomicină. Cu toate că nu a fost descris nici un caz de apariție a colitei pseudomembranoase sub tratament cu aminoglicozide, în unele lucrări este descrisă afectarea directă a gentamicinei asupra mucoasei intestinale.

Dar există situații când mai mulți factori etiologici pot contribui la apariția complicațiilor, cum ar fi: stările de agranulocitoză induse de cursurile de chimioterapie, complicațiile infecțioase, hemoragiile intestinale, tratamentul cu antibiotice. În astfel de situații, nu se poate discuta despre valoarea doar a unui singur factor, ce a dus la dezvoltarea catastrofei abdominale. Considerăm că în aceste situații este importantă acțiunea lor în comun. Atât acțiunea antibioticelor, a citostaticelor, cât și endotoxemia, în comun au contribuit la afectarea intestinală. Posibil că în această situație un rol are și deficitul inhibitorilor de protează, cum ar fi alfa-antitripsina. În literatura mondială sunt descrise cazuri de apariție a colitelor la bolnavii cu deficit ereditar al acestei antiproteaze. Deficitul antiproteazelor nu mai este o noutate în stările septică. Deficitul antiproteazelor poate constitui o cauză, o verigă în patogenia dezvoltării enteropatiilor.

Este de remarcat faptul că enteropatiile se dezvoltă doar la bolnavii oncologici și anume cu leucemii acute și cu limfoame. În aceste situații, un rol important are starea imună a bolnavilor. Este cunoscut faptul că la bolnavii cu tumori solide, sistemul imun este afectat în măsură mai mică. Probabil, la bolnavii cu leucemii acute și cu limfoame aparatul gastrointestinal este afectat specific. Este cunoscut faptul că în urma tratamentului cu preparate citostatice, formațiunile cu infiltrații leucemice deseori se necrotizează până la perforația peretelui intestinal. Se consideră că anume sistemul limfoid, unde tocmai se concentrează infiltratele limfoide în intestinul subțire, este mult mai bine dezvoltat comparativ cu intestinul gros. Firesc, apare întrebarea, de ce atunci mai des este afectat intestinul gros și nu cel subțire? Probabil, în cazurile date sunt importanți toți factorii enumerați mai sus. În cazurile tumorilor limfoide are loc infiltrarea leucemică a peretelui intestinal. Dar și în cazurile leucemiilor mieloidă această situație nu este cazuistică. Rezultatele studiului efectuat în Centrul hematologic pe perioada 1999-2004, din 6 pacienți cu leucemii mieloidă acute, decedați în urma unei simptomatologii abdominale severe, la 4 au fost depistate infiltrații specifice ale peretelui intestinalului gros.

Înainte de a discuta simptomele clinice, subliniem că enteropatia reprezintă o noțiune complexă. Sub tabloul clinic al enteropatiilor se poate ascunde clinica unei colite necrotizante veritabile, a unei colite pseudomembranoase, a unei pancreatite acute, a sindromului Badda-Kiari, a hemoragiilor mezenteriale difuze. Catastrofa abdominală poate avea loc și în situațiile când numărul granulocitelor este normal, fapt ce denotă mai degrabă o colită pseudomembranoasă, a disbacteriozei. Iată de ce analizând rezultatele tratamentului le-

ucemiilor acute este foarte importantă examinarea bolnavilor de la începutul tratamentului, depistarea tuturor simptomelor, chiar și a celor mai mici ce pot duce la apariția ulterioară a enteropatiilor.

Din luna noiembrie 2007 până în noiembrie 2009 în Centrul hematologic au fost internați primar 72 bolnavi cu leucemii acute.

Din ei 53 cu leucemie mieloidă, 19 cu leucemii limfoblastice și nediferențiate. Inducția remisiunii în cazurile leucemiilor mieloides s-a efectuat conform schemelor standarde 7 + 3 sau TAD-9. În cazurile leucemiilor limfoblastice sau nediferențiate conform programelor D. Heltzoer sau programei RACOP (doxorubicina, citozar, ciclofosfan, prednisolon). În grupul bolnavilor cu leucemii mieloides remisiunea s-a obținut în 26 de cazuri, ceea ce constituie 50% din cazuri. În 14 cazuri (27%) s-a constatat rezistență la tratamentele standard de chimioterapie. Din acest grup doar la 2 pacienți (14%) sub tratament pe parcurs s-a obținut remisiune, 7 bolnavi au decedat. În 5 cazuri (36%) supraviețuiesc, urmând tratament standard, dar la care nu s-a obținut până în prezent remisiune.

S-a constatat o rată înaltă de mortalitate timpurie în faza tratamentului de inducție. E de remarcat că acest procent este destul de ridicat și constituie 23% (12 bolnavi). Din 19 pacienți cu leucemii limfoblastice și nediferențiate remisiunea s-a obținut la 11 (58%) bolnavi, rezistența la tratament s-a constatat la 6 (31%) bolnavi, mortalitatea timpurie s-a stabilit la 11% (2 bolnavi). Analizând rezultatele studiului, remarcăm faptul, că rata complicațiilor tractului intestinal în urma tratamentului este destul de ridicată. La bolnavii cu leucemii mieloblastice ea a fost de 13 (25%), la bolnavii cu leucemii limfoblastice și leucemii nediferențiate a fost la 2 (11%) bolnavi. Enteropatiile veritabile au fost constatate la 11 persoane cu leucemii mieloides și la 1 pacient cu leucemie limfoblastică. La 2 pacienți cu leucemie mieloblastică durerile în regiunea abdominală au apărut în afara fazei de agranulocitoză, în lipsa tratamentului polichimioterapeutic. La 1 bolnav cu leucemie limfoblastică acută simptomele abdomenului acut au fost constatate la o săptămână de la finalizarea programului D. Helțer, leucocitele fiind chiar în limite normale.

Deoarece se consideră că preparatele citostatice și antibioticele reprezintă una din cauzele enteropatiilor, au fost studiate și aceste cauze. Tuturor bolnavilor, în perioada tratamentului cu polichimioterapie, li s-au administrat antraciline, la marea majoritate – rubomicină în doze de 45mg/m<sup>2</sup>; practic, toți au primit și citozar în perioada de inducție. Citozarul a fost prescris în doze standard 100 mg/m<sup>2</sup> de 2 ori intravenos timp de 7 zile. Sanația intestinală cu ajutorul biseptolului s-a efectuat doar la 16 bolnavi ( la 16 cu leucemiia mieloides și la 1 bolnav cu leucemie acută limfoblastică). La 15 bolnavi cu leucemii acute miel. la care a primit biseptol în perioada de inducție a remisiunii, enteropatia s-a dezvoltat doar la 1 bolnav (6,6%), din 36 de bolnavi, la care nu s-a folosit biseptol la 10 (27%), la 2 bolnavi nu s-a considerat necesar, deoarece simptomele au apărut mai devreme, în perioada neutropeniei critice. Aceste cifre aduc argumente importante pentru tratamentul cu biseptol în doze standard de 960 mg, de 2 ori pe zi, în perioada de inducție a remisiunii. La 1 pacient cu l.a.l. la care a fost diagnosticată enteropatia în perioada granulocitopeniei, sanația intestinală nu s-a efectuat.

Au fost obținute date destul de interesante cu privire la studierea efectului antibioticelor. Un interes deosebit s-a acordat lincomicinei (dalacin C). Deseori în clinica hematologică se folosește combinația cefalosporinelor cu aminoglicozide. Lincomicina este prescrisă pacienților cu periostite, sinuzite, cu semne de insuficiență renală, mai rar la persoanele cu pneumonii. Acest preparat a fost prescris doar la 11 bolnavi din 72. Dar, practic la jumătate din ei (la 5) s-au dezvoltat simptome clinice de enteropatii pe fondul terapiei sau la o săptămână după stoparea lui. Din 5 bolnavi 3 au decedat. La 2 bolnavi în perioada autopsiei s-au constatat modificări morfologice ce confirmă o colită membranoasă. Deci, putem afirma, că lincomicina are un rol important în geneza enteropatiilor. Excluzând din 12 bolnavi cu enteropatii în primul rând bolnavii care au urmat tratament cu lincomicină, ulterior bolnavii la care s-a dezvoltat clinica hemoragiilor masive gastrointestinale ( ceea ce au făcut și studiile americane), în total 5 bolnavi, reiese că enteropatia necrotizantă veritabilă s-a constatat doar la 7 bolnavi și anume la 6 cu l.a.m. și la 1 bolnav cu l.a.l.. Rata acestei patologii în cazurile l.a.m. constituie 11,5%, în cazurile cu l.a.l. – 5,3%. Dintre ei, 7 bolnavi supraviețuiesc, iar 3 au decedat. Putem concluziona, că mortalitatea în rândul acestor bolnavi este destul de mare.

Analizând datele statistice expuse mai sus, putem afirma că rezultatele studiului nostru vin să confirme rezultatele studiilor mondiale, reflectate în literatura de specialitate. Rata apariției complicațiilor, ca enteropatiile necrotizante veritabile, constituie în studiul nostru în medie 10%. Studiul confirmă necesitatea sanației intestinale în perioada neutropeniei și trombocitopeniei Este important rolul lincomicinei în geneza enteropatiilor.

Un rol important au examenele de laborator, în special cel bacteriologic. Rezultatele acestor investigații oferă posibilitatea medicilor de a alege antibioticul cel mai eficient, pentru fiecare pacient în parte, în scopul efectuării unei sanații intestinale maximal posibile.

Este necesar de discutat și problema profilaxiei acestor complicații și metodele de tratament.



În primul rând este vital necesar de efectuat sanația intestinală, în special în perioada de inducție a tratamentului. Este obligatorie prescrierea antibioticelor cum ar fi polimixina, colistina, canamicina, ristomicina, polimixina. Este destul de efectiv și biseptolul. Este foarte importantă funcționarea normală a intestinului: scaune zilnice, profilaxia constipațiilor, deoarece știm că constipațiile conduc la creșterea intoxicației. Tratatamentul îndelungat cu antibiotice necesită prescrierea și preparatelor antifungice, cum ar fi nistatin, 2 pastile 3-4 ori pe zi sau nizoral, 1-2 pastile pe zi, pe perioada tratamentului.

În cazurile apariției balonării este obligatorie prescrierea unui regim de foame. Este permisă folosirea doar a apei fierte. Nu se recomandă apa minerală, deoarece ea stimulează peristaltica intestinală și eliminarea secreției. Din preparatele antibiotice se prescrie vancomicina în doză de 125 mg de 4 ori pe zi în formă de tablete sau 500 mg. de 3 ori pe zi intravenos pe perioada a 7 zile. Acest preparat este foarte eficient, în primul rând, în cazurile apariției unei enterocolite pseudomembranoase, deoarece este activ față de Cl.dificile. Cu regret, acest preparat este rar de găsit. Este efectiv și metronidazolul intravenos sau parenteral (trihopol) 250 mg. de 2 ori pe zi. Eficacitatea se dublează în cazurile când pacientul a folosit lincomicina sau dalacin C. Este obligatoriu de stopat folosirea acestor preparate în cazurile când apar simptome de afectare a abdomenului. Nu recomandăm folosirea preparatelor care scad peristaltica intestinală, cum ar fi imodium. Este obligatorie menținerea în normă a balanței electrolitice, ionice, a lichidelor perfuzate. Pentru tratamentul endotoxinemiei sunt obligatorii cantități de plasmă proaspăt congelată, care are importanță și pentru evitarea dezvoltării sindromului intravascular diseminat, care, cu regret, se observă la toate cazurile cu enteropatii. Este cunoscut faptul că în prezent se experimentează preparatul Pentaglobin, care reprezintă anticorpi-IgM față de endotoxin. Rezultatele nu sunt deloc satisfăcătoare. Deseori colitele necrotizante sub tratamentul cu citostaticile se complică cu peritonitele. În cazurile când este suspiciată apariția peritonitei, este obligatorie efectuarea laparotomiei. În cazurile când nu există confirmare clinică și de laborator cu privire la dezvoltarea peritonitei, este necesară laparoscopia. Mortalitatea în aceste situații este destul de ridicată. În cazul când se evită și nu se efectuează laparotomia, toți pacienții cu enteropatii decedează. Intervenția chirurgicală oferă posibilitatea ca o parte din acești bolnavi să supraviețuească. Din datele statistice americane, din 6 bolnavi operați, 3 au supraviețuit. Numai pentru acești bolnavi merită de efectuat intervenția chirurgicală.

În concluzie, menționăm, cât de importantă este problema supusă discuției. Existența unei simptomatologii clinice diverse a enteropatiilor denotă dificultatea diagnosticării, evaluarea corectă a tratamentului.

Aceste complicații apar destul de des în tratamentul bolnavilor cu leucemii și până în prezent nu există recomandări precise cu privire la tratamentul acestor bolnavi.

### Summary

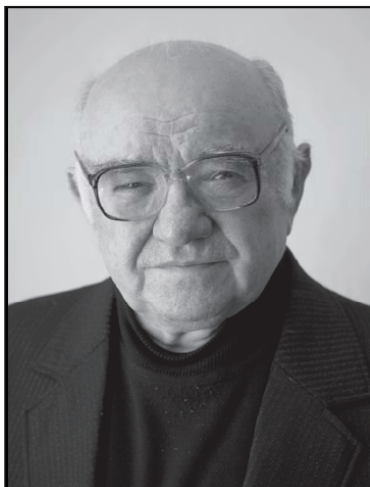
Supportive measures have become an integral part of all branches of hematology and oncology.

Supportive therapy is a corner post of hemoblastosis management. This is particularly the case at time when high-dose entailing protracted cytopenia and immunosuppression have become the rule.

The design and organization of this small information also reflect this clear clinical orientation as especially important data are clearly summarized and respect provide and fundamental concepts of critical care in immunosuppressed patients and particularly leukemia patients to allow appropriate therapeutic strategies patients with enteropathies.

## IN MEMORIAM

---



**Constantin Țibîrnă**  
**(1.01.1929 – 7.10.2010)**

Comunitatea științifică medicală din țară a suferit o pierdere irecuperabilă: la 7 octombrie, la vârsta de 81 de ani, s-a stins din viață cunoscutul medic chirurg din țară, profesorul universitar Constantin Țibîrnă, director al clinicii nr. 2, profesor consultant al Catedrei Chirurgie nr. 2 ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Membru de Onoare al Academiei de Științe a Moldovei.

Acum un an, cu prilejul aniversării a 80-ea de la nașterea savantului, în cadrul adunării festive de la Academia de Științe, a fost menționat faptul că profesorul Constantin Țibîrnă, fiu de țărani simpli basarabeni, a putut prin muncă asiduă în perioada cea mai grea de după război să treacă de la coarnele plugului la carte și să-și creeze propriul destin. Nu ne-am imaginat atunci că peste un an îl vom pierde.

Constantin Țibîrnă s-a născut la 1 ianuarie 1929 în orașul Sîngerei. După absolvirea Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (1950), a urmat secundariatul clinic (1950–1953), după care a activat la aceeași instituție în calitate de asistent (1953–1960), conferențiar (1960–1962), șef al Catedrei de Chirurgie Generală (1962–1992). În această perioadă a susținut teza de doctor habilitat în medicină cu tema „Profilaxia și tratamentul afecțiunilor purulente pulmonare”.

A desfășurat o amplă activitate de cercetare în domeniul diagnosticului și tratamentului infecțiilor chirurgicale, precum și al chirurgiei reconstructive, concretizată în peste 350 de lucrări științifice, inclusiv 10 monografii colective. Autor a 4 brevete de invenție și 60 de inovații privind ameliorarea asistenței chirurgicale la bolnavii cu infecție chirurgicală și patologie a ficatului. A pregătit 28 de doctori și 5 doctori habilitați în medicină. A participat la numeroase reuniuni și congrese din țară și străinătate.

Profesorul Constantin Țibîrnă a fost membru al Asociației Chirurgilor „N. Pirogov” din Rusia, președinte al Societății Chirurgilor din Moldova, deputat al Sovietului Suprem al RSSM (1977–1981). Pentru merite deosebite obținute în activitatea științifică și profesională a fost distins cu titlul de „Om emerit”, laureat al Premiului de Stat, decorat cu ordinele „Insigna de Onoare”, „Gloria Muncii”, medaliile „D. Cantemir” și „Nicolae Testemițanu”.

Și astăzi în capitala Moldovei, alături de vedetele din lumea artelor, sportului și businessului, de pe unele panouri ne scrutează, blând și interiorizat, chipul medicului în halat alb Constantin Țibîrnă, care acum mai bine de 6 decenii a venit la Chișinău să-și realizeze visele.

Amintirea luminoasă a medicului Constantin Țibîrnă va rămâne în memoria tuturor celor care l-au cunoscut ca pe un veritabil om de omenie, onest, corect în relațiile cu oamenii, receptiv la durerile lor, savant talentat, consacrat pe deplin științei și societății.

*Dumnezeu să-l ierte și să-l odihnească în pace!*

**Gh. Duca, V. Hotineanu, I. Ababii, T. Furdui, Gh. Țibîrnă, I. Țibîrnă, V. Anestiadi, Gh. Ghidirim, E. Gudumac, B. Melnic, Gh. Paladi, D. Gherman, Al. Ciubotaru, M. Lupașcu, I. Corcimar, N. Opopol, I. Zota, A. Galben, I. Tighineanu, M. Șlapac, I. Guceac, B. Găină, M. Vieru, L. Culiuc, A. Bujoreanu, V. Cernat, Iraida Iacovleva, Gurie Coșciug, Anatol Ciornii.**

## 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 mărimea 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 ștampilă 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

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei. Secția de Științe ale Naturii și Vieții.**

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

**Teodor Furdui**, academician,  
coordonator al Secției de Științe ale Naturii și Vieții  
a A.Ș.M.

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

**Ion Ababii**, academician, rector

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

**Ludmila Ețco**, profesor universitar, director

**4. IMSP Institutul de Cardiologie.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

**Mihai Popovici**, academician, director

**5. IMSP Institutul Oncologic.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

**Victor Cernat**, profesor cercetător, director

**6. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”.** Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

**Constantin Iavorschii**, profesor universitar, director

**7. Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.** Adresa juridică: MD 2028, mun. Chișinău, str. Corolenco, 2.

**Ozea Rusu**, director

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

**Oleg Beneș**, director

**9. Centrul Național de Management în Sănătate.** Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

**Mihai Ciocanu**, doctor habilitat în medicină, director

**10. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.** Adresa juridică: MD 2060, Chișinău, str. Burebista, 82.

**Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

**11. Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă.** Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

**Gheorghe Ciobanu**, 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 12.10.2010  
Coli de tipar 37,5  
Format 60x84/8  
Tiraj 250  
Comanda 52

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei  
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8