

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

4/2013

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

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

CHIȘINĂU 2013

REDACTOR-ŞEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician AȘ, Moldova

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT

Ion Ababii, prof., academician AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Stanislav Groppa, prof., academician AȘ, Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Vasile Anestiadi, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ, Moldova

Teodor Furdul, prof., academician AȘ, Moldova
Gheorghe Paladi, prof., academician AȘ, Moldova
Diomid Gherman, prof., academician AȘ, Moldova
Eva Gudumac, prof., academician AȘ, Moldova
Mihai Popovici, prof., academician AȘ, Moldova
Nicolae Opopol, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Eremia Zota, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Ion Corcimaru, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Constantin Ețco, doctor habilitat prof., Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Viorel Prisacari, prof., membru coresp. AȘ, Moldova

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ, Moldova
Andrei Usatii, doctor în medicină, conferențiar, Moldova

Mihail Davidov, prof., academician AȘMR, Moscova

Aliiev Mamed, prof., academician AȘMR, Moscova
Vladimir Poleacov, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Alexandru Paces, prof., membr. coresp. AȘMR, Moscova

Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR, Tomsk

Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev

Nicolai Briko, prof., academician AȘMR, Moscova
Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof., Odesa, Ucraina

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

Irinel Popescu, profesor, doctor, București, România
Nicolae Costin, profesor, doctor, Cluj-Napoca, România

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

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

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, România
Norina Consuela Fornă, profesor, doctor, Iași, România

Valentina Stratan, doctor în biologie, conferențiar cercetător, Moldova

Victor Cernat, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Bahnarel, doctor habilitat, prof., Moldova

Ion Lupan, doctor habilitat, prof., Moldova

Victor Botnaru, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Iavorschi, doctor habilitat, prof., Moldova

Anatol Cernii, doctor habilitat, prof., Moldova

Aurel Grosu, doctor habilitat, prof., Moldova

Constantin Spînu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Ion Țibîrnă, doctor habilitat, profesor, Moldova

Ion Moldovanu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Nicolae Gladun, doctor habilitat, profesor, Moldova

Victor Vovc, doctor habilitat, profesor, Moldova

Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar, Moldova

Gheorghe Ciobanu, doctor habilitat, profesor, Moldova

Leonid Chișlaru, doctor în medicină, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, cercetător științific stagiar, Moldova

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Станислав Гроппа, проф., академик АН, Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Анестиади Василе, академик АН, проф., Молдова

Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова

Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова

Герман Диомид, академик АН, проф., Молдова

Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова

Попович Михай, академик АН, проф., Молдова

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

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

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

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

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

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

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

Усатый Андрей, к.м.н., Молдова

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

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

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

Пачес Александр, чл.-корр. РАМН, проф., Москва, Россия

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

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

Брико Николай, академик РАМН, профессор, Москва, Россия

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

Роберт Пьет ванн Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Попеску Ирinel, проф., Бухарест, Румыния

Костин Николае, проф., Клуж-Напока, Румыния

Бэчуц Григоре, проф., Клуж-Напока, Румыния

Еремия Александру, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иван Аурел, профессор, др., Иашь, Румыния

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

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

Чернат Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Бахнарел Ион, д.м.н., проф., Молдова

Лупан Ион, д.м.н., проф., Молдова

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

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

Чёрный Анатолий, д.м.н., проф., Молдова

Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова

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

Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова

Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова

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

Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова

Чокану Михай, д.м.н., Молдова

Чобану Георгий, д.м.н., проф., Молдова

Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова

Тарнарукская Родика, науч. сотрудник, Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țibîrnă, MASci academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Moldova

EXECUTIVE EDITOR

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Moldova

EDITORIAL BOARD

Vasile Anestiadi, prof., ASci academician, Moldova

Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician, Moldova

Teodor Furdul, prof., ASci academician, Moldova

Gheorghe Paladi prof., ASci academician, Moldova

Diomid Gherman, prof., ASci academician, Moldova

Eva Gudumac, prof., ASci academician, Moldova

Mihai Popovici, prof., ASci academician, Moldova

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

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

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

Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci, Moldova

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

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

Andrei Usatâi, MD, CMSci, Moldova

Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician, Moscow

Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician, Moscow

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

Aleksandr Paces, prof., RAMSci Corr. Membr., Moscow

Choynzonov Evgheniy, prof., RAMSci academician, Tomsk

Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain

Nikolai Briko, academician PAMSci, prof., Moscow, Russia

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

Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda

Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania

Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania

Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania

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

Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova

Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova

Anatol Cernâi, prof., MD, DMSci, Moldova

Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova

Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Țăbâră, prof., MD, DMSci, Moldova

Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova

Victor Vovc, prof., MD, DMSci, Moldova

Mihai Ciocanu, MD, DMSci, Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof., MD, DMSci, Moldova

Leonid Chișlaru, MD, CMSci, Moldova

Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Moldova

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);
MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: sectiamed@asm.md

SUMAR

СОДЕРЖАНИЕ

SUMMARY

SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI
MANAGEMENT
SANITARОБЩЕСТВЕННОЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
И САНИТАРНЫЙ
МЕНЕДЖМЕНТPUBLIC HEALTH AND
SANITARY MANAGEMENT

- Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Valeriu Bîlba, Janna Punga.* Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova. *Чернат Виктор, Цыбырнэ Георгий, Былба Валерий, Пунга Жанна.* Организация онкологической службы в Республике Молдова. *Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Valeriu Bîlba, Janna Punga.* Management of oncological services in the Republic of Moldova. 12

STUDII ȘI SINTEZE

ИССЛЕДОВАНИЯ
И СИНТЕЗ

STUDIES AND SYNTHESIS

- Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Valentina Stratan, Andrei Doruc, Aliona Nicorici, Elena Starodubțeva.* Importanța răspunsului imun al organismului la criodistrucție. *Чернат Виктор, Цыбырнэ Георгий, Стратан Валентина, Дорук Андрей, Никорич Алёна, Стародубцева Елена.* Важность иммунного ответа организма при криодиструкции. *Victor Cernat, Gheorghe Țîbîrnă, Valentina Stratan, Andrei Doruc, Aliona Nicorici, Starodubțeva Elena.* The importance of the immune response of the body to cryodestruction. 19
- Valentina Stratan, Aliona Nicorici, Ion Corcimaru.* Diferențierea fenotipică a liniei celulare a Limfoamelor Non-Hodkin. *Стратан Валентина, Никорич Алёна, Корчмару Ион.* Фенотипическая дифференциация клеточной линии злокачественной лимфомы. *Valentina Stratan, Aliona Nicorici, Ion Corcimaru.* Phenotypic differentiation of malignant lymphoma cell line. 25
- Gheorghe Țîbîrnă, Victor Cernat, Valeriu Palade, Iraida Iacovlev.* Factorii pronosticului vital și de progresare a maladiei la pacienții cu melanom malign. *Цыбырнэ Георгий, Чернат Виктор, Палади Валерий, Яковлева Ираида.* Факторы прогноза и прогрессирования заболевания у пациентов со злокачественной меланомой кожи. *Gheorghe Țîbîrnă, Victor Cernat, Valeriu Palade, Iraida Iacovlev.* Progresion and survival predicting factors in patients with malignant melanoma. 28
- Vladimir Shutkin, Evghenii Imyanitov, Valentina Stratan, Valeriu Bîlba, Sergiu Brenister.* Polimorfismul genei CYP2E1 și predispunerea la cancer pulmonar. *Шуткин Владимир, Имянитов Евгений, Стратан Валентина, Былба Валерий, Бреништер Сергей.* Полиморфизм гена CYP2E1 и предрасположенность к раку легкого. *Vladimir Shutkin, Evghenii Imyanitov, Valentina Stratan, Valeriu Bîlba, Sergiu Brenister.* The polymorphism of CYP2E1 gene and lung cancer predisposition. 38
- Vadim Roșculeț, Iraida Iacovleva, Valentina Stratan.* Particularități hormonale și imunologice în carcinomul lobular a glandei mamare. *Рошculeț Вадим, Яковлева Ираида, Стратан Валентина.* Гормональные и иммунологические особенности лобулярного рака молочной железы. *Vadim Roșculeț, Iraida Iacovleva, Valentina Stratan.* Hormonal and immunological peculiarities of the breast lobular carcinoma. 44

CHIRURGIE	ХИРУРГИЯ	SURGERY	
<i>Gheorghe Țîbîrnă, Adrian Clipca, Valentina Darii, Andrei Doruc, Constantin Clim, Alexandru Marandiuc, Ivana Clipca, Corneliu Cojocaru, Andrei Țîbîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Sergiu Marina, Iulian Țurcanu, Liliana Ursu, Diana Cibotari, Grigore Arîcu.</i> Tratatamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale.	<i>Цыбырнэ Георгий, Клипка Адриан, Дарий Валентина, Дорук Андрей, Клим Константин, Марандюк Александр, Клипка Ивана, Кожокару Корнелий, Цыбырнэ Андрей, Мындруца-Стратан Родика, Марина Сергей, Цуркан Юлиан, Урсу Лилиана, Чиботарь Диана, Арыку Григорий.</i> Комплексное лечение рака слизистой полости рта.	<i>Gheorghe Țîbîrnă, Adrian Clipca, Valentina Darii, Andrei Doruc, Constantin Clim, Alexandru Marandiuc, Ivana Clipca, Corneliu Cojocaru, Andrei Țîbîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Sergiu Marina, Iulian Țurcanu, Liliana Ursu, Diana Cibotari, Grigore Arîcu.</i> Complex treatment of cancer of oral cavity mucosa.	49
<i>Gheorghe Țîbîrnă, Viorel Ureche.</i> Reabilitarea protetică pe implante endoosoase a pacienților cu tumori din regiunea capului și gâtului.	<i>Цыбырнэ Георгий, Уреке Виорел.</i> Реабилитация больных с опухолями головы и шеи протезом фиксированный на имплантат.	<i>Gheorghe Țîbîrnă, Viorel Ureche.</i> Rehabilitation patients with tumors of head and neck region with implant retained prostheses.	54
<i>Valentina Darii.</i> Aspecte contemporane de tratament chirurgical în cancerul laringian.	<i>Дарий Валентина.</i> Современные аспекты хирургического лечения рака гортани.	<i>Valentina Darii.</i> Contemporary aspects of surgical treatment of laryngeal cancer.	57
<i>Gheorghe Ghidirim, Nicolae Ghidirim, Igor Mișin, Gheorghe Rojnoveanu, Mircea Cernat.</i> Managementul chirurgical al tumorilor intestinului subțire.	<i>Гидирим Георгий, Гидирим Николае, Мишин Игорь, Рожновяну Георгий, Чернат Мирча.</i> Хирургическое лечение опухолей тонкого кишечника.	<i>Gheorghe Ghidirim, Nicolae Ghidirim, Igor Mișin, Gheorghe Rojnoveanu, Mircea Cernat.</i> Surgical management of small bowel tumors.	63
<i>Constantin Clim, Ina Popa.</i> Tratatamentul chirurgical al chisturilor bronhiale cervicale.	<i>Клим Константин, Попа Инна.</i> Хирургическое лечение кистозных новообразований шеи.	<i>Constantin Clim, Ina Popa.</i> Surgical treatment of cervical cystic tumors.	70
<i>Simona Chiaburu.</i> Aprecierea tacticii de tratament intraoperator al carcinomului neinvaziv mamar în dependență de datele clinice, imagistice și morfologice.	<i>Кябуру Симона.</i> Определение интраоперационной тактики лечения при неинвазивном раке молочной железы в зависимости от клинических, рентгенологических и морфологических данных.	<i>Simona Chiaburu.</i> Assessment of intraoperative treatment strategy noninvasive breast carcinoma depending on clinical, imaging and morphological data.	73
<i>Anatol Cucieru, Petru Pihut, Valerian Cucieru, Alexandru Cotruță, Cristina Cucieru, Natalia Botnariuc.</i> Rezultatele la distanță după operațiile organomenajante în tratamentul cancerului glandei mamare în stadiile I-II.	<i>Кучиеру Анатолий, Пухут Петр, Кучиеру Валериан, Котруцэ Александр, Кучиеру Кристина, Ботнарюк Наталья.</i> Отдаленные результаты органосохраняющих операций в лечении рака молочной железы в I-II стадии.	<i>Anatol Cucieru, Petru Pihut, Valerian Cucieru, Alexandru Cotruță, Cristina Cucieru, Natalia Botnariuc.</i> Long-term results after breast-conserving surgery in treatment of breast cancer in I-II stages.	76

- Anna Donscaia, Nicolae Ghidirim, Lorena Mednicov, Iraida Iacovlev, Lilian Antoci, Victor Catrinici, Mircea Cernat, Nicolae Buruiană, Vitalie Godoroja.* Tipul intestinal și tipul difuz de cancer gastric: particularitățile clinice și histopatologice. *Донская Анна, Гидирим Николай, Медникова Лорена, Анточ Лириан, Картринич Виктор, Чернат Мирча, Бурьянэ Николай, Годорожа Виталий.* Интестинальный и диффузный типы рака желудка: клинико-морфологические особенности. *Anna Donscaia, Nicolae Ghidirim, Lorena Mednicov, Iraida Iacovlev, Lilian Antoci, Victor Catrinici, Mircea Cernat, Nicolae Buruiană, Vitalie Godoroja.* The intestinal and diffuse stomach cancer types: the clinical and morphology particularities. 80

CHIRURGIA MINIINVAZIVĂ

МИНИИНВАЗИВНАЯ ХИРУРГИЯ

MINIINVASIVE SURGERY

- Anatol Cazac, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Alic Cotonet, Valeriu Pripa, Elena Moraru, Dumitru Talpă.* Strategii chirurgicale miniinvazive în pancreatita cronică recidivantă și cancerul pancreatic nerezekabil. *Казак Анатолий, Хотиняну Владимир, Хотиняну Адриан, Котонец Алик, Припа Валерий, Морару Елена, Талпэ Дмитрий.* Миниинвазивные хирургические вмешательства при хроническом рецидивирующем панкреатите и неоперабельными опухолями поджелудочной железы. *Anatol Cazac, Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Alic Cotonet, Valeriu Pripa, Elena Moraru, Dumitru Talpă.* Chronic recurrent pancreatitis and non – resectable pancreatic cancer – surgical strategy. 85

- Ion Mereuță, Nicolae Dolganu, Ion Dăscăliuc, Victor Ciupercă, Valentin Capitan, Sergiu Mura, Dumitru Butucel.* Tehnologiile miniinvazive în tratamentul chirurgical al chisturilor osoase. *Мереуцэ Ион, Долганюк Николай, Дэскэлюк Ион, Чуперкэ Виктор, Капитан Валентин, Мура Сергей, Бутучел Дмитрий.* Минимально инвазивное хирургическое лечение костных кист. *Ion Mereuță, Nicolae Dolganu, Ion Dăscăliuc, Victor Ciupercă, Valentin Capitan, Sergiu Mura, Dumitru Butucel.* Minimally invasive surgical treatment cysts bone. 89

- Andrei Țibîrnă.* Chirurgia miniinvazivă în tratamentul patologiilor nodulare și cancerului tiroidian incipient. *Цыбырнэ Андрей.* Малоинвазивная хирургия в лечении узловых новообразованиях и начального рака щитовидной железы. *Andrei Țibîrnă.* Miniinvasive surgery in treatment of nodular pathology and incipient thyroid gland cancer. 92

- Alexandru Postolache, Valentina Darii, Andrei Țibîrnă.* Operații economice miniinvazive în tratamentul cancerului laringian. *Постолаке Александр, Дарий Валентина, Цыбырнэ Андрей.* Экономные органосохраняющие операции при лечении рака гортани. *Alexandru Postolache, Valentina Darii, Andrei Țibîrnă.* Minimally invasive operations in laryngeal cancer treatment. 99

- Ion Dăscăliuc, Ion Mereuță, Valentin Capitan, Sergiu Mura, Dumitru Butucel, Anatol Popovici, Richarda Romancenco.* Tehnologiile chirurgicale miniinvazive în tratamentul tumorilor femurului. *Дэскэлюк Ион, Мереуцэ Ион, Капитан Валентин, Мура Сергей, Бутучел Дмитрий, Попович Анатолий, Романченко Ричарда.* Малоинвазивные хирургические технологии в лечении опухолей бедренной кости. *Ion Dăscăliuc, Ion Mereuță, Valentin Capitan, Sergiu Mura, Dumitru Butucel, Anatol Popovici, Richarda Romancenco.* Miniinvasive surgical technologies in the treatment of femoral tumors. 105

- Diana Prepeleşa.** Metode mini-invasive de diagnostic precoce ale cancerului glandei mamare în condiţii de ambulatoriu. **Препелица Диана.** Минимально инвазивные методы ранней диагностики рака молочной железы в амбулаторных условиях. **Diana Prepeleşa.** Minimally invasive methods for early diagnosis of breast cancer on an outpatient basis. 111
- Serghei Doruc, Serghei Salamatov, Corneliu Prepeleşa, Valeriu Bîlba, Vladimir Şutchin, Sergiu Brenişter, Tamara Prisacari, Inga Chemencedji, Oxana Privalova, Ina Beişor, Marina Harea, Dorina Jovmir.** Implementarea biopsiei percutanate tumorilor pulmonare ca metodă de diagnostic miniinvasivă şi performantă. **Дорук Сергей, Саломатов Сергей, Препелица Корнелий, Былба Валерий, Шуткин Владимир, Бреништер Сергей, Присакарь Тамара, Кемченеджи Инга, Привалова Оксана, Бецишор Инна, Харя Марина, Жовмир Дорина.** Внедрение трансторакальной биопсии опухолей легкого как высокоэффективного миниинвазивного метода диагностики. **Serghei Doruc, Serghei Salamatov, Corneliu Prepeleşa, Valeriu Bîlba, Vladimir Şutchin, Sergiu Brenişter, Tamara Prisacari, Inga Chemencedji, Oxana Privalova, Ina Beişor, Marina Harea, Dorina Jovmir.** Implementation of percutaneous biopsy of lung tumors as a highly effective minimally invasive method of diagnosis. 116
- Sergiu Samohvalov, Alexandru Danci, Tatiana Secania.** Managementul chirurgical miniinvasiv în tratamentul obstrucţiilor tumorale ale căilor biliare proximale. **Самахвалов Сергей, Данч Александр, Секания Татьяна.** Хирургические миниинвазивные методы лечения проксимальных опухолевых обструкций желчных путей. **Sergiu Samohvalov, Alexandru Danci, Tatiana Secania.** Management of minimally invasive surgery in the treatment of proximal bile duct tumor obstruction. 118

DIAGNOSTIC ŞI MANAGEMENT

ДИАГНОЗ И МЕНЕДЖМЕНТ

DIAGNOSTIC AND MANAGEMENT

- Vasile Jovmir, Anatol Cernîi, Diana Osadcii, Diana Teaciuc.** Diagnosticul imunocitochimic a statutului HER2/neu prin biopsia aspirativă cu ac fin la pacientele cu cancer mamar (în baza proiectului de transfer tehnologic 133T). **Жовмир Василий, Черный Анатолий, Осадчий Диана, Ткачук Диана.** Иммуоцитохимическая диагностика состояния Her2/neu при помощи аспирационной биопсии тонкой иглой у больных раком молочной железы. **Vasile Jovmir, Anatol Cernîi, Diana Osadcii, Diana Teaciuc.** Immunocytochemical diagnosis of Her2/neu status with fine needle biopsy in patients with breast cancer. 123
- Valeriu Bîlba.** Particularităţi de diagnostic şi erori clinice în oncopulmonologie. **Былба Валерий.** Особенности диагностики и клинические ошибки в онкопульмонологии. **Valeriu Bîlba.** Clinical particularities for the diagnostic and errors in oncopulmonology. 127
- Pavel Gavriiliuc, Mihail Gavriiliuc.** Sindroamele paraneoplazice neurologice. **Гаврилюк Павел, Гаврилюк Михаил.** Паранеопластические неврологические синдромы. **Pavel Gavriiliuc, Mihail Gavriiliuc.** Paraneoplastic neurological syndromes. 134
- Boris Duda, Lidia Ţaulean.** Diagnosticul şi tratamentul obstrucţiilor infrarenale cauzate de patologia oncologică. **Дуда Борис, Цаулян Лидия.** Диагностика и лечение инфраренальных обструкций, причиненные онкологической патологией. **Boris Duda, Lidia Ţaulean.** The diagnosis and treatment of infrarenal obstruction caused by oncological disease. 141

- Natalia Rotaru, Olga Golovata, Igor Gavrilasenco, Valerian Cucieru, Sofia Topală.** Determinarea gradului de avansare a procesului malign la pacienții cu cancer mamar. **Ротару Наталия, Головатая Ольга, Гаврилашенко Игорь, Кучиеру Валериан, Топалэ София.** Определение степени прогрессирования злокачественного процесса у пациентов с раком молочной железы. **Natalia Rotaru, Olga Golovata, Igor Gavrilasenco, Valerian Cucieru, Sofia Topală.** Determination the progression degree of malignant process at patients with breast cancer. 145
- Nicolae Ghidirim, Boris Duda, Cornel Iurcu.** Nefrostomia percutanată ecoghidată pentru derivarea urinei în tumorile local avansate ale bazinului. **Гидирим Николай, Дуда Борис, Юрку Корнелий.** Чрескожная нефростомия – метод дренирования мочи при местнораспространённых опухолях таза. **Nicolae Ghidirim, Boris Duda, Cornel Iurcu.** Percutaneous nephrostomy eco-guided for urine derivation in the locally advanced tumors of the basin. 148
- Corneliu Iurcu, Boris Duda.** Biopsia multifocală a prostatei în diagnosticul cancerului de prostată. **Юрку Корнелий, Дуда Борис.** Мультифокальная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы. **Corneliu Iurcu, Boris Duda.** Multifocal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. 154
- Diana Teaciu, Larisa Sofroni.** Analiza comparativă ale expresiei genei BRCA1 la pacientele cu cancer mamar și diabet zaharat asociat. **Ткачук Диана, Софрони Лариса.** Сравнительный анализ экспрессии мутации гена BRCA1 15382ins при раке молочной железы в ассоциации с сахарным диабетом. **Diana Teaciu, Larisa Sofroni.** Comparative analysis of gene expression BRCA1 mutation 15382ins in breast cancer associated with diabetes mellitus tip 2. 156
- Anatolie Cernîi, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov, Inga Chemencedji, Irina Stancul.** Particularitățile angiogenezei în carcinoamele tiroidiene. **Черный Анатолий, Яковлева Ираида, Богданская Нина, Дойкова Наталья, Кеменчеджи Инга, Станкул Ирина.** Особенности ангиогенеза в раках щитовидной железы. **Anatolie Cernîi, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov, Inga Chemencedji, Irina Stancul.** Features of angiogenesis in cancers of the thyroid gland. 160
- Rodica Mîndruța-Stratan, Andrei Tîbîrna, Nicolae Belev, Elena Zamsa.** Crearea bazei de date și a arborelui genealogic familial a pacienților cu carcinom tiroidian. **Мындруца-Стратан Родика, Цыбырнэ Андрей, Белев Николай, Замса Елена.** Создание регистра базы данных родословных пациентов с раком щитовидной железы. **Rodica Mîndruța-Stratan, Andrei Tîbîrna, Nicolae Belev, Elena Zamsa.** Creating the data base and family genealogical tree of patients with thyroid carcinoma. 163
- Porfirii Rusu, Veaceslav Laur, Ciprian Levca, Octavian Pațrașcu.** Manifestările clinice ale dereglărilor hemostatice la bolnavii de cancer colonic complicat în perioada perioperatorie. **Руссу Порфирий, Лаур Вячеслав, Левка Чиприян, Патрашкэ Октавиан.** Клинические проявления гемостатических нарушений у больных осложнённой формой рака ободочной кишки. **Porfirii Rusu, Veaceslav Laur, Ciprian Levca, Octavian Pațrașcu.** Clinical manifestations of hemostatic disorders in patients with complicated form of colonic cancer. 174
- Ludmila Chistruga.** Rolul D-dimerilor în aprecierea gradului de expresie a coagulopatiei la pacientele cu cancer mamar. **Киструга Людмила.** Установление степени выраженности коагулопатии у больных раком молочной железы через определение D-димеров. **Ludmila Chistruga.** The role of D-dimer in The assessing of the degree of expression of coagulopathy in patients with breast cancer by determination of D-dimers. 181

- Alexandru Cotruță, Jana Punga, Elena Cudina, Petru Pihut, Anatol Cucieru, Elena Gorincioi.* Particularitățile markerilor tumorali CEA și CA-15.3 la bolnavele de CGM asociat cu patologii concomitente în menopauză. *Котруцэ Александр, Пунга Жанна, Кудина Елена, Пихут Петр, Кучиеру Анатолий, Горинчой Елена.* Особенности опухолевых маркеров РЭА и СА 15.3 у больных раком молочной железы в менопаузе с сопутствующей патологией. *Alexandru Cotruță, Jana Punga, Elena Cudina, Petru Pihut, Anatol Cucieru, Elena Gorincioi.* Features of tumor markers CEA and CA-15.3 in patients of pathology associated with concurrent breast cancer in menopause. 183
- Alexandru Cotruță, Valentina Stratan, Grigore Bulbuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Anatol Cucieru, Natalia Botnariuc, Valentin Capitan.* Particularitățile statutului imun la bolnavele cu cancer al glandei mamare în menopauză. *Котруцэ Александр, Стратан Валентина, Булбук Григоре, Кудина Елена, Пихут Петр, Кучиеру Анатолий, Ботнарюк Наталия, Капитан Валентин.* Особенности иммунного статуса у больных раком молочной железы в менопаузе. *Alexandru Cotruță, Valentina Stratan, Grigore Bulbuc, Elena Cudina, Petru Pihut, Anatol Cucieru, Natalia Botnariuc, Valentin Căpitan.* Features of the immune status of patients with breast cancer at menopause. 185
- Alexei Darii, Marina Lupu, Grigore Friptuleac.* Poluarea aerului – factor de risc pentru cancerul pulmonar. *Дарий Алексей, Луну Марина, Фриптуляк Григоре.* Загрязнения воздуха – фактор риска для рака легких. *Alexei Darii, Marina Lupu, Grigore Friptuleac.* Air pollution – risk factor for lung cancer. 188
- Andrei Doruc.* Metoda combinată cu aplicarea factorilor fizici în tratamentul cancerului local-avansat a buzei inferioare și a pielii regiunii capului și gâtului st.III-IV, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀). *Дорук Андрей.* Комбинированный метод лечения с применением физического фактора в лечение местного распространенного рака нижней губы, кожи головы и шеи III-IV ст. (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀). *Andrei Doruc.* The combined method with application of physical factors in treatment of local advanced cancer of low lip of the skin of head and neck st. III-IV, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀). 191
- Serghei Doruc, Valeriu Bîlba, Vadim Pogoneț, Anatolie Buzu, Marta Clecicov, Tamara Priscari, Inga Chemencedji.* Blocada paravertebrală în tratamentul sindromului algic cronic la pacienții cu afectarea tumorală a organelor cutiei toracice și etajul superior al abdomenului. *Дорук Сергей, Билба Валерий, Погонец Вадим, Бузу Анатолий, Клечков Марта, Присакарь Тамара, Кеменчеджы Инга.* Паравертебральная блокада в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с опухолевым поражением органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости. *Serghei Doruc, Valeriu Bîlba, Vadim Pogoneț, Anatolie Buzu, Marta Clecicov, Tamara Priscari, Inga Chemencedji.* Paravertebral blockade in the treatment of chronic pain in patients with neoplastic lesions of the chest and upper abdomen. 194
- Victor Cernat, Ion Mereuță, Diana Eftodii.* Managementul dermatooncologic al sarcoamei cutanate. *Чернат Виктор, Мереуцэ Ион, Ефтодий Диана.* Дерматоонкологический менеджмент при саркоме кожи. *Victor Cernat, Ion Mereuță, Diana Eftodii.* Dermatological management of cutaneous sarcomas. 196

Lilian Guțu, Dumitru Sofroni, Iraida Iacovlev, Nina Sameț, Neonila Casian, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Virgil Ureche, Corina Cardaniuc, Ancuța Eugen. Particularități imuno-umorale ale pacientelor cu cancer cervical local avansat, stadiile II-III. *Гуцу Лилиан, Софрони Дмитрий, Яковлева Ираида, Семец Нина, Касиян Неонила, Чобану Вероника, Балан Роман, Трипак Ирина, Уреке Верджил, Карданиук Корина, Анкуца Евгени.* Иммуно-гуморальные особенности пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, II-III стадии. *Lilian Guțu, Dumitru Sofroni, Iraida Iacovlev, Nina Sameț, Neonila Casian, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Virgil Ureche, Corina Cardaniuc, Ancuța Eugen.* Immunological peculiarities of patients affected with local advanced cervical cancer, stadies II-III. 199

Nadejda Corobcean. Evaluarea debutului și duratei hiperfermentemiei în pancreatita postoperatorie în cancerul gastric. *Коробчан Надежда.* Оценка начала и продолжительности гиперферментемии послеоперационного панкреатита при раке желудка. *Nadejda Corobcean.* Onset evaluation and duration of the hyperenzymemia în postoperative pancreatitis in gastric cancer. 201

HEMATOLOGIE

ГЕМАТОЛОГИЯ

HEMATOLOGY

Larisa Musteață Ion Corcimaru, Maria Robu, Iraida Iacovleva, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiiană, Irina Mocanu, Lilea Bejan. Rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului Limfoamelor N Hodgkiniene: experiența de 30 de ani a Centrului Hematologic al Moldovei. *Мустяцэ Лариса, Корчимару Ион, Робу Мария, Яковлева Ираида, Мустяцэ Василий, Олейникова Елена, Буруянэ Санда, Мокану Ирина, Бежан Лилия.* Непосредственные и отдалённые результаты лечения неходжкинских лимфом: 30-летний опыт Гематологического центра Молдовы. *Larisa Musteață, Ion Corcimaru, Maria Robu, Iraida Iacovleva, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiiană, Irina Mocanu, Lilea Bejan.* The direct and long-term results of treatment of non Hodgkin's lymphomas: 30 years' experience of Hematological Center of Moldova. 207

Vasile Musteață, Managementul contemporan al pacienților cu leucemia mieloidă cronică: revista literaturii și experiența IMSP Institutul Oncologic din Moldova. *Мустяцэ Василий.* Современный менеджмент пациентов с хроническим миелолейкозом: обзор литературы и опыт ПМСУ Онкологический Институт Молдовы. *Vasile Musteață.* Contemporary management of patients with chronic myeloid leukemia: review of the literature and experience of the PMSI Institute of Oncology from Moldova. 211

Maria Robu, Ion Corcimaru, Larisa Musteață, Valentina Gladîș, Elena Oleinicova, Sanda Buruiiană, Maria Popescu, Maria Chiu, Aliona Danila, Victor Munteanu. Aspecte clinice ale Limfoamelor Non-Hodgkin cu afectarea primară a tractului gastrointestinal la adulți. *Робу Мария, Корчимару Ион, Мустяцэ Лариса, Гладыш Валентина, Олейникова Елена, Буруянэ Санда, Попеску Мария, Киу Мария, Данила Алёна, Мунтяну Виктор.* Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением желудочно-кишечного тракта у взрослых. *Maria Robu, Ion Corcimaru, Larisa Musteață, Valentina Gladîș, Elena Oleinicova, Sanda Buruiiană, Maria Popescu, Maria Chiu, Aliona Danila, Victor Munteanu.* Clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas with primary gastrointestinal involvement in adults. 216

REVISTA LITERATURII	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	LITERATURE REVIEW	
<i>Diana Brega.</i> Concepte moderne al cancerului prostatei. (Reviul literaturii).	<i>Брега Диана.</i> Современные представления о раке предстательной железы. (Обзор литературы).	<i>Diana Brega.</i> Modern concepts of prostate cancer. (A review).	221
<i>Vasile Cabac.</i> Papilomatoza recidivantă a laringelui la copil, aspecte epidemiologice. (Revista literaturii).	<i>Кабак Василий.</i> Эпидемиологические аспекты рецидивирующего папилломатоза гортани у детей. (Обзор литературы).	<i>Vasile Cabac.</i> Epidemiological aspects of recurrent laryngeal papillomatosis in children. (A review).	230
<i>Madan Victor.</i> Cancerul laringian: morbiditate și aspecte de tratament. (Revista literaturii).	<i>Мадан Виктор.</i> Рак гортани: заболеваемость и аспекты лечения. (Обзор литературы).	<i>Madan Victor.</i> Laryngeal cancer: morbidity and aspects of treatment. (A review).	234
DIVERSE	РАЗНОЕ	OTHERS	
<i>Gheorghe Țîbîrnă, Adrian Clipca, Andrei Țîbîrnă, Valentina Darii.</i> Cancerul glandei tiroide – Protocolul clinic național.	<i>Цыбырнэ Георгий, Клипка Адриан, Цыбырнэ Андрей, Дарий Валентина.</i> Комплексное лечение рака слизистой полости рта.	<i>Gheorghe Țîbîrnă, Adrian Clipca, Andrei Țîbîrnă, Valentina Darii.</i> Complex treatment of cancer of oral cavity mucosa.	238
<i>Sofia Topală, Victor Cernat, Rodica Mîndruța-Stratan, Liliana Prodan, Olga Golovata, Victor Madan, Cristina Botnariuc-Madan.</i> Argumente în favoarea implementării serviciului de diagnostic, tratament și monitoring al pacienților cu diverse patologii tiroidiene în cadrul IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova va utilizând iodul radioactiv.	<i>Топалэ София, Чернат Виктор, Мындруца-Стратан Родика, Продан Лилиана, Головатая Ольга, Мадан Виктор, Ботнарюк-Мадан Кристина.</i> Аргументы в пользу осуществления диагностических услуг, лечения и наблюдения за пациентами с различными заболеваниями щитовидной железы в медико-санитарное Публичное Учреждение Институт Онкологии Республики Молдовы (РМ), с использованием радиоактивного йода.	<i>Sofia Topală, Victor Cernat, Rodica Mîndruța-Stratan, Liliana Prodan, Olga Golovata, Victor Madan, Cristina Botnariuc-Madan.</i> Arguments in the favor of implementation of diagnostic, treatment and monitoring of patients with various thyroid diseases in the Republic of Moldova, Institute of Oncology PMSI using radioactive iodine.	275
<i>Sergiu Brenișter, Sergiu Salomatov, Corneliu Prepeșița, Vladimir Șutkin, Valentin Martalog, Victor Eftodii, Sergiu Doruc, Valeriu Bîlba, Tamara Prisacari.</i> Operațiile organome-najante în chirurgia oncologică toracică. (Caz clinic).	<i>Бреништер Сергей, Саломатов Сергей, Препелица Корнелий, Шуткин Владимир, Марталог Валентин, Ефтодий Виктор, Дорук Сергей, Былба Валерий, Присакарь Тамара.</i> Органопластические операции на легком. (Клинический случай).	<i>Sergiu Brenișter, Sergiu Salomatov, Corneliu Prepeșița, Vladimir Șutkin, Valentin Martalog, Victor Eftodii, Sergiu Doruc, Valeriu Bîlba, Tamara Prisacari.</i> Bronchial plastic surgery on lung. (Clinical case).	282

- Angela Stratulat, Alexandru Gudima, Lilian Antoci.* Cancerul ovarian cu afectarea splinei. (Cazuri clinice). *Стратулат Анжела, Гудима Александр, Анточ Лириан.* Рак яичников с поражением селезенки. (Клинический случай). *Angela Stratulat, Alexandru Gudima, Lilian Antoci.* Ovarian cancer with lineal involvement. (Clinical cases). 285
- Irina Tcaci.* Dinamica indicatorilor de peroxidare a lipidelor, enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale în funcție de tratamentul modificărilor cronologice cutanate. *Ткач Ирина.* Динамика показателей перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы и лизосомальных ферментов в зависимости от лечения хронологических изменений кожи. *Irina Tcaci.* Dynamics of the indicators of lipid peroxidation, antioxidant system enzymes and lysosomal enzymes according to the treatment of chronological skin changes. 288
- Anatol Vişnevschi, Irina Tcaci, Leonid Chişlaru.* Manifestările biochimice ale modificărilor cronologice cutanate în funcție de vârstă. *Вишневски Анатол, Ткач Ирина, Кишлару Леонид.* Биохимические проявления хронологических изменений кожи в зависимости от возраста. *Anatol Vişnevschi, Irina Tcaci, Leonid Chişlaru.* Biochemical manifestations of cutaneous chronological changes by age. 293

ANIVERSĂRI

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES

- Profesorul Iraida Iacovlev* la jubileul de 90 de ani. *Ираида Яковлев* 90 лет. *Professor Iraida Iacovlev* on the 90th anniversary. 298

SĂNĂTATE PUBLICĂ ŞI MANAGEMENT SANITAR

MANAGEMENTUL SERVICIULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Victor Cernat – dr. hab. în med., prof. cercetător,
Gheorghe Țîbîrnă – dr. hab. în med., prof. univ., acad. AŞM,
Valeriu Bîlba – dr. în med., conferențiar cercetător,
Janna Punga – dr. în med., conferențiar cercetător,
IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova**

Rezumat

În Republica Moldova, precum în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Astfel, în anul 1980, morbiditatea prin tumori maligne constituia 149,0 din cazuri, noi înregistrate la 100000 populație, pe când în anul 2012 acest indice a atins cifra de 230,5 cazuri la 100000 populație. Indicele mortalității în anul 1980 constituia 95,0 din cazuri la 100000 populație, iar în anul 2012 – 161,1 cazuri la 100000 populație. Din anul 1998 funcționează Programul național de combatere a cancerului, direcțiile principale de activitate ale căruia sunt profilaxia primară și cea secundară a cancerului. Analiza dinamicii morbidității din punct de vedere structural a demonstrat următoarele: cea mai înaltă morbiditate îi revine cr colorectal (10,8‰ – 2000 și 12,2‰ – 2012); locul II îl ocupă cr gl. mamare (11,8‰ – 2000 și 10,6‰ – 2012); locul III – Cr pulmonar (11,2‰ – 2000 și 10,2‰ – 2012). Incidența tumorilor maligne a regiunii capului și gâtului în sumă în anul 2000 a fost de 19,9‰, iar în 2012 – 18,7‰, ocupând astfel locul I în structura morbidității. Analiza mortalității prin tumori maligne determină o întâietate a cancerului pulmonar (15,5‰), urmat de cancerul colorectal (12,2‰), cancerul glandei mamare (9,2‰), cancerul gastric, hemoblastozele. Analiza pe stadii a diagnosticului tumorilor maligne denotă un nivel înalt de depistare în stadiile III și IV (26,6% și, respectiv, 27,8%), comparativ cu nivelul mic de depistare în st. I-II (20,3%). Analiza prevalenței și a supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor de cancer a demonstrat că indicii sunt într-o ușoară creștere drept rezultat al îndeplinirii Programului național de combatere a cancerului în unele localizări, de exemplu, prevalența cancerului glandei mamare a crescut de la 313,8% în 1999 la 392,7% în 2004, în hemoblastoze de la 61,4% la 76,1%, în cancerul de colon de la 38% la 47,2%, în cancerul glandei tiroide de la 21% la 33,9%. Pornind de la indicii morbidității și ai mortalității în urma maladiilor oncologice în Republica Moldova, este necesar de luat unele măsuri în vederea profilaxiei primare și secundare a cancerului și de a revedea un nou Program național de combatere a acestuia, conform necesităților, pe anii 2013-2020.

Cuvinte-cheie: îmbolnăvire, morbiditate, maladii oncologice

Summary. Management of oncological services in the Republic of Moldova.

In the Republic of Moldova as in the majority European states the incidence of cancer is in a moderate increase. Thus, in 1980 the morbidity by malignant tumours was 149,0 new cases registered per 100 000 of people, while in 2012 that index reached the number of 230,5 new cases per 100 000 of people. The mortality index in 1980 was 95,0 cases per 100 000 of people, but in 2012 - 161,1 cases per 100.000 of people. At the same time, from 1998, the National Program Against Cancer is functioning, the principal activity directions of which are: primary and secondary prophylaxis of cancer. Analyzing the morbidity structure of males malignant tumours, we determine an absolutely prevalence of lung cancer (19,5%), followed by stomach cancer, skin, oral cavity mucous, hemoblastosis. In females malignant tumours the first position is occupied by breast cancer (23,8%), then skin cancer, uterine cervix, hemoblastosis, gastric cancer. In the morbidity of children first position has hemoblastosis (44,5%), followed by the tumours of soft and bone tissue, brain tumours. The analysis of mortality because of malignant tumours determines a priority of lung cancer (15,5%), followed by colorectal cancer (12,2%), breast cancer (9,2%), gastric cancer and hemoblastosis. The stage analysis of diagnosis of malignant tumours shows a high level of tracing out in stages III and IV (26,6% and 27,8% respectively) in comparison with the low level of tracing out in stages I and II (20,3%). The analysis of prevalence and survival during 5 years of the patients with cancer showed, that the index is in a little increase as the result of the National Program Against Cancer application in some regions like: the prevalence in breast cancer increased from 313,8% in 1999 to 392,7% in 2004, in hemoblastosis from 61,4% to 76,1%, cancer of colon from 38% to 47,2%, cancer of thyroid gland from 21% to 33,9%. Resulting from morbidity and mortality index and of oncological diseases in the Republic of Moldova, it is necessary to improve some measures in the direction of primary and secondary prophylaxis of cancer and to proper finance the National Program according to its necessities.

Key words: morbidity, mortality, oncological diseases, prevalence

Резюме. Организация онкологической службы в Республике Молдова.

В Республике Молдова, как и в большинстве европейских стран, частота заболеваемости злокачественными заболеваниями умеренно, но стабильно возрастает. Так, если в 1980 году заболеваемость злокачественными опухолями составляла 149,0 случаев на 100 000 населения, то в 2012 году она составляла уже 230,5 случаев. Показатель смертности в 1980 г. составил 95,0 случаев на 100 000 населения, а в 2012 г. – 161,1 случаев. С 1998 г. в республике внедрена Программа противораковой борьбы, основанными направлениями которой являются первичная и вторичная профилактика злокачественных заболеваний. Анализ динамики заболеваемости раком показал следующее: довольно высокая частота заболеваемости наблюдается при коло – ректальном раке (10,8‰ – в 2000 г. и 12,2‰ – в 2012 г.); на втором месте рак молочной железы (11,8‰ – в 2000 г. и 10,6‰ – в 2012 г.); третье место занимает рак легких (11,2‰ – в 2000 г. и 10,2‰ – в 2012 г.); первое место в структуре заболеваемости раком занимают опухоли области головы и шеи (19,9‰ в 2000 г., и в 2012 – 18,7‰). По показателям смертности первое место занимает рак легкого (15,5‰), затем следует коло – ректальный рак (12,2‰), рак молочной железе (9,2‰), рак желудка и гемобласты. Анализ показателей по диагностике выявил более высокие и уровень поздней диагностики на III и IV стадиях (26,6 ‰ и соответственно 27,8‰), по сравнению с низким уровнем ранней диагностики (20,3%). Анализируя показатели 5-летней выживаемости больных, подвергавшихся лечению по поводу злокачественных заболеваний, было отмечено некоторое улучшение. Таким образом при раке молочной железы показатели выросли с 313,8‰ в 1999 г. до 392,7‰ в 2004 г., при гемобластазах с 61,4‰ до 76,1‰, при раке толстого кишечника с 38‰ до 42,7 ‰ и при раке щитовидной железы с 21 ‰ до 33,9 ‰. Эти результаты являются следствием выполнения Национальной Программы противораковой борьбы. Исходя из результатов анализа показателей заболеваемости и смертности при онкологических заболеваниях в Р. Молдова, мы считаем необходимым продолжить профилактическую деятельность в этом направлении и разработать новый вариант Национальной Программы на 2013-2020 гг. в свете нынешнего положения вещей.

Ключевые слова: заболеваемости, смертности, онкологические заболевание выживаемости

În Republica Moldova, ca în majoritatea țărilor europene, incidența cancerului este într-o creștere moderată. Pentru a efectua o analiză mai amplă,

am studiat indicii morbidității și ai mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2012 (tab. 1 și diagrama 1).

Tabelul 1

Morbiditatea și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada 1980-2012, inclusiv perioada realizării Primului Program național de combatere a cancerului

Anii	Incidența		Mortalitatea	
	Nr. pacienți	‰	Nr. pacienți	‰
1980	5860	149,0	3515	95,0
1985	7229	177,4	4667	108,6
1990	7819	179,2	5625	130,8
1995	7314	168,5	5785	133,3
2000	5553	152,6	4546	124,6
2005	6952	193,4	5172	143,9
2010	7852	220,4	5632	158,1
2012	8204	230,5	5734	161,1

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

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

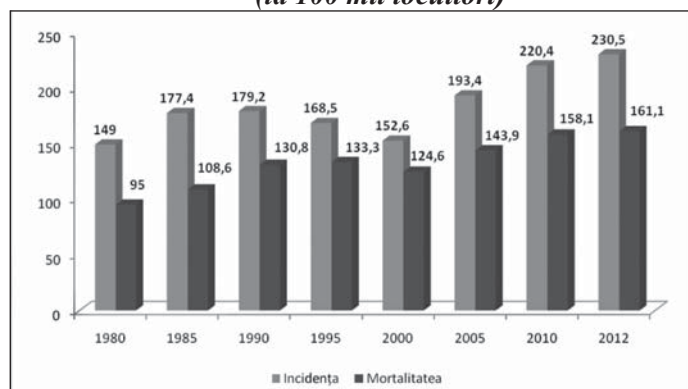
Astfel, în anul 1980 morbiditatea a constituit 149,2‰, mortalitatea 95,0‰ (cu Transnistria). În anul 2000 acești indici au fost de 152,6‰ și, respectiv, 124,6‰. Din anul 1998 până în anul 2003,

o dată cu implementarea în practică a Primului Program național de combatere a cancerului, s-a observat o ameliorare ușoară a situației, indicii morbidității și ai mortalității stabilindu-se la cifre medii de 160,7% (morbiditate) și 129,6% (mortalitate).

Însă din datele tab. 1 și diagramei 1 se observă o creștere a morbidității și mortalității prin tumori maligne în R. Moldova (în 2005 – 193,4‰; în 2012 – 230,5‰ mortalitatea la 100.000 populație, mortalitatea respectiv: 2005 – 143,9‰; în 2012 – 161,1‰). Aceasta ne vorbește despre lipsa unui program nou de combatere a cancerului.

Diagrama 1

**Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada anilor 1980-2012
(la 100 mii locuitori)**



Tabelul 2

Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova anii 1980-2012 (bărbați, femei)

Anii	Bărbați		Femei	
	c.a.	%000	c.a.	%000
1980	2863	159,3	2997	148,9
1990	3977	188,2	3842	155,3
1995	3705	178,2	3609	158,4
2000	3328	162,2	3458	155,0
2005	3367	195,8	3585	191,7
2010	3890	227,3	3962	214,4
2012	4035	235,7	4169	225,6

Tabelul 3

Morbiditatea prin tumori maligne a populației din Republica Moldova 1980-2012 (urban/rural)

Anii	Urban	Rural
1980	180,8	124,1
1990	200	170,7
1995	188,2	168,5
2000	201,1	190,3
2005	205	189,4
2010	211,2	213,6
2012	238,3	227,6

Morbiditatea prin tumori maligne în Republica Moldova în funcție de sex a constituit în 1980 –155,3%000 bărbați și 142,9%000 femei, ajungând în 2012 la 235,7%000 bărbați și 225,6%000 femei.

În ultimii ani, după introducerea Primului Program național de combatere a cancerului, s-a observat o scădere ușoară a indicelui morbidității prin tumori maligne la bărbați (în 2003 – 155,8%000), cu o creștere ulterioară (în 2012 – 235,7%000) și, o creștere a morbidității la femei (până la 225,6%000 în 2012). Această creștere a morbidității la femei se explică prin:

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

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

Referitor la morbiditatea prin tumori maligne în rândurile populației rurale și celei urbane, menționăm următoarele: dacă în 1980 indicii morbidității la populația urbană a fost de 180,8%000, în 2012 acest indice a crescut până la 238,3%000, pe când morbiditatea în rândurile populației rurale a crescut de la 124,1%000 în 1980 până la 227,5%000 în 2012 (tab. 3).

Această situație se explică, probabil, prin faptul că în acești ani medicina rurală se afla în proces de reformă.

Morbiditatea prin tumori maligne în raioane a fost în anul 2012 – 227,6%000 în medie pe republică de 213,2%000. Cea mai înaltă incidență a fost înregistrată în r-nul Florești – 253,3%000, r-nul Edineț – 260,8%000, r-nul Dondușeni – 277,6%000.

Analiza structurii morbidității prin tumori maligne în funcție de vârstă a arătat că schimbări esențiale de la momentul inițierii Programului național de combatere a cancerului nu au avut loc. Vârsta cea mai afectată s-a dovedit a fi de 50-59 de ani și 60-69 de

ani. Pe lângă aceasta, s-a mai observat o ameliorare considerabilă a indicilor morbidității la persoanele cu vârsta de 50-59 de ani – de la 25,7% în anul 2000 la 26,8% în 2012 (Diagrama 2).

Analiza dinamicii morbidității din punct de vedere structural a demonstrat următoarele: aplicarea Primului Program național de combatere a cancerului nu a influențat structura morbidității.

Diagrama 2

Structura morbidității prin tumori maligne pe grupe de vârstă în Republica Moldova(2000-2012)

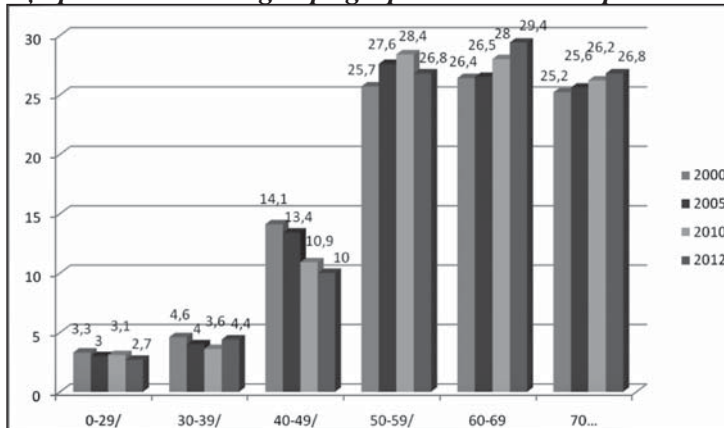


Diagrama 3

Structura morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova (2000-2012)

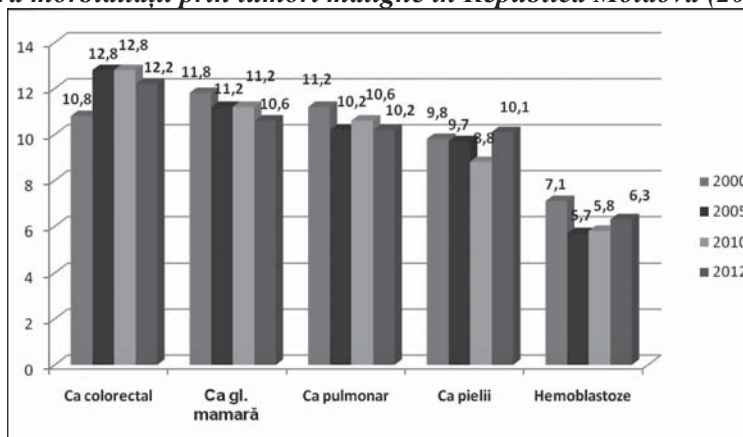
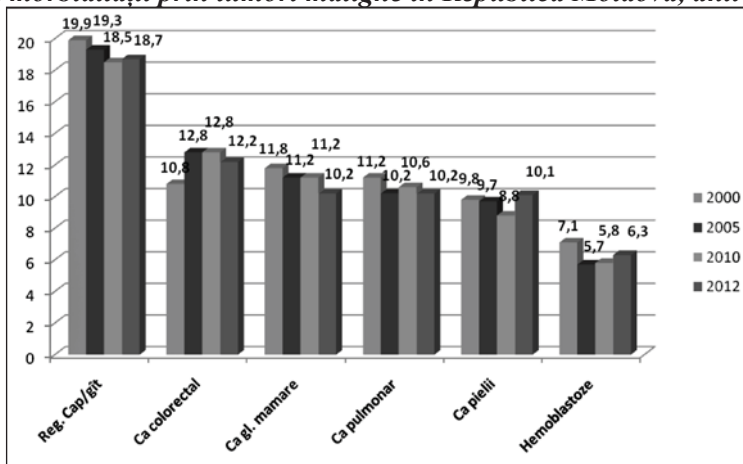


Diagrama 4

Structura morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova, anii 2000-2012



Astfel, cea mai înaltă morbiditate o are Cr colorectal (10,8‰ – 2000 și 12,2‰ – 2012). Locul II îl ocupă Cr gl. mamare (11,8‰ – 2000 și 10,6‰ – 2012), locul III Cr pulmonar (11,2‰ – 2000 și 10,2‰ – 2012), locul IV Cr pielii (9,8‰ – 2000 și 10,1‰ – 2012), locul

V – hemoblastozele (7,1‰ – 2000 și 6,3‰ – 2012) (Diagrama 3).

Incidența tumorilor maligne a regiunii capului și a gâtului în anul 2000 nu diferă mult de incidența în anii de până la implementarea Primului Program național de combatere a cancerului (în sumă ocupă primul

loc în structura morbidității), morbiditate – 19,9‰ în 2000 și 18,7‰ în 2012). Astfel, morbiditatea prin cancer a buzei inferioare a rămas la același nivel (2,6‰ – 1998 și 2,7‰ – 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 aceeași – 3,3‰. Indicii cancerului tiroidian însă au crescut foarte mult, de la 2‰ la 4,9‰ (Diagrama 4)

Structura morbidității la bărbați pe parcursul anilor de la aplicarea Programului de combatere a cancerului și-a păstrat tabloul. Astfel, cancerul pulmonar a rămas pe primul loc, constituind

20,3‰ în 2000 și 15,8‰ în 2012, pe locul II se plasează cancerul colorectal (12,3‰ – 2000 și 13,1‰ – 2012), pe locul III cancerul cap/gât (8,3‰ – 2000 și 8,6‰ – 2012) (Diagrama 5).

La femei incidența morbidității pe localizări s-a repartizat astfel (Diagrama 6):

Cancerul glandei mamare 24,6‰ în 2000 și 20,6‰ în 2012 – I.

Cr colorectal – 10,2‰ în 2000 și 11,4‰ în 2012– II.

Cancerul pielii 8,7‰ și, respectiv, 11,5‰ – III.

Diagrama 5

Structura morbidității prin tumori maligne la bărbați în Republica Moldova, anii 2000-2012

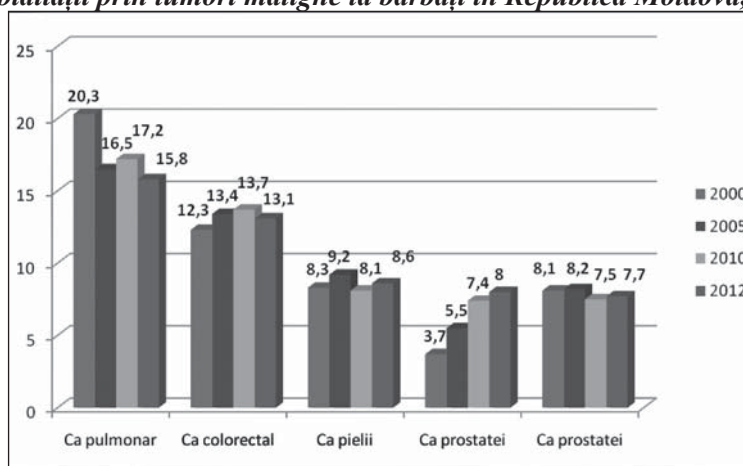
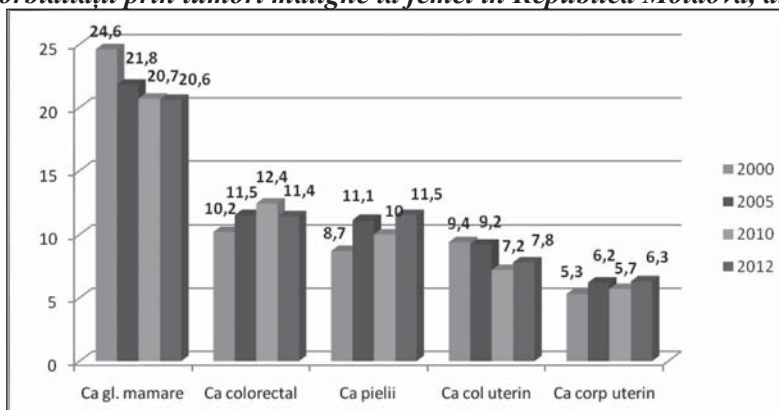


Diagrama 6

Structura morbidității prin tumori maligne la femei în Republica Moldova, anii 2000-2012



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

Analizând structura mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova în perioada aplicării

Programului național de combatere a cancerului, se observă aceeași structură calitativă, variind doar valorile numerice ale indicilor mortalității. Astfel, pe primul loc se plasează mortalitatea prin cancer pulmonar, fiind de 15,5% în 2000 și de 13,3% în 2012, pe locul II – cancerul colorectal (12,0% în 2000 și 12,4% în 2009), 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 Cr. gl. mamare (9,2% - 8,5%), pe locul V hemoblastozele (4,5% - 2000 și 4,5% – în 2009) (Diagrama 8).

Diagrama 7

Structura morbidității prin tumori maligne la copii (0-17 ani) în Republica Moldova, anii 2000-2012

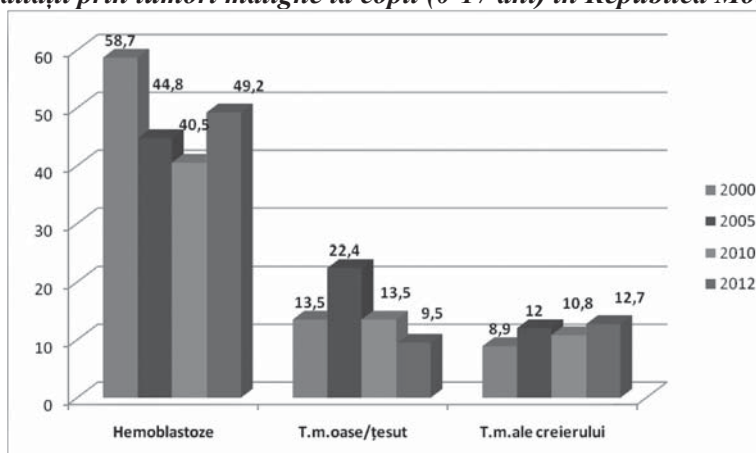
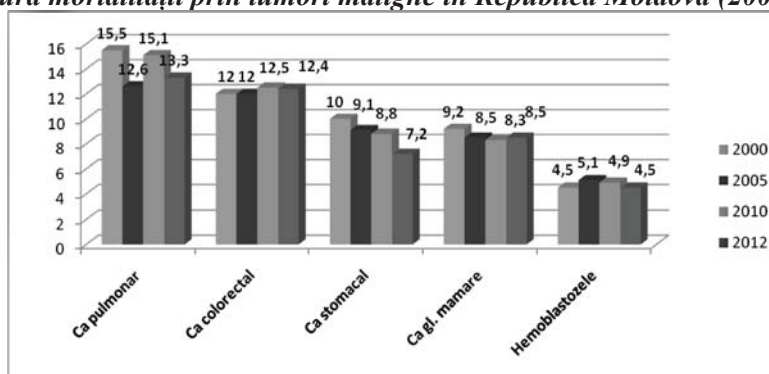


Diagrama 8

Structura mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova (2000-2012)

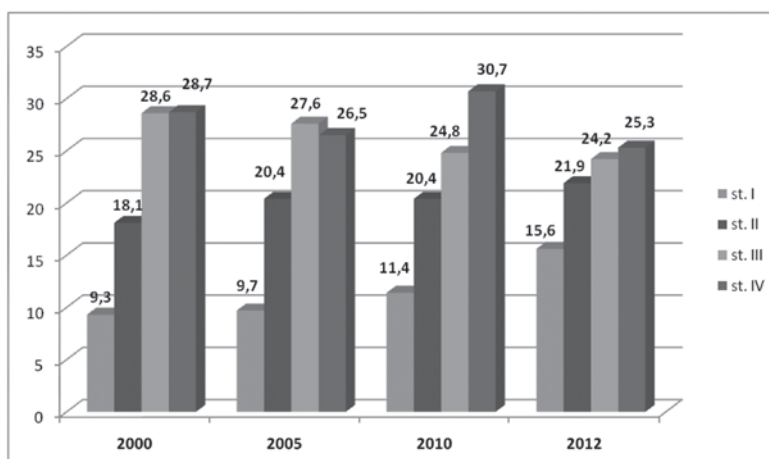


În ceea ce privește distribuția pe stadii a tumorilor maligne depistate nu s-au observat schimbări spectaculoase în anii de activitate în cadrul Programului,

totuși s-a înregistrat o creștere ușoară a diagnosticului în stadiile I-II și III. Diagnosticul la stadiul IV a rămas neschimbat (28,7% – 2000; 25,3% – 2012) (Diagrama 9).

Diagrama 9

Distribuția pe stadii a tumorilor maligne în Republica Moldova (2000-2012)



Analiza prevalenței și a supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor de cancer a demonstrat că indicii sunt într-o ușoară creștere drept rezultat al îndeplinirii Programului național de combatere a cancerului în unele localizări, de exemplu, prevalența în cancerul glandei

mamare a crescut de la 313,8% în 1999 la 392,7% în 2004, în hemoblastoze de la 61,4% la 76,1%, în cancerul de colon de la 38% la 47,2%, în cancerul glandei tiroide de la 21% la 33,9%.

Pornind de la indicii morbidității și ai mortalității

în urma maladiilor oncologice în Republica Moldova, este necesar de luat unele măsuri în vederea profilaxiei primare și secundare a cancerului și de a revedea un nou Program național de combatere a acestuia, conform necesităților, pe anii 2013-2020.

Bibliografie

1. Gh.A. Țibîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, p. 828.
2. А.И. Пачес, *Опухоли головы и шеи*, М., 1995.
3. Е.С. Огольцова, *Опухоли верхних дыхательных путей*, М., 1997.
4. М.А. Mureșanu, *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj-Napoca, 2001.
5. Miron Lucian, *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Vasău-Iași, 2001.
6. А.Н. Коновалов, *Хирургия опухолей основания черепа*, М., 2004, p. 211-221.
7. Kingston J., *Thyroid cancer after neck irradiation during childhood*, *Lancet*, 2005, Jun 28;365(9476):1986-7.
8. Г.А. Цыбырнэ, А.С. Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи*, в книге „Лечение местно-распространенного рака головы и шеи”, „Штиинца”, Кишинэу, 1987, p. 216-242.
9. Т.Д. Таболинская, *Методика и техника криогенного лечения рака нижней губы*, в книге „Опухоли головы и шеи”, Выпуск IV, М., 1980, p. 85-87.
10. Г.А. Цыбырнэ, *Клиническая онкология*, изд-во „Универсул”, Кишинэу, 2005, 832 p.
11. Cernat V., Sofroni D., Bîlba V. *Managementul diagnosticului tumorilor pulmonare în condiții de ambulator*. Chișinău, Tipografia „Europress”, 2007, 124 pag.
12. Cernat V., Punga J., Bîlba V. *Tehnologii moderne în managementul serviciului oncologic*. Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM, Nr.1, 2011, p. 34-35.

STUDII ȘI SINTEZE

IMPORTANȚA RĂSPUNSULUI IMUN AL ORGANISMULUI LA CRIODISTRUCȚIE

Victor Cernat – profesor,

Gheorghe Țibîrnă – acad.,

Valentina Stratan, dr., conf. cercet.,

Andrei Doruc – dr. în șt. med.,

Aliona Nicorici – doctorandă,

Starodubțeva Elena – cercet. științ. stag.

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

**Laboratorul Științific Imunogenetic și Laboratorul Științific Tumori capului și gâtului
și Microchirurgie**

valentinastratan@yahoo.com , tel:0690003323

Rezumat

Sistemul imun este un component major al micromediului tumoral cu care tumora prezintă un schimb permanent de semnale biologice. Răspunsul imun, particular mediat de celulele T killer, cât și de celulele sistemului imun înăscut, poate fi un mecanism eficace în apărarea anti-tumorală. Tumora malignă poate dezvolta mecanisme de "toleranță", particular atunci când invadează prin barierele tisulare și metastazează, precum și prin inducția unor mecanisme de rezistență care împiedică sistemul imun să o elimine. Resorbția metastazelor la distanță s-a datorat apariției reacțiilor imune specifice induse de antigeni, care apar după criodistrucție. Astfel, termenul "crioimunologie" reflectă doi factori, datorită cărora a fost atins efectul – acțiunea frigului și restructurarea în organism a sistemului imunobiologic.

Cuvinte-cheie: criodistrucție, imunitate, crioimunologie, crioconservare, tumori

Summary. The importance of the immune response of the body to cryodestruction.

The immune system is a major component of the tumor microenvironment in which the tumor has a permanent exchange of biological signals; The immunological response, particularly the killer T cell-mediated, as well as the innate immune system cells, can act as an effective antitumor mechanism; Malignant tumor can develop mechanisms of "tolerance", particularly when they invade through tissue barriers and reach metastasis, as well as by inducing some resistance mechanisms which impede the immune system to eliminate it; *The resorption* of distant metastasis was due to specific immune reactions induced by antigens that appear after cryodestruction. Thus, the term "cryoimmunology" reflects two factors, due to which the effect has been achieved - the action of chilliness and the restructuring of the immunobiological system in the body.

Key words: cryodestruction, immunity, cryoimmunology, cryopreservation, tumors

Резюме. Важность иммунного ответа организма при криодиструкции.

Иммунная система является одним из основных компонентов микроокружения опухоли, с которым опухоль поддерживает постоянный обмен биологических сигналов. Иммунный ответ, особенно тот что опосредованный клетками Т-киллер, а также клетками врожденной иммунной системы, может выступать в качестве эффективного противоопухолевого механизма. Злокачественная опухоль может развивать механизмы «толерантности», особенно если они вторгаются через тканевые барьеры и достигают метастазы, а также при создании механизмов сопротивления, которые препятствуют устранению опухоли иммунной системой. Резорбции метастазов на расстоянии, имеет место благодаря специфическим иммунным реакциям, вызванных антигенами, которые появляются после криодиструкции. Термин «криоиммунология» отражает два фактора, благодаря которым эффект был достигнут – действия холода и реструктуризация иммунобиологической системы в организме.

Ключевые слова: криодиструкция, иммунитет, криоиммунология, криоконсервации, опухоли

Actualități

Imunologia este unul din domeniile cele mai dinamice ale științelor biologice. Funcția imunitară este esențială pentru organismul uman și animal și de aceea, disfuncțiile imunitare severe sunt incompatibile cu supraviețuirea. Pe de altă parte, activarea neadecvată a funcției imunitare are drept consecință inițierea sau progresia stărilor patologice de hipersensibilitate, ceea ce a amplificat interesul pentru studiul imunologiei.

În concepția clasică, s-a dovedit că activarea funcției imunitare are un efect exclusiv benefic, protector pentru organism.

În concepția modernă, funcția imunitară se definește ca o proprietate biologică esențială a organismului uman și animal, care constă în capacitatea de a diferenția rapid și specific, substanțele proprii de cele străine.

Interacțiunea dintre tumoră și organismul-gazdă implică sistemul imun la niveluri variate și poate determina consecințe diferite. Acestea includ protecția gazdei prin rolul de supraveghere a sistemului imun, perturbarea funcțiilor sistemului imun și favorizarea dezvoltării tumorii datorită inflamației cronice. Mai mult, tumorile își recrutează celulele sistemului imun și își stimulează progresia.

Interesul față de reacțiile imune la crioacțiune a dus la apariția unei ramuri științifice independente – **crioimunologia**. Fondator al acesteia este considerat un grup de savanți americani (Gonder, Yantario, Soanes și Ablin, 1964; 1969).

Materialul clinic acumulat până în prezent la acest compartiment ne dovedește oportunitatea separării crioimunologiei ca o nouă direcție, care se dezvoltă la intersecția dintre criobiologie și imunologie. Crioimunologia este, în esență, știința despre reacțiile imunologice ale sistemelor biologice la acțiunea stresantă a factorilor de anabioză profundă prin răcire.

Necesitatea introducerii termenului “crioimunologie” a fost cauzată de descoperirea de către experimenterii și clinicienii a unui efect de resorbție a metastazelor la distanță după criodestrucția tumorii primare necunoscut până atunci.

Resorbția metastazelor la distanță în aceste situații s-a datorat apariției reacțiilor imune specifice induse de antigeni, care apar după criodestrucție. Astfel, termenul “crioimunologie” reflectă doi factori, datorită cărora a fost atins efectul – acțiunea frigului și restructurarea în organism a sistemului imunobiologic. Ulterior, împreună cu efectul terapeutic după criodestrucția locală a tumorii nu numai că nu a fost observată resorbția metastazelor la distanță, dar, in-

vers, avea loc stimularea procesului tumoral. Efectul negativ asupra tumorii, observat în timpul experimentului și în condiții de clinică după aplicarea metodei criogene poate fi explicat mai curând prin specificul mecanismelor imunologice în dezvoltarea tumorii decât prin dezavantajele metodei.

Criodestrucția este utilizată pe scară largă cu scop cosmetic ca: un remediu pentru o serie de boli dermatologice; în tratamentul chirurgical al cicatricelor deformante; la prelucrarea suprafețelor după combustie (*Sandomirskii B. P. et al.*, 1981); în tratamentul plăgilor purulente (*Cecanov V. P.* 1984); ulcerului gastric și duodenal (*Pisannâi O. E.*, 1985); stomatitelor ulcerose (*Tocilovskaia R. V.*, 1980); în cazul cărora stimulează curățarea suprafeței plăgii, duce la stimularea epitelizării, tămăduirii rapide și formării unei cicatrice moi și elastice. Acțiunea criogenă asupra articulațiilor în cazul artritelor deformante, în fazele acute reduce inflamația, are efect analgezic, restabilește mobilitatea articulațiilor și duce la remisii.

Acțiunea criogenă punctiformă asupra amigdalelor în caz de amigdalite cronice contribuie la curățarea țesutului, tratează infecția cronică și restabilește funcția țesutului (*Ahrarov K. D., Gorciacov et al.*, 1975). Metodele crio chirurgicale sunt utilizate în cazul unor amigdalite decompensate, în scopul exciziei de țesut și ca metodă de sine stătătoare în tratamentul eroziunii de col uterin, cancerului de col uterin *in situ* (*Belcov A. S.*, 1982 etc.) și în combinație cu alte metode în tratamentul cancerului diferitor organe. Metodele terapiei crio chirurgicale permit maximizarea ablastiei și, în unele cazuri, duc la regresia metastazelor locale și la distanță (*Ablin R.J. et al.*, 1980; 1982).

Scopul cercetării

Obiectul cercetărilor fundamentale în domeniul crioimunologiei este studierea factorilor și mecanismelor, sub acțiunea cărora se modifică calitățile imunobiologice ale obiectelor biologice atât în procesul de transferare prin intermediul temperaturilor joase, în starea de anabioză în vederea păstrării pe termen lung (crioconservării), cât și la acțiunea temperaturilor joase cu scopul destrucției țesuturilor cu modificări patologice.

Pentru realizarea acestui scop am trasat următoarele sarcini:

1. Studierea indicilor imunității celulare și umorale: până la acțiunea criogenă; peste 45-60 de min după criodestrucția tumorii; peste 30-45 de zile.
2. Studierea cauzei modificărilor și a restaurării complete a proprietăților imunologice ale obiectelor

biologice după crioconservare. Investigarea interacțiunii transplantelor crioconservate cu organismul recipientului în etapele perioadei posttransplant.

3. Investigația caracterului și dinamicii dezvoltării reacțiilor imunologice ale organismului sub influența locală a frigului la o singură aplicare, precum și în mod repetat asupra tumorilor maligne și benigne, în funcție de stadiul procesului patologic și de starea inițială clinică și imunologică a pacientului.

Aplicarea încă limitată a metodei menționate în prezent, se explică prin diverse motive printre care și lipsa de informații despre:

- 1) rolul inițial al statusului imun în soarta pacienților după criodistrucția malformației;
- 2) evoluția și stadiul procesului tumoral pentru care criodistrucția este un tratament eficient;
- 3) dimensiunile tumorii indicate pentru criodistrucție;
- 4) imunogenitatea țesuturilor tumorale în funcție de tipul tumorii;
- 5) pronosticul tratamentului;
- 6) intensitatea răspunsului imun, care se poate dezvolta în organism în urma criodistrucției.

Pentru a rezolva aceste probleme sunt necesare numeroase și intensive cercetări ale căror rezultate vor permite crearea unor scheme eficiente de aplicare a metodei criogene în tratarea focarelor tumorale primare.

În ultimii ani, criodistrucția ca metodă independentă de tratament sau parte componentă a terapiei combinate, a fost utilizată pe scară largă în diverse domenii ale medicinei și, în special, în oncologie. Autoritatea metodei se bazează pe simplitate, lipsă de durere, evitarea hemoragiilor în timpul operațiilor la organele parenchimotoase și în regiunile cu vascularizare abundentă, eficacitatea terapeutică.

Efectul criodistrucției asupra răspunsului imun al organismului a fost profund studiat pe animale, deși există și observații clinice la oameni. Studiile experimentale au arătat că o singură acțiune criogenă asupra țesutului de prostată la iepure, duce la apariția autoanticorpilor, titrul cărora atinge cota maximă în ziua a 7-10-a, iar apoi se reduce rapid. Criodistrucția repetată duce la producerea de anticorpi mai devreme sau într-un ritm mai intensiv, cu un grad ridicat de specificitate la diferite specii și țesuturi. După crioacțiune în perioada precece sunt determinate imunoglobulinele IgM, iar după crioterapia repetată imunizarea se apreciază prin anticorpii IgM. Anticorpii specifici țesuturilor se formează după crioterapia la vezica urinară, ovare, glanda tiroidă. Intensitatea răspunsului imun umoral la acțiunea

criogenă în cadrul experimentului depinde de mai mulți factori și, în special, de gradul de sensibilitate la frig a animalului, a țesutului supus crioacțiunii, de tipul și profunzimea de congelare a țesutului, nivelul imunoreactivității animalului. Acești factori pot avea o mare însemnătate clinică.

La criodistrucție, odată cu reacția imună umorală se dezvoltă o evidentă reacție imună. Aceasta a fost remarcată chiar și după o singură acțiune criogenă, atunci când nu se observă un răspuns umoral semnificativ.

După una, două și trei crioaplicații repetate asupra țesutului de prostată la maimuțe în preparatele histologice, a fost observat un răspuns celular local, ce reflectă reconstrucția imună, care are loc în organism, și în special apar infiltrări multiple limfocitare cu degenerarea celulelor epiteliale ale glandei.

Îndepărtarea tumorii pe cale crio-chirurgicală la animalele de laborator duce la apariția rezistenței antitumorale la acestea după transplantul repetat al celulelor din formațiunea tumorală respectivă. Acest lucru a fost demonstrat pe exemplul adenocarcinomului glandei mamare indus la șoarecii C3H/HeJ și sarcomului indus de metilholantren la șoarecii BALB/c. Criodistrucția tumorii la aceste animale a contribuit la dezvoltarea răspunsurilor imune limfotoxice și anticorp-citotoxice tumorale specifice.

Ca urmare a criostimulării specifice a reacțiilor imune a fost observată, de asemenea, resorbția tumorilor și a metastazelor care nu au fost supuse acțiunii criogene. Astfel, după criodistrucția uneia dintre cele două carcinoame implantate la iepuri, la cel de-al doilea carcinom care nu a fost supus acțiunii frigului în cadrul analizelor histologice, a fost observată infiltrarea limfoidă și dezintegrarea tumorii (Tanaka L.; 1978).

Un aport excesiv de antigen nu numai că duce la producerea sporită de anticorpi, dar și la inactivarea anticorpilor pe măsura producerii acestora. Dacă după crioterapie se acumulează anticorpi, ce oferă un efect terapeutic, este binevenită amplificarea răspunsului imun al anticorpilor după tipul de reacție la introducerea repetată a aceluiași antigen prin acționare criogenă repetată. Astfel, în conformitate cu afirmațiile unor cercetători, reacția antitumorală imună este determinată, în primul rând, de limfocite, iar anticorpii de completare și fixare doar sporesc această reacție. Anume crionecroza induce imunitatea antitumorală prin includerea atât a componentei celulare, cât și umorale.

În contrast cu aceste date, unii cercetători au observat după criodistrucție creșterea neoformațiilor

și a metastazelor (*Kobayashi H. et al.*, 1978). Acest lucru poate fi lămurit, în primul rând, prin fenomenul dependenței de anticorpi care apare sub influența creșterii tumorii prin anticorpi tumorali, fapt care trebuie de luat permanent în considerare. Lipsa de informații necesare cu privire la mecanismele de stimulare a creșterii tumorale sub influența anticorpilor, inclusiv sub influența criodistrucției tumorii, poate fi explicată prin aplicarea limitată a acestei metode în clinică. Criodistrucția fibrosarcomei transplantate subcutanat induse prin methylcholanthren la șobolani, a stimulat viteza de formare a metastazelor în ganglionii limfatici regionali și periferici, în timp ce după extirparea chirurgicală a tumorii primare viteza de formare a metastazelor a fost mică. Studiul legăturii dintre metastazarea de mare viteză și reacțiile imune ale organismului a arătat că creșterea rapidă a metastazelor sub influența criogenă poate fi legată de încălcarea relației dintre răspunsurile celulare și umorale (*Yamasaki T.*, 1978).

Observațiile clinice privitor la aplicarea eficientă a criodistrucției în cazul tumorilor incurabile progresive la diferite organe sugerează că datorită dezvoltării răspunsurilor imune apare remisiunea tumorilor și îmbunătățirea stării generale a pacienților. Statusul imun al pacienților în urma criodistrucției a fost studiat la diferite localizări ale proceselor: tumori de prostată, (*Cernășov V. P.*, 1977; *Ablin R. J. et al.*, 1982), ochi, laringe, faringe, tractul gastrointestinal, cavitatea bucală, stomac, boli ginecologice (*Țuțaeva A. A. etc.* 1986). Este dovedit că sub acțiunea criogenă se activează factorii imuni celulari, crește activitatea funcțională a limfocitelor T, răspunsul la mitogenii policlonali, se observă o activare a reacțiilor umorale ale organismului. Criodistrucția repetată la intervale de câteva săptămâni, în unele cazuri, duce la stimularea în continuare a reacțiilor imune. Acest lucru este susținut prin dovezi publicate.

Astfel, pentru tratamentul paliativ prin intermediul criodistrucției tumorii prostatei, pielii, glandei mamare, rectului, faringelui din 43 de pacienți din lotul de studiu la 3 a fost observată regresia tumorii și reducerea titrului de anticorpi. În caz de recidive ale tumorii titrul anticorpilor era în creștere. Caracterul răspunsului imun la criodistrucție, de regulă, este complex, neordinar și este determinat de mai mulți factori. Studiarea minuțioasă a influenței criodistrucției asupra statutului imun al organismului în cazul cancerului de uter (*in situ*) a demonstrat (*Țuțaeva A. A. et al.*, 1972) că această procedură la bolnavii cu imunodepresie, de regulă, duce la majorarea semnificativă a valorii absolute și relative de celule T și B și

a activității de transformare a procesului pretumoral în cancer.

În cazul unor indici imunologici normali la pacienți, reacțiile organismului la criodistrucție înainte de tratament, sunt de două tipuri. La primul grup de bolnavi indicii sistemului de imunitate T și B n-au suferit modificări semnificative în urma criodistrucției. La al doilea grup de bolnavi după criodistrucție se reduce temporar conținutul de celule T și B cu restabilirea ulterioară rapidă a acestora. Răspunsul la PHA (Phytohaemagglutinin – mitogen-stimulator) după micșorare de asemenea crește brusc. În majoritatea cazurilor, creșterea numărului relativ și absolut al celulelor T și al activității răspunsului la PHA erau însoțite de o reacție analogică și pentru celulele B. Dinamica modificărilor numărului de celule T și B după criodistrucție nu era aceeași de fiecare dată. La unii bolnavi pe fundalul creșterii cantității de celule T numărul de celule B rămânea constant sau scădea.

Asupra nivelului imunoglobulinelor IG A, Ig M și IgG la acest grup de bolnavi criodistrucția nu influența. Au fost observate variații de la nivelul inițial normal atât spre mărire, cât și spre micșorare. O corelare strictă de modificări ale nivelului de imunoglobuline cu indicii celulari T și B ale sistemului imun n-au fost înregistrate. Analiza imunologică a bolnavilor cu cancer de uter a arătat că sistemul imun este foarte sensibil la criodistrucție și oglindește real gradul de reactivitate a organismului.

Un indice mult mai precis al răspunsului organismului la criodistrucție este activitatea răspunsului limfocitar la PHA. Datele obținute dovedesc că dinamica și gradul de activitate a răspunsului limfocitar la PHA pot servi drept criteriu al eficienței criodistrucției, oglindind integritatea focarului patologic tumoral supus criodistrucției. Indicii enumerați pentru celulele B și T pot juca și un rol de pronostic. Astfel, la pacienții la care sub influența criodistrucției creștea numărul absolut de celule T, se stabilea o relație dintre celulele T și B, egală cu 3-4, se restabilea activitatea funcțională a celulelor în reacție față de PHA, însă recidive de cancer nu au fost înregistrate.

Reconstrucțiile imune la bolnavi după criodistrucție au loc, fără îndoială, sub influența stimulării antigenice. Antigenele sunt eliberate din țesuturi și celule în urma ruperii sau a dereglării permeabilității membranelor celulare. Probabil, sub influența crioaplicației are loc denaturarea la frig a proteinelor, ca urmare ele capătă calități imunogene. Numărul și natura antigenelor, care apar sub influența criodistrucției, depind de profunzimea zonei de congelare,

numărul de proceduri, dimensiunea și proprietățile țesutului tumoral.

După criodistrucție *in situ* există, de asemenea, gene anticorpusculare, sub formă de celule moarte, membrane celulare, organite. Odată cu aceasta, dacă țesutul tumoral conține produse de descompunere, în rezultatul criodistrucției ele pot fi ușor absorbite în țesuturi și pot determina atât intoxicația, cât și sensibilizarea suplimentară a organismului. Fiecare dintre aceste antigene pot provoca răspunsuri imune cu intensitate și specificitate diferită.

Dezvoltarea imunității antitumorale depinde de caracterul, imunogenitatea și cantitatea antigenului eliberat și de căile de interacționare cu sistemele, care participă la dezvoltarea reacțiilor imune. Acest proces, desigur, este influențat de gradul de severitate a procesului inflamator local în țesuturile sănătoase adiacente, de gradul de dezvoltare a rețelei capilare locale, prezența în apropiere a vaselor mari de sânge, de dezvoltare a vaselor limfatice. În funcție de anumite condiții, antigenele eliberate *in situ* pot fi utilizate de macrofage, pot interacționa cu limfocitele, pot nimeri în vasele de sânge sau limfatice și astfel să ajungă rapid la organele limfoide. În cazurile când sunt induse răspunsurile imune ale celulelor T sau aceste reacții prevalează asupra răspunsului umoral sau răspunsul umoral se manifestă ca producere a anticorpilor citotoxici, se observă un efect terapeutic în urma criodistrucției.

Cu toate acestea, până în prezent rolul tuturor acestor factori în dezvoltarea de reacții imune rămâne puțin elucidat. Pentru ca crio-chirurgia să devină o metodă eficientă de tratament al tumorilor, este necesar un studiu profund al mecanismelor criodistrucției țesuturilor, stabilirea naturii și proprietăților antigenelor, care sunt eliberate în timpul acestei terapii, a influenței statusului inițial imunologic al bolnavului asupra caracterului și dinamicii reacțiilor imune după criodistrucție, precum și studierea rolului sistemului neuroendocrin și a stării psihoemoționale a bolnavului, a gradului de mobilitate funcțională în procesele de restabilire.

Având în vedere, că criodistrucția poate duce atât la absorbția tumorii și a metastazelor, cât și la creșterea acestora, este necesar să fie selectați minuiții pacienții în funcție de statusul lor imun primar și alți indicatori de reactivitate, precum și, probabil, a specificului maladiei canceroase și focarului tumoral, care va fi supus distrucției. Cu toate acestea, datele experimentale și clinice de care dispunem, ne vorbesc despre eficacitatea acestei metode, precum și despre utilizarea ei în terapia complexă a bolnavilor oncologici și bolnavilor cu alte tipuri de patologii.

Scopul cercetării

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale:

- până la acțiunea criogenă;
- peste 45-60 de min după criodistrucția tumorii;
- peste 15-45 de zile.

2. Studiarea cauzei modificărilor și a restaurării complete a proprietăților imunologice ale obiectelor biologice după crioconservare.

3. Investigația caracterului și dinamicii dezvoltării reacțiilor imunologice ale organismului sub influența locală a frigului la o singură aplicare, precum și în mod repetat asupra tumorilor maligne și benigne, în funcție de stadiul procesului patologic și de starea inițială clinică și imunologică a pacientului.

4. Efectuarea terapiei de imunostimulare a pacienților cu imunosupresie pronunțată îndelungată după criodistrucție.

Metode de cercetare

S-a investigat sângele venos la 34 de pacienți cu cancer și patologii cutanate benigne în regiunea capului și gâtului (15 pacienți cu bazaliom, 8 cu cancer cutanat, 3 pacienți cu melanom și 8 pacienți cu cancerul buzei inferioare).

Indicii imunologici celulari și umorali s-au determinat prin metoda imunofenotipării indirecte a limfocitelor cu anticorpi monoclonali (CD) cu ajutorul microscopiei luminescente, cât și prin metoda imunoenzimatică (ELISA).

Rezultate

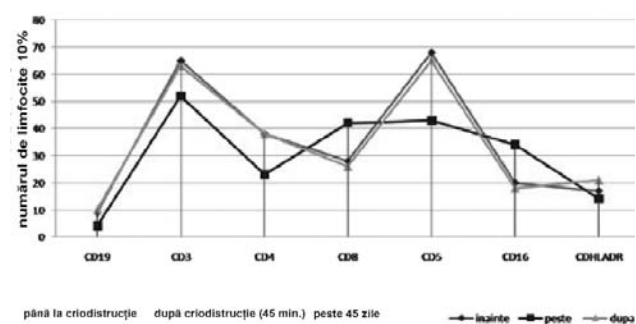


Fig. 1. Nivelul limfocitelor B și T la pacienții cu Bazaliom și cancer cutanat tratați prin criodistrucție

Din fig.1 reiese că inițial, până la tratament, pacienții cu bazaliom și Ca cutanat au statusul imun slăbit, prezentat de formele B – limfocitare (CD 19–9,0%,) și T – limfocitare (CD 3–63,0%, CD 4–32,0%, CD 5–65,0%, CD 8–26,0%), CD 16–16,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45-60 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor T (CD 3–48,0%, CD 4–22,0%, CD 5–48,0% ,CD HLA DR–14,0%), pe când CD 8–32,0% și CD 16–29,0 au tendință de creștere. Peste 15–45 de zile în statusul imun al pacienților se de-

termină o revenire la valori normale ale limfocitelor B (CD 19–10,0%,) și T (CD 3–65,0%, CD 4–38,0%, CD 5–65,0%, CD 8–26,0%, CD 16–18,0%, CD HLA DR–21,0%). De asemenea, au fost determinate și Ig A, Ig G, Ig M, care peste 45 de minute după tratamentul criodestructiv au fost mărite, iar peste 15-45 de zile după tratament au revenit la valori normale, ceea ce permite să concluzionăm că tratamentul criodestructiv are un efect eficient. Peste 45 de zile la pacienții supuși tratamentului criodestructiv al tumorilor cutanate localizate nu au fost semnalate tumori restante.

Din fig. 2 reiese că inițial până la tratament pacienții cu melanom al pielii au statusul imun slăbit, prezentat de formele B–limfocitare (CD 19 – 9,0%,) și T – limfocitare (CD 3–66,0%, CD 4–33,0%, CD 5–56,0%, CD 8–23,0%), CD 16–21,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor B (CD 19–4,0%,) și limfocitelor T (CD 3–50,0%, CD 4–23,0%, CD 5–51,0%, CD HLA DR–11,0%), pe când CD 8–32,0% și CD 16–27,0 % au tendință de creștere. Peste 15–45 zile în statusul imun al pacienților se determină o revenire ale limfocitelor la limitele normei T și B.

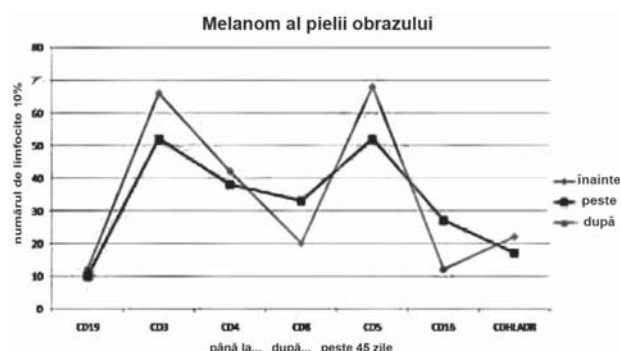


Fig. 2. Nivelul limfocitelor B și T la pacienții cu melanom cutanat, tratați prin criodistrucție

De asemenea, a fost determinat nivelul imunoglobulinelor Ig A, Ig G, Ig M, care peste 45 de minute după tratamentul criodestructiv au fost mărite, peste 15-45 de zile după tratament au revenit la normal. După 45 de zile la pacienții supuși tratamentului criodestructiv al melanomului pielii localizat, tumori reziduale nu au fost depistate.

Din fig. 3 reiese că inițial până la tratament, pacienții cu Ca buzei inferioare au statusul imun slăbit. Prezentat de formele B – limfocitare (CD 19 – 11,0%) și T– limfocitare (CD 3–60,0%, CD 4–32,0%, CD 5–53,0%, CD 8–23,0%), CD 16–18,0%, CD HLA DR–17,0. După criodistrucția tumorii (peste 45-60 de minute) se prezintă o imunodeficiență sporită pe fundalul limfocitelor B (CD 19–6,0%), limfocitelor T

(CD 3–53,0%, CD 4–22,0%, CD 5–45,0%, CD HLA DR–11,0%), pe când CD 8–35,0% și CD 16–32,0% au tendință de creștere. Peste 15-45 de zile în statusul imun al pacienților se determină o revenire la limitele normei ale limfocitelor T și B.

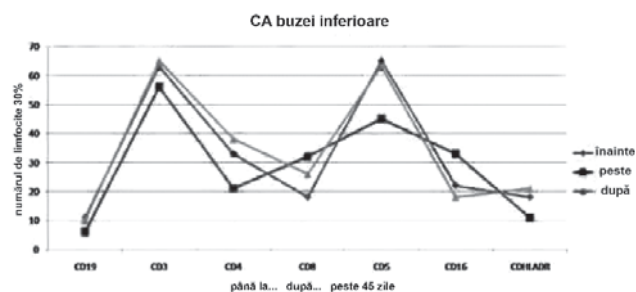


Fig. 3. Nivelul limfocitelor B și T la buza inferioară, tratați prin criodistrucție

Determinarea nivelului imunoglobulinelor Ig A, Ig G, Ig M, până la tratamentul cu agent criogen, a constatat un nivel scăzut al acestora. Peste 45-60 de minute după tratamentul criodestructiv, nivelul acestor indici a crescut, însă peste 15-45 de zile după tratament s-au înregistrat valori în limita normală al acestora.

Peste 45 de zile după criodistrucția tumorilor buzei inferioare nerăspândite, tumori reziduale nu au fost depistate.

Concluzii

Conținutul acestei lucrări este rezultatul observărilor și cercetărilor de-a lungul mai multor ani și a încercării de prezentare într-o formă concisă, problematica majoră a crioimunologiei, în contextul dovezilor tot mai numeroase și tot mai convingătoare, că funcția imunitară are nu numai rol clasic de apărare antiinfecțioasă, ci și menținerea normală a homeostazei chimice a organismului, cât și evoluția diferitor stări patologice. Cercetările imunologice efectuate până în prezent nu ne permit să facem concluzii elocvente, deoarece eșantionul cercetat este încă mic.

Studiul efectuat de noi confirmă necesitatea continuării acestor investigații în vederea aprecierii locului și rolului mare pe care-l are statutul imunologic în inițierea, declanșarea și dezvoltarea unui proces tumoral, cât și în faza de aplicare a diverselor metode de tratament al acestora. În cazul dat, ne referim la metoda criodestructivă de tratament a tumorilor cutanate.

Totodată, remarcăm importanța determinării indicilor imunității celulare și umorale în vederea stabilirii și indicării terapiei de imunostimulare în cazul unor imunodeficiențe pronunțate pentru a obține un efect așteptat în procesul de tratament al pacienților menționați.

Bibliografie

1. Ablin R. et. al. Prospects for cryoimmunotherapy in cases of metastasing carcinoma of the prostate.– „Cryobiology”, 1971, v. 8, p. 271- 279.
2. Ablin R. J., Fontana G. Cryoimmunotherapy: continuing studies toward determining a rational approach for assessing the candidacy of the prostatic cancer patient for cryoimmunotherapy and postoperative responsiveness. An interim report//Cryobiology.– 1980. – 17, N 2. – P. 170–177.
3. Bachter D. et al. Surgical therapy of malignant melanoma of the skin. Schweiz Rundsch Med. Prax., 2001, Feb. 22,90(8), p. 307.
4. Breslow A. et al. Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. J.Cutan. Pathol., 1979, 6, p.208-212.
5. Jagodzinski R., Yantorno C., Schulman S. An experimental system for the production of antibodies in response to cryosurgical procedures.– „Gryobiology”, 1967, v. 3.
6. Kobayashi H., Yamashita T. Immunological anhanement of tumor metastases in rats by cryosurgery//Ibid. – 1978. – 15, N 6. – P. 702–703.
7. Moore F. T., Blackwood J., Sanzenbacher L. et. al. Cryotherapy for malignant tumors: immunologic response.– „Arch. Surg.”, 1968, v. 96, p. 527-529.
8. Soanes W. A., Ablin R. J., Gonder M. J. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations. „J. Urol.” (Baltimore), 1970, v. 104, p. 154-159.
9. Tanaka L. Intensification of cryoimmunologic reaction using adjuvant im-munopotentiators//Cryobiology. – 1978. – 15. – P. 702.
10. Yamasaki T. Immunological survey for endoscopic cryosurgery and its basic study// Cryobiology. – 1978. – 15, N 6. – P. 702.
11. Цуцаева А. А., Юрченко Г. Г., Попов Н. Н. и др. Иммуный статус больных раком шейки матки, леченных с применением криовоздействия // Криобиология.1986. – № 1. – С. 46–50.
12. Чернышев В. П. Клеточные и гуморальные факторы в иммунологическом ответе на криодеструкцию предстательной железы и ее пухолей//Механизмы крио-повреждения и криопротекции биологических структур. – Киев: Наук, думка, 1977. – С. 127–130.

DIFERENȚIEREA FENOTIPICĂ A LINIEI CELULARE A LIMFOAMELOR NON-HODGKIN

**Valentina Stratan – conf. cercet., dr. în șt. biol.,
Aliona Nicorici – doctorandă, Laboratorul Imunogenetic;
Ion Corcimaru – membr. cor. AȘM, prof. univ., clinica Hematologie
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova**

anicorici@rambler.ru; tel. mob.: 068810055

Rezumat

Imunofenotiparea de celule sanguine ne permite difinitivarea liniei celulare a limfomului malign, precum și a zonei de afectare. Diagnosticul limfoamelor maligne B-celulare poate fi stabilit cu certitudine prin imunofenotipare și imunohistochimie. Investigații suplimentare de citogenetică și biologie moleculară sunt imperative pentru un diagnostic complet. Imunofenotiparea este absolut indispensabilă în diagnosticul actual al limfoamelor, deoarece clasificarea modernă a acestora se bazează pe determinarea liniei B sau T/NK și etapei de diferențiere a limfoamelor maligne, precum și a zonei de afectare. Grupul nostru de studiu este constituit din 32 de pacienți cu limfom malign non-Hodgkin nedeterminat, 32 din cazuri cu limfoame maligne B-celulare (100%), 24 din cazuri de limfom limfoblastic cu celulă mică (75%), 6 cazuri de limfom cu celulă B precursoră (18,75%), 2 cazuri cu limfom malign non-Hodgkin folicular (6,25%). Caracteristica cercetării s-a suprapus, în linii mari, cu datele din literatură precum că în 85% din cazuri de limfom malign sunt limfoamele B-celulare limfoblastice. Concluzii finale sunt premature de apreciat, lotul fiind incomplet, iar corelarea fiecărui factor cu supraviețuirea și răspunsul la tratament este absolut necesar pentru niște constatări pertinente.

Cuvinte-cheie: Limfom malign; Imunofenotipare; Imunohistochimie; B-, T/ NK – celule; Limfom non-Hodgkin

Summary. Phenotypic differentiation of malignant lymphoma cell line.

Immunophenotyping of blood cells allows the completion of the malignant lymphoma cell line and the area of damage. Diagnosis of malignant B-cell lymphomas can be established with certainty by immunophenotyping and immunohistochemistry. Further investigation of cytogenetic and molecular biology are mandatory for a complete diagnosis. Immunophenotyping is absolutely essential in the current diagnosis of lymphoma as their new classification is based on the determination of line B or T / NK on the phase of differentiating malignant lymphomas and the area of damage. Our study group consists of 32 patients with undetermined non-Hodgkin malignant lymphoma, 32 cases of lymphoma, B-cell malignancies (100%), 24 cases of small cell lymphoblastic lymphoma (75%), 6 cases of B-cell lymphoma precursory (18,75%), 2 cases with follicular non-Hodgkin's malignant lymphoma (6,25%). The peculiarities of the investigation

coincided broadly with literature data and that there are B cell lymphoblastic lymphoma in 85% of malignant lymphoma cases. A final conclusion is premature to estimate, the lot being incomplete and the correlation of each factor with the survival and response to the treatment is absolutely necessary for some substantial observations.

Key words: Malignant lymphoma; Immunophenotyping; Immunohistochemistry; B- T/NK – cells; Lymphoma non-Hodgkin

Резюме. Фенотипическая дифференциация клеточной линии злокачественной лимфомы.

Имунофенотипирование клеток крови позволяет дифференцировать клеточные линии злокачественной лимфомы и области повреждения. Диагностика злокачественных В-клеточных лимфом может быть установлена при помощи имунофенотипирования и иммуногистохимии. Дальнейшие исследования цитогенетические и молекулярные будут необходимы для завершения диагностики. Имунофенотипирование является абсолютно необходимым для диагностики лимфом, потому что сегодня их классификация основана на определении линии В- или Т/ НК и их стадий дифференцировки злокачественных лимфом и площадь повреждения. Было проанализировано 32 больных со злокачественными неопределенными лимфомами, 32 случаев злокачественных В-клеточных лимфом (100%), 24 случая мелкоклеточный лимфобластной лимфомы, которые представляли 75%, 6 случаев предшественника В- клеточный лимфом – это 18,75%, 2-х случаях (6,25%) – фолликулярной злокачественной лимфомы не-Ходжкина. Характеристики исследования совпали примерно с литературными данными, что в 85% случаев злокачественной В-клеточные лимфомы являются лимфобластными лимфомами. Окончательный вывод преждевременно оценивать, так как испытуемых было мало, и соотношение каждого фактора выживания и ответа на лечение является абсолютно необходимыми для заключения каких-либо выводов.

Ключевые слова: Злокачественная лимфома; Имунофенотипирования; В- Т/НК– клетки; Иммуногистохимии; Лимфомы не-Ходжкина

Actualități

Limfoamele maligne sunt tumori care se dezvoltă din celule limfoide situate extramedular. Termenul de limfom malign a fost propus de Billroth în anul 1871. Limfoamele maligne ocupă un loc semnificativ în cadrul hemoblastozelor, constituind în majoritatea țărilor 40% din toată grupa de hemoblastoze. În Republica Moldova limfoamelor maligne le revine 50% din toate formele de hemoblastoze. Ultimii ani au fost marcați de dezvoltarea unor noi metode de hematologie de cercetare: imunofenotipare, imunohistochimie, genetica moleculară, care, împreună cu studiile morfologice au contribuit la o înțelegere mai bună a mecanismelor patogene ale NHL. Acest lucru se reflectă în clasificarea actuală a limfoamelor (clasificarea Limfomul Grupul de studiu european-american, 1994, clasificarea tumorilor de țesuturi hematopoietice și limfoide, OMS, 2001, 2008).

O importanță deosebită în acest aspect o are teoria nouă de patogenie a limfoamelor maligne, conform căreia ele se dezvoltă unifocal. Focarul primar tumoral apare în ganglionii limfatici sau extranodali (inelul limfatic Waldeyer, tractul gastrointestinal, oase, splină etc.), din cauza căruia procesul patologic se răspândește în organism în anumită consecutivitate. Aceste date au fost folosite în elaborarea unor principii noi de tratament, care în stadiile incipiente asigură vindecarea pacienților.

Limfoamele maligne determinate histologic pot avea aspecte diferite cu exprimare simptomatică clinică, iar o agresivitate de manifestare a lor face clasificarea tumorilor limfoide imposibilă prin folosirea unui sistem de gradare generic bazat doar pe morfologie.

Imunofenotiparea prezintă detectarea receptorilor de membrană și intracelulari. Acești receptori se pot identifica prin anticorpi monoclonali specifici împotriva lor, care se atașează prin fragmentul Fab. Anticorpii monoclonali sunt conjugați cu un fluorocrom, care permite identificarea acestor anticorpi.

Imunofenotiparea este absolut indispensabilă în diagnosticul actual al limfoamelor, deoarece clasificarea de azi a acestora se bazează pe determinarea liniei B sau T/NK și etapei de diferențiere a limfoamelor maligne.

Determinarea imunofenotipului atipic permite identificarea celulelor maligne chiar și în proporție mică în proba analizată. Menționăm că imunofenotiparea prin anticorpi monoclonali reprezintă o metodă obligatorie în diagnosticul limfoamelor maligne prin prisma clasificărilor moderne cu bază imunologică, fiind unica metodă care permite identificarea clară a liniei celulare, extrem de utilă în aprecierea prognostică a bolii și a corectitudinii aplicării tratamentului pentru fiecare pacient în parte sau tratamentul personalizat.

Scopul lucrării

Identificarea parametrilor imunofenotipici ai pacienților cu limfom malign, limfom malign non-Hodgkin și determinarea liniei celulare, marcarea realizându-se cu anticorpi monoclonali din grupa B – limfocite.

Se vor analiza în dinamică expresia unor antigene de diferențiere limfoidă, care și-au exprimat, mai mult sau mai puțin, acei anticorpi monoclonali în determinarea liniei celulare care prezintă limfomul malign non-Hodgkin și identificarea schemelor de tratament cu efect optim de supraviețuire și reducerea procentului de malignizare (leucemizare) a limfoamelor maligne.

Material și metode

Studiul se efectuează pe baza pacienților internați și tratați în secția de hematologie oncologică a Institutului Oncologic din Republica Moldova cu diagnosticul de trimitere.

Metodele imunologice de diagnostic aplicate au dus la izolarea T-, B-celule și celulelor NK (kileri naturali), în fiecare grup – mai multe variante (de celule imunologic imature și mature). Mai târziu, cu expresia unor grupuri de diferențiere celulară, unele opțiuni au fost transformate în mai multe entități de boli distincte: mediastinale (timusului), limfom primar din celule-mari, limfom anaplastic cu celule mari ALK-pozitiv și ALK-negativ. Doar o abordare cuprinzătoare care se adresează special modelului morfologic și folosește panoul avansat imunologic de diagnostic de anticorpi, care își propune să identifice markerii de natură T- și B-celulare, dar și antigenele pro-celulare, ne va permite un diagnostic corect.

Imunofenotiparea indirectă va fi realizată prin marcarea celulelor cu ajutorul anticorpilor monoclonali, conjugați cu marcatori fluorescenți. Acest panou include anticorpi monoclonali: CD19 (B-limfocite); CD20 (B-celule); CD22 (B-celule); CD23 (Celulele B-activate); CD5 (T-limfocite mature); CD10 (ProB-limfocite); HLA-DR (B-limfocite, T-activate); CD38 (B-celule, limfocitele activate); CD21 (B-celule); CD15 (neutrofile).

Prin metoda imunologică se va stabili diagnosticul final și se vor folosi criteriile cantitative de reprezentare a antigenelor asupra celulelor linii mieloide și / sau limfoide care au fost elaborate în anul 2008 WHO, așa-numita clasificare Appendix.

Rezultate

Au fost examinați 32 de pacienți, cu un diagnostic primar de limfom malign non-Hodgkin. Aplicarea metodei de cercetare, imunofenotiparea indirectă, va permite de a determina linia celulară a limfomului

malign: CD19 (B-limfocite); CD20 (B-celule); CD22 (B-celule); CD23 (Celulele B-activate); CD5 (T-limfocite mature); CD10 (ProB-limfocite); HLA-DR (B-limfocite, T-activate); CD38 (B-celule, limfocitele activate); CD21 (B-celule); CD15 (neutrofile); CD 25 (limfocitele activate). Din markerii aplicați cele mai multe antigene de diferențiere limfoidă și-au exprimat CD20, CD23, CD38, CD19, precum și CD10, însă mai rar CD25, CD15. La 16 din cei 22 de pacienți a fost marcată expresia ridicată a antigenului CD20. În 4 din cazuri CD19 a avut expresia antigenului moderat sau ridicat, 2 dintre pacienți cu expresii combinate moderat sau ridicat de antigene CD10 și CD38.

Discuții

Ca urmare, din cele 32 de cazuri de limfoame maligne non-Hodgkin analizate, în 24 de cazuri a fost marcată expresia pronunțat ridicată a antigenului CD20, cu diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin limfoblastic cu celulă mică, în 6 cazuri expresia antigenului CD19 a fost moderată sau ridicată, ceea ce ne sugerează diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin cu celulă B precursoră, 2 cazuri sau marcat cu expresii combinate sau ridicate moderat a antigenelor CD10, CD38, cu diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin folicular.

Concluzii

- Imunofenotiparea de celule sanguine ne permite difinitivarea liniei celulare a limfomului malign precum și a zonei de afectare.

- Diagnosticul limfoamelor maligne B-celulare nu poate fi stabilit cu certitudine decât prin imunofenotipare și imunohistochimie. Investigații suplimentare de citogenetică și biologie moleculară sunt necesare pentru un diagnostic complet. În prezent, în țară, există puține centre unde se face fenotipare. Nu există un registru al pacienților cu LMNH B-celular și considerăm necesar realizarea acestuia pentru o evidență clară a pacienților (de la diagnostic până la sfârșitul evoluției bolii), pentru o încadrare mai corectă a cazurilor în funcție de factorii de prognostic și o abordare mai țintită terapeutică axată pe o supraviețuire mai mare. Am studiat 32 de pacienți cu limfom malign non-Hodgkin: 32 de cazuri de limfoame maligne B-celulare dintre care 24 de cazuri limfom limfoblastic cu celulă mică, în 6 cazuri limfom cu celulă B precursoră, iar caracteristica cercetării s-a suprapus în linii mari cu datele din literatură, încât în 85% de cazuri de limfom malign există limfoamele B-celulare limfoblastice.

- Concluziile finale sunt premature de apreciat, lotul fiind incomplet, iar corelarea fiecărui factor cu supraviețuire și răspunsul la tratament este absolut necesar pentru constatări pertinente.

Bibliografie:

1. Protocol clinic național „Limfoamele non-Hodgkin”, Chișinău 2009.
2. Alina Cătănă, Claudia Podia Inga, M. Deac: „Aspecte clinice și histofenotipice în limfoamele maligne T periferice pe un lot de 197 de pacienți din București”, „ACTA MEDICA TRANSILVANICA”, Septembrie 2011; 2(3) 97- 100.
3. Dr. Horia Bumbea, Clinica de Hematologie Spitalul Universitar De Urgență București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București: „Rolul imunofenotipării în diagnosticul bolilor hematologice”, Secțiunea hematologie clinică.
4. „Non-Hodgkin's Lymphoma”, *A histopatologic and prognostic evaluation*. Tradusă în limba rusă de Crivalapov Iu. A., Leenman E. E.

FACTORII PRONOSTICULUI VITAL ȘI DE PROGRESARE A MALADIEI LA PACIENȚII CU MELANOM MALIGN

**Gheorghe Țîbîrnă – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al ASM,
IMSP Institutul Oncologic,**

**Victor Cernat – doctor habilitat în medicină, profesor cercetător, IMSP Institutul Oncologic,
Valeriu Palade – doctor în medicină, IMSP Institutul Oncologic,**

Iraida Iacovlev – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, IMSP Institutul Oncologic.

vlrpalade@gmail.com., tel.: (373) 022852644

Rezumat

Melanomul malign este patologia care prin polimorfismul său evolutiv și, datorită ratei reduse a supraviețuirii pacienților la distanța de 5 și 10 ani, prognosticul ei este rezervat. Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, melanomul malign nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, melanomul malign se face răspunzător de 79% din decesele cauzate de neoplazii cutanate. În Republica Moldova urmărind cazurile noi de melanom malign pe parcursul ultimilor 13-14 ani s-a observat dublarea incidenței melanomului. În cadrul acestui studiu, investigațiile complexe s-au efectuat la 160 de pacienți cu melanom malign cutanat confirmat histologic, stadiile II și III, diagnosticați și tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1996-2011. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat și au avut ca scop evidențierea factorilor de pronostic vital și de progresare a maladiei. Factorii care au un impact concludent asupra progresării maladiei și prognosticului vital au fost: stadiul TNM, prezența ganglionilor limfatici afectați, aplicarea criodistrucției preoperatorii, genul pacientului, grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul de invazie a tumorii după W. Clark. Criodistrucția preoperatorie asigură fixarea momentană și leziunea ireversibilă a celulelor melanomului malign, prin care se minimizează procesul de diseminare.

Cuvinte-cheie: Melanom malign, prognostic vital, factori de progresare

Summary. Progression and survival predicting factors in patients with malignant melanoma.

Malignant melanoma is a disease with poor prognosis due to its evolutionary polymorphism and low 5 and 10 years survival rates. Melanoma represents only 2 – 5% of all skin cancers, but is responsible for 79% of deaths due to skin cancer. In the last 13 – 14 in Moldova years the incidence of malignant melanoma has doubled. This article presents the results of a study of 160 patients with stage II and III confirmed melanoma that were diagnosed and treated in the Institute of Oncology from 1996 to 2011. The date has been computer processed in order to evaluate the survival and prognostic factors. Factors with a concluding impact on survival and prognosis were: TNM stage, positive lymph nodes, pre-op cryosurgery, gender, tumor thickness (A. Breslow) and invasion (W. Clark). Pre-op cryosurgery of malignant melanoma, allows for immediate cell fixation and irreversible damage, which lowers cell dissemination.

Key words: Malignant melanoma, vital prognosis, progression factor

Резюме. Факторы прогноза и прогрессирования заболевания у пациентов со злокачественной меланомой кожи.

Злокачественная меланома кожи является патологией которая в результате необычного полиморфизма и низкого уровня 5 и 10 летней выживаемости пациентов имеет к сожалению неблагоприятный прогноз. Из всех известных форм рака кожи, меланома занимает лишь 2-5%. Тем не менее, меланома несет ответственность за 79% смертельных случаев рака кожи. В Молдове при изучении новых случаев заболевания злокачественной меланомой за последние 13-14 лет наблюдается удвоение заболеваемости меланомой. В данной работе исследования

procedurile au fost realizate pe 160 pacienți cu melanom malign. Toți pacienții au primit tratament în Institutul de Oncologie din Republica Moldova din 1996 până în 2011 din cauza melanomului malign confirmat histologic în stadiul II și III. Datele cercetării au fost prelucrate pe calculator cu scopul de a evidenția factorii prognostici și cauzele progresivității bolii. Factorii care au avut o influență semnificativă asupra progresivității și prognosticului bolii au fost: stadiul TNM, prezența metastazelor în ganglionii limfatici, aplicarea criodistrucției tumorii, vârsta pacientului, grosimea tumorii (conform A. Breslow) și nivelul invaziei tumorii (conform W. Clark). Criodistrucția tumorii duce la o moarte imediată și ireversibilă a celulei melanomului malign, ceea ce minimizează răspândirea procesului.

Cuvinte cheie: Melanom malign, factorii prognostici, progresivitatea melanomului malign

Introducere. Melanomul malign este patologia care prin polimorfismul său evolutiv și, care datorită ratei reduse a supraviețuirii pacienților la distanța de 5 și 10 ani, prognosticul ei este calificat de unii autori că ar avea "culoarea neagră a bolii". După datele Organizației Mondiale a Sănătății, aproximativ 48000 decese induse de melanom sunt înregistrate anual în întreaga lume. În pofida eforturilor individuale și publice de educație medicală, oncologiei, chirurgiei plasticieni, dermatologii și alți specialiști se confruntă tot mai des cu forme din ce în ce mai avansate ale melanomului malign [1, 2].

Melanomul malign este o boală destul de răspândită în toate regiunile globului, cercetările epidemiologice actuale atestând în acest context o ascendență bruscă a incidenței melanomului malign pe toate continentele.

Diferiți autori susțin că de la 1% până la 4% din totalitatea tumorilor maligne ale organismului uman aparțin melanomului malign. Aproximativ 79000 de bărbați și 81000 de femei au fost diagnosticate cu

melanom malign în anul 2002 la nivel mondial, dintre care 80% au avut loc la populațiile predominant albe din America de Nord, Australia, Noua Zeelandă și Europa.

La nivel global în unele țări melanomul malign deține poziția unuia din cele mai frecvente cancere depistate la bărbați și femei. În Noua Zeelandă și Australia, de exemplu, acesta este pe locul al 4-lea la bărbați și al 5-lea la femei. În America de Nord, prin melanomul malign se decelează afectat fiecare al 6-lea bărbat și a 5-a femeie. În Europa melanomul este pe locul al 16-lea la bărbați și al 8-lea la femei [2, 3, 4, 5].

Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, melanomul malign nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, melanomul malign se face răspunzător de 79% din decesele cauzate de neoplazii cutanate. Melanomul constituie în multe țări o problemă de sănătate publică, deoarece incidența sa a crescut în mod constant în ultimii 30 de ani, cu o rată anuală de 3-7% pentru populația Europeană de ambele sexe [6, 7, 8, 9, 10].

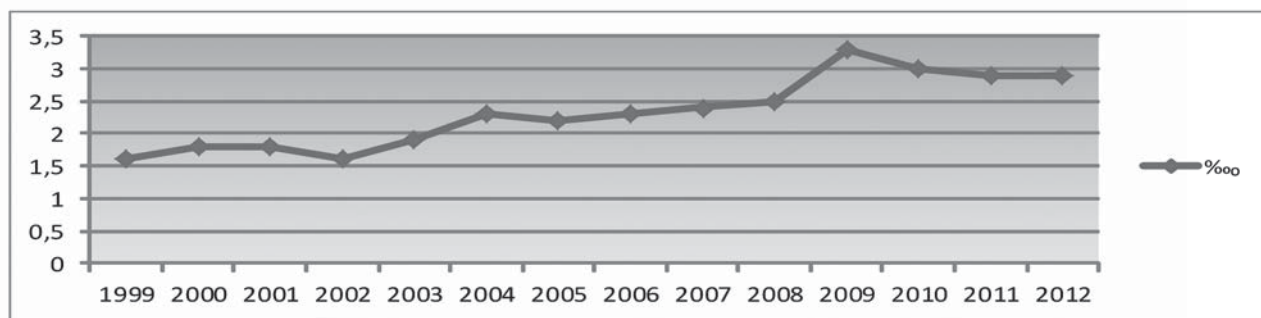


Figura 1. Incidența melanomului malign în Republica Moldova la 100.000 de locuitori

În Republica Moldova se înregistrează peste 100 de pacienți cu melanom malign în fiecare an. În ultimii ani în Moldova s-a observat o creștere accentuată a incidenței melanomului malign. Morbiditatea pentru ultimii 13 ani a melanomului malign este reprezentată în Figura 1 [11].

Urmărind cazurile noi de melanom malign pe parcursul ultimilor 13-14 ani se face evidentă dubla-

rea incidenței melanomului. Dacă în 1999 au fost depistați 53 de pacienți cu melanom malign, atunci în 2012 numărul ajunge la 107 de cazuri. De asemenea a crescut și ponderea melanomului malign în structura morbidității oncologice, având o creștere de la 1,0% în 1999 până la 1,3% în 2012. Datele prezentate evidențiază melanomul malign ca o problemă și pentru Republica Moldova.

Creșterea incidenței și mortalității prin melanom malign cutanat impune studierea profundă și multi-laterală a acestei vicioase maladii, pentru a perfecta arsenalul diagnosticului precoce. Majorarea constantă în ultimii ani a frecvenței melanomului malign a adus la apel necesitatea evaluării factorilor de risc implicați în scopul adoptării unei conduite preventive eficiente privind depistarea și înlăturarea acestor factori. Creșterea bruscă a incidenței reflectă în mare măsură entitatea atitudinii față de stilul de viață, expunerii la soare, *scrining*-ului pentru leziunile timpurii, care sunt considerate cele mai promițătoare abordări vizavi de reducerea mortalității prin melanom. Cu toate că incidența melanomului malign în multe țări este în creștere, ratele de mortalitate au fost în fond stabilizate. Acest lucru se datorează în primul rând campaniilor de prevenire și depistării precoce, creșterii gradului de conștientizare a riscului bolii [2, 12].

Polimorfismul evolutiv al melanomului malign determină o discrepanță notabilă între diagnosticul suspectat și cel real, aceasta variind între 30 și 50%. Latența îndelungată a evoluției nevelui pigmentat, simptomatologia săracă a unui melanom malign apărut la nivelul tegumentelor sănătoase sau debutul aproape asimptomatic, se soldează frecvent cu un diagnostic dubios și incert. De menționat la această conotație semnificația faptului, că mai mult de 90% de oameni au pe piele variate formațiuni pigmentate (nevi), care sunt asemănătoare cu melanomul malign. De aceea una din problemele actuale ale oncodermatologului este perfectarea metodelor de diagnostic timpuriu al melanomului.

Rezultatele mai multor cercetări au trecut în evidență mai multe caracteristici morfologice cu impact asupra evoluției și pronosticului melanomului. Prezența intradermică a modificărilor inerente melanomului includ mai multe entități patologice: dimensiunile și forma de cuiburi celulare, pigmentarea, caracteristicile citologice, infiltrația limfocitară, ulcerarea leziunii, rata de mitoze etc. [13, 14].

Ulcerarea are importanță semnificativă atât pentru clasificare, cât și pentru aprecierea tacticii de tratament și pronostic. Pentru orice grosime a tumorii pronosticul este mai rău în caz de prezență a ulcerării. Rezultatele mai multor studii au demonstrat încă o dată impactul concludent al ulcerării asupra supraviețuirii comparativ cu melanoamele neulcerate [15].

Alt atribut morfologic, rata de mitoze, dezvoltat de asemenea de W. Clark în 1969 și inclus în clasificarea AJCC (2002 și 2009) este factor important de pronostic. S-a stabilit, că la pacienții cu rata de mitoză 6 și mai mare, riscul de metastazare este de 12 ori mai mare față de pacienții care nu au avut nici o mitoză

[88]. În plus, prezența mitozei este un predictor nu numai al supraviețuirii, dar și al estimării ganglionului limfatic santinelă pozitiv [2, 16].

Infiltrația limfocitară a tumorului, precum și prezența microsatelelițelor, sunt orientative veritabile ale leziunii cu substrat pentru metastazare și sunt asociate cu un pronostic mai precar. Valoarea predictivă a infiltrației limfocitare în cadrul melanomului malign cutanat primar a fost examinată în mai multe studii, rezultatele cărora sugerează fiabilitatea prognostică, în special, pentru primele stadii ale melanomului. Prezența metastazelor în g/l la momentul diagnosticului inițial se estimează drept un criteriu prognostic nefavorabil, mai important decât grosimea tumorii și alte atribute morfologice [2, 17].

Studierea biologiei tumorale și descoperirea unor factori ce ar inhiba răspândirea tumorii pe itinerarul limfatic și hematogen, ar fi un obiectiv pertinent al investigațiilor pe viitor. Utilizarea anticorpilor „anti-melanoma” și evaluarea markerilor circulanți specifici de detectare a melanomului precoce și cu precizie se anunță drept priorități diagnostice de perspectivă [18].

Progresele în evaluarea prognostică a melanoamelor sunt determinate de corelarea aspectelor clinice și terapeutice cu criteriile histopatologice, care pot furniza informații suplimentare cu privire la viitorul pacientului tratat. Multitudinea factorilor de prognostic și valorile lor predictive diferite a făcut necesară sistematizarea acestora în scopul determinării utilității prognostice a parametrilor respectivi.

Rezultatele diverselor studii în acest domeniu au condus la concluzia că șansele de supraviețuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori cum ar fi: sexul, vârsta, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii (*i.e.* volumul, dimensiunea și grosimea). Cunoștințele acumulate în ultimii ani pot trece în evidență valoarea fiecăruia din aceste elemente [19, 20, 21].

Melanomul malign este o tumoră agresivă cu un impact notabil atât pentru metastaze limfactice regionale, cât și hematogene. Prezența tumorii în g/l regionali este un indicator puternic de prognostic analogic indicelui de grosime a tumorii sau numărului de ganglioni limfatici implicați în metastaze, inerente luate de AJCC ca bază în cadrul elaborării ultimei clasificări TNM [9, 22, 23, 24]. În raport cu grosimea tumorii există și un gradient corespunzător al supraviețuirii – 95% pentru tumorile sub 0,75 mm grosime, 68% pentru melanoamele cu grosime între 0,75 și 1,5 mm, 55% pentru tumorile cu grosime între 1,5 și 3 mm și 20% pentru melanoamele cu grosimea mai mare decât 3 mm (după A. Breslow) [3, 13, 22, 25, 26].

Concluzia principală a celor menționate aduce la apel faptul, că nici una dintre metodele actuale de cercetare nu oferă date cu o valoare predictivă certă privind evoluția unui melanom malign. Mai mult, materialul probatoriu existent nu este suficient pentru elucidarea factorilor etio-patogenetici ai maladiei. Supraviețuirea pacienților care suportă această neoplazie vicioasă rămâne nefastă și în prezent, fapt ce argumentează necesitatea explorării în continuare a posibilităților de diagnostic precoce și a metodelor de tratament eficient.

Material și metode: Studiul prospectiv-retrospectiv s-a bazat pe evaluarea a peste 1100 de fișe medicale ale pacienților din staționar și cartele de ambulator ale pacienților cu melanom malign. Pacienții au urmat tratament în secțiile Institutului Oncologic: microchirurgie, cap și gât, oncologie generală, chimioterapie (în caz de progresare).

În cadrul acestui studiu, investigațiile complexe s-au efectuat la 160 de pacienți cu melanom malign cutanat confirmat histologic, stadiile II și III, diagnosticați și tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1996-2011. Repartizarea după gen indică 59 de bărbați (36,9%) și 101 de femei (63,1%), iar în baza mediului de trai – 84 locuitori din mediul urban (52,5%) și 76 locuitori din mediul rural (47,5%).

Toți pacienții incluși în studiu au semnat fișa informativă și de consimțământ din fișele medicale, a fost obținut acordul pentru intervenția chirurgicală, folosirea datelor personale și a rezultatelor tratamentului în scopuri științifice.

Metodele de investigare

- Anchetarea. Înregistrarea (completarea) în „Fișa pacientului” care include toate datele din fișa medicală și din anchetarea pacienților;

- Examinarea fișelor medicale și cartelelor de ambulator. Au fost examinate peste 1100 de fișe medicale și cartele de ambulator ale pacienților cu melanom malign cutanat, tratați în cadrul Institutului Oncologic;

- Examinările standard: la toți pacienții s-au efectuat analizele generale și biochimice ale sângelui, reacția Wasserman, ECG;

- Examinări specifice preventive cu scopul de apreciere a diagnosticului la nivel de policlinică;

- Examen citologic al amprentelor de pe plagă, efectuat la pacienții cu tumor ulcerat în scopul depistării celulelor tumorale pentru confirmarea diagnosticului;

- Citologia punctatului ganglionului limfatic a fost efectuată la pacienții care prezentau ganglioni limfatici afectați, în scopul depistării metastazelor limfatice regionale;

- Termografia. În procesul de diagnosticare, termograful lucrează cu gradientul de temperatură, indică diferența de temperatură dintre un țesut normal și unul afectat. Important, în plan diagnostic, este gradul de creștere sau de micșorare a temperaturii unui țesut bolnav care în corelare cu alți parametri permite diagnosticarea;

- Captarea P³². Metodă utilizată în fond pentru aprecierea gradului de risc al malignizării nevilor pigmentați. Este bazat pe captarea sporită a fosforului radioactiv de celulele maligne;

- Dermatoscopia. Examinarea optică a suprafeței tegumentare ca o verigă intermediară între examinarea clinică uzuală a leziunilor pigmentare și examinarea histopatologică a mostrelor bioptice, fiind o tehnică indispensabilă practicii;

- Examinările pentru excluderea Mt la distanță. Pentru excluderea metastazelor la distanță, pacienților li s-a efectuat ultrasonografia organelor abdominale, radiografia cutiei toracice sau a altor regiuni suspecte. La necesitate s-a efectuat CT sau RMN;

- Scintigrafia scheletului în regim „Schelet integru” în cazul unui proces răspândit pentru a exclude metastazele în oasele scheletului;

- Studierea (consultul) CRN. Acumularea informației din cancer-registru unde sunt luați la evidență toți pacienții cu MMC. De asemenea, aici se păstrează informațiile despre pacienții decedați;

- Colectarea informației de la oncologii raionali și medicii de familie. Supravegherea pacienților cu MM după tratament se efectuează de către oncologii raionali și medicii de familie. Aici primim primele informații despre starea pacientului la moment;

- Examinarea la moment a pacienților care au fost de acord să se prezinte la control.

La pacienții incluși în studiul nostru cel mai des au fost remarcate tumori pigmentate, (135 de cazuri, 84,4%), iar tumori nepigmentate numai în 15,6% (Figura 2).

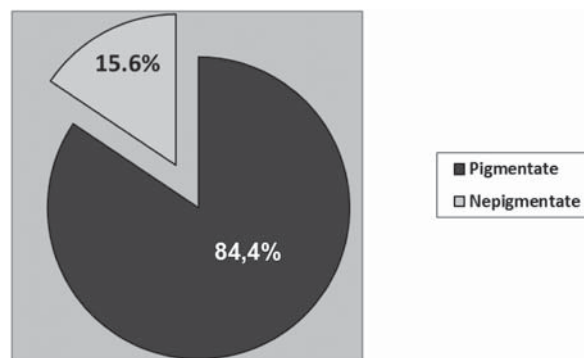


Figura 2. Repartizarea pacienților după pigmentarea tumorii primare

Repartizarea pacienților după nivelul de invazie W. Clark este prezentată în Figura 3. Este bine evidențiat faptul că majoritatea pacienților au avut nivelul de invazie III și IV după W. Clark: 38,1 și, respectiv, 28,8%. Cei mai puțini numerici au fost pacienții cu nivelul I de invazie – 0,6%, nivelul II s-a estimat în 13,1% cazuri, iar nivelul IV – 19,4%.

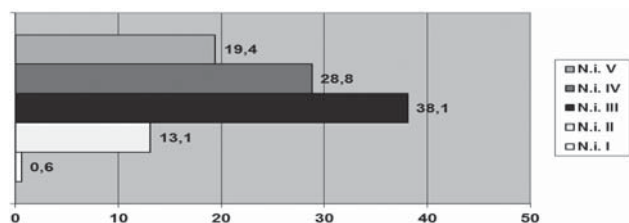


Figura 3. Repartizarea (%) pacienților după nivelul de invazie W. Clark al MM

Repartizarea pacienților s-a efectuat și conform grosimii tumorii după A. Breslow (Tabelul 1). Cuantificarea acestui parametru indică predominarea pacienților cu tumori, având grosimea mai mare de 4,0 mm – 40,6%. Urmează pacienții cu grosimea tumorii de 3,1-4,0 mm, ceea ce constituie 25,5%.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform grosimii tumorii după A. Breslow

Grosimea tumorii (mm)	Nr.	%
≤ 1	0	
1,1-2,0	15	9,4
2,1-3,0	39	24,4
3,1-4,0	41	25,6
>4,0	65	40,6
Total	160	100

Tumori ulcerate au fost decelate la 88 de pacienți (55,0%) (Figura 4).

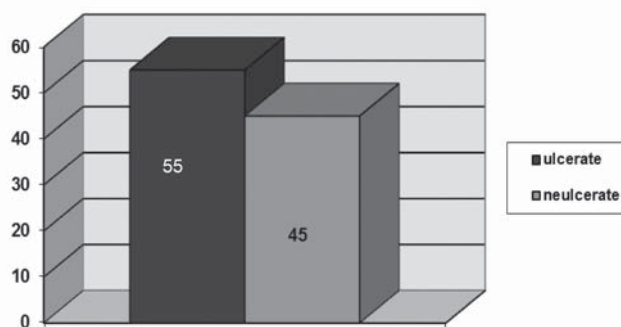


Figura 4. Repartizarea pacienților după ulcerarea tumorii (%)

Ulcerarea își păstrează semnificația prognostică în analiza multifactorială a tuturor indicatorilor, sugerând faptul că reprezintă markerul unei proprietăți

biologice particulare a tumorii sau a răspunsului organismului.

Alți 72 de pacienți (45,0%) aveau la internare tumori neulcerate, fapt favorabil prognosticului maladiei.

Leziunea primară a melanomului malign poate avea trei forme de creștere: exofită, infiltrativă sau forma mixtă.

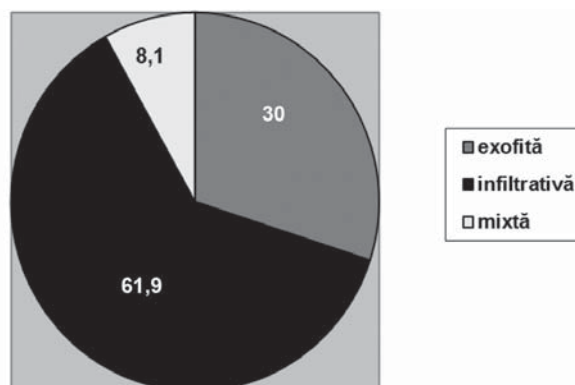


Figura 5. Repartizarea pacienților după forma de creștere a leziunii primare (%)

Examinarea acestei entități patologice a evidențiat ponderea formei infiltrative a tumorilor, aceasta fiind depistată la 99 de pacienți (61,9%). Forma exofită a fost stabilită la 48 de pacienți (30,0%), iar forma mixtă – numai la 13 pacienți (8,1%) (Figura 5).

Examinarea formelor celulare ale tumorilor a identificat mai frecvent leziuni din celule epiteliale (61,9% cazuri). Ponderea leziunilor din celule fuziforme și mixte s-a impus prin cote aproape similare: 19,4% și, respectiv, 20,0%. Mult mai rar s-au depistat tumori din celule nevice (3,1%) și din celule de tip lentigo – 1,9% (Tabelul 2).

Tabelul 2

Formele celulare a leziunilor primare la pacienții cu melanom malign

Forma celulară	Nr.	%
Epiteliale	99	61,9
Fuziforme	31	19,4
Mixte	32	20,0
Nevice	5	3,1
Tip lentigo	3	1,9
Total	160	100

Diametrul tumorii primare nu s-a dovedit drept un factor cu impact notabil asupra prognosticului maladiei, dar acesta este important privind planificarea intervențiilor chirurgicale și reabilitarea pacienților.

Analiza leziunilor primare din punct de vedere a diametrului tumorii primare indică prioritatea numerică a cazurilor cu tumori până la 3,0 cm în diametru (Tabelul 3).

Tabelul 3
Repartizarea pacienților cu melanom malign după diametrul leziunii primare

Diametrul tumorii	Nr.	%
≤ 1	13	8,1
1,1 - 2,0	67	41,9
2,1- 3,0	44	27,5
3,1 - 4,0	22	13,75
≥4,1	14	8,75
Total	160	100

Tumori cu diametrul 1,1–2,0 cm au fost identificate la 67 de pacienți (41,9%), iar cu diametrul 2,1-3,0 cm – la 44 de pacienți (27,5%). Mai rar s-au întâlnit tumori cu diametrul sub 1,0 cm – 13 pacienți (8,1%).

Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variațională, corelațională, dispersională, descriptivă și discriminantă.

Depistarea factorilor de risc și informativitatea parametrilor studiați pentru diagnosticul diferențial și prognostic s-a efectuat utilizând analiza discriminantă pas cu pas.

Testarea dinamicii parametrilor de grup s-a efectuat prin testul t - criteriu de selecții coerente. Studiul

interacțiunii dintre doi parametri cantitativi diferiți s-a efectuat prin calculul coeficientului de corelație Pirson.

Rezultate. Analiza rezultatelor investigațiilor pacienților cu melanom malign cutanat ne-a permis să evidențiem factorii care influențează, atât prognosticul vital, cât și riscul de progresare a maladiei.

Deja din datele descrise mai sus s-a demonstrat îmbunătățirea ratei de supraviețuire la bolnavii care au suportat tratament crio-chirurgical. Totodată, în acest lot a fost mai mic numărul de pacienți cu progresarea maladiei: 32 *versus* 45.

Unul din factorii care au avut o influență majoră asupra progresării maladiei și prognosticului este stadiul TNM (Tabelul 4). Astfel, la pacienții cu stadiul IIA progresarea maladiei s-a stabilit în 30% cazuri, iar în stadiul IIIC aceasta a atins cota de 81%.

De asemenea, analiza efectuată demonstrează că prezența ganglionilor limfatici afectați influențează concludent riscul progresării MM (Tabelul 4). Rata acestuia este maximă în cazul depistării afectării ganglionilor limfatici multipli (88,24%) și descrește la pacienții cu ganglioni limfatici afectați unici (72,73%). În lipsa ganglionilor limfatici afectați rata de progresare a MM este în medie de 40,77%.

Tabelul 4

Factorii cu impact major asupra progresării și prognosticului pacienților cu melanom malign

Criteriul		Fără progresare		Cu progresare		Total pacienți	χ^2	p
		Nr.	%	Nr.	%			
S T A D I U	IIA	25	69,44	11	30,56	36	20,987	= 0,001
	IIB	32	64,00	18	36,0	50		
	IIC	20	45,45	24	54,55	44		
	IIIA	0	0	3	100,0	3		
	IIIB	4	25,0	12	75,0	16		
	IIIC	2	18,18	9	81,82	11		
Stadiu	II	77	59,23	53	40,77	130	15,027	< 0,001
	III	6	20,0	24	80,0	30		
Prezența g/l măriți	Lipsește	78	59,09	54	40,91	132	16,376	< 0,001
	Unici	3	22,27	8	72,73	11		
	Multipli	2	11,76	15	88,24	17		
Tratamentul tumorului primar	Crio-chirurgical	48	60,0	32	40,0	80	4,231	< 0,05
	Chirurgical clasic	35	43,75	45	56,25	80		

Alți factori care au influențat incidența progresării MM sunt grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul invaziei după W. Clark (Tabelul 5).

Datele obținute atestă o incidență a progresării MM de 33,33% la pacienții cu grosimea tumorii după A. Breslow de 1,1-2,0 mm și 2,1-3,0 mm. La pacienții cu grosimea tumorii de 3,1-4,0 mm și mai mare decât 4,0 mm, incidența progresării MM crește până la 53,66 și, respectiv, 56,92%.

Creșterea nivelului de invazie după W. Clark se impune prin majorarea incidenței progresării MM. Astfel, la pacienții cu nivelul de invazie I nu s-a urmărit progresarea MM, iar la nivelul II, aceasta atinge de acum cote medii de 28,75%. Incidența maximă de progresare a MM se estimează la nivelele de invazie IV și V: 54,35 și 61,29%.

Cu referire la paternul celular al melanomului malign trebuie de menționat superioritatea incidenței progresării maladii în cadrul formei epiteliale a MM: 51,69% (Tabelul 5). Pentru formele nevice și fuziforme incidența progresării MM a fost practic egală: 40-41%. O incidență de 50% a progresării MM s-a constatat la pacienții cu forma mixt-celulară a tumorii, iar pacienții cu forma lentigo nu au avut semnalmente de progresare a maladii.

Forma de creștere a tumorii, de asemenea influențează notabil rata progresării MM (Tabelul 5). De evidențiat în acest context superioritatea incidenței progresării maladii la pacienții cu forma de creștere mixtă a MM: 76,02%. La pacienții cu formele infiltrativă și exofită a MM, progresarea maladii s-a decelat în 46,46% și, respectiv, 53,75%.

Tabelul 5

Entitățile patologice ce au influențat progresarea procesului tumoral

Criteriul		Fără progresare		Cu progresare		Total pacienți	χ^2	p
		Nr.	%	Nr.	%			
Grosimea tumorii în mm A. Breslow	1,1-2,0	10	66,67	5	33,33	15	7,251	> 0,05
	2,1-3,0	26	66,67	13	33,33	39		
	3,1-4,0	19	46,34	22	53,66	41		
	>4	28	43,08	37	56,92	65		
Nivel de invazie după W. Clark	I	1	100,0	0	0	1	7,374	> 0,05
	II	15	71,73	6	28,57	21		
	III	34	55,74	27	44,26	61		
	IV	21	45,65	25	54,35	46		
	V	12	38,71	19	61,29	31		
Forma histologică	Epiteliale	43	48,31	46	51,69	89	3,888	> 0,05
	Fuziforme	18	58,06	13	41,0	31		
	Mixte	16	50,0	16	50,0	22		
	Nevice	3	60,0	2	40,0	5		
	Lentigo	3	100,0	0	0	3		
Forma de creștere a tumorii	Exofită	27	56,25	21	53,75	48	4,796	> 0,05
	Infiltrativă	53	53,54	46	46,46	99		
	mixtă	3	23,08	10	76,02	13		
Ulcerația tumorii	Neulcerată	29	53,70	25	46,30	54	0,109	> 0,05
	Ulcerată	54	50,90	52	49,06	106		

Ulcerația tumorii reprezintă un factor care nu determină concludent riscul progresării MM, dat fiind că la pacienții cu ulcerație și fără rata acesteia s-a consemnat la valori aproape similare: 49,06 și 46,30% (Tabelul 5).

Analiza tumorii primare a pacienților incluși în studiu a avut ca scop evidențierea principiilor de repartizare a entităților morfologice și morfopatologice, precum și unele aspecte ale oncogenezei tumorii.

Au fost apreciate și asemenea criterii importante

pentru oncogeneză, precum fundalul apariției tumorii. Este bine evidențiat rolul nevilor congenitali în apariția MM. La 58,7% din pacienții cu MM s-a constatat evoluția tumorii pe fondalul prezenței în anamneză a nevilor congenitali. În 16,3% cazuri leziunile au apărut pe fond de nev dobândit, tumorul depistat *de-novo* (fără antecedente nevice) a fost în 21,3% cazuri, iar pe fond de displazie melanocitară tip Diubrei - în 3,1% cazuri (Tabelul 6). Deci, apariția melanomului malign pe fond de nev este înregistrată în 75%.

Tabelul 6

Repartizarea pacienților în dependență de fonul local al apariției tumorii primare

Fonul local	Nr.	%
Nev congenital	94	58,7
Nev dobândit	26	16,3
De novo	34	21,3
Displazie tip Diubrei	5	3,1
Cicatrice	1	0,6
Total	160	100

În studiul nostru 26 din lotul general de 160 de pacienți cu MM au decedat în primele 12 luni, ceea ce constituie 16,25%. Cauza deceselor a fost progresarea procesului tumoral, influențată de factorii expuși mai sus. Important de menționat că rata mortalității în primele 12 luni a pacienților cu MM tratați prin crio-electroexcizie a fost net inferioară față de indicele obținut în lotul cu electroexcizie clasică – 6 *versus* 20 de pacienți.

Pentru a evalua empiric prognosticul supraviețuirii și mortalității pacienților cu MM în primele 12 luni am elaborat o formulă matematică bazată pe analiza discriminantă a 7 variabile:

- Stadiul maladiei TNM.
- Abordarea chirurgicală (crio-electroexcizie sau electroexcizie clasică).
- Ulcerație (lipsa sau prezența).
- Sexul.
- Forma celulară a MM (epitelială, fuziformă, mixtă, nevică, lentigo).
- Nivelul de invazie a MM după W. Clark.
- Grosimea tumorii după A. Breslow.

Metoda respectivă poate oferi prognosticul supraviețuirii în 83,33% din cazuri și a decesului pacientului în 85,00% din cazuri. Matematic, problema se reduce la deducerea unui criteriu de discriminare, în baza analizei datelor a două selecții (rata pacienților care au supraviețuit pe perioada analizată în raport cu criteriile de prognostic și pacienții care au decedat, la fel în raport cu aceste criterii), ce permite a atribui un nou element (pacient nou internat) la una din cele

două mulțimi cu o exactitate destul de bună. Folosirea analizei discriminante în prelucrarea datelor statistice referitoare la pacienții tratați ne-a permis să deducem funcția discriminantă propusă mai jos, care constituie esența metodei de prognosticare.

Problema rezolvată de procedeu este obiectivizarea metodei de prognosticare a evoluției în primele 12 luni de la depistarea melanomului malign la pacienții cu stadiul II și III.

Esența metodei constă în efectuarea examenului clinic, paraclinic, cu determinarea criteriilor care în studiu s-au dovedit a avea un rol major în prognosticul tumorii: Stadiul clinic depistat primar, grosimea tumorii apreciate după Breslow, nivelul de invazie Clark, ulcerarea sau lipsa ulcerării leziunii primare, datele citologice a tumorii primare, metoda de tratament aplicată și criocongelarea tumorii preoperatoriu, genul pacientului, iar funcția discriminantă (F) se calculează conform formulei 4.1:

$$F = -6.345 + 1.386 \times ST + 4.768 \times MT - 2.596 \times GP - 3.384 \times U + 0.806 \times CIT + 1.780 \times NI - 1.136 \times GT,$$

unde:

ST – IIa- 1, IIb- 2, IIc- 3, IIIa- 4, IIIb- 5, IIIc- 6 .

MT – Metoda de tratament aplicată: Crio-electroexcizie- 1, excizie- 2.

GP – Genul: B- 1, F- 2.

U – Ulcerația: nu- 0, da- 1.

CIT – Datele celulare: epiteliale- 1, fuziforme-2, Mixte- 3, nevice- 4, lentigo- 5.

NI – Nivel de invazie Clark: I- 1, II- 2, III- 3, IV- 4, V- 5.

GT – Grosimea tumorii Breslow: (mm): ≤ 1 - 1, 1,1-2,0- 2, 2,1-3,0- 3, 3,1-4,0- 4, 4,0< -5.

În cazul în care $F < 0$ se face pronosticul unui efect avantajos de supraviețuire pe această perioadă (cu o exactitate estimată la 83.3%), iar $F > 0$ – a unui efect de agravare cu posibil deces (exactitate estimată în 90%).

Rezultatul constă în creșterea exactității prognosticării evoluției nefavorabile a melanomului malign, datorită utilizării în metoda dată a parametrilor clinici și paraclinici.

La etapa inițială se efectuează examenul clinic fizic primar al pacientului și leziunii primare, anamneza, examinările de rutină pentru a aprecia stadiul preventiv al patologiei care include examenul citologic al amprentelor de pe tumorul ulcerat, excizia tumorului primar ce permite aprecierea nivelului de invazie, grosimii tumorii și forma citologică a melanomului.

Drept indicație pentru utilizarea acestei metode constituie depistarea pacienților cu risc sporit de evoluție nefavorabilă a maladiei în primele 12 luni în scopul întocmirii unei tactici precoce de tratament.

Metoda de prognozare a supraviețuirii pacienților cu MM în primele 12 luni utilizând aceste 7 variabile a fost înaintată la AGEPI pentru brevetare (este înregistrată la AGEPI cu Nr. 864 la 20.11.2012, fiind primită Hotărârea Nr. 7523 din 26.05.2013 de acordare a Brevetului de invenție, Anexa 2).

Evaluarea cauzelor de dezvoltare a melanomului malign sugerate de pacienți:

Motivele sugestive de apariție a melanomului, indicate de pacienți, sunt expuse în Tabelul 7. Majoritatea pacienților (51,9%) nu pot indica o cauză evidentă de apariție a formațiunii. Trauma acută este indicată de pacienți în 40,6% din cazuri, trauma cronică și insolajia – în 4,4 și, respectiv, 3,1% cazuri.

Tabelul 7

Cauzele sugestive ale pacienților privind apariția melanomului

Cauza	Nr.	%
Nu cunoaște	83	51,9
Traumă acută	65	40,6
Traumă cronică	7	4,4
Insolație	5	3,1
Total	160	100

Cel mai des (85,0% din cazuri) pacienții au acuzat creșterea formațiunii tumorale în dimensiuni (Tabelul 8). Ulcerația leziunii a fost semnalată de 55,0% bolnavi, 45,0% au observat schimbarea culorii tumorii, iar în 37,5% din cazuri a fost prezent disconfortul local.

Tabelul 8

Acuzele pacienților care au însoțit evoluția melanomului malign

Acuzele	Nr.	%
Creștere în dimensiuni	136	85,0
Ulcerație	88	55,0
Schimbarea culorii	72	45,0
Disconfort local	60	37,5
Durere	43	8,1
Asimptomatic	3	1,9

Prezența sindromului algic în regiunea afectată a fost semnalată la 8,1% din pacienți, iar în 1,9% din cazuri tumorul a fost depistat ocazional de medici în timpul examinării pentru altă patologie.

Discuții și concluzii: Potrivit criteriilor morfologice de bază utilizate în evaluarea pacientului cu MM datele studiului nostru indică superioritatea numerică a bolnavilor cu: melanom malign ce evoluează din nev (75,0%), pigmentația tumorii (84,4%), nivelul III

de invazie după W. Clark (38,1%), grosimea tumorii după A. Breslow >4,0 mm (40,6%), forma de creștere infiltrativă (61,9%), paternul celular epitelial (61,9%) și diametrul tumorii 1,1-2,0 mm (41,9%).

Factorii care au un impact concludent asupra progresării maladiei și prognosticului vital au fost: stadiul TNM, prezența ganglionilor limfatici afectați, aplicarea criodistrucției preoperatorii, genul pacientului, grosimea tumorii după A. Breslow și nivelul de invazie a tumorii după W. Clark. Criodistrucția preoperatorie asigură fixarea momentană și leziunea ireversibilă a celulelor melanomului malign, ca urmare se minimizează procesul de diseminare.

Impactul crucial pentru prognosticul maladiei și supraviețuirea pacienților îl au metastazele în ganglionii limfatici și în organe. Procesul de diseminare a celulelor maligne din tumorul primar (*i.e.* metastazarea în organe, țesuturi, fluide) poate transforma un tumor de organ într-o boală a întregului organism. Metastazele compromit efectul tratamentului aplicat, de aceea cunoașterea exactă a biologiei acestora și implementarea mijloacelor de prevenire este oportună vizavi de ameliorarea prognosticului post-terapeutic. Metastazarea melanomului malign se efectuează predilect pe calea circulației sanguine, cu toate că debutul diseminării tumorale în marea majoritate a tumorilor maligne se produce pe cale limfatică.

M. Yoffei și R. Curtice (cit. de L. Lazăr) au demonstrat existența unor comunicații directe între venulele de calibru mic și limfaticile aferente ganglionului limfatic [26]. Realizările ultimilor ani, bazate pe studii complexe, duc la concluzia că separarea celor două căi de diseminare limfatică și hematogenă este arbitrară, deoarece între ele există numeroase conexiuni ce le fac inseparabile. Celulele melanomului malign se pot răspândi la distanță pe tronsonul tisular sau în cavități, dar căile majore de metastazare sunt vasele sanguine și/sau limfatice.

Supraviețuirea pacienților cu progresarea melanomului malign depinde de localizarea metastazelor și precocitatea diagnosticării acestora. Metastazele unice în țesuturile moi sunt mai ușor de diagnosticat, de aceea și rezultatele tratamentului lor au fost mai bune. Metastazele în organele interne, la fel ca și metastazele multiple, au de regulă un prognostic sumbru și pot evolua spre deces în termeni foarte restrânși [27, 28, 29].

Aplicarea formulei matematice bazate pe analiza discriminantă a 7 variabile (stadiul maladiei TNM, abordarea chirurgicală, ulcerația, sexul, forma celulară a melanomului malign, nivelul de invazie a melanomului malign după W. Clark și grosimea tumorii după A. Breslow) au o valoare predictivă față de supravie-

țuirea pacienților în primele 12 luni de 83,3%, iar față de decesul în primul an de 90,0%. Avantajul constă în sporirea exactității și obiectivizării prognosticării evoluției nefavorabile sau favorabile la pacienții cu melanom malign în primul an după diagnosticarea maladiei. Metoda propusă permite depistarea precoce a bolnavilor cu risc sporit de agravare, fapt ce impune o atenție sporită pentru această categorie de pacienți cu corijare la timp a programului terapeutic.

Bibliografie

1. Algazi A.P., Soon C.W., Daud A.L. *Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects*. În: *Cancer Manag Res*, 2010, vol. 2, p. 197-211.
2. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D. et al. *Pathology & Genetics of Skin Tumours. Chapter 2. Melanocytic Tumours*, WHO, IARC, IARC Press, Lyon, 2006, p. 49-119.
3. Miron L., Marinca M. *Oncologie generală*, ed. II, editura UMF, Iași, 2012, 300p.
4. Mereuță I., Iacovlev I., Țurcan S., *Tratamentul chirurgical contemporan al melanomului malign cutanat*, FEPI "INFOHANDI", Chișinău, 2009, p. 5-115.
5. Wurm E.M., Soyer H.P. "Scanning for melanoma". În: *Australian Prescriber*, 2010, vol. 33, p. 150-155.
6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2010*. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-and-figures-2010> (vizitat 22.03.2012).
7. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*, <http://www.globocan.iarc.fr> (vizitat 15.05.2012).
8. Forsea A.M. et al. *Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities*. În: *Br J Dermatol*, 2012, vol. 5 (167), p. 1124-30.
9. Gershenwald J. E., Soong S., Balch C. M. 2010 TNM Staging System for Cutaneous Melanoma and Beyond. În: *Ann Surg Oncol*, 2010, vol. 17, p.1475-1477.
10. Lens M.B., Dawes M. *Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma*. În: *Br J, Dermatology*, vol. 2 (150), 2004, p. 179-185.
11. Palade V., Cernat V., Gabunea M. ș.a. *Dinamica incidenței melanomului malign în R. Moldova*, În: *INFO-MED*, Chișinău, vol. 2 (20), 2012, p. 48-51.
12. Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Барчук А.С. *Актуальные вопросы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи*. În: *Сибирский онкологический журнал*, 2010, № 2, стр. 55-58.
13. Mereuță I., Clim C., Palade V., Doruc A., ș.a., *Tratamentul criochirurgical al melanomului malign din regiunea capului și gâtului, al II-lea Congres Național de Dermatovenerologie cu participare internațională*, Chișinău 7-8 septembrie 2000, p.79.
14. Hantschke M., Bastian B.C., LeBoit P.E. *Consumption of the epidermis: a diagnostic criterion for the differential diagnosis of melanoma and Spitz nevus*. În: *Am J Surg Pathol*, 2004, vol.28, p. 1621-1625.
15. Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J. et al. *Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma*. În: *J Clin Oncol*, 2001, vol. 19, p. 3635-3648.
16. Kesmodel S.B. et al. *Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas*. În: *Ann Surg Oncol*, 2005, vol. 12, p. 449-458.
17. Dickson P. V., Gershenwald J. E. *Staging and Prognosis of Cutaneous Melanoma*. În: *Surg. Oncol. Clin N Am*, 2011, vol. 1 (20), p. 1-17.
18. Balch C.M., Soong S., Ross M.I. et al. *Long-term results of a multiinstitutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm): Intergroup Melanoma Surgical Trial*. În: *Ann Surg. Oncol.* 2000, vol. 7, p.87-97.
19. Palade V., Clim C., Țurcanu Iu. *Melanomul malign. Aspecte clinico-evolutive, tratament și prognostic*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2007, Nr 4 (13), p. 81-95.
20. Chao C, Martin R. C., Ross M.I. et al. *Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma*. În: *Ann Surg Oncol*. 2004, vol. 11, p. 259-264.
21. Kalady M.F., White R.R., Johnson J.L. et al. *Thin melanomas: predictive lethal characteristics from a 30-year clinical experience*. În: *Ann Surg*, 2003, vol. 238, p.528-535.
22. Schmidt C. R., Panageas K. S., Coit D.G. et al. *An Increased Number of Sentinel Lymph Nodes Is Associated with Advanced Breslow Depth and Lymphovascular Invasion in Patients with Primary Melanoma*. În: *Ann Surg Oncol*, 2009, vol. 16, p. 948-952.
23. Soong S.J. et al. *Predicting survival outcome of localized melanoma: an electronic prediction tool based on the AJCC Melanoma Database*. În: *Ann Surg Oncol*, 2010, vol. 17, p. 2006-2014.
24. Swetter S.M., Ecker P.M., Johnson D.L. et al. *Primary dermal melanoma: a distinct subtype of melanoma*. În: *Arch Dermatol*, 2004, vol. 140, p. 99-103.
25. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J. et al. *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. În: *J Clin Oncol*. 2009, vol.27, p.6199-6206.
26. Lazăr L. *Cancerul Melanomul Malign*, Enciclopedia Oncologică, vol. 17, Cluj-Napoca, 1987, 220p.
27. Демидов Л.В. *Особенности меланомы кожи лицевых локализаций*. În: *Сибирский онкологический журнал*, 2012, № 4, стр. 75-76.
28. ESMO. *Minimum Clinical Recommendation for Diagnosis, Treatment and Follow-up of cutaneous malignant melanoma*. În: *Ann. Oncol.* 2005, (supliment 1), p. 66-68.
29. Francken A.B. et al. *Follow-up schedules after treatment for malignant melanoma*. În: *Br J Surg*, 2008, vol. 95, p. 1401-1407.

POLIMOFISMUL GENEI CYP2E1 ȘI PREDISPUNEREA LA CANCER PULMONAR

Vladimir Shutkin – dr. hab. în șt. med. cercetător științific principal, laborator Chirurgie
Gastrică și Toracică, IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

Evghenii Imyanitov²,
Valentina Stratan¹,
Valeriu Bîlba¹,
Sergiu Brenister¹

¹Moldovian Institute of Oncology, Chisinau, Moldova,

²N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russia

brenister@mail.ru, tel. 069218326

Rezumat

Lucrarea studiază rolul alelelor “nefavorabile” ale genelor polimorfe, ale căror produse sunt implicate în metabolizarea cancerigenilor fumului de tutun, în riscul cancerului pulmonar. Genele, care codifică enzimele de biotransformare, sunt caracterizate printr-un polimorfism semnificativ genetic, care determină diferențele individuale în reacțiile metabolice. În acest sens, studiul de polimorfism al enzimelor implicate în metabolizarea substanțelor cancerigene este sarcina de soluție actuală, care oferă o abordare pentru evaluarea sensibilității individuale la efectele cancerigene. Datorită faptului că enzima CYP2E1 este implicată în metabolismul nitrozaminelor, inclusiv ale fumului de tutun, aceasta și gena ei de codificare, au devenit obiectul de interes al medicilor oncologi. CYP2E1 este un component al superfamiliei citocromului P450 și catalizază oxidarea multor xenobiotice cu greutate moleculară scăzută, cum ar fi clorura de vinil, benzen, etanol, acetonă, uretan etc. Enzima ușor este indusă de etanol și crește intens activitatea sa de stabilizare proteică substrat-dependentă. O analiză a literaturii de specialitate nu permite o concluzie clară cu privire la rolul enzimei CYP2E1 în predispunerea ereditară la cancerul pulmonar.

Cuvinte-cheie: cancer pulmonar, polimorfismul genei CYP2E1

Summary. The polymorphism of CYP2E1 gene and lung cancer predisposition.

This work study the role of “unfavorable” alleles of polymorphic genes whose products are involved in the metabolism of tobacco smoke carcinogens, in the risk of cancer of the lung. The genes encoding enzymes of the biotransformation are characterized by a significant gene polymorphism, which determines individual differences in metabolic reactions. In this regard, the study of polymorphism of enzymes involved in the metabolism of carcinogens is the task of topical solution, which provides an approach to the assessment of individual sensitivity to the carcinogenic effects. Due to the fact that the enzyme involved in the metabolism CYP2E1 nitrosamines, including smoke, and the gene encoding it become the subject of interest oncologists. CYP2E1 belong to a superfamily of cytochrome P450 and catalyze the oxidation of low molecular weight of many xenobiotics, such as vinyl chloride, benzene, ethanol, acetone, urethane, etc. Enzyme induced by ethanol highly increases their activity by substrate-dependent protein stabilization. An analysis of the literature does not allow a clear conclusion about the role of CYP2E1 in the genetic predisposition to lung cancer.

Key words: lung cancer, CYP2E1 genetic polymorphism

Резюме. Полиморфизм гена CYP2E1 и предрасположенность к раку легкого.

Статья посвящена изучению роли «неблагоприятных» аллелей полиморфных генов, продукты которых принимают участие в метаболизме канцерогенов табачного дыма, в риске возникновения рака легкого. Гены, кодирующие ферменты системы биотрансформации, характеризуются значительным генным полиморфизмом, что определяет индивидуальные различия метаболических реакций. В этой связи изучение полиморфизма ферментов, принимающих участие в метаболизме канцерогенов, является задачей актуальной, решение которой позволяет подойти к оценке индивидуальной чувствительности к канцерогенным воздействиям. В связи с тем, что фермент CYP2E1 участвует в метаболизме нитрозаминов, в том числе и табачного дыма, он и одноименный ген, кодирующий его, стали предметом интереса онкологов. CYP2E1 входит в суперсемейство цитохрома P-450 и катализирует окисление многих низкомолекулярных ксенобiotиков, таких как винилхлорид, бензол, этанол, ацетон, уретан и др. Фермент легко индуцируется этанолом, резко повышая свою активность путем субстрат-зависимой стабилизации белка. Анализ данных литературы не позволяет сделать однозначного вывода о роли гена CYP2E1 в генетической предрасположенности к раку легкого.

Ключевые слова: рак легкого, полиморфизм гена CYP2E1

Cancerul pulmonar este principala cauză de deces la bărbați și ocupă al doilea loc (după cancerul mamar (BC) la femei [9]. În diferite regiuni geografice la bărbați în fiecare an se depistează cazuri noi de cancer pulmonar la 100.000 de persoane anual, variind de la 5,3 la 99,7, incidența la femei este 6-10 ori mai mică [36]. În Rusia, în fiecare an din cauza cancerului pulmonar decedează peste 60.000 de persoane, reprezentând 20% din totalul deceselor de cancer [27, 28]. În Sankt Petersburg, CP își păstrează primul loc în structura mortalității prin tumori [33,34].

În etiologia cancerului pulmonar un rol major jucat de un set de compuși chimici asociați cu procesele industriale, precum și factorii adversi ai mediului, cum ar fi contaminarea de radon. Cu toate acestea, necătând la faptul prezenței unei așa liste lungi de factori cancerigeni, care afectează transformarea celulelor normale în epiteliul pulmonar malign, contribuția lor la dezvoltarea tumorilor pulmonare nu a depășit 10-20%. Marea majoritate (80-90% din CP), privind încheierea de IARC, sunt cauzate de fumat. Se constată că tipul histologic de cancer pulmonar este asociat cu fumatul [25]. Consumul de țigări cu un conținut de rășină ridicat duce la o incidență crescută a carcinomului pulmonar cu celule scuamoase al (SCLC) și conținut de rășină redus, produs în prezent, la o creștere în proporție de adenocarcinom (AC). Studiul cauzelor acestui fenomen au arătat că țigările cu conținut mai mare de gudron, cea mai mare parte din substanțele carcinogene reprezentate de hidrocarburi aromatice policiclice (HAP), în timp ce la cele cu conținut scăzut nitrozamine prevalează (NA).

Este extrem de important să subliniem că cancerul pulmonar nu apare la toți oamenii expuși la agenți cancerigeni, inclusiv, cele conținute în fumul de tutun. Acest fapt sugerează existența unor factori de risc genetic. Studiind mecanismele de carcinogeneză stabilit, care provoacă transformarea malignă observăm acumularea de o varietate de mutații, localizate în special în oncogene și genele supresoare. Oncogenele codifică proteine care joacă un rol important în reglementarea pozitivă a diviziunii și diferențierii celulare. Dacă expresia lor excesivă apare într-o formă modificată, aceste proteine induc proliferarea necontrolată a celulelor. Genele supresoare sau antioncogene sunt responsabile pentru sinteza de proteine, care controlează diviziunea celulelor sau induc apoptoza. Mutațiile în genele supresoare poartă caracter de inactivare [32].

Este cunoscut un număr considerabil de oncogene și genele supresoare tumorale, care sunt implicate în patogeneza și progresia tumorilor. De asemenea în timpul transformării celulelor normale în canceroașe se produc, de obicei, 5-6 mutații [30]. Celula ce a acumulat o anumită cantitate de mutații se trans-

formă și dă naștere la clone maligne. Dacă o celulă are inițial oncogene prezente, timpul transformării ei maligne este mai scurt. Astfel, atunci, când la o persoană este prezentată o mutație în genele BRCAI și BRCAII – predispozante la cancer mamar, este necesar un număr mai mic de evenimente mutante pentru dezvoltarea tumorii [31]. Ca urmare, femeile care nu au mutații ereditare, probabilitatea de apariție a cancerului este egală cu 0,07, în timp ce, în prezența unei mutații induce probabilitatea cancerului de sân crescută la 0.65-0.85. Predispoziția la cancer poate fi detectat și pentru cancerul pulmonar. Riscul de acest tip de cancer la fumători, comparativ cu nefumătorii este de 5,4 ori și crește la 13,6 ori pentru pacienții cu un istoric familial de cancer pulmonar [35]. Studiul patogenezei moleculare a cancerului pulmonar a arătat că transformarea malignă a celulelor epiteliale normale pulmonare este însoțită de activare a unui număr de oncogene (K-RAS2, L-myc, ERBB2) și inactivarea genelor supresoare tumorale (p53 și RB). Cu toate acestea, în prezent, cel mai mare interes în studiile moleculare genetice prezintă polimorfismele genetice asociate cancerului pulmonar. A constatat că prezența de un genotip alele “nefavorabile” de oncogene H-RAS1, L-MYC crește riscul apariției cancerului pulmonar [5,19,20,21,24,26,29].

Un alt mecanism de predispoziție individuală a dezvoltării cancerului pulmonar este asociat cu polimorfismul genelor ale căror produse sunt implicate în metabolizarea cancerigenilor, inclusiv fumul de tutun [1,2,6]. Activitatea inegală a enzimelor implicate în metabolismul lor, sunt determinate de prezentarea la nivel de genom. Variabilitatea genetică în cadrul unei gene este numit polimorfism genetic (GP). Polimorf este numit semnul mendelian (monogenic) caracteristic, care într-o populație este prezent cel puțin prin două fenotipuri (și probabil cel puțin două genotipuri) și, nici unul din ele nu este rar și nu se produce cu o frecvență mai mică de 1 - 2% [35]. Cu toate acestea, în unele cazuri, sunt incluse polimorfisme în secvențe de ADN, care sunt prezente într-o populație în mai puțin de 1% [18].

La nivel molecular polimorfismul genetic se manifestă prin mici diferențe în secvențele de nucleotide de ADN, care sunt compatibile cu funcția normală a genomului, dar duce la anumite variații în structura proteinelor. Polimorfismul genetic poate afecta secvența ADN-ului care codifică sinteza proteinelor, adică exonilor genei structurale. De cele mai multe ori este vorba de schimbări în introni, regiuni ale ADN-ului, care alcătuiesc 90-95% din întregul genom fără codificare. Polimorfismul genetic poate fi calitativ, în cazul în care există substituții de nucleotide sau cantitativ, dacă variază numărul de secvențe de nucleoti-

de ADN-ul, care diferă în funcție de diferite lungimi. Polimorfismul calitativ este prezentat prin substituirii de nucleotide, cea mai mare parte unice, detectabile după digestia ADN-ului cu restricția endonucleazică (polimorfismul de restricție ADN-ului). Dacă în locusul de recunoaștere se înlocuiește, enzima nu-l recunoaște. Prezența sau absența sitului de reconstrucție este relevat prin analiza polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) și vizualizate prin electroforeză. Incomparabil mai rare sunt alte modificări de calitate ale secvențelor ADN-ului, cum ar fi inserțiile, eliminările, duplicarea, translocațiile, restructurările cromatidei. Polimorfismul genetic cantitativ este prezentat prin variații a numărului de repetări a tandemelor 1-2 (microsatelite ADN), 3 – la 4 sau mai multe nucleotide în unitatea repetabilă (minisatelite ADN). Repetările ADN-ului, cu o lungime și variabilitate mai mare în compoziție, structura internă de nucleotide – este tandemul variabil repetabil (EPR).

Polimorfismul genetic influențează sensibilitatea individuală la o mulțime de factori, crescând sensibilitatea, sau, alternativ, prin prevenirea apariției patologiilor cauzate de diferite influențe externe (infecție, substanțe medicamentoase, droguri, tutun etc.). Astfel, alela polimorfă, fiind pentru individ neutră devine “periculoasă”, sub influența factorilor externi, inclusiv cancerigeni.

Substanța ingerată în celulă, inclusiv cancerigenă, este metabolizată și eliminată din organism. Biotransformarea xenobioticelor este de obicei privită ca un proces pe etape, care cuprinde două faze: activare (faza I) și conjugare (faza II). În transformările biochimice care catalizează faza I, principalul rol au fermenții, ce fac parte din sistemul enzimelor microzomale oxidare-monoxigenare, care includ un complex de enzime ce conțin un flavoprotein (NADPH – citocrom P450 – reductaza), fosfocolina și hemo-proteina (citocrom P-450). Fermentii fazei I convertesc xenobioticele la compuși electrofilici. Ulterior, metabolizarea se referă la faza II. Acest grup de enzime include: glucuronidaza, sulfataza, UDP-glucuronil transferaza, N-acetiltransferaza, metiltransferaza, glyutationtransferaza etc. Mecanismul de eliminare a produselor după detoxifiere este prevăzut de glicoproteina P, care este ATPaza de transport și elimină produsele detoxificării prin hidroliza ATP.

În transformările efectuate în diferite etape ale metabolismului xenobioticilor, participă mai mult de 200 de enzime diferite. Genele care codifică enzimele sistemului de biotransformare, sunt caracterizate printr-un polimorfism genetic semnificativ, care determină diferențele individuale în reacțiile metabolice. În acest sens, studiul polimorfismului enzimelor implicate în metabolizarea substanțelor cancerigene

este o sarcină actuală, soluționarea căreia oferă o abordare pentru evaluarea sensibilității individuale la efectele cancerigene.

Datorită faptului că enzima CYP2E1 e implicată la metabolismul nitrozaminelor, inclusiv în fumul de tutun [25] ea și gena omonimă de codificare, au devenit obiect de interes al medicilor oncologi. CYP2E1 este parte componentă a superfamiliei citocromului P450 și catalizează oxidarea multor xenobiotice cu greutate moleculară scăzută, cum ar fi clorura de vinil, benzenul, etanolul, acetona, uretanul etc. Enzima este ușor indusă de etanol, crescând dramatic activitatea sa prin dependență de substratul stabilizării proteice [27]. Gena CYP2E1 este localizată pe cromozomul 10 [15]. Pentru gena dată se afișează un număr de variante alelice. Astfel, prezența polimorfismului în regiunea de reglare a genei este asociată cu creșterea expresiei, detectabilă cu enzimele de restricție: PstI-G1259C, RsaI – C1019T. Experimentele *in vitro* au arătat că prezența mutațiilor în două alele crește nivelul de transcriere de 10 ori, comparativ cu genomul nemodificat [4]. Rezultate similare au fost obținute la transfecția experimentală pe linia de celule Hep-G2 atunci, când se efectuează implicarea cloramfenicol acetyltransferazei cu integrarea ei în construcția structurii regiunii de reglementare a genei CYP2E1. Dacă enzima a fost prezentă în regiunea de reglare a genei cu alele de tip sălbatic, expresia enzimei în aceste celule a fost mică. Dacă în cultură a fost introdusă gena cu mutație, studiul a observat o activitate crescută a enzimei. Dral-polimorfismul este localizat în intronul 6 cu înlocuirea T7668A.

În 1991, un grup de autori japonezi au raportat mutații în legătură cu Dral-site-ul CYP2E1 gena cu risc de cancer pulmonar [22]. Autorii, explorând alele rare ale acestei gene 76 sănătoși și 91 de pacienți cu cancer pulmonar au arătat că alele cu aceste mutații sunt mai frecvente la pacienții cu cancer, decât la cei sănătoși (45,9% vs 28,5%) (OR = 2,1 CI:1-4). Ulterior, astfel de studii au fost efectuate de către mai mulți autori, dar datele sunt contradictorii. Astfel, Hirvonen A. și colab. [8] care au studiat Dral-polimorfismul, au constatat că alela mutantă a fost identificată ca heterozigot în 19,8% la sănătoși. Purtătorii alelelor mutante homozigote au constituit 0,08%. Din 40 de persoane din al doilea grup de control, compus din pacienții cu cancer, excluzând tumori pulmonare o alelă rară a fost detectată la 16% și două – în 2,5% din cazuri. La pacienții cu cancer pulmonar alele rare în stare heterozigotă au fost prezente în 13,8% în stare homozigotă – 2%. În baza acestor date, autorii au ajuns la concluzia că polimorfismul CYP2E1 nu se asociază cu riscul de cancer pulmonar. Această poziție este confirmată de datele statistice demonstrative prin faptul că cance-

rul pulmonar la bărbați, în Finlanda este de 2 ori mai frecvent, decât la japonezi, care consumă mult mai multe țigări decât finlandezii. În același timp, mutațiile genetice CYP2E1 la pacienții cu cancer pulmonar japonezi, prezintă o bandă de 1,6 ori mai mare decât la sănătoși, iar la pacienții finlandezi apariția alelei rare a fost similară grupului de control.

Watanabe J. și colab. [23] în baza populației japoneze au studiat RsaI / RFLP CYP2E1 gene și asocierea ei cu susceptibilitatea la cancer pulmonar. Autorii în contrast cu datele prezentate de Uematsu F. et al. nu au găsit, relația dintre studiul polimorfismului genelor și riscul de cancer pulmonar. În cele două grupuri de control, cu totalul de 327 de persoane purtători homozigoți ale genei mutante au fost găsiți la 16 persoane (3,2%) vs 13 (4,1%) din 316 de pacienți cu cancer pulmonar.

Londron S. și colab. [14] de asemenea, au încercat să găsească o legătură între riscul de cancer pulmonar și RsaI-polimorfismului genei CYP2E1. La examinarea grupurilor mari de sănătoși (706 persoane) și pacienților cu cancer pulmonar (341 persoane), autorii nu au găsit persoanele cu alele homozigotă mutantă, precum și frecvența de mutații în una din alele dintre pacienții cu cancer pulmonar nu depășesc valorile găsite la persoanele sănătoase. În baza rezultatelor, cercetătorii au ajuns la concluzia că nu există nici o relație între prezența de alele rare RsaI-CYP2E1 și a riscului de cancer pulmonar. Această concluzie este confirmată și de o comparație a mutațiilor studiate atât la bărbați cât și femei. La examinarea a 137 de femei cu cancer pulmonar și 229 sănătoase, autorii au descoperit alele RsaI rare heterozigote în 3% și 4%, respectiv. Din cei 191 de bărbați investigați cu cancer pulmonar alele similare au avut loc la 5%, și la 436 de donatori sănătoși – în 7% din cazuri, respectiv. Deși, incidența cancerului pulmonar la femei în comparație cu bărbații este de 6-10 ori mai mică diferența între grupurile studiate nu a fost semnificativă.

Analiza legăturii dintre DraI / RFLP ale genei CYP2E1 și a riscului de cancer pulmonar este, de asemenea, dedicat activității Kato S. și colab. [10,11]. Studiul a implicat 58 de pacienți cu cancer pulmonar. Grupul de control a constat din pacienți cu cancer, tumori de localizări diferite, cu excepția pacienților cu cancer pulmonar și a vezicii urinare, și pacienților cu boli pulmonare obstructive cronice (18 și 37 de persoane, respectiv). Autorii nu au găsit nici o asociere a polimorfismului genei DraI-CYP2E1 cu incidența cancerului pulmonar. Cu toate acestea, pentru a studia alele rare, grupurile implicate au fost mici.

În 1997 a fost publicată o lucrare de El-Zein R. și colab. [4], care prezintă datele privind relația dintre

mutațiile în incinta PstI genei CYP2E1 cu dezvoltarea unor anumite tipuri histologice de tumori. Au fost studiați 52 de pacienți cu cancer pulmonar și 48 donatori sănătoși de aceeași vârstă și sex. Ambele grupe au fost fumători agresivi. S-a constatat că din 52 de pacienți cu cancer pulmonar la 7 pacienți (13,5%) s-au găsit mutații PstI-site-ului. Purtător al alelei mutante homozigote a fost numai unul (1,9%). În grupul de control de 48 de persoane, numai două (4,1%) au avut alela rară. Astfel, mutații în regiunea PstI- situl au fost de 3,5 ori mai frecvent la pacienții cu cancer pulmonar, comparativ cu grupul donatorilor sănătoși (OR = 3,5, 95% CI :0,65-25, 8). Studiul histologic a 52 de tumori au arătat că 22 au avut cancer pulmonar pavimentos, 26 de pacienți – adenocarcinoame și la 4 – tumorile au fost reprezentate de alte tipuri histologice. La toți cei 7 pacienți cu alele rare au fost determinate adenocarcinoame. Pe baza datelor obținute, autorii au ajuns la concluzia că polimorfismele CYP2E1 nu numai reflectă predispunerea individuală la cancer pulmonar, dar, de asemenea, servește ca un factor de dezvoltare a unui tip histologic specific – adenocarcinom. Cu toate acestea, lucrările altor autori, inclusiv, conform datelor noastre, această constatare nu a fost confirmată.

Într-un studiu al lui Le Marchand L. și colab. [13] efectuat pe cohorte mari din diferite grupuri etnice: europeni, japonezi și taiwanezi au arătat că variantele homozigote mutante alelelor DraI- și RsaI- a genei CYP2E1 constatate la pacienții cu cancer pulmonar este mult mai puțin frecvent, decât la sănătoși și, în baza acestor date au ajuns la concluzia că mutațiile genei CYP2E1 reduce riscul de cancer pulmonar. Autorii au constatat, de asemenea, o legătură între mutații și tipul histologic al tumorii: alele homozigote cu o mutație în DraI-site-ul genei CYP2E1 au fost asociate cu o reducere în proporție a adenocarcinomelor, și mutația în RsaI-situl a redus cota de cancer pulmonar cu celule mici. Relația dintre prezența de mutații în gena CYP2E1 și apariția cancerului pulmonar cu celule scuamoase nu a fost găsită. Cu toate acestea, separarea pe grupuri de origine și reducerea asociată în număr a fiecărei din grupele studiate, nu a permis autorilor să identifice diferențe semnificative statistic pentru fiecare grup etnic. Datele privind rolul protector al alelelor "rare" ale genei CYP2E1 privind apariția cancerului pulmonar pentru populația chineză sunt, de asemenea, în lucrarea lui Persson I. și colab. [16].

Potrivit Ministerului Sănătății din Chile entități nosologice, cum ar fi cancerul pulmonar, cancerul traheei și bronhiilor în țară ocupă primul loc în structura mortalității cauzate de cancer. Având în vedere acest fapt, a fost realizat studiul relației dintre susceptibili-

tatea la cancer pulmonar și polimorfismul unor gene care codifică enzime implicate în metabolismul diferitor cancerigeni [17]. Inclusiv au fost investigate PstI / RsaI- Dral-RFLP CYP2E1 la 96 de chilieni sănătoși. Alele de tip sălbatic homozigote au fost detectate la 72%, mutante homozigote – la 2,2% și heterozigote – la 26% din investigați. Frecvența observată a alelei RsaI – în acest studiu a fost comparată cu frecvența acestor alele din populațiile europene și japoneze. Comparația distribuției alelelor rare genei CYP2E1 la reprezentanți ai diferitor grupuri etnice au arătat că alelele rare la chilieni au fost mai mult depistate ca la europeni, și mai puțin decât la asiatici. Quinones L. și colab. [17], luând în considerare datele de sensibilitate mai mare al japonezilor pentru cancerul pulmonar, comparativ cu europenii și în baza prevalenței alelelor rare, la chilieni au ajuns la concluzia că populația chiliană este mai sensibilă la riscul de cancer pulmonar, decât cea europeană.

Kim R. și colab. [12], folosind datele prezenței alelelor rare din locusul PstI / RsaI și Dral- genei CYP2E1 sunt mult mai frecvente în populația japoneză, decât la europeni, au studiat polimorfismele CYP2E1 în ambele grupuri etnice și au comparat datele activității enzimei CYP2E1 cu genotipul ei. Activitatea enzimatică a fost determinată de capacitatea ei de a metaboliza hlorzoksazonul. Testații au primit 250 mg per os, iar în continuare concentrația medicamentului și metabolitul său (6-gidroksihlorzoksazon) a fost determinat în plasmă și urină. S-a constatat că concentrația medicamentului și metabolitul acestuia în populația japoneză în plasmă a fost semnificativ mai mare decât la cea europeană și rata de eliminare – 40% mai mică.

După 7 zile de la determinarea activității funcționale a enzimei CYP2E1 în sângele pacienților examinați a fost prelevat sânge pentru determinarea genetică PstI / RsaI și Dral-polimorfismului.

În cadrul studiului, s-a constatat că rezultatele fenotipării și genotipării corelează între ele: la purtătorii de alele rare ale genei CYP2E1 se determină creșterea activității enzimei CYP2E1.

La japonezi alela rară PstI / RsaI a genei este mult mai des întâlnită decât la europeni, iar activitatea enzimei CYP2E1, respectiv, mai mare la populația japoneză, decât la cea europeană.

În studiul Dral polimorfismului la reprezentanții de aceleași grupuri etnice, acești autori au arătat, că purtătorii japonezi au genotipul mutant homozigot și activitatea metabolică a enzimei CYP2E1 mai mică, decât la purtătorii genotipului sălbatic. Într-un studiu realizat pe populația europeană, a fost dezvă-

luit, de asemenea, reducerea activității enzimice a CYP2E1 la purtătorii de alele heterozigote ale genei comparativ cu homozigote de tip sălbatic. Purtătorii genotipului mutant homozigot al genei CYP2E1 în rândul europenilor intervievați au fost absente. Studiile prezentate de către Kim et al., de asemenea, au arătat că pentru a obține rezultate reprezentative atunci, când se compară datele din studiile fenotipării și genotipării grupurile comparate trebuie să conțină numărul de investigații crescute în mod semnificativ. Autorii au studiat, de asemenea, în diferite grupuri etnice, capacitatea funcțională a microzomilor hepatici *in vitro* de a metaboliza diverse substraturi. Probe de țesut hepatic au fost obținute de la europeni de serviciul Tennessee Donor Services, țesutul hepatic la japonezi a fost obținut în timpul intervențiilor chirurgicale. Din preparatele hepatice au fost izolați microzomii și examinate capacitatea de oxidare a hlorzoksazonei și anilinei la 6 gidroksihlorzoksazonă și 6-hidroxyaniline. Autorii au comparat activitatea enzimelor de mai sus cu distribuția alelelor RsaI / PstI și Dral genei CYP2E1. Preparate de ADN au fost izolate din probele hepatice a 8 europeni și 6 japonezi. Asociere între polimorfisme de CYP2E1 și nivelul de activitate catalitică a enzimei codificate de ea nu a fost găsită, probabil datorită numărului mic de pacienți.

Rezultatele prezentate în acest studiu au arătat, că nu este o relație clară între anumite tipuri de polimorfism a genei CYP2E1 și diferențe în activitatea acestei enzime *in vivo*.

S-a făcut o încercare de a găsi o legătură între expresia genei CYP2E1 și CYP2E6, și fumat [6]. Expresia genelor CYP2E1 și CYP2E6 în celulele epiteliale bronșice obținute prin bronhoscopie la 12 subiecți sănătoși nefumători și 8 fumători a fost determinată prin PCR cantitativă inversă. Studiile au arătat că nivelul expresiei genei CYP2E6 a fost de 6 ori mai mare decât a genei CYP2E1. La fumători, comparativ cu nefumătorii, expresia genei CYP2E6 a fost redusă 2,85 ori. Pe baza acestor date, autorii au ajuns la concluzia că: în primul rând, activitatea genelor CYP2E1 și CYP2E6 poate fi utilizată pentru a determina riscul individual de cancer pulmonar, în al doilea rând, fumatul reduce nivelul de expresie în celulele epiteliale bronșice, iar în al treilea rând, gena CYP2E6 este mai importantă pentru activarea metabolică a nitrozaminelor decât CYP2E1.

Astfel, analiza literaturii de specialitate nu permite a face o concluzie clară cu privire la rolul genei CYP2E1 în predispoziția genetică către cancerul pulmonar.

Bibliografie

1. Bartsch H., Nair U., Risch A. et al. *Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000. Vol. 9. P. 3-28.
2. Benhamou S., Lee W J., Alexandrie A.K. et al. *Meta and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk* // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23. P. 1343-1350.
3. El-Zein R, Zwischenberger J.B., Wood T.G., Abdel-Rahman S.Z et al. *Combined genetic polymorphism and risk for development of lung cancer* // Mutat Res. 1997. Vol. 381. P. 189-200.
4. El-Zein R.A., Zwischenberger IB., AbdelRahman S.Z. et al. *Polymorphism of metabolizing genes and lung cancer histology: prevalence of CYP2E1 in adenocarcinoma* // Cancer Lett. 1997. Vol. 112. P. 71-78.
5. Fong K.M., Kida Y., Zimmerman P.V., Smith P.J. *Myc genotypes and loss of heterozygosity in non-small-cell lung cancer* // Brit J Cancer. 1996. Vol. 74. P. 1975-1978.
6. Garcia-Closas M., Kelsey K.T., Wiencke J.K et al. *A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility* (Massachusetts, United States) // Cancer Causes Control. 1997. Vol.8. P.544-553.
7. Hayashi S., Watanabe J., Nakachi K., Kawajiri K. *Genetic linkage of lung cancer-associated MspI polymorphism with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P 450 1A1 gene* // J. Biochem. 1991. Vol. 110. P. 407-411.
8. Hirvonen A., Husgafvel-Pusianen K., Anttila S. et al. *The Human CYP2E1 and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment length polymorphisms in a Finnish study* // Carcinogenesis, 1993. Vol.14. P. 85-88.
9. Hung R.J., Boffetta H., Brockmoller J et al. *CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms and lung cancer risk in Caucasian nonsmokers: a pooled analysis* // Carcinogenesis. 2003. Vol. 24. P. 875-882.
10. Kato S., Shields P.G., Caharaso N.E. et al. *Cytochrome P450IIE1 Genetic Polymorphisms, Racial Variation, and Lung Cancer Risk* // Cancer Res. 1992. Vol. 52. P.6712-6715.
11. Kato S., Shields P.O., Caharaso N.E. et al. *Analysis of Cytochrome P450 2E1 Genetic Polymorphisms in Relation to Human Lung Cancer* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1994. Vol. 3. P.515-518.
12. Kim R., Yamazaki H., Chiba K. et al. *In vivo and in vitro characterization of CYP2E1 activity in Japanese and Caucasians* // J Pharmacol Exp Ther. 1996. Vol. 279. P.4-11.
13. Le Marchand L., Sivaraman L., Pierce L. et al. *Associations of CYP1A1, GSTM1, and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogen* // Cancer Res. 1998. Vol. 58. P. 4858-4863.
14. London S.J., Daly A.K., Cooper J. et al. *Lung cancer risk in relation of the CYP2E1 RsaI genetic polymorphism among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County*. // Pharmacogenetics. 1996. Vol. 6. P.151-158.
15. Mc Williams J.E., Sanderson B.J., Harris E.L. et al. *Glutathione-S-Transferase M1(GSTM1) deficiency and lung cancer risk* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1995. Vol 4. P.589-594.
16. Persson I., Johansson I., Lou Y.C et al. *Genetic polymorphism of xenobiotic metabolizing enzymes among Chinese lung cancer patients* // Int J Cancer. 1999. Vol.81. P.325-329.
17. Quinones L., Berthou F., Valera N. et al. *Ethnic susceptibility to lung cancer: differences in CYP2E1, CYP1A1 and GSTM1 genetic polymorphisms between French Caucasian and Chilean population* // Cancer Letters. 1999. Vol. 141. P. 167-171.
18. Shafer A. J., Hawkins J.R. *DNA variation and the future of human genetics* // Nature Biotechnology. 1998. Vol. 16. P. 33-40.
19. V. Shutkin, E. Imyanitov, S. Brenister. *Aspecte ale teoriei ereditare ale cancerului pulmonar*. // Simpozionul Național „Zilele oncologiei ieșene”. Cancerole toracice, tendințe prezente și viitoare. 4-6 decembrie 2008, Iași, România, p.54. (0,06)
20. V. Shutkin, E. Imyanitov, V. Bilba, V. Stratan, S. Brenister. *Aspecte genetice ale cancerului pulmonar* // Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Chișinău, 2013, Nr.1 (2) 2012, p.78-82.
21. Tamai S., Sugimura H., Caparaso N.E. et al. *Restriction fragment length polymorphism analysis of the L-myc gene locus in a case - control study of lung cancer* // Int. J. Cancer. 1990. Vol.46. P.411-415.
22. Uematzu F., Ikaka S., Kikuchi H. et al. *Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1 (cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure* // Pharmacogenetics. 1994. Vol.4. P.58-63.
23. Watanabe J., Yang J.P., Egushi Y. et al. *An RsaI Polymorphism in the CYP2E1 Gene does not affect Lung Cancer Risk in a Japanese Population* // Jpn J Cancer Res. 1995. Vol. 86. P. 245-248.
24. Weston A., Ling-Cawley H.M., Caparaso N.E. et al. *Determination of the allelic frequencies of an L-myc and a P⁵³ polymorphism in human lung cancer* // Carcinogenesis. 1994. Vol.15. P.583-587.
25. Wynder E., Hoffman D. *Smoking and lung cancer: challenges and opportunities* // Cancer Res. 1997. Vol. 54. P. 1580-1586.
26. Zborovskaya I., Gasparian F., Kitaeva V. et al. *Simultaneous detection of genetic and immunological markers in nonsmall cell lung cancer: prediction of metastatic potential of tumor* // Clin Exp Metastasis. 1996. Vol.14. P.490-500.
27. Давыдов М.И. с соавт. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ* // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН №2.- 2010.- том 21 Приложение 1.- с. 4-6.

28. Давыдов М.И. с соавт. *Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению)* // Врач: ежемесячный научно-практический и публицистический журнал / Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова (М.) . – 2007 . – N 1 . – с. 24-27.
29. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. *Молекулярная онкология: клинические аспекты* // Санкт-Петербург. - 2007.- 211с.
30. Имянитов Е.Н. *Геронтологические аспекты молекулярной онкологии* // Успехи геронт. 1999. Т. 3.С 111-115.
31. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. *Молекулярные аспекты патогенеза первичномножественных опухолей* // Рос. онкол. жур. 1998. Т. 5. С. 47-51.
32. Имянитов Е.Н., Князев П.Г. *Роль антионкогенов в опухолевом процессе* // Экспер.онкология.1992. Т.14. № 5. С.3-17.
33. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. *Статистика рака лёгкого (заболеваемость, смертность, выживаемость)* // Практическая онкология. 2000.Т. 3. С. 37.
34. Мерабишвили В. М. *Злокачественные новообразования в Санкт-петербурге* // Злокачественные новообр. на избранных территориях. -Мин. здрав., НИИ онкологии.- СП. - 2006.- 40 с.
35. Худoley В.В. *Канцерогены*. 1999. СанктПетербург. 419 С.
36. Чиссов В.И. с соавт. *Злокачественные новообразования в России – 2009-* с.177

PARTICULARITĂȚI HORMONALE ȘI IMUNOLOGICE ÎN CARCINOMUL LOBULAR A GLANDEI MAMARE

Vadim Roșculeț¹ – oncolog-chirurg,
Iraida Iacovleva² – dr. hab. în medicină, prof. univ.,
Valentina Stratan³ – dr. în medicină, conf. cercet.

Institutul Oncologic din Moldova

¹Laboratorul Științific Mamologie, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

²Laboratorul Științific Morfologie a Tumorilor, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

³Laboratorul Științific Imunogenetic, Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova

rosculet@yandex.ru, tel. 069218324

Rezumat

Studiul indicilor homeostazei imunologice (CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA DR, CD4/ CD8, CD4+CD8/CD3) și hormonale (Prolactina, FSH, LH, Estradiol, Progesteron, Cortizol, DHEAS, TSH, T3, T4) la 22 bolnave de CGM forma lobulară și 92 bolnave de CGM forma ductală a confirmat divergențe a indicilor studiați în CGM lobular față de cel ductal care se manifestă prin nivelul mai scăzut a Prolactinei (respectiv $14,8 \pm 2,8$ ng/ml și $19,3 \pm 1,96$ ng/ml), Estradiolului (respectiv $56,3 \pm 11,54$ ng/ml și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml), Progesteronului (respectiv $2,44 \pm 0,81$ ng/ml și $4,10 \pm 0,71$ ng/ml), și majorarea nivelului Cortizolului (respectiv $21,3 + 3,45$ mg/dl și $17,6 + 0,90$ mg/dl) față de cel ductal. Particularitățile homeostazei imunologice în cancerul lobular față de cel ductal, s-au manifestat prin scăderea veridică a CD – 19 (respectiv $6,31 \pm 0,86$ și $8,83 \pm 0,61$; $p < 0,0220$) și nivelul mai înalt al CD-3 și CD-5 în cancerul lobular față de cel ductal.

Cuvinte-cheie: cancer lobular, cancer ductal, homeostază hormonală, indicii imunologici

Summary. Hormonal and immunological peculiarities of the breast lobular carcinoma.

Studies of immunological homeostasis indices (CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA-DR, CD4 / CD8, CD4 + CD8/CD3) and hormonal homeostasis indices (Prolactin, FSH, LH, Estradiol, Progesterone, Cortisol, DHEAS, TSH, T3, T4) in 22 patients with lobular carcinoma and 92 patients with ductal carcinoma of the Breast, have confirmed the differences in the indices studied in lobular Breast Cancer compared to the ductal, manifested by lower levels of Prolactin ($14,8 \pm 2,8$ ng/ml and $19,3 \pm 1,96$ ng/ml respectively), Estradiol ($56,3 \pm 11,54$ ng/ml and $87,8 \pm 7,69$ ng/ml, respectively), Progesterone ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml and $4,10 \pm 0,71$ ng/ml, respectively) and increased Cortisol levels ($21,3 \pm 3,45$ mg/dl and $17,6 \pm 0,90$ mg/dl, respectively) in lobular carcinoma, compared with the indices for the ductal carcinoma. Unlike in ductal carcinoma, immunological homeostasis of lobular carcinoma is manifested by a true reduction of CD - 19 ($6,31 \pm 0,86$ and $8,83 \pm 0,61$ respectively; $p < 0,0220$) and higher levels of CD-3 and CD-5.

Key words: lobular cancer, ductal cancer, hormonal homeostasis, immunological indices

Резюме. Гормональные и иммунологические особенности лобулярного рака молочной железы.

Определение показателей гормонального и иммунного гомеостаза у 22 больных лобулярным РМЖ и 92 больных протоковым РМЖ выявило особенности некоторых показателей, которые выражались в снижении уровня

Пролактина, Эстрадиола и Прогестерона при дольковом РМЖ (соответственно $14,8 \pm 2,8$ нг/мл, $56,3 \pm 11,54$ нг/мл, и $2,44 \pm 0,81$ нг/мл) в сравнении с протоковым (соответственно $19,3 \pm 1,96$ нг/мл, $87,8 \pm 7,69$ нг/мл, и $4,10 \pm 0,71$ нг/мл) и повышением уровня Кортизола (соответственно $21,3 \pm 3,45$ мг/дл и $17,6 \pm 0,90$ мг/дл). Особенности иммунного гомеостаза состоят в достоверном снижении CD – 19 при дольковом раке по сравнению с протоковым (соответственно $6,31 \pm 0,86$ и $8,83 \pm 0,61$; $p < 0,0220$) и тенденцией к повышению показателей T – клеточной популяции лимфоцитов.

Ключевые слова: лобулярный рак, дуктальный рак, гормональный гомеостаз, иммунологические показатели

Conform datelor literaturii cancerul lobular constituie 5-15% din tot cancerul glandei mamare (CGM) [1]. Conform datelor Institutului Oncologic din Republica Moldova, cancerului lobular îi revin aproximativ 19% din toate tumorile maligne ale glandei mamare tratate radical în IOM în anii 2004-2008. Cancerul glandei mamare, *de facto* este una din cele mai complicate localizații de tumori maligne, atât pentru investigare, cât și pentru tratament. Investigarea în CGM include nu numai metode pentru confirmarea diagnosticului de tumoră (clinică, mamografică, citologică sau/și trepanbiopsie), metode pentru determinarea extinderii procesului tumoral (mamografia, metode pentru aprecierea stării ganglionilor limfatici regionali – de la palpare până la metode speciale rentghenologice – radiografia cutiei toracice, USG organelor abdominale, scintigrafia oaselor în regim „corp integrat”, la posibilitate – PET), ci și metode pentru aprecierea stării generale a organismului, din care, pe lângă patologia concomitentă în CGM o însemnătate deosebită o au și indicii imunității și homeostazei hormonale. În literatură până în prezent se expun diverse păreri referitor la caracterul evoluției clinice și prognosticul în diferite forme morfopatologice de CGM. Introducerea în practica clinică a determinării receptorilor hormonilor steroizi, HER- 2/neu, Ki – 67, acumularea rezultatelor tratamentului în divers grad de expresie al acestor markeri moleculari a contribuit la elaborarea clasificății clinico-morfopatologice, în care CGM se distribuie în subtipurile biologice – luminal A, luminal B, cu supraexpresie al Erb-B2 și bazal-like (triplu negativ). CGM, care conform clasificății clinico-morfologice (St. Gallen, 2011) se atribuie către subtipurile biologice luminal B sau cu supraexpresie al Erb-B2 și, se caracterizează prin prognostic sever, morfologic în majoritatea cazurilor corespund cancerului lobular; în același timp, subtipul luminal A (ReEs+, RePg+, HER-2neu -, Ki-67 < 14%) deși e de structură lobulară, este endocrinosenibil și se caracterizează prin prognostic pozitiv. Cancerul triplu negativ se apreciază de asemenea și ca CGM cu o evoluție clinică nefavorabilă, însă triplu negative sunt nu numai unele cazuri de cancer ductal, ci și așa forme morfopatologice speciale precum me-

dular și adeno-chistos, pentru care e caracteristică o evoluție clinică lentă și prognostic favorabil. Iată de ce clasificăția clasică morfopatologică până în prezent nu și-a pierdut însemnătatea ca factor de prognostic în CGM. Majoritatea autorilor (Завьялова М., Biglia N., Rakha E., Macmillan R.) consideră că cancerul lobular este nu numai de diferențiere mai joasă decât cel ductal ci și mai agresiv după evoluția clinică. Probabil diferența evoluției clinice în aceste două forme morfopatologice precum și în limita aceleiași forme, depinde nu numai de gradul de expresie a markerilor moleculari în cadrul fiecărei forme, ci și de ponderea altor factori generali ai organismului, inclusiv – stării imunității și homeostazei hormonale.

Reieșind din cele expuse, **scopul** acestei investigații este studiul particularităților hormonale și imunologice ale bolnavelor cu carcinom lobular al glandei mamare.

Pentru atingerea scopului am stabilit următoarele obiective:

1. Studiul indicilor imunologici în cancerul lobular și ductal.
2. Studiul indicilor homeostazei hormonale în aceste două forme morfopatologice ale CGM.

Material și metode

În studiu au fost incluse 114 paciente cu CGM (forma lobulară – 22 de paciente, forma ductală – 92) care au fost diagnosticate și au primit tratament specific radical în IMSP IO în perioada anilor 2006-2008 cu vârsta medie $54,73 \pm 0,46$ de ani. Întru realizarea scopului și obiectivelor la acest lot de paciente a fost studiată populația limfocitelor T- și B- prin metoda imunofenotipării indirecte cu anticorpi monoclonali (CD) cu chiturile companiei „Sorbent” (Rusia). Am studiat următorii indici imunologici: CD-19, CD-3, CD-4, CD-8, CD-5, CD-16, CD-HLA DR, CD4/CD8, CD4/CD8/CD3. Deasemenea prin metoda imunoenzimatică (ELISA) cu chiturile companiilor DSL (Diagnostic Sistem Laboratories) și UBI (United Biotech Inc.) s-au apreciat și indicii homeostazei hormonale: Prolactina (PRL), Progesteronul (PR), hormonul foliкулостimulant (FSH), hormonul luteinizant (LH), Estradiolul (ES), Cortizolul (CRT), hormonul tireotrop (TSH), treiiodtironina (T3), tetraiodtironina (T4), DHEAS-ul.

Datele obținute au fost prelucrate statistic prin metodele: calcularea valorilor medii (M), marjei de eroare (m). Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-au apreciat prin metoda t-Student; s-au considerat semnificative diferențele la valoarea $p < 0,01; 0,05; 0,001$.

Rezultate și discuții

Studiul hormonilor adenohipofizari a manifestat că în cancerul lobular nivelul Prolactinei ($14,8 \pm 2,8$ ng/ml), a fost mai jos decât în cancerul ductal ($19,3 \pm 1,96$ ng/ml) și variația ponderii valorilor specifice al acestui indice în cancerul lobular (3,8 - 58,0) a fost mai mic decât în cel ductal (3,4 - 90,8). Deși

pentru ambele forme la o parte de bolnave a fost mărit nivelul Prolactinei (ce de fapt e caracteristic pentru CGM și reiese din variația ponderii valorilor specifice), totuși în forma lobulară această majorare a fost de două ori, pe când în cea ductală depășește de trei ori norma. Nu s-au stabilit divergențe veridice la aceste două forme morfologice a nivelului FSH ($26,2 \pm 5,32$ și $25,2 \pm 2,41$ mIU/ml). Aceasta e caracteristic și pentru LH, deși variația ponderii specifice în Ca ductal (0,8-85,0 mIU/ml) e mai mare decât în Ca lobular (0,8-68,8 mIU/ml), iar în cifrele medii respectiv $-26,5 \pm 2,41$ și $21,7 \pm 4,8$ mIU/ml) este o tendință spre majorarea nivelului LH în forma ductală a CGM.

Tabelul 1

Indicii hormonilor adenohipofizari în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale					
	Prolactina (ng/ml)		FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	3,80-58,0	$14,8 \pm 2,8$	1,2-82,20	$26,2 \pm 5,32$	0,80-68,8	$21,7 \pm 4,08$
Ductală	3,40-90,80	$19,3 \pm 1,96$	0,40-99,4	$25,2 \pm 2,41$	0,80-85,0	$26,5 \pm 2,41$
p	0,1956		0,8563		0,3112	

Indicii hormonilor ovarieni se caracterizează prin micșorarea statistic veridică a Estradiolului în cancerul lobular față de ductal (respectiv $56,3 \pm 11,54$ și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml). În același timp, în cancerul lobular nivelul Progesteronului a fost practic de două ori mai jos ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml) decât în Ca ductal ($4,10 \pm 0,71$ ng/ml). Prin urmare, hiperestrogenemia în Ca ductal

este mai pronunțată și dacă vorbim despre hiperestrogenemia în Ca lobular (conform variației ponderii specifice 11,0-260,0 ng/ml), ea are loc și la o parte din bolnavele cu Ca lobular, însă în celelalte cazuri este relativă din cauza micșorării vădite a nivelului de Progesteron.

Tabelul 2

Indicii hormonilor ovarieni în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale			
	Estradiol (ng/ml)		Progesteron (ng/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	11,0-260	$56,3 \pm 11,54$	0,20-17,0	$2,44 \pm 0,81$
Ductală	4,0-300	$87,8 \pm 7,69$	0,10-30,0	$4,10 \pm 0,71$
p	0,0282		0,1299	

Studiul homeostazei tiroidiene manifestă o tendință de micșorare a nivelului TSH în cancerul lobular ($2,2 \pm 0,27$) față de cel ductal ($2,89 \pm 0,18$). Practic nu este divergență la aceste două forme morfologice a valorilor medii T3 ($109,8 \pm 8,92$ mg/dl) și respectiv, ($108 \pm 2,61$ mg/dl). Aceasta e caracteristic și pentru

nivelul T4. Mai mult de atât și, în variația ponderii specifice T4 în cancerul lobular (0,3-10,3 mg/dl) față de ductal (0,5-11,0 mg/dl) nu s-au stabilit cazuri de tendință spre majorarea acestor indici și invers, la o parte de bolnave s-au stabilit cifrele minimale și în cancerul lobular (0,3) mai joase ca în cel ductal (0,5).

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroidiene în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale					
	TSH (mIU/ml)		T3 (mg/dl)		T4 (mg/dl)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	0,00-4,8	2,2 ± 0,27	12,0-200	109,8± 8,92	0,30-10,3	6,15 ± 0,39
Ductală	0,60-8,5	2,89±0,18	43,0-170	108,5± 2,61	0,50-11,0	5,95 ± 0,16
p	0,0729		0,8894		0,6500	

Pentru Ca lobular este caracteristică sporirea nivelului Cortizolului față de cel ductal, ce se manifestă și prin indicii medii (respectiv 21,3± 3,45 mg/dl și 17,6± 0,9 mg/dl), cât și prin variația ponderii valorilor specifice al acestui indice (respectiv 5,3-86,8 mg/dl și 1,0-52,0 mg/dl). Prin urmare, pentru Ca lobular e caracteristică tendința către hipercorti-

cism mai pronunțată decât în Ca ductal, părere expusă de mai mulți autori, începând de la V. Diliman (1968 –1974) „nu e cancer fără hipercorticism”.

Valorile medii a DHEAS-ului în cancerul lobular și ductal sunt practic identice (1,58±0,22 și 1,52±0,23 mg/dl).

Tabelul 4

Indicii hormonilor suprarenali în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii homeostazei hormonale			
	Cortizol (mg/dl)		DHEAS (mg/dl)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	5,30-86,8	21,3 ± 3,45	0,60-4,40	1,58 ± 0,22
Ductală	1,00-52,0	17,6 ± 0,90	0,40-8,00	1,52 ± 0,23
p	0,1430		0,8641	

Studiul indicilor imunității în aceste două forme morfologice a CGM, a arătat că pentru cancerul lobular e caracteristică scăderea veridică a indicelui imunității umorale CD-19 comparativ cu Ca ductal (respectiv 6,31±0,86 și 8,83±0,61; p<0,02). Variația ponderii valorilor specifice al CD-19 în aceste două forme morfologice (1 - 14 și 1 - 34) vorbește despre divergența reacției imune a organismului la bolnavele de CGM, care, totuși e mai pronunțată în for-

ma ductală. În schimb în Ca lobular valoarea CD-3 (54,5±2,04) exprimă o tendință de majorare în comparație cu valoarea acestuia în Ca ductal (50,6±1,08) însă fără veridicitate statistică. De asemenea, tendința de majorare a valorilor medii dar fără veridicitate statistică, se observă la forma lobulară și în CD-5 (37,4±2,0 și 33,19±1,01). Diferențe veridice ale altor indici imunologici nu s-au stabilit.

Tabelul 5

Indicii imunologici în formele lobulară și ductală ale CGM

Forma morfopatologică	Indicii imunologici									
	CD - 19		CD - 3		CD - 4		CD - 8		CD - 5	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m	Min-max	M±m
Lobulară	1,0-14,0	6,31± 0,86	40,0-76,0	54,5± 2,04	20,0-50,0	34,31± 1,64	6,0-37,0	19,47± 1,70	20,0-56,0	37,4 ±2,0
Ductală	1,0-34,0	8,83± 0,61	18,0-85,0	50,6± 1,08	15,0-59,0	32,03±0,76	5,0-37,0	18,13±0,61	10,2-62,0	33,19± 1,01
p	0,0220		0,0959		0,2176		0,4639		0,0701	

Concluzii:

1. Studiul efectuat a confirmat particularitățile unor indici a homeostazei hormonale și imunologice în cancerul lobular față de cel ductal.

2. Particularitățile hormonale în cancerul lobular față de cancerul ductal, s-au manifestat prin nivelul mai scăzut a Prolactinei (respectiv $14,8 \pm 2,8$ ng/ml și $19,3 \pm 1,96$ ng/ml), Estradiolului (respectiv $56,3 \pm 11,54$ ng/ml și $87,8 \pm 7,69$ ng/ml) și Progesteronului ($2,44 \pm 0,81$ ng/ml și $4,10 \pm 0,71$ ng/ml) și majorarea nivelului Cortizolului ($21,3 \pm 3,45$ mg/dl și $17,6 \pm 0,90$ mg/dl) față de cancerul ductal.

3. Particularitățile homeostazei imunologice s-au manifestat prin scăderea veridică a CD-19 (respectiv 6.31 ± 0.86 și 8.83 ± 0.61 ; $p < 0,0220$) și nivelul mai înalt al CD-3 și CD-5 în cancerul lobular față de cel ductal.

Bibliografie

1. Abeloff M.D. et al. Breast Cancer/Clinical Oncology, N.Y., 1995, p. 1617 – 1714.

2. Decker T., Fischer G., Bücke W. et al. Increased number of regulatory T cells (T-regs) in the peripheral blood of patients with Her-2/neu-positive early breast cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2012 Nov; 138(11):1945-50.

3. Sapino A., Cocco Z., Cassoni P., et al. Which breast carcinomas need HER-2/neu gene study after

immunohistochemical analysis? Results of combined use of antibodies against different c-erbB2 protein domains. Histopathology. 2003 Oct; 43(4):354-62.

4. Cuzick J., Dowsett M., Wale C. et al. Prognostic value of a combined ER, PgR, Ki67, HER2 immunohistochemical (IHC4) score and comparison with the GHI recurrence score - results for TansATAC (abstract 74)//29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium.- 2006.

5. Foekens J.A., Atkins D., Zhang Y. et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer//J. Clin. Oncol.- 2006 № 24, pp. 3354-59.

6. Goldhirsch A., Wood W. C. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer.//Annals of Oncology.- 2011.-pp. 1319–1329.

7. He Y.D., van de Vijver M.J., van't Veer L.J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer//N. Engl. J. Med.- 2002. № 347, pp. 1999-2009.

8. Jalava P., Kuopio T., Juntti-Patinen L. et al. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index// Histopathology.- 2006. № 48. pp 674–682.

9. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., et al. Molecular portraits of human breast tumours//Nature-2000, № 406, pp. 747-52.

CHIRURGIE

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Gheorghe Țîbîrnă¹ – dr. hab. în med., profesor universitar, academician al AȘM,

Adrian Clipca¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Valentina Darii¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Andrei Doruc¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Constantin Clim¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Alexandru Marandiuc³ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Ivana Clipca² – dr. în med.,

Corneliu Cojocaru¹ – dr. în med.,

Andrei Țîbîrnă⁴ – dr. în med, asistent universitar,

Rodica Mîndruța-Stratan¹ – dr. în med.,

Sergiu Marina¹ – cercetător științific,

Iulian Țurnau¹ – doctorand,

Liliana Ursu² – medic ordinator,

Diana Cibotari² – medic ordinator,

Grigore Arîcu² – medic ordinator

IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul științific “Tumori cap/gât și microchirurgie”¹,

Centrul Consultativ Diagnostic², Grupul științific radioterapie și imagistică³,

USMF “Nicolae Testemițanu”, Catedra “Oncologie, Hematologie și Radioterapie”⁴

adrian_clipca@yahoo.com, 079400258

Rezumat

Morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8%^{ooo}, anual fiind diagnosticate 85-90 de cazuri primare de îmbolnăvire. Necătând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 80-90%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3%^{ooo}. Scopul studiului este majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale. Pentru realizarea lui se preconizează perfecționarea metodei chirurgicale de tratament pentru a fi aplicată ca primă etapă în cadrul tratamentului combinat. La fel se planifică perfecționarea metodei criochirurgicale și a chimioterapiei regionale intraarteriale, care de rând cu radioterapia și chimioterapia sistemică vor constitui elementele de bază a tratamentului complex. O atenție deosebită se va acorda reabilitării chirurgicale (funcțională și estetică), prin utilizarea diverselor tipuri de plastie și protezării bolnavilor cu defecte a rebordului alveolar, palatului dur, planșeului bucal etc.

Cuvinte-cheie: mucoasa cavității bucale, cancer, tratament chirurgical, chimioterapie, radioterapie, reabilitare chirurgicală și protetică

Summary. Complex treatment of cancer of oral cavity mucosa.

The morbidity of cancer of mouth mucosa in the Republic is about 2.5 to 2.8 %^{ooo}, about 85 to 90 cases is annually diagnosed, by primary disease. Although these modest index, the proportion of patients diagnosed in advanced stages is 80-90%. This leads to a high mortality rate, reaching indices from 2.0 to 2.3 %^{ooo}. The main goal is increase survival of patients with cancer of the oral mucosa. To achieve the expected improvement of surgical treatment method to be applied as a first step in the combined treatment. The same method cryosurgical improvement plans and regional arterial chemotherapy, which along with radiotherapy and systemic chemotherapy will be the basic elements of complex therapy. Particular attention will be given surgical rehabilitation (functional and aesthetic), using various types of pedicled flaps and prosthesis of patients with defects of cellular, hard palate, floor of mouth etc.

Key words: oral cavity mucosa, cancer, surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy, surgical and prosthesis rehabilitation

Резюме. Комплексное лечение рака слизистой полости рта.

Заболеваемость раком слизистой полости рта в Республике Молдова составляет 2,5-2,8%^{ooo}, что составляет 85-90 первичных больных ежегодно. Несмотря на эти скромные цифры, доля больных выявленных в запущен-

них стадиях составляет 80-90%, а смертность достигает уровня 2,0-2,3%⁰⁰⁰. Целью исследования является повышение выживаемости больных раком слизистой полости рта. Для её реализации предлагается применение хирургического вмешательства на первом этапе комплексного лечения данной категории больных. Планируется усовершенствование крио-хирургического метода и метода регионарной внутриартериальной терапии, которые в сочетании с радиотерапией и системной химиотерапией дополняют комплексное лечение. Особое внимание будет уделено хирургической реабилитации (функциональной и эстетической) с использованием разных типов пластики и протезирования больных с разными дефектами данной области.

Ключевые слова: слизистая полости рта, рак, хирургическое лечение, химиотерапия, радиотерапия, хирургическая реабилитация и протезирование

Morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8%⁰⁰⁰, anual fiind diagnosticate 85-90 de cazuri primare de îmbolnăvire. Necătând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 80-90%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3%⁰⁰⁰.

Metoda de bază aplicată actualmente în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale este radioterapia. Prezența însă în mare măsură a formelor ulcero-infiltrative, cu procese inflamatorii asociate, reduce din eficiența metodei date. În clinica „Tumori cap și gât” a Institutului Oncologic s-a început utilizarea chimioterapiei regionale intraarteriale, criodistrucției tumorii primare și, după caz, aplicarea tratamentului chirurgical la prima etapă cu rezultate inițial contradictorii, nefiind perfectate procedeele, nefiind restricționate indicațiile și contraindicațiile către aceste tipuri de tratament.

Pe plan internațional sunt mai multe direcții: Clinicile continentului american și țărilor orientului îndepărtat pledează pentru un tratament chirurgical la prima etapă completat cu telegamaterapie. La fel aceste clinici aplică sporadic și chimioterapia regională intraarterială. Specialiștii europeni administrează la prima etapă tratament radioterapic, completat cu chimioterapie sistemică, fiind mai rezervați în efectuarea intervențiilor chirurgicale de volum și invalidizante. Totodată școlile europene dispun de o practică vastă în tratamentul de recuperare a bolnavilor, accentul fiind făcut și pe asigurarea calității vieții pacienților.

Necesitatea cercetării este marcată de rezultatele modeste a tratamentului aplicat la momentul actual, rata înaltă a mortalității bolnavilor de cancer al mucoasei cavității bucale. Performanța cercetării este estimată de aplicarea unei tactici noi active, diferită de cea de limitare doar la tratamentul terapeutic, ce va constitui dintr-o acțiune multimodală cu accentul pe eliminarea tumorii primare prin procedeu chirurgical, criodistructiv sau prin chimioterapie regională intraarterială, indiscutabil fiind completate în programul

complex cu radioterapia sau/și chimioterapia sistemică.

Scopul studiului propus este majorarea supra-viețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, care la moment constituie 35-39% (la 5 ani). Obiectivele trasate sunt următoarele:

- Perfectarea metodelor moderne de evidență statistică cu examinarea obligatorie a bolnavilor primari cu cancer al mucoasei cavității bucale de către specialistul oncolog cap și gât pentru confirmare morfologică și stadializare corectă.

- Aprecierea indicațiilor pentru aplicare la prima etapă a tratamentului chirurgical cu completarea ulterioară cu chimioterapie adjuvantă sau radioterapie. Elaborarea tipurilor noi de intervenții chirurgicale în concordanță cu localizarea procesului și gradul de afectare, prezența metastazelor regionale.

- Stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor către chimioterapia regională intraarterială în cancerul mucoasei cavității bucale. Elaborarea schemelor noi, eficiente de tratament chimioterapic regional.

- Perfecționarea metodei de criodistrucție pentru utilizarea ei în tratamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale, specificarea indicațiilor și contraindicațiilor.

- Recuperarea chirurgicală funcțională și estetică a bolnavilor cu elaborarea de noi tipuri de intervenții prin utilizarea de lambouri pediculate, pe pedicul vascular și microchirurgicale. Reabilitarea protetică, drept scop fiind restabilirea funcțiilor de glutiție, respirație, masticăție și vorbire.

Cavitatea bucală anatomo-topografic este alcătuită din următoarele regiuni: limba, obrazul, planșeul bucal, creasta alveolară a maxilarului superior, creasta alveolară a maxilarului inferior, platinul moale și dur. Până la 40% din canceretele organelor cavității bucale revin cancerului lingval.

Conform unei statistici prealabile efectuate de Cancer Registrul Național, s-a constatat următoarea repartizare a localizării primare a tumorilor mucoasei cavității bucale: mucoasa obrazului – 36%, mucoasa planșeului bucal – 27%, mucoasa rebordului alveolar

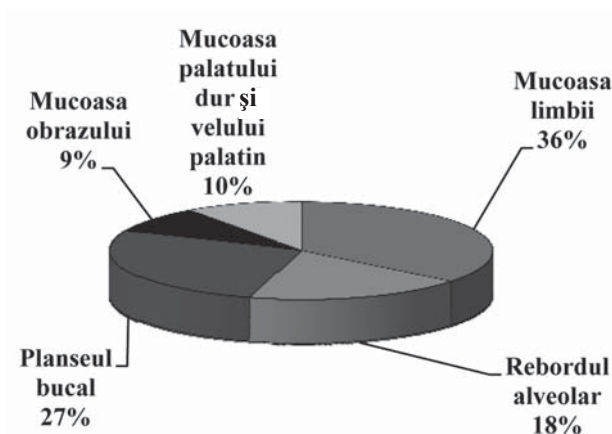


Diagrama 1. Repartizarea topografică a localizării primare a cancerului mucoasei cavității bucale

– 18%, mucoasa palatului dur și velului palatin – 10% și mucoasa obrazului – 9% (Diagrama nr.1).

Cea mai afectată grupă de vârstă este de 50-54 de ani, fiind urmată în cote egale de grupele de vârstă între 45-49 și 55-59 de ani. Cota parte a bărbaților constituie cca 79%, a femeilor – 21%. Depistarea pe stadii are carențe mari, astfel în stadiul I sunt depistați cca 6% din pacienți, în stadiul II – 10%, în stadiul III – 47% și în stadiul IV – 37% din totalul de bolnavi primari. Pentru recuperarea acestui neajuns semnificativ este necesar de a spori vigilența oncologică în activitatea medicului stomatolog și medicului de familie, dar și de a efectua lucru educativ în direcția ameliorării culturii sanitare a populației.

Reieșind din realitatea statistică a Republicii Moldova, suntem nevoiți să precăutăm posibilități de a spori eficiența tratamentului în stadiile III și IV, deseori complicate cu metastaze regionale, dar și de a elabora programe radicale de tratament în stadiile incipiente. Scopul de bază al tratamentului tumorii primare este extirparea radicală a tumorii, cu sau fără aplicarea plastiei primare a defectului. La imposibilitatea eliminării radicale (din motive de grad avansat de extindere sau implicare a structurilor tisulare vital importante) se va recurge la intervenții și metode de tratament pentru a înlătura maximal posibil sau a devitaliza tumoarea primară (criodistrucția tumorii, chimioterapie regională intraarterială, electrorezecția paliativă a tumorii). Tratamentul contemporan al cancerului mucoasei cavității bucale este combinat și complex, ce prevede asocierea tratamentului chirurgical al tumorii primare cu radioterapia în una sau două etape și/sau chimioterapia sistemică. Este obligator, ca tactica tratamentului combinat să fie apreciată în consiliu comun a specialiștilor oncologi cap și gât cu radioterapeuții și chimioterapeuții.

Analiza publicațiilor în literatură, dar și experiența clinicilor occidentale sugerează mari posibilități

în abordarea complexă a tratamentului cancerului mucoasei cavității bucale, în care un element important este metoda chirurgicală. Necesită de menționat faptul, că pacienții noștri se adresează nu doar cu un stadiu avansat local, dar deseori și cu manifestări secundare – metastaze regionale.

Astfel, tratamentul chirurgical al tumorilor mucoasei cavității bucale avansate îl putem diviza în două direcții: tratamentul tumorii primare și tratamentul manifestărilor secundare în ganglionii limfatici regionali.

Eradicarea tumorii primare se va efectua prin una sau mai multe metode enumerate ulterior:

1. Intervenția chirurgicală.
2. Telegamaterapia asupra tumorii primare.
3. Criodistrucția tumorii primare.
4. Chimioterapie regională intraarterială.
5. Tratament combinat și complex.

Tratamentul metastazelor în nodulii limfatici regionali necesită efectuarea uneia din intervențiile chirurgicale: intervenție de evidare ganglionară cervicală sau Operație de tip Crail, completate ulterior cu telegamaterapia sau chimioterapia sistemică.

Tratamentul chirurgical este strict individualizat deoarece volumul său va depinde de localizarea și dimensiunile tumorii primare, forma de creștere, rezultatul histopatologic preoperator, necesitatea și posibilitățile recuperării primare unimomentane a defectului posttumoral. Toate intervențiile se efectuează cu bisturiul electric, în limita țesutului sănătos, cu respectarea unei marje de protecție de la 0,5 la 2,0 cm. Cele mai sumple intervenții în plan tehnic sunt rezecțiile părții mobile a limbii, recuperarea unimomentană efectuându-se prin prastie cu țesuturi locale. Momentul important în aceste intervenții este păstrarea strictă a marjei de protecție pentru prevenirea recidivelor locale.

Urmează intervențiile de eradicare a tumorilor ce

afectează mucoasa planşei bucal cu trecere pe limbă, uneori și pe mucoasa rebordului alveolar al mandibulei, cu sau fără afectarea țesutului osos. Aceste intervenții necesită minuțios pregătite, aprecierea corectă a limitelor de afectare, aprecierea prezenței sau lipsei infiltrării osoase. Examenul clinic și biopsia formațiunii vor fi completate cu investigații radiologice ale mandibulei, uneori CT sau RMN. Pentru asigurarea radicalității tratamentului chirurgical, electroexcizia tumorii primare se va completa cu rezecția segmentară orizontală sau segmentară totală a osului mandibulei cu recuperarea la necesitate cu proteză metalică. Recuperarea țesuturilor moi se va efectua cu aplicarea lambourilor învecinate (lingval, nazolabial, bucal etc.). În multe cazuri aceste operații sunt completate cu intervenții de evidare ganglionară regională asupra colectorilor limfatici submandibulari și cervicali superiori.

Tumorile localizate la baza limbii, cu implicarea planşei bucal, tonzilei palatine, necesită un abord special (în funcție de localizare, particularități anatomice etc.), intervenția chirurgicală fiind efectuată sau prin faringotomie laterală, sau transbucal, cu efectuarea mandibulotomiei mediane. La afectarea țesutului osos problema abordului dispare, fiind oricum necesară efectuarea exciziei mandibulei în volum de rezecție segmentară, sau hemimandibulectomie cu sau fără exarticulare. Recuperarea segmentului osos rămâne a fi o problemă dificilă și discutabilă. La moment, în clinica noastră se aplică proteze metalice din titan, ce se modelează după formă și dimensiuni, pentru a suplini fragmentul înlăturat. Ca avantaje sunt accesibilitatea, funcționalitatea, lipsa complicațiilor severe. Drept neajuns este imposibilitatea aplicării implantelor dentare și recuperării depline a acestor pacineți, cu restabilirea funcției de masticăție. Pentru recuperarea componentului tisular moale se utilizează lambouri combinate musculo-cutanate locoregionale sau pe pedicul nutritiv. Vom menționa lamboul nazo-labial, cervical, temporal, suprascapular, delto-pectoral, pectoralis major, toraco-dorsal. Fiecare din ele are indicațiile sale specifice ce sunt în corespundere cu localizarea, dimensiunile, forma defectului, dar și particularitățile constituționale și de vârstă a pacientului.

În plan funcțional și fiziologic, cea mai optimă metodă de recuperare a defectului mandibulei, cu posibilitatea ulterioară de aplicare a implantelor dentare, este utilizarea grefei microchirurgicale combinate (osteo-musculo-cutanată) de fibulă, intervenție, ce pe lângă dotarea tehnică corespunzătoare, necesită și pregătire specială a personalului medical. Laboratorul științific „Tumori cap/gât și microchirurgie” are

drept obiectiv însușirea și aplicarea acestor tipuri de intervenții.

Tratamentul radioterapeutic oricum are o importanță semnificativă în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale, fiind indispensabil aplicat în schemele de tratament complex și combinat utilizate. La momentul actual, tratamentul radiant se efectuează în secțiile de radioterapie a Institutului Oncologic la aparatele „Terabalt”, având ca sursă de iradiere Co^{60} (izotop de Cobalt), cu doze fracționate a câte 2 Gy în doză totală de 40 Gy la cură. În cazurile de efect pozitiv (cu regresie locală a tumorii mai mare de 70%), se aplica cura suplimentară de 20-30 Gy, până la doza sumară de 60-70 Gy. Blocul radioterapeutic mai dispune de un accelerator liniar „CLINAC” cu energia de iradiere 6 MEV, capacitățile de tratament ale căruia promet a fi mai efective. În cazurile de refuz a bolnavului de la intervenție chirurgicală, radioterapia rămâne drept metodă de bază în tratamentul tumorilor mucoasei cavității bucale. S-au efectuat cure de tratament combinat local: aplicarea chimioterapiei intraarteriale cu radioterapie la distanță. Inițial au fost apreciate criteriile de administrare a tratamentului chimioterapeutic intraarterial (în cazurile de tumori ulcero-infiltrative, cu afectarea nemijlocit a mucoasei limbii, dar și cu implicarea planşei bucal), în care intervenția chirurgicală radicală este dificil de a fi aplicată la prima etapă. Ca o oportunitate a aplicării chimioterapiei regionale intraarteriale a servit și refuzul categoric al bolnavului de la intervenția chirurgicală la prima etapă.

Contraindicațiile către tratamentul chimioterapeutic intraarterial au fost apreciate după criteriile unanim acceptate în chimioterapie (scara ECOG, scara Carnovschii), în funcție de statutul somatic, vârsta bolnavului etc. La fel contraindicație către tratamentul chimioterapeutic regional a fost instituit gradul avansat al maladiei, cu metastaze la distanță. În asemenea cazuri se va recurge la tratamentul chimioterapeutic sistemic. Schema de tratament aplicată pentru chimioterapia regională intraarterială a cancerului mucoasei limbii are ca bază antibioticul antitumoral Bleomycina în doză de până la 15 UI/zi administrate intraarterial cu ajutorul infuzomatului (în perfuzie continuă), pe parcursul a 1,5 – 2,0 ore. La fel sunt scheme cu asocierea Metotrexatului în doză de 20 mg administrat în prima zi de tratament, sau a Cisplatinei 10-15 mg în perfuzie intraarterială. A fost studiată literatura de specialitate în privința aplicării tratamentului chimioterapeutic regional, nefiind până în prezent definite programe standart de tratament, speciailității fiind în căutarea schemelor optime. Astfel, pe parcursul activității asupra proiectului, vor continua cercetări cu scopul perfectării și

altor scheme de tratament chimioterapic regional (pe parcursul acumulării materialului clinic și în strictă coordonare cu specialiștii chimioterapeuți).

Am continuat perfectarea tratamentului postoperator complex prin aplicarea radioterapiei la distanță și a polichimioterapiei sistemice. Schemele de tratament aplicate au ca bază Preparatele de Platină, administrate în doză de 100 mg/m² i/v în combinații diferite cu Metotrexat, Bleomicină, 5-Fluoruracil, Gemcitabină etc. Atât tratamentul chimioterapic cât și cel complex – chimio-radioterapic s-a efectuat în secțiile de profil, sub supravegherea specialiștilor chimioterapeuți și radiologi.

Cercetarea dată se află la moment în stadiu de derulare și acumulare a materialului clinic. Rezultatele prealabile sunt încurajatoare, în special, pentru pacienții primari, cu aplicarea programului complex și combinat de tratament chirurgical și radioterapic, completat la necesitate cu tratament medicamentos sistemic. Acumularea unui număr suficient de cazuri clinice ne va permite să efectuăm o recapitulare și sistematizare a tratamentului cancerului mucoasei cavității bucale, cu recomandări corespunzătoare și implementări în practică.

Concluzii:

1. Tratamentul bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale necesită o tactică "activă", adaptată fiecărui caz clinic în concordanță cu stadiul maladiiei, localizare, varianta de creștere, vârsta pacientului, etc.

2. Varietatea mare de localizare, dimensiuni, formă, cât și particularități anatomice, impune elaborarea de noi aborduri și tipuri de intervenții chirurgicale cu scopul înlăturării cât mai complete a formațiunii tumorale.

3. La planificarea tratamentului chirurgical necesită a fi luată în calcul prealabil posibilitatea recuperării bolnavului atât funcțional, cât și estetic, cu asigurarea unui nivel decent al calității vieții.

4. Aplicarea lambourilor din vecinătate, a celor tubulare și pediculate, oferă o multitudine de posibilități de recuperare, necesară fiind doar alegerea lor corectă.

5. Ca scop de perspectivă este implementarea lambourilor microchirurgicale, prin anastomoză vasculară, atât pentru recuperarea țesuturilor moi, cât și a scheletului osos, prin utilizarea lamboului combinat osteo-musculo-cutanat de fibulă.

Bibliografie

1. Antoniadis K., Lasaridis N., Vahtsevanos K., Hadjipetrou L., Antoniadis V., Karakasis D. *Superiorly based and island masseter muscle flaps for repairing oropharyngeal defects*. J Craniomaxillofac Surg. 2005 Oct; 33(5):334-9.

2. Coppen C., de Wilde P.C., Pop L.A., van den Hoogen F.J., Merckx M.A. *Treatment results of patients with a squamous cell carcinoma of the buccal mucosa*. Oral Oncol. 2006 Sep;42(8):795-9. Epub 2006 Mar 10.

3. Hölte W.J., Burkhardt A., Gebbers J.O., Maerker R. *Intraarterial bleomycin therapy on squamous cell carcinomas of the oral cavity*. Clinico-pathological investigations Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol. 1976 Dec 20;88(1):69-90.

4. Inagi K., Takahashi H., Okamoto M., Nakayama M., Makoshi T., Nagai H. *Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Acta Otolaryngol Suppl. 2002; (547):25-9.

5. Kuhnt T., Becker A., Pigorsch S., Pelz T., Bloching M., Passmann M., Lotterer E., Hänsgen G., Dunst J. *Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. Results of a phase I-II trial*. Strahlenther Onkol. 2003 Oct; 179(10):673-81.

6. Kujan O., Glenny A.M., Duxbury A.J., Thakker N., Sloan P. *Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer (Cochrane Review*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd.

7. Pandey M., Bindu R., Soumithran C.S. *Results of primary versus salvage surgery in carcinoma of the buccal mucosa*. Eur J Surg Oncol. 2009 Apr; 35(4):362-7. Epub 2008, Apr 1.

8. Shanta V., Krishnamurthi S. *Combined therapy of oral cancer bleomycin and radiation: a clinical trial*. Clin Radiol. 1977 Jul;28(4):427-9.

9. Shaw R.J., McGlashan G., Woolgar J.A., Lowe D., Brown J.S., Vaughan E.D., Rogers S.N. *Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009 Jul; 47(5):356-9. Epub 2008 Dec 3.

10. Zou H., Zhang W.F., Han Q.B., Zhao Y.F. *Salvage reconstruction of extensive recurrent oral cancer defects with the pectoralis major myocutaneous flap*. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Oct;65(10):1935-9.

11. Годорожа П.Д., Кожевников С.Ю. *Организация системы выявления, лечения и диспансерного наблюдения, больных с предопухолевыми заболеваниями слизистой полости рта и красной каймы губ*. НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. 1982.

REABILITAREA PROTETICĂ PE IMPLANTE ENDOOSOASE A PACIENȚILOR CU TUMORI DIN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÂTULUI

Gheorghe Țibîrnă – profesor universitar, academician,

Viorel Ureche – doctorand, Laboratorul Științific Tumori Cap/Gât și Microchirurgie
IMSP Institutul Oncologic

viorelureche@hotmail.com, tel. 79037976

Rezumat

Tratamentul modern al cancerului avansat intraoral și extraoral include echipe complexe de medici, utilizarea tehnicilor reconstructive sofisticate pentru a îmbunătăți calitatea vieții cu o reabilitare maximă a pacienților cu tumori din regiunea capului și gâtului. Reconstrucția chirurgicală a defectelor mandibulare prin tehnici osteomusculocutanate, tehnici microchirurgicale sunt tratamente optime pentru restabilirea continuității mandibulei. Tratamentul optim presupune plasarea implantelor osteointegrate în grefa osoasă, ce ajută la ancorarea protezei, implantele reduc, de asemenea, resorbția osoasă și redau un confort maxim pacientului. Prin dezvoltarea implantologiei au apărut noi perspective în domeniul protetic. Necesitatea reabilitării defectelor maxilare este determinată de apariția următoarelor tulburări: vorbirea nazală, tulburări masticatorii profunde, scurgeri de lichide în cavitatea nazală și bucală. Aceste disfuncții pot fi recuperate prin obturarea defectului, ce ameliorează considerabil sechelele postoperatorii, permițând bolnavilor, care au suportat astfel de intervenții, să ducă o viață normală.

Cuvinte-cheie: reabilitare, tumoră, implant, proteză

Summary. Rehabilitation patients with tumors of head and neck region with implant retained prostheses.

Modern treatment of advanced intraoral and extraoral cancer include complex teams of physicians, using sophisticated reconstructive techniques to improve quality of life with a full rehabilitation of patients with tumors of the head and neck. Surgical reconstruction of mandibular defects osteomyocutaneous techniques, microsurgical techniques are optimal treatments for restoring mandibular continuity. Optimal treatment involves the placement of osseointegrated implants in bone graft, which help anchor the prosthesis, implants also reduces bone resorption and restore a patient's comfort. By developing in implantology new perspectives appeared in the prosthetic rehabilitation of this patients. Rehabilitation of maxillary defects need is determined by the following main problems : nasal speech, difficulty chewing deep fluid leakage into the nasal cavity. These dysfunction can be recovered by filling the defect with a prosthesis, which considerably improves postoperative sequelae, allowing patients who have undergone such interventions to lead a normal life.

Key words: rehabilitation, tumor, implant, prosthesis

Резюме. Реабилитация больных с опухолями головы и шеи протезом фиксированный на имплантат.

Современное лечение рака области головы и шеи включают разно-профильных команд врачей, используя сложные методы реконструктивной для улучшения качества жизни с полной реабилитации больных с опухолями головы и шеи. Хирургическая реконструкция дефектов нижней челюсти костно-мышечным лоскутом, микрохирургической техники его наиболее оптимальные процедуры для восстановления непрерывности нижней челюсти. Оптимальное лечение включает в себя размещение оссеоинтегрированных имплантатов в костный трансплантат, которые помогают закрепить протезы, также уменьшает резорбцию костей и восстанавливают комфорт пациента. С развитием имплантологии появились перспективы в протезирование. Необходимость реабилитации определяет дефекты верхней челюсти что приводят к следующим расстройств: затруднение жевания, утечки жидкости в полости носа и глотки. Эти дисфункции могут быть восстановлены путем заполнения дефекта, которая позволит уменьшить послеоперационные осложнения и позволяет пациентам, которые подверглись таким вмешательствам вести нормальную жизнь.

Ключевые слова: реабилитация, опухоль, имплантат, протез

Introducere. Cancerul (denumirea științifică: neoplasm malign) este o categorie de boli caracterizate printr-o diviziune necontrolată a unui grup de celule, care au capacitatea de a invada alte țesuturi din organism, fie prin creștere directă în țesuturi adiacente (invazie) sau prin migrația celulelor spre locuri mai îndepărtate în organism (metastază). Diviziunea și înmulțirea necontrolată a celulelor este declanșată de

anomalii ale ADN-ului celulelor canceroase. Aceste anomalii apar ca o consecință a integrării unor viruși în genomul celular sau a mutațiilor genelor care controlează înmulțirea acestor celule. Una sau, frecvent, mai multe astfel de mutații pot duce la diviziunea și înmulțirea necontrolată a celulelor, în unele cazuri cu formarea unei tumori maligne.

Frecvența cancerului în lume ar putea crește cu

50%, atingând cifra de 15 milioane anual până în anul 2020. În anul 2008, cancerul a cauzat 7,7 milioane de decese la nivel mondial, iar 1,5 milioane dintre acestea au fost provocate de infecții care ar fi putut prevenite sau tratate. Un raport al Agenției Internaționale pentru Studiul Cancerului (IARC) – agenție a Organizației Mondiale a Sănătății – arată că, în 2030, vor ajunge să moară de cancer circa 13,2 milioane de oameni în fiecare an – aproape de două ori mai mulți decât în 2008.

În SUA, cancerul ucide aproximativ 1.500 de oameni pe zi și este a doua cea mai răspândită boală, după afecțiunile cardiovasculare. În România, ultimele statistici monitorizau 420.000 de bolnavi, iar anual sunt diagnosticate alte 95.000–96.000 de persoane, din care peste jumătate – în fază incurabilă. În Europa, în 2007, apar circa 143000 de cazuri noi de cancer a regiunii capului și gâtului, dintre care 68000 de decese.

În România, în anul 2000 au fost înregistrate 43.941 cazuri noi, în 2001 – 57.863, în 2003 – 58.251, în contextul în care cu un deceniu în urmă cifra era de 40.000 de cazuri noi pe an. “Se poate estima cu destulă acuratețe o creștere cu aproximativ 2.000 de cazuri noi pe an pentru următorii ani. De asemenea, se estimează o creștere de la 40.477 cazuri noi diagnosticate în 1994 la 68.317 de cazuri noi depistate în 2011, o creștere cu 67,77%”.

În fiecare an, în Rusia se depistează aproximativ 500.000 de pacienți oncologici.

În Republica Moldova rămâne îngrijorătoare situația privind morbiditatea prin tumori maligne, deoarece numărul bolnavilor primari de cancer este în creștere în fiecare an. Conform datelor Institutului Oncologic, în anul 2008 au fost luați la evidență 7567 de bolnavi primari de cancer, comparativ cu 7501 bolnavi în anul 2007 (a. 2006 – 7361 bolnavi, a. 2005 – 6952 de bolnavi). Astfel, cancerul se prezintă drept o maladie agresivă, iar pierderile social-economice în urma ei sunt colosale.

În Republica Moldova, către finele anului 2010 au fost la evidență 43799 de persoane cu diagnostic de afecțiune oncologică, (a. 2009 – 42946 de persoane). Morbiditatea și mortalitatea prin cancer este la un nivel înalt și continue să crească, inclusiv indicele morbidității prin tumori maligne la 100.000 de locuitori în anul 2008 a constituit – 213,1; 2009 – 225,6; 2010 – 220,4. Mortalitatea a constituit în anul 2008 – 155,1; 2009 – 158,7; 2010 – 158,1 decese la 100.000 locuitori.

Material și metode. Defectele cranio-faciale apar în urma înlăturării majorității tumorilor din regiunea oro-maxilo-facială. Aceste tumori sunt o

problemă dificilă și necesită studii aprofundate pentru efectuarea ulterioară a unui tratament adecvat. Dereglarea fonației, vorbirii, respirației apare în urma înlăturării organelor cavității bucale ce participă în articulație (mandibula), laringectomie, dereglarea sau înlăturarea nervilor (facial, glosofaringian, sublingual etc.).

Tratamentul modern al cancerului avansat intraoral și extraoral include echipe complexe de medici, utilizarea tehnicilor reconstructive sofisticate pentru a îmbunătăți calitatea vieții cu o reabilitare maximă a pacienților cu tumori din regiunea capului și gâtului. Dereglările funcționale împiedică reabilitarea acestor pacienți. Masticația este o parte importantă a acestui proces și poate suferi grav în urma ablației tumorii. Starea pacientului de după operația lărgită trebuie să fie considerată ca o prioritate în planificarea unei lungi și complicate reconstrucții. Abordarea chirurgicală la pacienții din secția cap și gât trebuie să fie îndreptată spre funcționalitatea aparatului oro-maxilo-facial (masticație, fonație, glutiție, vorbire, respirație) și spre detaliile estetice.

Cancerul din regiunea oro-maxilo-facială își are originea în celulele scuamoase ce tapetează țesuturile cavității bucale.

În cancerul local – răspândit al mucoasei crestei alveolare a mandibulei operația optimală este rezecția transfixantă a mandibulei cu electroexcizia largă a țesuturilor planșeului bucal, limbii. Operațiile extinse și cele combinate au o particularitate comună – se efectuează într-un bloc: excizia largă a organului afectat, rezecția unuia dintre organele vecine, rezecția mandibulei și extirparea țesutului celular.

În cadrul tratamentului complex al cancerului de maxilar tratamentul chirurgical ocupă un loc important, de el beneficiind marea majoritate a tumorilor, excepție făcând unele tipuri de sarcoame, cum sunt: limfosarcomul, mielosarcomul, reticulosarcomul, melanosarcomul, în care sunt indicate tratamentele asociate radiochimioterapice sau tratamente radian-te.

Tratamentul chirurgical, pentru a fi eficient, trebuie să se înscrie în cadrul principiilor oncologice, ceea ce presupune rezecții osoase largi, dincolo de limitele clinice, decelabile ale tumorii. Cu cât stadiul tumorii este mai puțin avansat, cu atât rezultatele tratamentului chirurgical și, bineînțeles asociat, sunt mai bune.

Reconstrucția chirurgicală a defectelor mandibulare prin tehnici osteomusculocutanate, tehnici microchirurgicale sunt tratamente optimale pentru restabilirea continuității mandibulei. Cu toate acestea, utilizarea de grefe osoase rareori oferă o bază optimă pentru proteze. Tratamentul optim presupune pla-

sarea implantelor osteointegrate în grefa osoasă, ce ajută la ancorarea protezei, implantele reduc, deasemenea, resorbția osoasă și redau un confort maxim pacientului.

În caz de tumori ale maxilarului superior, cum ar fi cancerul sinusului maxilar (T2-T3), unele forme radiorezistente de sarcoame cu un grad înalt de diferențiere (fibrosarcom, osteosarcom, hondrosarcom), se recurge la electrorezecția maxilarului superior cu sau fără exenterarea orbitei.

Defectele palatului dur sunt cel mai bine tratate cu ajutorul obturatoarelor. Salvarea cât mai mult a țesuturilor maxilei, fără a compromite rezecția tumorii este foarte importantă. În reabilitarea protetică la maxilă obturatorul este plasat imediat după intervenția chirurgicală. Cu ajutorul clapselor, suturilor sau a șuruburilor atașate de os restant se fixează și se stabilizează obturatorul. Proteza ajută la izolarea zonei rezectate, contribuie în actul de deglutiție, vorbire, respirație și nu în ultimul rând în confortul și stabilitatea psihologică a pacientului.

Putem constata ce defecte majore de țesut apar în urma acestor intervenții chirurgicale. Acești pacienți, traumați din punctul de vedere funcțional și psihologic, necesită o reabilitare deosebit de dificilă prin utilizarea metodelor complexe de protezare. Calitatea vieții acestor pacienți depinde de locul și natura maladiei și tratamentul acesteia. Vorbirea, masticția, deglutiția, respirația și aspectele faciale sunt grav afectate, ca urmare, favorizând un impact socio-psihologic. În cazurile, în care pacientul suportă operații largite, combinate în înlăturarea tumorilor maligne din regiunea oro-maxilo-facială se recurge la confecționarea protezelor faciale. Rolul principal a tratamentul cancerului din regiunea capului și gâtului este controlul maladiei, dar medicii sunt, deasemenea, interesați și în rezervarea funcțională a zonei afectate cât e de posibil, și ajutarea pacienților să revină la activitățile lor zilnice cât mai repede. Reabilitarea lor este foarte importantă.

Concluzii: Câteodată, în special, în cancerul cavității bucale (mandibula, maxila), pacientul va avea nevoie de chirurgie reconstrucțivă sau/și plastică. În cazul imposibilității efectuării operațiilor plastice (defecte masive, radioterapia), se recurge la efectuarea unei proteze ce ar ajuta la restabilirea actului de deglutiție, masticție, vorbire și posibilitatea pacientului de a apărea în public.

Se deosebesc protezele buzelor, obrazilor, bărbiei, mandibulei, maxilei, nasului, orbitei, urechii. Protezele faciale se utilizează atât permanent, cât și temporar (până la efectuarea operațiilor plastice). Așa proteze sunt numite ectoproteze.

Reabilitarea protetică este o parte importantă a integrării în societate a pacientului cu tumori în regiunea capului și gâtului. Totodată, satisfacerea pacientului depinde și în mare parte de refacerea cu succes a danturii.

Utilizarea ectoprotezelor este posibilă prin fixarea lor cu ajutorul implantelor osteointegrate sau cu folosirea adezivelor. Folosirea implantelor pentru retenția protetică trebuie să fie luată în considerație chiar de la începutul tratamentului primar.

Beneficiile obținute din utilizarea implantelor osteointegrate sunt:

- Biocompatibile.
- Igienice în comparație cu adezivele.
- De lungă durată.
- Sunt folosite de sine stătător.
- Invizibile.

Avantajele protezelor faciale fixate pe implante:

- Este o metodă simplă și rapidă.
- Rezultat cosmetic excelent.
- Fixare trainică.
- Exploatare simplă.
- Rezultat previzibil.

Ectoprotezele trebuie să corespundă următoarelor cerințe:

- Să restabilească forma defectului.
- Să corespundă aspectului facial întocmai a pacientului.
- Fixarea protezei să fie bună.
- Proteza să fie funcțională.

Intervențiile largite și combinate în chirurgia cancerului capului și gâtului sunt în legătură cu anumite dificultăți, condiționate de formarea defectelor post-operatorii, posibilitatea de a le lichida cu țesuturi locale este limitată.

Reabilitarea acestor pacienți este un proces complex, scopul fiind în înlăturarea consecințelor apărute după operațiile largite și combinate.

Bibliografie

1. Shaker KT. *A simplified technique for construction of an interim obturator for a bilateral total maxillectomy defect*. Int J Prosthodont. 2000;13 2:166–168.
2. Dilek O.C., Tezulas E, Dincel M. *A mini dental implant-supported obturator application in a patient with partial maxillectomy due to tumor: case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103 3:e6–e10.
3. Lethaus et al. *Head & Face Medicine* 2010, 6:16 <http://www.head-face-med.com/content/6/1/16>
4. Ann Vasc Dis Vol.4, No.3; 2011; pp 189–195 ©2011 Annals of Vascular Diseases.
5. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău 2003, 828 p.
6. Gh. Țîbîrnă, *Starea actuală a problemelor asistenței*

oncologice a bolnavilor cu tumori a regiunii capului și gâtului, Institutul Oncologic din R. Moldova, 1997.

7. Boucher L.J., Heopel E.M., *Prostetic restoration of maxilla and associated structures* // *Journal of Prosthetic Dentistry*, 1986, 16, 154-168.

8. I. Postolache, *Protetica dentară*, Chișinău, „Știința”, 1993.

9. V. Gamureac, *Aspecte moderne de reabilitare modernă a bolnavilor cu breșă ale zonei maxilo-faciale* Teză de doctor în Științe Medicale, Chișinău, 1999.

ASPECTE CONTEMPORANE DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN CANCERUL LARINGIAN

**Valentina Darii – dr. în med., conf. cercetător,
Laboratorul Științific Tumori Cap/Gât și Microchirurgie,
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova**

E-mail: darievalentina@yahoo.com, tel. 022852386

Rezumat

Au fost tratați 1959 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa în perioada anilor 1986-2012. S-au efectuat tratamentele 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% din cazuri – duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, aceasta constituind, respectiv 72,2 și 69%. Evadarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, rezecție de laringe, laringectomie, tratament combinat

Summary. Contemporary aspects of surgical treatment of laryngeal cancer.

1959 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated between 1986 and 2012. Combined methods of tumor therapy were performed. The treatment included radiotherapy, hyperthermia and operation 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%. There were made the following treatments, radiotherapeutic, cryotherapeutic, lasertherapy and combined in different associated variants of radiotherapy, surgical intervention and hyperthermia. Prophylactic dissection of cervical lymph node represent a safe method of prevention of clinically undetected regional metastasis.

Key words: larynx cancer, resection of the larynx, laryngectomy, combined methods

Резюме. Современные аспекты хирургического лечения рака гортани.

1959 больных раком гортани I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa стадии находились на лечении в период с 1986-2012 года, которым было выполнено радиотерапия, криотерапия, лазеротерапия и комбинированное лечение в различной последовательности лучевого, хирургического компонентов и гипертермии. Локальная гипертермия вызывает дегенеративные реакции – патоморфозы 2-й степени в 72% случаев – приводит к снижению появления рецидивов и метастазов, улучшая показатели 3-5-летней выживаемости, составляя соответственно 72,2 и 69%. Профилактическое фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи является надежным средством профилактики клинически не определяемых регионарных метастазов.

Ключевые слова: рак гортани, резекция гортани, ларингэктомия, комбинированный метод лечения

Cancerul de laringe constituie o localizare particulară a cancerului căilor aeriene superioare. Incidența mondială a cancerului laringian, este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100000 de locuitori, Italia cu 6,3, Ungaria – 6,2, Brazilia – 6, Franța – 5,9, Tailanda – 4,1, India – 3,8, China – 3,7, Anglia – 2,3, Costa-Rica – 2,2, Japonia – 1,9.

În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 2,8; în 2012 – 3,1 cazuri la 100 000 populație. Considerând cancerul de laringe ca o formă vizuală, rămâne totuși o localizare dificilă în diagnosticul precoce. Mai mult de 70% bolnavi sunt depistați în stadii local avansate (st. III-IV), când tratamentul

chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostomia permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unor limite rezonabile de siguranță oncologică.

În perioada anilor 1986 – 2012 în Departamentul Tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat peste 2000 de bolnavi cu cancer laringian. Au fost analizate unele date la 1451 de pacienți, dintre care 1432 bărbați și 19 femei. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă ai bolnavilor

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

La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procesele patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș. a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% din cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15–20 de ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenței afecțiunii și a mortalității ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel, în SUA în 1993 s-au înregistrat 126000 de cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600 pentru ca în 2002 numărul de cazuri noi de cancer de laringe înregistrate să se reducă la 8900. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% din cazuri au fost epitelioame spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74,3%), cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,3%), cancer nediferențiat (0,8%). Tumori maligne conjunctive s-au considerat în 0,6% din cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în tabelul 2.

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

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

În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 78%, regiunea glotică – 18% și subglotică – 4%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este indicată în tabelul 3.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

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

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodistrucția logei tumorale, lazerodistrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86-98%. Numai 82 de pacienți au avut cancer laringian stadiul I, durata vieții la 3-5 ani alcătuind 98%. 315 de pacienți erau cu cancer laringian stadiul IIa și 137 de pacienți – stadiul IIb. Durata vieții la 3-5 ani constituie 86-93%.

Varianta chirurgicală de tratament. Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate este indicat în tabelul 4.

Tabelul 4

Variantele operațiilor efectuate

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

În cancerul laringian st. I – st. II s-au efectuat operații de rezecții de laringe: verticală, laterală, lateroanterioară. Toate operațiile au fost efectuate prin laringofisură, incizia fiind pe linia mediană de la osul hioid până la cartilajul cricoid. *Hordectomia* – variantă a rezecției laterale, indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale, cu păstrarea mobilității coardei.

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

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

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 967 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb și 118 bolnavi – în st. IV (adică forme local avansate ale cancerului laringian). Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal.

Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice și variante de laringectomii extinse (lărgite) în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I., 1976, Ogoļțova E.S., 1977, Tîbîrnă Gh., 1982.

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

Laringectomiile extinse s-au efectuat în caz de extindere a tumorii în organele și țesuturile adiacente.

Au fost realizate următoarele variante de laringectomii extinse: superioară, anterioară, inferioară și posterioară (tabelul 4).

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

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

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

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

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

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

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 vestibular al laringelui cu un potențial de metastazare locală foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 198 de cazuri și excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

Operația Cryle – este indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale.

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modificați suspecti – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială.

Toate operațiile au fost realizate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondul premedicației adecvate (Soltan A.F., 1985). Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicațiile postoperatorii au fost de origine generală și locală.

Tabelul 5

Complicații postoperatorii generale

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

Tabelul 6

Complicații postoperatorii locale

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lam-bourilor cu dehiscența suturilor	154	14,0
Dehiscența suturilor farin-giene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	112	10,2
Dehiscența suturilor fa-ringiene cu fistulă mare ce necesită plastic	67	6,1

Complicațiile de ordin general care s-au întâlnit mai des au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lam-bourilor cu dehiscența suturilor (14,0%); dehiscența suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10,2%); dehiscența suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastic (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie + radioterapie). Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. IIIa – VI grupe de evidență:

I – iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP.

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

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP.

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP + OFP.

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

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

Pentru st. IIIb – II grupe de evidență:

VII – radioterapia focarului primar și a căilor a 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, CLC + RFP și CLC.

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 era influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituind 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferite în raport cu tumoarea. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează concreșterea tumorii în cartilajul osificat (*fig. 1*).

Gamma terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul “Rocus” cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 și chiar 10x12 cm, doza 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 2 gr x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind ușor suportat de țesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începe odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. Intervalul între cele două etape ale tratamentului asociat a fost de 2-4 săptămâni. Intervalul de 2 săptămâni între radioterapie și operație este cel mai favorabil, ținând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generații de celule tumorale și durează aproximativ 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui și laringelui și se creează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii.

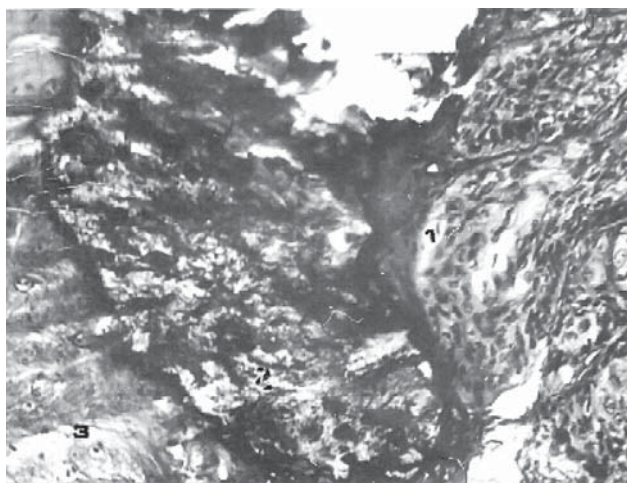


Fig. 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

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

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

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci și rezul-

tatele investigațiilor histologice. În acest scop a fost supus examenului materialul postoperator prin comparația cu materialul colectat prin biopsie înainte de începerea tratamentului. S-a constatat că radioterapia preoperatorie contribuie la:

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

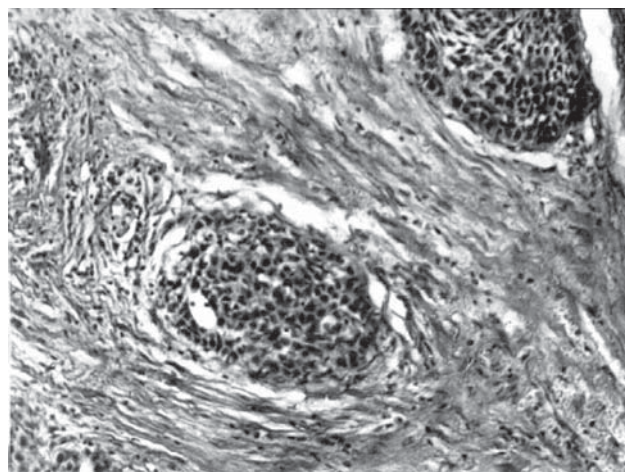


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 gr (x 170)

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

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

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

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

Criteriul de bază de stabilire a eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata evoluării, 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 pentru cancerul 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 termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandăția OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în tabelul 7.

Tabelul 7

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

Grupele de evidență	Nr. bolnav.	Frecvența apariției recidivelor după ani					Durata perioadei fără recidive		Durata vieții bolnavilor	
		1	2	3	4	5	3 ani	5 ani	3 ani	5 ani
Gr. I	189	57	3	3	-	-	48,9	48,9	56,5	54,5
Gr. II	165	80	5	5	5	-	44,6	39,9	54,0	49,6
Gr. III	66	17	2	-	1	-	67,3	67,3	72,2	69,8
Gr. IV	57	22	4	2	-	-	52,5	52,5	58	58
Gr. V	116	20	8	4	-	-	72,0	72,0	79,3	74,7
Gr. VI	124	32	4	2	2	-	67,3	67,3	74,2	69,8
Gr. VII	186	102	6	-	6	-	37,7	37,7	41,8	37,1
Gr. VIII	198	126	-	6	-	6	29,6	22,3	30,3	26,2

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

1. În cancerul laringian st. I – II este indicat de a efectua operația economă – rezecții de laringe.

2. În cancerul laringian local avansat: st. IIIa – IIIb – IVa – de realizat laringectomii tipice, extinse și combinate.

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

4. Forma endofită de proliferare a tumorii și cartilajele cu un grad de osificare înaltă sunt două caracte-

teristici, care impun în mod obligatoriu excizia profilactică a țesutului celular cervical.

Bibliografie

1. Țibîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.
2. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2001.
3. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău-Iași, 2001.
4. 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.
5. Kociaturk S., Han U. et al., *A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg., 2011 Apr;132 (4): 581-3.
6. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, 1995.
7. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.

MANAGEMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR INTESTINULUI SUBȚIRE

¹Gheorghe Ghidirim – acad., prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

²Nicolae Ghidirim – prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

²Igor Mișin – conferențiar cercetător, dr. hab. în șt. med.,

¹Gheorghe Rojnovanu – prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

¹Mircea Cernat

¹Catedra de Chirurgie Nr.1 “Nicolae Anestiadi” și Laboratorul de
Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, USMF “Nicolae Testemițanu”,

²Laboratorul Chirurgie Toraco-abdominală, secția Gastrologie, Institutul Oncologic
din Republica Moldova

Tel. 069237951

Rezumat

Tumorile intestinului subțire sunt tumori rare ce reprezintă doar 1-5% din totalul neoplaziilor gastrointestinale. În ciuda progreselor din ultimele decenii în tratamentul tumorilor intestinului subțire, diagnosticul este dificil până în prezent datorită simptomelor nespecifice. Atât tumorile benigne cât și cele maligne pot proveni din orice tip de țesut al peretelui intestinului subțire. Diagnosticul este stabilit de obicei tardiv, în stadiul complicațiilor evolutive severe, cum sunt hemoragia, ocluzia sau perforația. Au fost analizate prin metoda studiului retrospectiv și prospectiv rezultatele diagnosticului și tratamentului a 44 de pacienți cu TIS, operați într-un interval de 14 ani (2000-2013) în două centre de chirurgie abdominală. În studiu au fost incluse cazurile de tumori primare și secundare, benigne și maligne ale duodenului, jejunului și ileonului. Au fost studiate particularitățile tabloului clinic, metodele de diagnostic și tratament ale TIS precum și caracterele histopatologice.

Cuvinte-cheie: tumoră intestin subțire, benign, malign, caracter histopatologic

Summary. Surgical management of small bowel tumors.

Small bowel tumors are rare tumors that account for only 1-5% of all gastrointestinal malignancies. Despite progress in recent decades in the treatment of small bowel tumors, their diagnosis is difficult to date because of nonspecific symptoms. Both benign and malignant tumors can arise from any tissue of the intestinal wall. The diagnosis is usually late, in the stage of severe complications such as bleeding, obstruction or perforation. The results of diagnosis and treatment of 44 patients with tumors of the small bowel were analyzed by the method of retrospective and prospective study, operated between 2000-2013 in two abdominal surgery centers. The study included primary and secondary tumors, benign and malignant, of the duodenum, jejunum and ileum. We studied the clinical features, diagnostic methods and treatment of small bowel tumors, as well as their histopathological characteristics.

Key words: small bowel tumor, benign, malign, histopathologic characteristic

Резюме. Хирургическое лечение опухолей тонкого кишечника.

Опухоли тонкого кишечника являются редкими опухолями, которые составляют лишь 1-5% всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Несмотря на прогресс в последние десятилетия в лечении опухолей тонкой кишки, диагностика затруднена из-за неспецифических симптомов. Оба доброкачественные и злокачественные опухоли могут возникать из любой ткани кишечной стенки. Диагноз обычно устанавливается поздно, в стадии тяжелых осложнений, таких как кровотечение, обструкция или перфорация. Анализировались с помощью метода ретроспективного и проспективного исследования результаты диагностики и лечения 44 больных с опухолями тонкой кишки, оперированных в течение 14 лет (2000-2013) в двух центрах брюшной хирургии. В исследование были включены первичные и вторичные опухоли, доброкачественные и злокачественные опухоли двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и подвздошной кишки. Мы изучили клинические особенности, методы диагностики и лечения опухолей тонкого кишечника и их гистопатологические характеристики.

Ключевые слова: опухоль тонкого кишечника, доброкачественная, злокачественная, патологическая особенность

Introducere

Intestinul subțire constituie circa 75 – 80% din lungimea totală a tractului gastrointestinal (TGI) și

ocupă aproximativ 90% din suprafața sa mucoasă. Cu toate acestea, tumorile intestinului subțire (TIS) se dezvoltă rar, diferite surse bibliografice comuni-

când de la 3 la 6% din tumorile întregului TGI și mai puțin de 3% din patologia intestinului subțire [1,2,3]. Atât tumorile benigne cât și cele maligne pot proveni din orice tip de țesut ce constituie peretele intestinului subțire [4]. În ciuda progreselor din ultimele decenii în tratamentul tumorilor intestinului subțire, diagnosticul este dificil datorită simptomelor nespecifice și este stabilit, de obicei, tardiv, în stadiul complicațiilor evolutive severe, cum sunt hemoragia, ocluzia sau perforația. Acestea sunt greu de rezolvat și reprezintă expresia depășirii semnificative a momentului radicalității oncologice [5,6]. Cele mai frecvente tipuri de tumori maligne în structura tumorilor intestinului subțire sunt adenocarcinomul și sarcomul, constituind respectiv 42% și 46,2%. Principala manifestare clinică la acești pacienți, la spitalizare, este ocluzia intestinală [7]. Pentru tumorile benigne ale intestinului subțire simptomul patognomonic este hemoragia gastrointestinală recidivantă, de obicei cronică și intensă, anemizantă, cu toate simptomele caracteristice ei [8]. În ciuda progreselor recente în studiul patologiei oncologice, tumorile intestinului subțire prezintă în continuare un mare interes, criteriile clinicopatologice și de diagnostic fiind încă insuficient studiate.

Material și metode

În perioada anilor 2000-2013 au fost analizate prin metoda studiului retrospectiv și prospectiv rezultatele diagnosticului și tratamentului a 44 de pacienți cu TIS, operați într-un interval de 14 ani în două centre de chirurgie abdominală: IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova și IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă. În studiu au fost incluse cazurile de tumori primare și secundare, benigne și maligne ale duodenului, jejunului și ileonului. Vârsta medie a pacienților cu tumori benigne a constituit $44,7 \pm 4,7$ ani (95% CI: 34,65 – 54,78), iar a pacienților cu tumori maligne - $56,1 \pm 3,6$ ani (95% CI: 48,67 – 63,62). Studiul este constituit din 22 de bărbați și 22 femei. La 23 pacienți tumorile au fost localizate în ileon, la 17 – în jejun, la 3 – în duoden și la 1 pacient s-a depistat asocierea tumorilor jejunului și ileonului. Dintre metodele de diagnostic imagistic, ecografia abdominală este fără îndoială o explorare accesibilă, dar valoarea ei diagnostică este destul de limitată. Ea poate fi informativă în evaluarea dimensiunilor tumorii, caracteristica ganglionilor limfatici regionali sau a metastazelor hepatice și prezența ascitei. Examenul radiologic – radiografia de ansamblu a abdomenului sau/și tranzitul baritat al intestinului subțire (proba Schwartz) a fost realizat la 30 dintre pacienți. În aceste condiții, investigația esențială rămâne tomografia computerizată, care ne-a sugerat sau a confirmat diagnosticul de TIS. Examenul histopatologic s-a efectuat la toți pacienții operați și a fost completat de investigații imunohistochimice, ce au

avut drept scop diagnosticul diferențial al tumorilor mezenchimale.

Rezultate și discuții

Cu toate că intestinul subțire ocupă o suprafață mare a TGI, tumorile intestinului subțire au o incidență joasă, între 3-6% dintre tumorile întregului TGI. S-au determinat un șir de factori ce explică această discrepanță [9]: excitația chimică sau/și mecanică scăzută a mucoasei intestinului subțire la traversarea chimului alimentar cu caracter lichid și bazic scade probabilitatea apariției proceselor inflamatorii în mucoasă; viteza mare cu care chimul alimentar trece prin intestinul subțire scade timpul de acțiune a factorilor cancerigeni asupra enterocitelor; rata mare de înlocuire a celulelor epiteliale în mucoasa intestinului subțire împiedică dezvoltarea celulelor neoplazice; contaminarea bacteriană intracavitară redusă, în special cu floră anaerobă, împiedică formarea substanțelor cancerigene; complexitatea sistemului limfatic perintestinal, în special capacitatea lui de a forma Ig A, contribuie la un control imuno-asociat mai mare asupra creșterii tumorale. Cu toate acestea, în ultimii ani se observă o tendință de creștere treptată a incidenței prin tumori ale intestinului subțire [10], iar savanții evidențiază un număr de boli pe fondul cărora tumorile intestinului subțire se dezvoltă mai frecvent:

a) Boala Crohn – maladie inflamator-granulomatoasă cronică a intestinului subțire cu tendință spre displazie și malignizare. La pacienții cu maladia Crohn – meta-analiza determină riscul relativ al apariției cancerului intestinului subțire egal cu 33,2.

b) Celiachia – la acești pacienți s-a apreciat risc crescut de apariție a Limfomului non-Hodgkin și a adenocarcinomului intestinului subțire, constituind 60-80 conform meta-analizei.

c) Polipoza adenomatoasă familială – la circa 50% – 90% de pacienți cu această patologie se înregistrează adenomatoza duodenului cu dezvoltarea ulterioară a adenocarcinomului la 3% – 5% de pacienți.

d) Sindromul Peutz-Jeghers – comparativ cu populația generală, pacienții cu acest sindrom posedă un risc de 13 ori mai mare de deces din cauza cancerului TGI și un risc de 9 ori mai mare pentru dezvoltarea tuturor celorlalte tipuri de cancer [11, 12].

Există numeroase dispute în ceea ce privește clasificarea comună a tumorilor intestinului subțire [13,14]. În diagramă (Fig. 1) este prezentată cea mai recentă clasificare a tumorilor intestinului subțire conform Organizației Mondiale a Sănătății (2008). Din punct de vedere al histogenezei toate tumorile se clasifică în 4 mari grupe: epiteliale, neepiteliale, endocrine și diverse, unde sunt incluse tumorile mixte și secundare (metastatice) ale intestinului subțire. În fiecare grup se includ atât tumori maligne, cât și benigne.

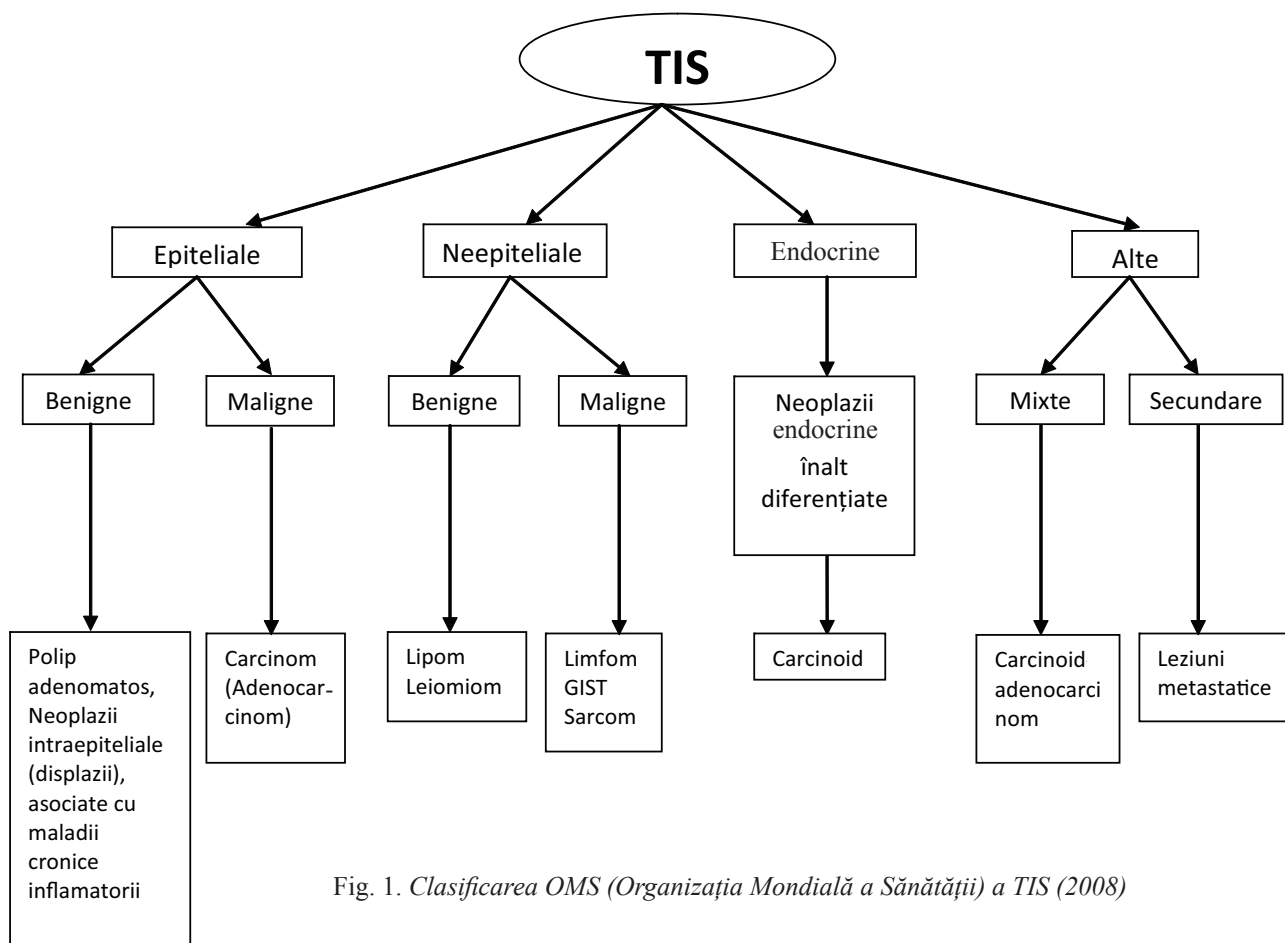


Fig. 1. Clasificarea OMS (Organizația Mondială a Sănătății) a TIS (2008)

Deși aparent chirurgia intestinului subțire ar trebui să constituie un domeniu facil, datorită „generozității” materialului disponibil, rezultatele sunt departe de a fi încurajatoare, situație care concordă în mare măsură cu datele din literatură. În studiul de față tabloul clinic a fost dominat de simptome nespecifice, caracteristice numeroaselor patologii chirurgicale abdominale, drept simptom central înregistrându-se durerea, urmat de grețuri, hipermeteorism, vomă, scădere ponderală și creșterea temperaturii corpului (Fig. 2). Sindromul de bază care a servit drept motiv

pentru adresare într-o instituție sanitară a pacienților cu tumori benigne și maligne l-a constituit ocluzia intestinală, stabilită în 52,3% din cazuri, față de 47,7% – alte condiții patologice înregistrate (perforație de organ cavită, hemoragie, hemoragie+perforație, descoperire accidentală). Această diferență este statistic veridică ($p < 0,05$) și corelează cu datele literaturii [15-17]. La pacienții cu tumori maligne ale intestinului subțire s-au înregistrat preponderent manifestările ocluziei intestinale prin mecanism obstructiv, în timp ce la pacienții cu tumori benigne – în egală măsură

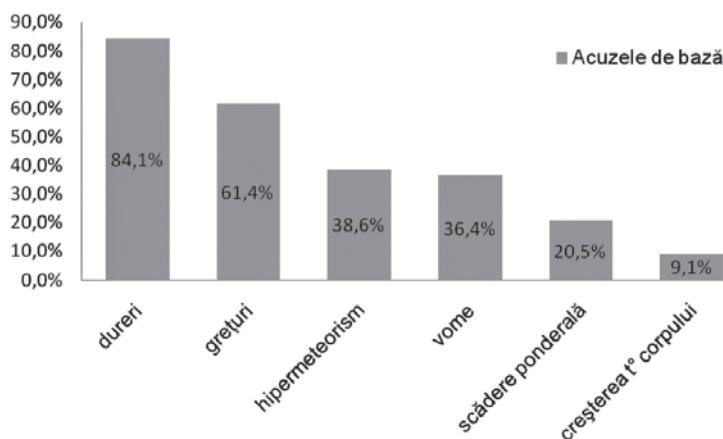


Fig. 2. Spectrul acuzelor de bază ale pacienților cu TIS

atât prin mecanism obstructiv, cât și prin invaginare (Fig. 3, 4).

Luând în considerare faptul că tumorile duodenului, jejunului și ileonului nu au prezentat simptome clinice specifice, iar examenul fizic poate detecta doar simptome caracteristice stadiilor tardive

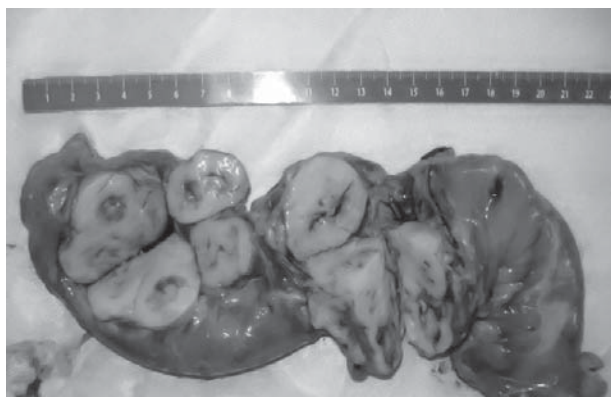


Fig. 3. Piesă postoperatorie a intestinului subțire cu tumori GIST multiple și ocluzie intestinală obstructivă

Radiografia de ansamblu a abdomenului s-a efectuat la 30 de pacienți, ceea ce constituie 68,2% și în 22 (73,3%) de cazuri s-au constatat semne radiologice ale ocluziei intestinului subțire. În 7 cazuri (23,3%) s-au identificat semne radiologice ale perforației unui organ cavităar. Potrivit datelor literaturii și a studiului nostru, examenul radiologic în diagnosticul TIS posedă o specificitate și sensibilitate inferioară tomografiei computerizate și rezonanței magnetice nucleare. Astfel, efectuând tomografia computerizată în 9 cazuri (20,5%) în studiul de față, am reușit stabilirea într-un caz (11,1%) a diagnosticului de tumoră a duodenului, în 6 (66,7%) – tumoră a jejunului (Fig. 5) și în 2

de evoluție, este necesară includerea în algoritmul de diagnostic a metodelor paraclinice de examinare precum radiografia de ansamblu a abdomenului, pasajul baritat al intestinului subțire, ecografia abdominală, tomografia computerizată spiralată și laparoscopia.

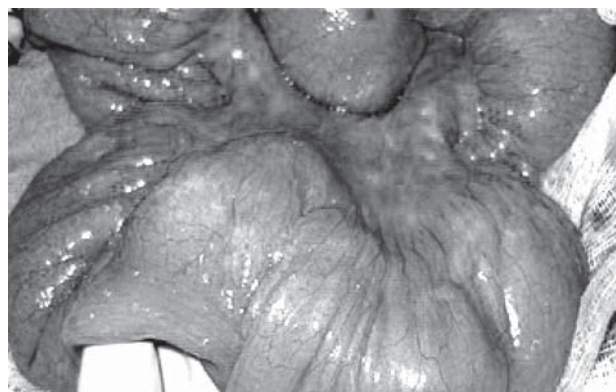


Fig. 4. Imagine intraoperatorie a invaginației intestinale

(22,2%) – tumoră a ileonului. Aceste rezultate corelează cu datele literaturii care prezintă o specificitate și sensibilitate înaltă a tomografiei computerizate în diagnosticul TIS [18,19] și recomandă utilizarea ei de rutină în diagnosticul diferențial al tumorilor intestinului subțire.

Ecografia abdominală s-a efectuat în 15 cazuri (34,1%). În 13 dintre ele (86,7%) această metodă ne-a permis diagnosticarea unei formațiuni de volum în abdomen, în caz de tumori cu dimensiuni mai mari de 5-6 cm. Cu toate acestea, metoda dată nu a determinat localizarea exactă a tumorii.

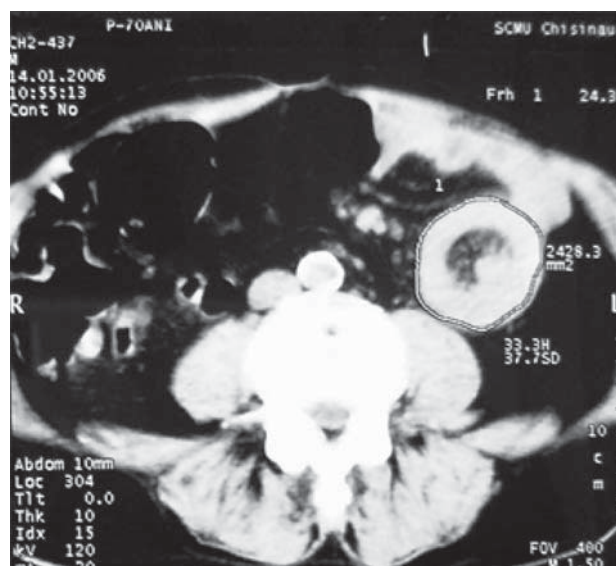
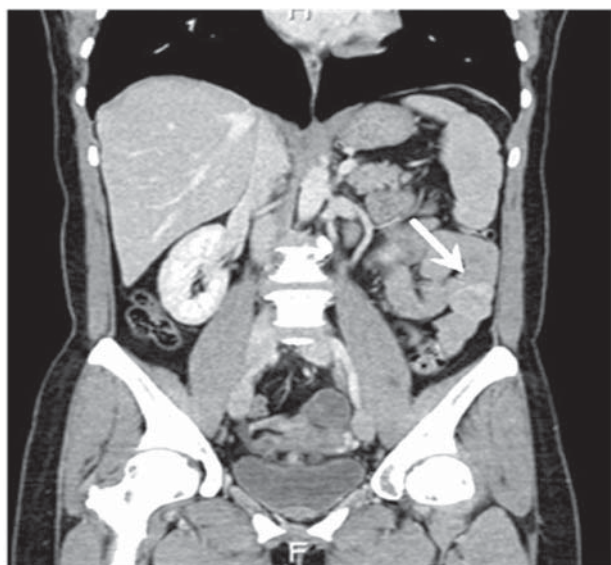


Fig. 5. Imagini CT preoperatorii a TIS

Laparoscopia de diagnostic a fost efectuată la 3 pacienți (6,8%). În două cazuri s-au identificat multiple formațiuni tumorale în abdomen (carcinomatoză). Într-un caz a fost diagnosticată tumoră gigantă a cavității abdominale. Laparoscopia de diagnostic permite efectuarea biopsiei țintite a tumorii cu examen histopatologic ulterior.

În privința tratamentului tumorilor de intestin subțire, în general, există un consens privitor la importanța decisivă a intervenției chirurgicale, constând în enterectomii largi, cu rezecția extinsă a mezenterului adiacent. Tratamentul multimodal, care asociază chimioterapia, bio- și imunoterapia, precum și embolizarea transarterială a eventualelor metastaze hepatice ameliorează supraviețuirea acestor pacienți [20]. Tratamentul chirurgical este principala metodă de tratament a TIS de care au beneficiat toți 44 de pacienți din studiul nostru. Volumul intervențiilor chirurgicale în 36 de cazuri, ceea ce a constituit 81,8%, a fost reprezentat de rezecții segmentare a intestinului subțire cu aplicarea diferitor tipuri de anastomoze: termino-terminale în 16 cazuri

(44,4%), latero-laterale în 14 cazuri (38,9%), ileostomii în 4 cazuri (11,1%) și stomia Maydl în 2 cazuri (5,6%). Rezecție pancreatoduodenală s-a efectuat în 2 cazuri (4,5%), rezecția segmentară a duodenului – într-un caz (2,2%), iar excizia tumorii în limitele țesutului sănătos – în 3 cazuri (6,8%). În total în 42 de cazuri (95,45%) tratamentul chirurgical aplicat a constituit tratament radical și doar în 2 cazuri (4,5%) a avut caracter paliativ – aplicarea ileotransversoanastomozei – în lumina depășirii momentului radicalității oncologice (Tab. 1). Lungimea medie a porțiunii de intestin rezecat a constituit $59,8 \pm 8,5$ cm (95% CI: 42,21 – 77,42). Perioada postoperatorie a evoluat fără complicații în 35 de cazuri (79,5%), în 7 cazuri (15,9%) s-au înregistrat diverse complicații infecțioase (supurarea plăgii – 1, infectarea stomei – 1, pneumonie nozocomială – 1), chirurgicale (anastomozită – 1, dehiscență – 1, ocluzie intestinală aderențială – 2 cazuri). Letalitatea postoperatorie s-a înregistrat în 2 cazuri (4,6%).

Tabelul 1

Volumul intervențiilor chirurgicale radicale și paliative

<i>Volumul intervenției chirurgicale</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Rezecție segmentară a intestinului subțire cu anastomoză	36	81,8
• anastomoză termino-terminală	16	44,4
• anastomoză latero-laterală	14	38,9
• ileostomie	4	11,1
• Maydl	2	5,6
Excizia tumorii în limitele țesutului sănătos	3	6,8
Rezecție pancreatoduodenală (RPD)	2	4,5
Rezecția segmentară a duodenului	1	2,2
Aplicarea ileotransversoanastomozei	2	4,5

Analiza particularităților localizării tumorilor a evidențiat o pondere crescută în segmentul ileal al intestinului subțire – 23 de cazuri (52,3%), urmată de jejun – 17 cazuri (38,6%) și duoden – 3 cazuri (6,8%). Într-un caz (2,3%) s-a depistat localizare sincronă a tumorii în jejun și ileon. În jejun distanța medie de localizare a tumorii de la ligamentul Treitz a constituit $83,3 \pm 13,8$ cm (95% CI: 53,74 – 112,9), iar în ileon – distanța medie de la unghiul ileocecal a constituit $74,3 \pm 9,9$ cm (95% CI: 53,42 – 95,21). În studiul nostru s-a determinat incidența crescută a tumorilor solitare în 35 de cazuri (79,6%) față de tumorile multiple – 9 cazuri (20,4%), valorile fiind statistic veridice ($p < 0,001$). Dimensiunile tumorilor au variat. Dimensiunea maximă a tumorii în medie a constituit $7,6 \pm 2,2$ cm (95% CI: 2,00-13,32), iar dimensiunea

minimă a constituit în medie – $4,1 \pm 1,1$ cm (95% CI: 1,42-6,74).

În momentul finisării studiului de față s-a constatat că rata medie de supraviețuire pentru pacienții cu tumori benigne este mai mare și a constituit $72,4 \pm 12,7$ luni (95% CI: 44,87 – 99,85), iar pentru tumorile maligne – $12,5 \pm 3,7$ luni (95% CI: 3,43 – 21,64) ($p < 0,001$). La calcularea supraviețuirii prognozate după Kaplan-Meier s-a observat aceeași tendință (Fig. 6).

Examenul histopatologic al TIS s-a efectuat în toate cazurile ($n=44$). În rezultatul analizei rezultatelor histopatologice s-a determinat predominarea statistică a tumorilor primare ($n=27$) vs tumori secundare ($n=17$) – 61,4% vs 38,6% ($p < 0,05$). În structura tumorilor primare au fost înregistrate în egală măsură

atât tumori benigne (n=14) 51,9%, cât și tumori maligne (n=13) 48,1%. Cu toate acestea, ponderea totală a tumorilor maligne a depășit ponderea tumorilor benigne: 68,2% vs 31,8% (p<0,001).

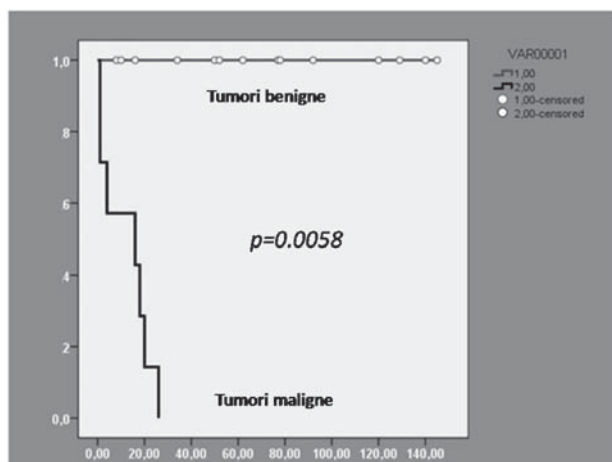


Fig. 6. Supraviețuirea prognoată după Kaplan-Meier a pacienților cu TIS

În structura tumorilor benigne predomină tumorile mezenchimale (71,4%): leiomiom în 57,2% (n=8), angioliomiom – în 14,4% (n=2). Ponderea altor tipuri histologice de tumori constituie 28,6% (fibrolipom, polip fibroid, angiofibrom, tumoră inflamatorie).

În structura tumorilor maligne adenocarcinomul și tumorile gastrointestinale stromale (GIST) c-KIT/CD 117 – pozitive au dominat tabloul histopatologic cu câte 36,7% (n=11), urmate de limfoame în 6 cazuri (20%) și leiomiosarcom cu tumoră neuroendocrină câte 1 caz (4,8%). Structura tuturor tipurilor histologice de tumori este prezentată în tabelul 2.

Tabelul 2

Structura tipurilor histologice de tumori

Tipul tumorii	n	%
Benigne		
Leiomiom	8	57,2
Angioliomiom	2	14,4
Fibrolipom	1	7,1
Polip fibroid	1	7,1
Angiofibrom	1	7,1
Tumoră inflamatorie	1	7,1
Maligne		
Adenocarcinom	11	36,7
GIST (c-KIT/CD 117 (+))	11	36,7
Limfom	6	20
Leiomiosarcom	1	4,8
Tumoră neuroendocrină	1	4,8

Decizia definitivă în diagnosticul diferențial al tumorilor neuroendocrine și a tumorilor GIST aparține imunohistochimiei cu folosirea diferitor anticorpi monoclonali. Diagnosticul tumorilor neuroendocrine este bazat pe hiperexpresia cromograninei A (Fig. 7).

În același timp pentru stabilirea diagnosticului de tumoră GIST și leiomiom au fost utilizați anticorpii monoclonali c-KIT/CD-117 (Fig.8), CD-34 și vimentina, actina mușchilor netezi, proteina S-100. Astfel, examenul histopatologic și imunohistochimic, folosind diferiți anticorpi monoclonali, sunt componente esențiale în diagnosticul tumorilor intestinului subțire.

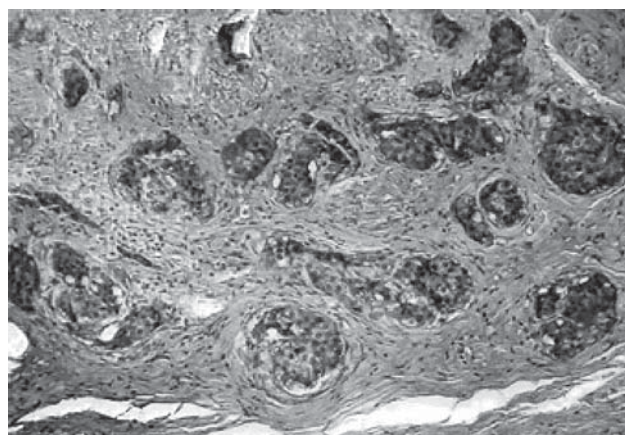


Fig. 7. Expresia înaltă a cromograninei A în tumora neuroendocrină

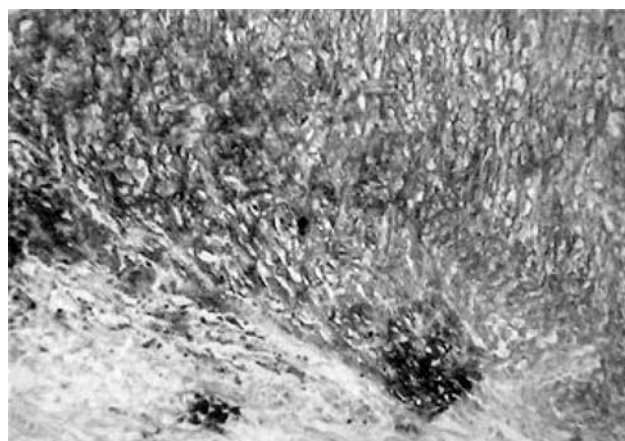


Fig. 8. Expresia c-KIT/CD-117 în tumora GIST

Așadar, TIS sunt patologii rare, întâlnite cu o frecvență egală la femei și bărbați după vârsta de 50 de ani, simptomul dominant fiind ocluzia intestinală obstructivă. Datorită tabloului clinic nespecific diagnosticul de TIS este stabilit mai frecvent intraoperator. Tomografia computerizată spiralată este o metodă de diagnostic a TIS cu specificitate și sensibilitate înaltă. TIS se localizează în jejun și ileon cu o frecvență relativ similară. Conform datelor histopatologice în structura TIS predomină tumorile maligne.

Dintre tumorile benigne cea mai mare cotă o dețin tumorile mezenchimale. Principala metodă de tratament chirurgical al TIS este rezecția segmentară a intestinului cu aplicarea anastomozei. Principalii factori de pronostic negativ în supraviețuirea pacienților cu TIS sunt: tipul histologic al tumorii, rezecabilitatea și caracterul secundar al tumorii.

Bibliografie

1. Pennazio M., Rondonotti E., de Franchis R. *Capsule endoscopy in neoplastic diseases*. World J Gastroenterol., 2008;14(34): 5245 – 5253.
2. Карагюлян С.Р., Данишян К.И., Гржимоловский А.В. *Хирургическое лечение больного с комбинированным опухолевым поражением тонкой кишки*. Проблемы гематологии. 2002;2: 49–52.
3. Chow J. S., Chen C. C., Ahsan H., Neugut A. I. *A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumors: SEER, 1973 – 1990*. International Journal of Epidemiology., 1996; 25(4):722 – 728.
4. Buchman A.L., Wallin A. *Videocapsule endoscopy renders obscure gastrointestinal bleeding no longer obscure*. J Clin Gastroenterol. 2003;37(4):303-6.
5. Lev D., Kariv Y., Issakov J., Merhav H., Berger E., Merimsky O., Klausner J.M., Gutman M. *Gastrointestinal stromal sarcomas*. Br J Surg. 1999;86(4):545-9.
6. Ito H., Perez A., Brooks D.C., Osteen R.T., Zinner M.J., Moore F.D. Jr, Ashley S.W., Whang E.E. *Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience*. J Gastrointest Surg. 2003;7(7):925-30.
7. Raghav K., Overman M.J. *Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigms*. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(9):534-44.
8. Modlin I.M., Shapiro M.D., Kidd M. *Carcinoid tumors and fibrosis: an association with no explanation*. Am J Gastroenterol. 2004;99(12):2466-78.
9. Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В., Серегин М.В. *Диагностика и хирургическое лечение опухолей тонкой кишки*. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2011; 6(2):49-55.
10. Парфенов А. И. *Энтерология: Руководство для врачей*. 2-е изд. М.: ООО „Медицинское информационное агентство”; 2009; p. 880.
11. Schwartz GD, Barkin JS. *Small bowel tumors*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2006;16(2):267-75.
12. O’Neill J., Rowe M.I., Grosfeld J.L. et al. *Pediatric Surgery*. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998; p.134.
13. Kala Z., Válek V., Kysela P., Svoboda T. *A shift in the diagnostics of the small intestine tumors*. Eur J Radiol. 2007;62(2):160-5.
14. Blackstein M.E., Blay J.Y., Corless C., Driman D.K., Riddell R., Soulières D., Swallow C.J., Verma S. *Canadian Advisory Committee on GIST. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment*. Can J Gastroenterol. 2006;20(3):157-63.
15. Ghimire P., Wu G.Y., Zhu L. *Primary gastrointestinal lymphoma*. World J Gastroenterol. 2011; 17(6):697-707.
16. Manouras A., Lagoudianakis E.E., Dardamanis D., Tsekouras D.K., Markogiannakis H., Genetzakis M., Pararas N., Papadima A., Triantafillou C., Katergiannakis V. *Lipoma induced jejunojejunal intussusception*. World J Gastroenterol. 2007; 13(26):3641-4.
17. Paski S.C., Semrad C.E. *Small bowel tumors*. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2009;19(3):461-79.
18. Grover S., Ashley S.W., Raut C.P. *Small intestine gastrointestinal stromal tumors*. Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28(2):113-23.
19. Landerholm K., Zar N., Andersson R.E., Falkmer S.E., Järhult J. *Survival and prognostic factors in patients with small bowel carcinoid tumour*. Br J Surg. 2011; 98(11):1617-24.
20. Schindl M., Kaczirek K., Passler C., Kaserer K., Prager G., Scheuba C., Raderer M., Niederle B. *Treatment of small intestinal neuroendocrine tumors: is an extended multimodal approach justified?* World J Surg. 2002;26(8):976-84.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CHISTURILOR BRONHIALE CERVICALE

Constantin Clim – doctor în medicină, cercetător șt. coordonator¹,
Ina Popa – medic-rezident²

¹Laboratorul științific tumori cap/gât și microchirurgie, IMSP Institutul Oncologic,

²Catedra Hematologie, Oncologie și Radioterapie Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

nulika87@yahoo.com, tel. 068045395

Rezumat

Autorii practică abord individual în tratamentul chirurgical al tumorilor chistice cervicale. La înlăturarea chisturilor branhiale de 4-10 cm, după miniincizia tegumentară de 3 cm, conținutul formațiunii este evacuat prin puncție, astfel capsula tumorii se disecă relativ ușor. Chisturile mediane sunt excizate cu includerea în piesa de rezecție a corpului osului hioid cu coarnele mici prin exarticulare. Excizia tumorilor bronhiale cervicale s-a efectuat la 36 de bolnavi cu branhiome și 20 de pacienți cu chist de duct tireoglos (bărbați – 21, femei, 35 cu vârsta de 12–64 de ani) cu rezultate funcționale și cosmetice bune.

Cuvinte-cheie: tratament chirurgical, chist branhial, chist de duct tireoglos

Summary. Surgical treatment of cervical cystic tumors.

The authors practice individual approach in surgical treatment of cervical cystic tumors. The removal of the cyst showed, after miniincision the skin of 3 cm, the fraction of contents 4-10 cm is evacuated through the puncture, and thus facilitates excision tumor capsule. Mediane cysts are excised with the inclusion in the peratorie of the body of hyoid bone by exarticulation. Excision of tumors was carried out in 26 patients with branhiome and 36 patients with mediane Cyst (barbate-21, 35 women with age between 12 and 64 years). Most operations did not affect the functionality and appearance of the cosmetic.

Key words: surgical treatment, branchial cysts, thyroglossal duct cysts

Резюме. Хирургическое лечение кистозных новообразований шеи.

Авторы применяют миниинвазивный хирургический доступ для удаления бронхиогенных кист шеи размером 4-10 см, через разрез кожи над опухолью до 3 см и пункции с эвакуацией содержимого, что облегчает отделение капсулы новообразования от прилегающих анатомических структур. Срединные кисты шеи удаляются с включением в препарат тела подъязычной кости после его экзартикуляции. Методики использованы у 36 больных с бронхиогенными кистами размером 4-10 см и 20 б-х срединными кистами шеи (мужчин – 21, женщин – 35 в возрасте от 12 до 64 лет) с хорошими функциональными и косметическими результатами.

Ключевые слова: хирургическое лечение, бронхиогенная киста, киста щитоподъязычного протока

Introducere. Tumorile chistice cervicale se consideră vestigii ale sistemului embrionar branhial, canalelor thymopharyngeus, tireoglos și sunt relativ rare, dar prezintă un accentuat potențial de malignizare. Forma mai des întâlnită este cea a chisturilor branhiale, mai rar ale canalului tireoglos (Bochdalek). Chistul se definește ca o cavitate patologică cu conținut lichidian sau semisolid, delimitat de o membrană epitelială. Chisturile branhiale mai frecvent sunt localizate de-a lungul mușchiului sternocleidomastoidian și derivă din incluzia epitelială restantă al unui pliu endodermic al arcului branhial. Chisturile congenitale latero-cervicale reprezintă defecte de obliterare a șanțurilor branhiale. Arcurile branhiale (la om 6, din care ultimele două sunt rudimentare) se dezvoltă inegal, mai dezvoltată fiind perechea a II-a. Neîchiderea șanțului branhial al II-lea este numită de clinicieni persistența canalului Rabl. Chisturile laterale au o

origine de obicei din a doua fantă branhială și sunt cele mai frecvente – 95% (1). Chisturile branhiale se împart în patru tipuri (2):

- tipul I – situat la nivelul fasciei superficiale a gâtului, pe marginea anterioară a mușchiului sternocleidomastoidian;

- tipul II – situat la nivelul fasciei profunde a gâtului, în raport cu vasele principale cervicale;

- tipul III – dezvoltat în loja fasciculului vascular principal cervical;

- tipul IV – chist în raport cu endofaringele și care se poate dezvolta spre baza craniului.

Chistul branhial are localizare preponderent pre-sau substernocleidomastoidiană, în treimea superioară și medie a acestuia, la nivelul bifurcației carotide comune. Poate fi localizat și periangulomandibular sau, rar, în treimea inferioară a mușchiului sternocleidomastoidian. Chistul are dimensiuni variabile și poate

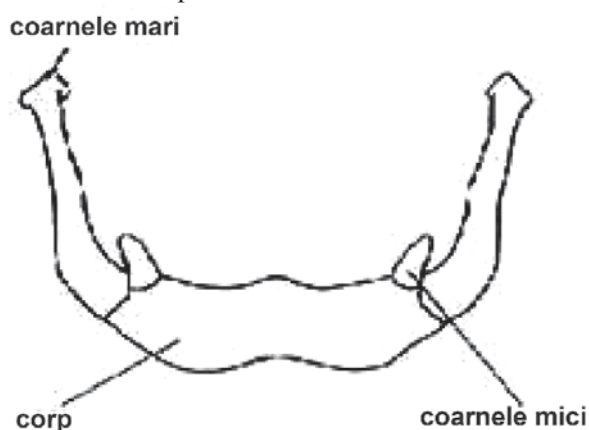
ajunge până la 8-10 cm cu tegumentele acoperitoare nemodificate, dacă nu este inflamată. Chisturile se pot infecta și chiar fistuliza tegumentar. Canalul tireoglos este o formațiune embrionară tranzitorie ce unește baza limbii cu glanda tiroidă [3]. În mod normal acest canal se obliterează complet, iar rămânând permeabil dă naștere unei fistule. Dacă o mică porțiune nu se obliterează, în acest loc se va forma ulterior un chist cu sediul pe linia mediană a gâtului, deasupra cartilajului tiroid, între osul hioid și glanda tiroidă.

Chistul cervical apare în special la tineri, mai des la sexul feminin. Are o perioadă lungă de latență, cu o simptomatologie săracă, apărând ca formațiune tumorală elastică, nereductibilă, dar poate să se dezvolte și rapid. Chisturile mediane sunt puțin mobile, ascensionează odată cu mișcările de deglutiție, nu aderă la tegument dacă nu sunt fistulizate și conțin un lichid mucos, ușor filant. Chistul de dimensiuni medii își are sediul pe linia mediană a gâtului, deasupra cartilajului tiroid, între osul hioid și glanda tiroidă și este relativ fixat la osul hioid prin traiectul său fibros ce se termină în foramen cecum la baza limbii. Diagnosticul clinic al chistului este confirmat prin ecografie cervicală. Având dimensiuni mici și fiind bine tolerat, tratamentul chistului se neglijează adesea până survin complicațiile. Din punct de vedere al prognosticului evoluția e benignă, dar în general fără șanse de vindecare spontană. Problema conversiei maligne la nivelul peretelui chistului (carcinom branhiogen) este contraversată, dar malignizarea trebuie suspectată în cazurile de creștere rapidă cu fixarea la țesuturile adiacente. Tratamentul branhiomelor este chirurgical cu abordul, în trecut, prin incizie verticală, de-a lungul marginii anterioare al mușchiului sternocleidomastoidian, care avea avantajul unui acces mai facil, în schimb cicatricea postoperatorie era inestetică. În cazul chistului median extirparea presupune cervicotomie anterioară cu disecarea planului muscular suprahioidian, mobilizarea formațiunii tumorale cu rezecția osului hioid. Intervenția este recomandabil să se facă înainte de a se produce un puseu inflamator. În caz de supurație acută se practică incizia și drenajul colecției, urmând ca operația radicală să se efectueze la minim 2-3 luni de la stingerea fenomenelor inflamatorii.

Material și metode. În Clinica chirurgie a tumorilor capului și gâtului IMSP Institutul Oncologic am analizat tratamentul aplicat în ultimii ani la 36 de bolnavi cu chisturi branhiale de 4-10 cm și 20 de pacienți cu chist de canal tireoglos de dimensiuni mai mici. Bărbați – 21, femei – 35 cu vârsta de 12 – 64 ani. Abordul chirurgical a fost asigurat, printr-o incizie minimă, astfel încât cicatricea post-

operatorie să fie disimulată într-un pliu natural al pielii gâtului. Pentru extirparea miniinvazivă (incizie tegumentară de 3 cm) a chistului branhiol de dimensiuni mari s-a efectuat punționarea evacuatorie intraoperatorie a formațiunii. După îndepărtarea maximală a conținutului, pentru a-l detensiona și după injectarea intrachistică a soluției de verde de briliant detașarea acestuia de pachetul jugulo-carotidian, iar în porțiunea sa superioară, de peretele lateral al faringelui și de vârful apofizei stiloide devine mai puțin laborioasă. Mobilizarea formațiunii este mai dificilă în cazul chisturilor suprainfectate, care aderă intim la aceste structuri anatomice. Intervenția se încheie cu drenaj și sutura în planuri anatomice. În cazul chistului de canal tireoglos la prezența fistulei s-a efectuat întotdeauna incizia ce circumscrie orificiul fistulos, prelungită orizontal respectând, de obicei, jumătatea distanței între menton și hioid. După decolarea marginilor plăgii și incizia aponevrozei cervicale superficiale apare chistul diferit ca volum, care poate fi situat deasupra sau sub mușchiul milohioidian. Fibrele musculare se secționează orizontal, chistul se decolează cu degetul sau cu un decolator bont, pentru a nu se rupe peretele și să se reverse afară conținutul. În așa cazuri decolarea se face greu și resturile din învelișurile chistului duc la recidivă sau episoade inflamatorii ulterioare. Chistul se disecă la partea sa inferioară unde, deseori, printr-un cordon fibros este atașat piramidei tiroidiene Lalouette. Deseori chistul și fistula tractului tireoglos sunt așezate mai jos, subhioidian, însă traiectul lor ascendent continuă în sus, în conexiune cu corpul hioidului, pentru a ajunge la foramen cecum la baza limbii. Se disecă progresiv tractusul chistului până la marginea inferioară a hioidului sub care aderă la fața profundă a osului sau se angajează transhioidian. Obișnuit traiectul fistulos trece sub osul hioid. În cazul traiectului subhioidian și transhioidian, fragmentul afectat al osului hioid se înlătură, prinzându-l cu o pensă Kocher și trăgându-l ușor înainte și în sus, pentru a elibera de peretele faringelui la nivelul membranei tirohioidiene. După rezecția fragmentului osului hioid, se continuă decolarea porțiunii superioare a tractusului, cu grija de a lega și secționa ramurile venoase, până ce acesta se înfundă spre baza limbii. Cordonul fibros ascendent, cât mai sus posibil, se leagă și se secționează sub ligatură. Pieșa operatorie formată din tractus, fragmentul osului hioid și chist se extirpă în bloc. După hemostază, se suturează vertical planul aponevrotic și muscular cu catgut, ceea ce face să se apropie capetele hioidului. Se instalează drenaj prin aspirație Redon pentru a favoriza eliminarea secrețiilor. Noi evităm secționarea cu o foarfecă Busch a osului hioid de o parte și alta

a tractusului evidențiat, adică evităm rezecția parțială a osului hioid în regiunea mediană pe circa 1 cm recomandată în descrierea acestei operații. Practica ne dovedește dificultatea hemostazei în hemoragiile de lungă durată din marginile rezectate a țesutului spongios al corpului osului hioid. Procedeele de extirpare a hioidului sunt multiple. În Clinica noastră procedeul este deosebit deaceea prezentăm în continuare detaliat aspectele tehnice.



Chist infrahioidian

Osul hioid este constituit din corp și patru coarne. Corpul hioidului are forma de lamă patruleteră, curbată transversal. Fața anterioară este convexă și prezintă o creastă în lungul ei care o împarte în două etaje: superior și inferior. Pe fața anterioară a corpului hioidului se inserează mulți dintre mușchii hioidieni. Fața posterioară a osului, îndreptată spre epiglotă, este concavă și netedă. Coarnele hioidului sunt de două feluri: coarne mari și coarne mici. Coarnele mari sunt două proeminențe lungi care se articulează pe părțile laterale ale corpului și se îndreaptă lateral și înapoi. Ele sunt mai groase la bază și mai subțiri spre vârf, unde se termină cu câte un tubercul care se unesc prin ligamente de apofizele stiloide ale oaselor temporale. Pe fața lor superioară sunt două proeminențe conice mici, care se articulează pe partea superioară a extremităților corpului hioidului și sunt îndreptate în sus și lateral. Pe aceste coarne se inserează mușchi suprahioidieni. În tratamentul chirurgical al chistului de duct tireoglos noi practicăm exarticulația corpului integru al osului hioid cu coarnele mici. Deaceea la

recunoașterea cornului mic al hioidului, care se pune în evidență ușor ca o proeminență conică dură, se trece la înlăturarea porțiunii centrale a osului. Pentru aceasta, după vizualizarea marginii inferioare a corpului hioidului, degetul chirurgului trecut în spatele osului îl ridică și îl separă, de jos în sus, de structurile subdiacente prin secțiuni cu electrobisturiul până la mobilizarea lui. Următorul pas este secționarea capsulei articulației pe marginea proeminenței cornului mic inclus în piesa de rezecție, cu păstrarea cartilajului suprafeței articulare a cornului mare. Corpul hioidului fixat cu o pensă rac se ridică și după secționarea capsulei articulare la capătul opus al osului este eliberat și înlăturat.

Rezultate. Extirpat în totalitate chistul branhiar și chistul median împreună cu corpul osului hioid nu recidivează. Exarticulația corpului osului hioid în tratamentul chistului median este extrem de importantă, reducând practic la zero rata hematoamelor postoperatorii și recidivelor, și deci, eventualelor degenerări maligne. Metodele folosite nu au afectat funcționalitatea și aspectul cosmetic al regiunii operate. Rezultatele tratamentului chirurgical atât cele imediate, cât și cele la distanță în timp sunt foarte bune.

Concluzie. Puncția aspirativă în scop curativ a chistului folosită des în trecut pentru decomprimarea formațiunii nu se recomandă datorită riscului de contaminare septică. Excizia chirurgicală este tratamentul de elecție al tumorilor chistice cervicale. Tratamentul chirurgical provoacă multe probleme atât prin dificultatea intervenției, cât și prin rata înaltă a recidivelor (0,5 – 12%). Metodele propuse prezintă o serie de avantaje estetice și funcționale care exclud etapele multiple în tratamentul radical al tumorilor chistice cervicale.

Bibliografie

1. Lanhman P.D., Wushensky C. *Second brachial cleft cyst mimic: case report*. Am.J.Neuroradiol. 2005;26:1862-1864.
2. Bailey H. *Branchial cysts and other essays on surgical subjects in the facio-cervical region*. London. HK Levis; 1929.
3. Stephanie P. Acierno, M.D., M.P.H., John H.T., Waldhausen, M.D. *Congenital Cervical Cysts, Sinuses and Fistulae*. Otorinolaringol Clin N Am 40 (2007) 161-176.

APRECIEREA TACTICII DE TRATAMENT INTRAOPERATOR AL CARCINOMULUI NEINVAZIV MAMAR ÎN DEPENDENȚĂ DE DATELE CLINICE, IMAGISTICE ȘI MORFOLOGICE

Simona Chiaburu – doctor în medicină,
Laboratorul mamologie oncologică IMSP Institutul Oncologic

simona.chiaburu@mail.ru

Rezumat

Depistarea cancerului glandei mamare în forma neinvazivă are o mare importanță în aprecierea tacticii de tratament și îmbunătățirea supraviețuirii bolnavelor. Diagnosticul clinic și morfologic al carcinomului *in situ* prezintă foarte mari dificultăți. În ultimii ani, datorită efectuării screeningului mamografic, IRM, USG a permis creșterea frecvenței depistării carcinomului *in situ* prin stabilirea unor criterii de diagnostic. Articolul își propune să evalueze datele obținute privind eficacitatea acestor metode în diagnosticul preoperator al carcinomului *in situ*. Perfecționarea criteriilor de manifestare ale carcinomului *in situ* la investigarea ultrasonografică, mamografică, tomografie computerizată spiralată, rezonanța magnetică în asociere cu simptomele clinice ar permite elaborarea și aplicarea metodelor corecte de tratament, elaborând preventiv tactica de tratament în caz de confirmare, coordonarea preventivă cu pacienta a volumului operației, planificarea efectuării operațiilor conservatoare de organ, indicații și contraindicații pentru aceste operații, evitarea dereglărilor anatomo-funcționale, minimalizarea stresului psihologic.

Cuvinte-cheie: carcinom mamar neinvaziv, diagnostic imagistic, algoritmul

Summary. Assessment of intraoperative treatment strategy noninvasive breast carcinoma depending on clinical, imaging and morphological data.

As non-invasive breast cancer revealing is of great importance in assessing the tactics of treatment and improve patients survival rate. Clinical and morphological diagnosis of carcinoma *in situ* presents great difficulties. In the recent time, due to carry out screening mammography, MRI, USG has allowed increasing of detection of carcinoma *in situ* by establishing diagnostic criteria. Article is to evaluate data on the effectiveness of these methods in the preoperative diagnosis of carcinoma *in situ*. The necessity for improving the criteria of manifestation of carcinoma *in situ* is to investigate ultrasound, mammography, spiral computed tomography, magnetic resonance in combination with clinical symptoms, leading to and application of correct methods of treatment, developing prevention tactics of treatment in case of confirmation, coordination of preventive surgery patient volume, would allow planning to carry out conservative organ operations, indications and contraindications for the surgery, avoiding anatomic-functional disorders, minimizing psychological stress.

Key words: noninvasive breast carcinoma, diagnostic imaging, algorithm

Резюме. Определение интраоперационной тактики лечения при неинвазивном раке молочной железы в зависимости от клинических, рентгенологических и морфологических данных.

Выявление рака молочной железы в неинвазивной форме имеет большое значение в определении тактики лечения и улучшения выживаемости. Клинико-морфологическая диагностика карциномы определяется с большим трудом. В последние годы в связи с проведением маммографии, МРТ, УЗИ позволило выявить рак молочной железы в неинвазивной форме путем создания диагностических критериев. Практическая реализация алгоритма, представленного в нашей работе способствует оптимизации диагностики и лечения пациентов с неинвазивным раком.

Ключевые слова: неинвазивная карцинома, рентгенологическая диагностика, алгоритм

Introducere. Carcinomul neinvaziv (CIS) al glandei mamare este depistat tot mai frecvent datorită efectuării pe larg al screeningului mamografic și ultrasonografic. Depistat la această etapă de dezvoltare poate fi tratat cu vindecare practic în 100% de cazuri [1,3,5,6]. În țările UE depistarea carcinomului *in situ* atinge 20–30% (3,5) din cazurile depistate de cancer al glandei mamare. Diagnosticul clinic al carcinomului *in situ* prezintă foarte mari dificultăți, dar în ultimii ani datorită efectuării screeningului mamografic, IRM, USG a permis creșterea frecvenței depistării

CIS [4]. Aceasta are o mare importanță în stabilirea tacticii de tratament și coordonarea cu pacienta a volumului intervenției chirurgicale. Deoarece carcinomul neinvaziv al glandei mamare reprezintă un grup eterogen de tumori și nu o singură entitate independentă, este evident că o singură metodă de tratament nu va fi potrivită pentru toate formele de carcinom neinvaziv al glandei mamare. Cu toate, că diagnosticul definitiv de carcinom *in situ* al glandei mamare poate fi stabilit numai la examenul morfologic [2], prezintă interes studierea probabilității manifestărilor clinice

și imagistice în corelație cu diferite tipuri morfologice. Suspectarea cu o mare probabilitate a prezenței carcinomului *in situ* ar permite stabilirea unei tactici corecte de tratament și coordonate cu pacienta până la operație, deoarece, ca regulă, depistarea carcinomului *in situ* este o surpriză neplăcută intraoperatorie și pune în mare dificultate chirurgul în aprecierea tacticii de tratament, în special a volumului operației. Totodată la examenul morfologic de urgență nu primim răspuns despre subtipul carcinomului, dimensiunile tumorii, prezenței multifocalității sau multicentricității și alte caracteristici enumerate mai sus. Respectiv, intraoperator o problemă destul de importantă este aprecierea corectă a volumului tratamentului chirurgical. Pentru această decizie sunt necesare datele examenului clinic, paraclinic și starea intraoperatorie a țesutului glandular.

Material și metode

Sunt prezentate datele examinării ale 209 paciente tratate în Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1993-2007, din care 76 au fost diagnosticate cu carcinom neinvaziv (CIS), 51 de paciente cu carcinom neinvaziv cu focare de microinvazie (CIS mic) al glandei mamare stabilit prin examenul morfologic și 82 de paciente cu fibroadenomatoză proliferativă (FAM) de grad înalt la fel stabilit prin examenul morfologic (tab. 1).

Tabelul 1

Rezultatele examenului morfologic

Structura morfol. CIS	Cifre absolute	%
1.Carcinom neinvaziv	76	36,
2.Carcinom neinvaziv cu focare de microinvazie	51	24,4
3.Fibroadenomatoză proliferativă	82	39,2
Total	209	100

Am selectat pacientele anume cu astfel de diagnostic ținând cont de faptul etapelor de dezvoltare ale cancerului glandei mamare: precancer (fibroadenomatoza proliferativă), carcinom neinvaziv, carcinom microinvaziv.

În afară de aceasta ținem să subliniem, că manifestările clinice și imagistice, care stau la baza diagnosticului prognostic al posibilei prezențe a carcinomului mamar neinvaziv, sunt la aceste maladii foarte identice. Evaluarea și aprecierea lor în ansamblu este unul din scopurile acestui studiu.

Vârsta pacientelor examinate a fost de la 21 de ani până la 65 de ani (tab. 2).

Tabelul 2

Repartizarea pacientelor în funcție de vârstă

Loturile de paciente:	Ani									
	21-30		31-40		41-50		51-60		61-65	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
CIS	1	1,7	23	40,3	17	29,8	14	24,5	2	3,5
CIS mic	9	12,8	19	27,1	31	44,2	7	10	4	5,7
FAM	12	14,6	29	35,3	30	36,5	10	12,1	1	1,2
TOTAL	22	10,5	71	33,9	78	37,3	31	14,8	7	3,3

Tabelul 3

Repartizarea pacientelor în funcție de modalitatea de diagnostic (n. 209)

Modalitatea de diagnostic	CIS		CIS mic		FAM	
	N. abs.	%	N. abs.	%	N. abs.	%
Simptome clinice (indurație, tumoare, eliminări din mamelon, retracții de mamelon)	33	15,7	16	7,6	11	5,2
Simptome clinice și imagistice	34	16,2	30	14,3	66	31,5
Imagistic	9	4,3	5	2,3	5	2,3

Datele de mai sus permit de a constata, că CIS al glandei mamare predomină la pacientele de vârstă tânără – 31-40 ani (40,3% cazuri), ceea ce subliniază importanța analizei în ansamblu de către clinicist a datelor obținute, stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor pentru operațiile radicale (mutilante) sau organomenajante.

Modalitatea diagnosticului preventiv a fost stabilit în baza datelor clinice și imagistice (tab. 3).

Pe primul loc sunt manifestările clinice concomitente cu cele imagistice (16,2%) la CIS. La fel sunt datele și la pacientele cu CIS cu focare de microinvazie, cât și la fibroademomatoză proliferativă – 14,3% și

31,5%. Diagnosticarea numai prin examenul imagistic: la pacientele fără manifestări clinice simptomele caracteristice pentru CIS au fost stabilite în 6,6% cazuri, la pacientele cu diagnosticul CIS cu focare de microinvazie au fost stabilite în 2,3%. Diagnosticul de FAM localizat a fost stabilit prin metode imagistice la 2,3% din pacientele la care lipseau manifestările clinice, pe fond FAM difuz.

Metodele imagistice aplicate în examinarea pacientelor au fost următoarele: ultrasonografia, mamografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică (tab. 4).

Tabelul 4

Repartizarea pacientelor în funcție de metoda imagistică de diagnostic

Metodele imagistice	CIS		CIS cu microinvazie		FAM	
	N.abs.	%	N.abs.	%	N.abs.	%
1. Ultrasonografia	34	16,2	23	11	32	15,3
2. Mamografia	42	20	28	13,3	50	2,3
3. Tomografia computerizată	8	3,8	2	0,9	0	0
4. Rezonanța magnetică	6	2,8	1	0,4	0	0

Pacientele examinate clinic și paraclinic cu stabilirea unei suspiecții de carcinom *in situ* sunt supuse obligatoriu tratamentului chirurgical. Țelul tratamentului chirurgical este confirmarea prezenței sau lipsei cancerului. Majoritatea autorilor sunt de părerea, că în cazul confirmării carcinomului neinvaziv tratamentul chirurgical poate fi unicul, mai ales, în caz de mastectomie, fără tratament adjuvant. Decizia despre tactica de tratament a carcinomului neinvaziv (volumul operației, necesitatea tratamentului adjuvant etc.) trebuie să fie în baza datelor clinice, examenului imagistic și particularitățile morfologice luate în ansamblu. Aceasta este posibil de efectuat prin elaborarea algoritmilor de diagnostic și tratament. Pentru determinarea intraoperatorie a volumului intervenției chirurgicale (tumorectomie, operație organomenajantă cu evidarea ganglionilor limfatici axilari la toate nivelele sau numai celui ”santinela”, rezechție sectorală simplă, mastectomie radicală sau simplă) este necesar de luat în considerație următoarele date: datele clinice, imagistice și rezultatele examenului morfologic. În cazul studiului nostru toate pacientele (209) au avut un risc minor, mediu sau major pentru prezența carcinomului *in situ* al glandei mamare. În timpul operației după primirea rezultatului morfologic urgent au fost su-

prapuse toate rezultatele: clinic, imagistic, citologic și morfologic. Tratamentul pacientelor a fost aplicat conform algoritmului elaborat în baza datelor noastre (figura 1).

Concluzii

1. Examenul clinic și paraclinic prezintă un factor important în diagnosticarea precoce al cancerului glandei mamare inclusiv al carcinomului neinvaziv, efectuarea diagnosticului diferențial al patologiei glandei mamare benigne de cele maligne, prognozării prezenței sau lipsei invaziei.

2. Analiza criteriilor de manifestare ale carcinomului neinvaziv la investigarea clinică și imagistică, permite suspectarea CIS și coordonarea cu pacienta până la intervenția chirurgicală a volumului operației (organomenajantă sau mastectomie), indicații și contraindicații pentru aceste operații care reduc impactul fizic, psihologic și social al pacientei.

3. Algoritmul pentru determinarea tacticii intraoperatorii de tratament al carcinomului mamar neinvaziv permite efectuarea unui tratament eficient pentru fiecare tip morfologic în parte și micșorarea riscului de dezvoltare a recidivelor în formele cu prognostic nefavorabil.

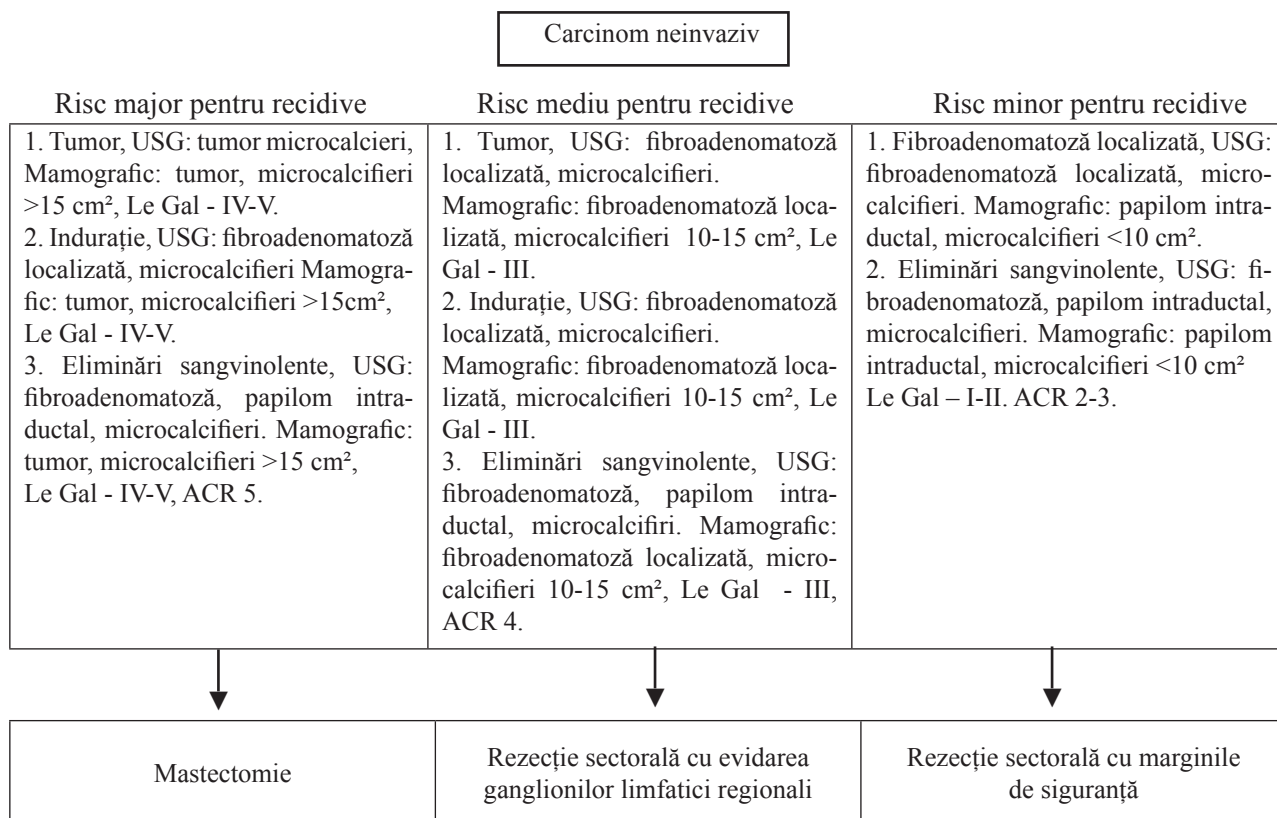


Fig. 1. Algoritmul tacticii de tratament intraoperator al carcinomului neinvaziv mamar

Bibliografie

1. Giard .S.: *Carcinome in situ du sein*. Encyclopedie Medico-Chirurgicale 865-A-30.

2. Penault-Llorca F., Dauplat M.-M. et Arnould L.: *Le point de vue du pathologiste*. Cancer du sein. Paris -2003.

3. Nos C., Sigal-Zafrani B. et Clough K.-B.: *Le traitement chirurgical*. Cancer du sein. Paris -2003.

4. Liberman L.: *Breast Cancer Screening with MRI- What Are the Data for Patients at High Risk?*, N Engl Med, 2005, 35(5):497-500.

5 Silverstein M.J., Lagios M.D., Recht A., et al. *Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment*. J Am Coll Surg. 2005; 201:586-597.

REZULTATELE LA DISTANȚĂ DUPĂ OPERAȚIILE ORGANOMENAJANTE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN STADIILE I- II

Anatol Cucieru¹ – dr. în șt. med.,
 Petru Pihut¹ – dr. hab. în șt. med.,
 Valerian Cucieru² – medic rezident,
 Alexandru Cotruță¹ – dr. în șt. med.,
 Cristina Cucieru – medic rezident,
 Natalia Botnariuc¹ – dr. în șt. med.,

¹Departamentul Mamologie 2, IMSP Institutul Oncologic,

²Catedra de Hematologie și Oncologie, USMF Nicolae Testemițanu

e-mail: valera_md@yahoo.com, tel.mob.069353634

Rezumat

Morbiditatea prin Cancer Mamar (CM) are o tendință de creștere continuă lentă atât global cât și în Republica Moldova. Către anul 2030 morbiditatea și mortalitatea se va dubla. CM în RM ocupă locul II în structura morbidității prin maladii maligne. Depistarea precoce (screening-ul) va majora rata pacienților cu CM în stadiile I-II; concomitent cu

perfectarea tratamentului complex se va micșora mortalitatea prin CM. Aplicarea operațiilor organomenajante (OO) în tratamentul chirurgical contribuie la reabilitarea favorabilă anatomo-funcțională, psiho-socială și îmbunătățirea calității vieții la pacientele cu CM, în special la cele tinere.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, recidivă, metastază, supraviețuire

Summary. Long-term results after breast-conserving surgery in treatment of breast cancer in I-II stages.

Breast cancer (BC) morbidity has the slow continuous increasing tendency both globally and in the Republic of Moldova. Morbidity and mortality will double by 2030. Breast cancer is known to hold the second place in the morbidity structure of malignant diseases in Republic of Moldova. Early detection (screening) will increase the rate of patients with BC in I-II stages; while complex treatment is perfected, the breast cancer mortality will reduce. The use of Breast-conserving surgery (BCS) contributes to favorable psychosocial, anatomic and functional rehabilitation and improving patients' quality of life, especially at younger ones.

Key words: breast cancer, recurrence, metastasis, survival

Резюме. Отдаленные результаты органосохраняющих операций в лечении рака молочной железы в I-II стадиях.

Заболеваемость рака молочной железы (PMЖ) имеет постоянную умеренную тенденцию роста как во всем мире так и в Республике Молдова. К 2030 году заболеваемость и смертность PMЖ будет удваиваться. PMЖ в структуре заболеваемости злокачественными опухолями занимает второе место. Скрининг увеличит удельный вес PMЖ в I-II стадиях, а усовершенствование комплексного лечения снизит смертность от данного заболевания. Внедрение органосохраняющих операций способствует успешной анатомо-функциональной, психосоциальной реабилитации и улучшению качества жизни больных PMЖ, особенно у молодых пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидив, метастаз, выживаемость

Scopul cercetării – analiza frecvenței recidivării locale, metastazării la distanță, supraviețuirea de 3-5 ani după efectuarea diverselor metode chirurgicale de tratament în cancerul glandei mamare (CGM) în stadiile 1-2.

Material si metode. Au fost supuse analizei 601 de cazuri de CGM la 1 și a 2-a stadiu, care au suportat diverse metode de intervenție chirurgicală în perioada anilor 1980-2005.

Lotul de cercetare – 232 de bolnave după operații economice (OO), lotul de control – 369 de bolnave după mastectomie: Halsted (MEH)-88, Patey (MEP)-128, Madden (MEM)-153. 427 (71,5%) bolnave au fost operate de autor, ce permite scăderea vădită a diferenței în tehnica efectuării intervențiilor chirurgicale.

Calculurile au fost efectuate conform biostatisticii contemporane.

Tabelul 1

Vârsta bolnavelor

OPERAȚIA	Nr. bolnavelor	Limita vârstei	Vârsta medie
OO	232	29-81	49,9 ± 0,8
MEM	153	24-72	49,4 ± 0,8
MEP	128	31-81	52,9 ± 1,1
MEH	88	25-73	47,6 ± 1,2

Tabelul 2

Repartizarea bolnavelor în dependență de stadiul procesului și metoda operației

Metoda operației	Nr. de bolnave	Stadiul procesului (pTNM)					
		st. I T1N0M0		st. IIA T1-2N0-1M0		st. IIB T2N1M0	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
OO	232	147	63,4	65	28,0	20	8,6
MEM	153	33	21,6	67	43,8	53	34,6
MEP	128	54	41,2	42	32,8	32	25
MEH	88	15	17,1	29	33,0	44	50

20 (8,6%) de bolnave cu st.IIB după OO au refuzat mastectomia

Tabelul 3

Frecvența recidivelor locale și metastazelor la distanță în primii 5 ani după operație în dependență de stadiul procesului și metoda chirurgicală

Metoda operației	Nr. b-ve	RECIDIVE						METASTAZE LA DISTANȚĂ					
		st. I		st. IIA		st. IIB		st. I		st. IIA		st. IIB	
		N ₀	%	N ₀	%	N ₀	%	N ₀	%	N ₀	%	N ₀	%
OO	207#	18*	13,5	7	12,5**	4	22,2	7*	5,3**	7	12,5	4	22,2
MEM	153	0	0	1	1,5	0	0	2	6,1	2	3	1	1,9
MEP	128	0	0	0	0	1	3,1	3	5,6	4	9,5	7	21,9
MEH	88	0	0	1	3,5	2	4,6	3	20	6	20,7	15	34,1

Legendă: # - sunt date despre starea bolnavelor

* - numărul bolnavelor cu recidivă ori metastaze la distanță din numărul bolnavelor cu stadiul respectiv al CGM

** - frecvență (%) din numărul bolnavelor cu stadiul respectiv al CGM

Tabelul 4

Supraviețuirea de 3-5 ani a bolnavelor cu cancer mamar în stadiile I-II cărora li s-au efectuat operații organomenajate

Metoda operației	Nr. b-ve	Stadiu	Supraviețuirea 3 ani M ± m (%)	Supraviețuirea 5 ani M ± m (%)
OO	147	I	93,7 ± 2,0	88,9 ± 2,7
	65	IIA	91,9 ± 3,5	81,6 ± 5,0
	20	IIB	72,5 ± 10,6	59,3 ± 12,1
MEM	33	I	90,4 ± 5,3	86,2 ± 6,5
	67	IIA	93,9 ± 2,9	85,3 ± 5,0
	53	IIB	86,0 ± 4,9	80,2 ± 6,1
MEP	54	I	96,3 ± 2,6	92,6 ± 3,6
	42	IIA	90,5 ± 4,5	75,7 ± 6,7
	32	IIB	71,9 ± 7,9	69,5 ± 8,6
MEH	15	I	100	80,0 ± 10,3
	29	IIA	86,2 ± 6,4	65,5 ± 8,8
	44	IIB	70,5 ± 6,9	51,9 ± 7,6

Frecvența metastazelor la distanță depinde de stadiul procesului și metodele aplicării suplimentare a radio- și/ori chimio-hormonoterapiei.

Supraviețuirea de 3-5 ani ce reflectă în ansamblu succesele tratamentului combinat și /ori complex este aproximativ egală în loturile cercetate și depinde în general de stadiul de răspândire loco-regională a procesului canceros.

Cu scopul analizei aprofundate a eficacității OO în tratamentul CGM 1-2 st. 155 de bolnave au fost supuse testării ce include 120 parametri, care caracterizează datele stării sociale, constituționale, menstruale, reproductive, patologia antecedentă și concomitentă, factorii ereditari, factorii ce caracterizează tumora

(variante clinico-patogenică, forma clinică, localizarea și dimensiunea tumorii, forma histopatologică, metastaze în ganglionii limfatici, fondul adiacent tumorii, creșterea multicentrică etc.), metode pre- și postoperatorii de tratament (PCT, RT, HT), volumul OO (rezeție sectorală cu /și fără limfadenectomie), tehnica efectuării OO (cu /ori fără înlăturarea complexului subareolar).

Bolnavele au fost repartizate în două loturi: retrospectiv-97 (operate în anii 1980-85), prospectiv – 58 (operate în anii 1985-2005). Vârsta medie 49,3±1,0 ani. Vârsta bolnavelor la care ulterior s-au dezvoltat recidive și celor fără ele, corespunzător: 48,1 ± 2,5 și 49,6 ± 1,2.

Tabelul 5

Caracteristica bolnavelor cu cancer mamar în stadiile I-II cărora li s-au efectuat operații organomenajate

Lotul cercetat	Nr. b-ve	St. I Nr. %	IIA Nr. %	IIB Nr. %	pN1 Nr. %	Tratament neoadjuvant RT, PCT, HT Nr. %	Tratament adjuvant RT, PCT, HT Nr. %
Prospectiv	58	33	18	7	11	25	50
		56,9	31	12,1	18,9	43,1	86,2
Retrospectiv	97	67	23	7	18	11	47
		69,1	23,7	7,2	18,6	11,3	48,5
Total	155	100	41	14	29	36	97
		64,5	26,5	9	18,7	23,2	62,6

Tabelul 6

Eficacitatea operațiilor organomenajate în cancerul glandei mamare 1-2 stadiu

Lotul cercetat	Nr. b-ve	OO		Recidiv în primii 5 ani	Mts la distanță în primii 5 ani	Supraviețuirea de 5 ani
		Nr.	(%)			
Prospectiv	58	RS+L/ect		2 din 41 4,9%	5 din 41 12,2%	92,6%
		41	70,7			
		RS		1 din 17 5,9%	1 din 17 5,9%	
		17	29,3			
Total - 3 din 58 (5,2%)		Total - 6 din 58 (10,3%)				
Retrospectiv	97	RS+L/ect		9 din 69 13%	10 din 66* 15,2%	88,1%
		69	71,1			
		RS		7 din 28 25%	5 din 27* 18,5%	
		28	28,9			
Total	155	RS+L/ect		19 din 155 12,3%	21 din 151* 13,9%	
		110	71,6			
		RS		45	28,4	
		45	28,4			

Legendă: RS+L/ect – rezecție sectorală cu limfadenectomia tuturor nivelelor de ganglioni limfatici regionali, RS – rezecție sectorală simplă, * – numărul bolnavelor supraviețuite.

Conclizii:

- Operațiile organomenajate în tratamentul cancerului glandei mamare în stadiile 1-2 sunt preferabile, au dreptul la existență și pot fi alternativă mastectomiei.
- Se obțin rezultate favorabile anatomo-funcționale, psihosociale și de reabilitare (în special pentru pacientele tinere).

Bibliografie

1. Cucieru A.Gh. *Cancerul mamar în Moldova în perioada aa. 1980-98*. Simpoz. Național. Diagnosticul, tratamentul și profilaxia afecțiunilor precanceroase și a cancerului organelor reproductive la femei. Chișinău, 1999, p.107-109.

2. Blicher-Toft M., Brincker H., Andersen J.A., Andersen K.W., Axelsson C.K., Mourisen H.T., Dombler-nowsky P., Overgaard M., Gadeberg C., Knudsen G. et al. *A danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. Preliminary results*. Acta oncol., 1988; –27, №6 A, p. 671-677.

3. Chen H.H., Thurffjell E., Duffy S.W., Tabar L. *Evolution by Markov chain models of a nonrandomised breast cancer screening programme in women aged under 50 years in Sweden*. J. Epidemiol. And Community Health. –1998. –52, №5, p.329-335.

4. Fisher B., Wickerham D., Redmond C. *Recent developments in the use of systemic adjuvant therapy for the treatment of breast cancer*. Seminars in oncology, 1992, – vol.19, №3, p.263-277.

5. Ganry O., Candellier V., Raverdy N., Peng J., Lor-

riaux A., Dubreuil A. *Les cancers du sein dans la Somme en 1990: Epidemiologie descriptive, prise en charge thérapeutique et survie*. Rev. fr. gynecol. et obstet. –1997, -92, №6. – p. 382-388.

6. Kaufmann M., Jonat W., Eiermann W., Maass H., Bastert G. *Brusterhaltende Operation und adjuvante Therapie beim marmakarzinom. Bericht uber die National Institute of Healths (NIH) – Consensus Development Conference, Washington, D.C., USA, 18-21 June 1990*. Onkologie.-1990.-13, № 5, p. 394-396.

7. Prince P., Sinnett H.D., Gusterson B., Walsh G., A'Hern R.P., McKinna J.A. *Duct carcinoma in situ: Predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone*. British Journal. Cancer. – 1990, -61, №6, p. 869-872.

8. Rasponi A., Luini A., Sacchini V., Galimberti V., Farante G., Marchini S. *Trattamento chirurgico conservativo del T1 della mammella caristica dal 1970 al 1983*. Argomenti oncol., 1989; 10№1.-p.113-114.

9. Rasponi A., Luini A., Sacchini V., Saccozzi R., Lucali R., Marchini S. *Trattamento chirurgico conservativo del carcinoma mammario T2: casistica dal 1970 al 1983*. Argomenti oncol., 1989, 10, №1, p.115-116.

10. Van Dongen J., Harris J., Petersen J. *In situ breast cancer: EORTC consensus meeting*. Lancet -1989, Vol.88., p. 11.

11. Алиев Д.А., Джафаров Р.Д., Наджаров Е.А., Рагимова С.Э. и др. *Результаты экономных операций по поводу рака молочной железы 1-2 стадии*. В кн: V-съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда, Ташкент 2008, p. 225.

12. Жовмир В.К. *Локальная электромагнитная гипертермия в комплексном лечении больных раком молочной железы*. Автореф. дисс. на соиск.уч. ст. докт. хабилит. мед.наук. –Кишинев, 1998.

13. Мадалиходжаев Р.С., Кулакеев О.К., Ибадуллаев Е.А., Ижанов М.Т., Сыздылов К.З. *Экономные операции при лечении ранних стадий рака молочной железы*. В кн: V-съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. Ташкент, 2008., p.246.

14. Милевская Т.Г. *Эффективность органосохраняющих операций при раке молочной железы 1-2 ст*. Маммология., 2, 1996.

15. Семиглазов В.Ф. *Лечение ранних форм рака молочной железы*. Маммология, 2, 1996, с.3-8.

16. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. *Органосохраняющее и реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы*. В кн: V-съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Материалы съезда. Ташкент 2008. p.249-250.

17. Jovmir V., Crilova D., Popa D. *Programele de screening ca metodă contemporană de depistare precoce a cancerului*. Buletinul informațional al Societății Științifico-Practic a Oncologilor din Republica Moldova, buletin Nr.1(2) din 2013 p. 40-46.

18. Cernat V., Bîlba V. *Aspecte medico-sociale ale morbidității oncologice în Republica Moldova*. Buletin Nr.1(2) din 2013, p. 46-50.

19. Семиглазов В.Ф. *Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы*. Санкт-Петербург, 2013, p. 236.

TIPUL INTESTINAL ȘI TIPUL DIFUZ DE CANCER GASTRIC: PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI HISTOPATOLOGICE

Anna Donscaia – dr. hab. în med.,
Nicolae Ghidirim – profesor univ.ist. ar.,
Lorena Mednicov – dr. în șt. med.,
Iraida Iacovlev – profesor univ.ist. ar.,
Lilian Antoci – dr. în șt. med.,
Victor Catrinici – dr. în șt. med.,
Mircea Cernat,
Nicolae Buruiană – dr. în șt. med.,
Vitalie Godoroja

IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul gastropulmonologic

www.donscaia53@mail.ru, 079471387

Rezumat

Studiul efectuat se bazează pe analiza datelor clinice și paraclinice la bolnavii cu tipul intestinal și difuz de cancer gastric: aprecierea rolului modificărilor epiteliului glandular în procesul cancerizării maladiilor gastrice cronice. Scopul lucrării a constat în studierea unor mecanisme de patogenie a cancerizării proceselor gastrice cronice pentru elaborarea criteriilor constituirii grupului de risc înalt în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric. S-a studiat starea mucoasei gastrice adiacente tumorii. Cercetarea efectuată a denotat prin analiza retrospectivă rolul contaminării de H.p. în procesul dezvoltării tipului intestinal de cancer gastric. Nivelul înalt al depistării anticorpilor la H.p. (83,2%) la bolnavii de cancer gastric demonstrează contaminarea antecedent și rolul H.p. în cancerizarea proceselor gastrice cronice. De aceea

contaminarea de H.p. la bolnavii cu procesele gastrice cronice necesită a fi considerată ca unul din factorii de risc înalt în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric. Studiarea histopatologică a mucoasei gastrice adiacente tumorii în piese înlăturate la bolnavii de cancer gastric a dovedit că procesul s-a dezvoltat pe fondul unor modificări ale epiteliului glandular de tip metaplazic sau displazic. De aceea modificările metaplazice și displazice ale mucoasei gastrice la bolnavii cu procesele gastrice cronice se consideră criteriul riscului înalt în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric. S-au definitivat criteriile în constituirea grupului de risc înalt dezvoltării tipului intestinal de cancer gastric.

Cuvinte-cheie: cancer gastric, tipul intestinal, grupul de risc înalt al dezvoltării, criteriile constituirii grupului

Summary. The intestinal and diffuse stomach cancer types: the clinical and morphology particularities.

The data on 234 stomach cancer patients has been analysed: the 172 cases were of the intestinal type and 72 cases – of the diffuse type. The Helicobacter pylori antibodies and the stomach mucous layer out of the tumour have been studied. The H.p. contamination in 83, 2% cases of the patients with intestinal type has been registered. The intestinal metaplastic and displastic modifications of the stomach mucous layer were observed in 79, 0% and 36, 1% cases in intestinal and diffuse types respectively. The obtained results confirmed possibility to create the high risk group in stomach cancer developing.

Key words: stomach cancer, the high risk groups, criterions

Резюме. Интестинальный и диффузный типы рака желудка: клинико-морфологические особенности.

Представлены результаты изучения клинических и морфологических особенностей интестинального и диффузного типов рака желудка. Изучены клинические различия и морфологическая картина слизистой оболочки желудка вне опухоли у больных, оперированных по поводу рака желудка. Целью исследования являлось изучение некоторых механизмов озлокачествления хронических заболеваний желудка для разработки критериев создания групп риска развития интестинального типа рака желудка. В исследовании включены 234 больных раком желудка: 162 больных интестинального типа и 72 больных диффузного типа. У 83,2% больных интестинальным типом зарегистрированы антитела к Helicobacter pylori. Изменения слизистой желудка вне опухоли отмечены у 79,0% больных при интестинальном типе и у 36, 1% – при диффузном типе. Полученные данные свидетельствуют о возможности формирования групп риска развития интестинального рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, группы повышенного риска, критерии формирования

Introducere

Cancerul gastric ocupă locul III în structura morbidității oncologice în Republica Moldova. Anual în lume se înregistrează aproximativ 900 000 cazuri noi de cancer gastric [22]. Ponderea depistării tardive este destul de înaltă. În SUA numai 16% cazuri de cancer gastric prezintă stadii precoce. În Republica Moldova 57,9% din bolnavii primari sunt depistați în stadiul IV, când posibilitățile tratamentului specific sunt limitate.

Cauza principală a situației date constă în depistarea tardivă a procesului, ce la rândul său este legată de particularitățile clinice ale evoluției cancerului gastric. Urmează a fi notate particularitățile date legate cu existența mai multor tipuri de cancer gastric.

Lauren (1965) a descris 3 tipuri ale cancerului gastric: tipul intestinal, tipul difuz și tipul nediferențiat.

Fiecare tip are particularitățile proprii clinice și histologice, care influențează asupra evoluției maladiei și, desigur, asupra pronosticului bolii.

În literatura mondială de specialitate sunt descrise aspectele clinice și morfologice ale tipului intestinal și difuz ale cancerului gastric [3, 10].

Autorii au subliniat rolul factorilor genetici în forma difuză a cancerului gastric.

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 o agresivitate mai înaltă și desigur și prognosticul bolii este mai nefavorabil. Prezintă un interes și particularitățile morfologice ale tipului difuz de cancer gastric descrise în literatură.

Majoritatea autorilor care au studiat particularitățile morfologice ale diferitor tipuri de cancer gastric notează că la tipul difuz prevalează forma infiltrativă a creșterii tumorii, cu afectarea destul de frecventă a ganglionilor limfatici regionali. Mucoasa stomacului adiacentă tumorii în majoritatea cazurilor este nemodificată, infiltrație limfocitară se întâlnește destul de rar.

Datele obținute au o importanță mare în studierea particularităților la diferite tipuri de cancer gastric și duc la înțelegerea unor mecanisme patogenetice evoluției cancerului gastric.

În ultimii ani o deosebită atenție atrag investigațiile rolului apoptozei în evoluția cancerului. Vollmers H.P. et al. (1997) au ajuns la următoarele concluzii: că tipul difuz și tipul intestinal de cancer gastric diferă după manifestări fenotipice, tabloul histopatologic și

evoluția tumorii. Celulele de tip difuz al cancerului gastric demonstau nivelul înalt al expresiei receptorilor celulari ai apoptozei.

Datele obținute de autori au confirmat ipoteza că tipul difuz și tipul intestinal de cancer gastric diferă nu numai după tabloul morfologic și factorii de risc, dar și după mecanismele patogenetice de evoluție.

Din altă parte, tipul intestinal de cancer gastric se caracterizează prin vârsta mai înaintată a bolnavilor, anamneza bolii mai îndelungată, evoluția procesului mai lentă, cu menținerea prezenței bolilor gastrice cronice (gastrite cronice, polipoză gastrică, boala ulceroasă).

Conform tabloului histopatologic, tipul intestinal se caracterizează mai des ca proces exofit, care mai rar afectează ganglioni limfatici regionali, cu diferențierea tumorii mai înalte. Mucoasa adiacentă tumorii în aproximativ în 90% din cazuri este modificată de procese gastrice cronice, inclusiv displazie și metaplazie. Infiltrația limfocitară este destul de pronunțată.

Majoritatea autorilor descriu semne de imunitate locală bine reprezentată.

Morbiditatea înaltă prin cancer gastric și rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului, cauzate de ponderea majorată a bolnavilor depistați tardiv, solicită studierea căilor de ameliorare a situației.

Luând în considerație că dezvoltarea cancerului gastric pe mucoasa stomacului nemodificată practic nu se înregistrează și durata de timp de la prima celulă canceroasă până la tumoarea înregistrată prin explorări paraclinice este în jur de 5-10 ani, prezintă un interes deosebit de a studia mecanismele cancerizării proceselor gastrice cronice.

În 1988 s-a descris cascada modificărilor mucoasei gastrice, care s-a numit paradigma cancerogenezei gastrice sau cascada Correea.

Paradigma prezintă un șir de modificări a mucoasei stomacului, începând cu gastrita activă, ce progresează în gastrită atrofică cu metaplazie intestinală și displazie cu transformare în final în cancerul gastric. Factorii cancerigeni la prima afectare stimulează sistemul imun, însă stimularea îndelungată duce la supresia imunității.

Datele obținute în ultimele decenii în studierea mecanismelor de patogenie în dezvoltarea cancerului gastric au denotat faptul apariției procesului malign în stomac pe mucoasa modificată.

Cercetătorii au constatat faptul sporirii activității mitotice în mucoasa gastrică la inflamație cronică și majorarea sensibilității mucoasei afectate la acțiunea cancerigenului.

Rămân mai multe aspecte neelucidate în problema cancerizării proceselor gastrice cronice, ce face actuală cercetarea propusă.

Metodele investigației și caracteristica materialului clinic

Diagnosticul s-a stabilit prin efectuarea fibrogastroscopiei cu biopsie și confirmat prin examenul histopatologic postoperator. Bolnavii incluși în studiu au fost investigați complet prin aprecierea anticorpiilor la *Helicobacter pylori*, prin examenul histopatologic cu aprecierea fondului procesului.

În studiu au fost incluși 162 de bolnavi cu tipul intestinal de cancer gastric, și 72 de bolnavi cu tipul difuz. Datele referitor la distribuția bolnavilor sunt prezentate în tab.1.

Datele tabelului demonstrează vârsta mai tânără la bolnavii cu tipul difuz de cancer gastric: în grupul I – 3 bolnavi au fost până la 40 de ani (1,9%), în grupul II – 16 (38,9%) bolnavi. În grupul de bază indice bărbați/femei a constituit 2,3:1; în grupul II – 1:1,4. La 99 de bolnavi tipul intestinal de cancer gastric procesul s-a localizat în regiunea antrală (61,1%). La 43 de bolnavi cu tipul difuz de cancer gastric procesul s-a localizat în corpul gastric (59,7%).

Conform stadiului procesului bolnavilor din grupul de bază au fost repartizați în următorul mod: st. I-II – 73 și 32 de bolnavi (45,1% și 44,4%), st. III – în 54 și 12 cazuri (33,3% și 16,7%). La bolnavii cu tipul difuz indicii au denotat valoarea de 0 și 59,7%, respectiv.

Afectarea ganglionilor limfatici regionali s-a înregistrat în 109 (67,7%) din cazuri în grupul de bază. Tipul difuz de cancer gastric s-a caracterizat prin afectarea ganglionilor limfatici regionali mai scăzută comparativ cu tipul intestinal: 38 (53,3%) bolnavi.

Tabelul 1

Repartiția bolnavilor după sex, vârstă și localizarea procesului

Tipul	Totalul bolnavilor	Sex		Vârstă				
		M	F	Sub 40	40-49	50-59	60-69	>70
Intestinal	162	112	50	3	11	53	80	15
Difuz	72	28	44	16	20	20	15	1
TOTAL	234	140	94	19	31	73	95	16

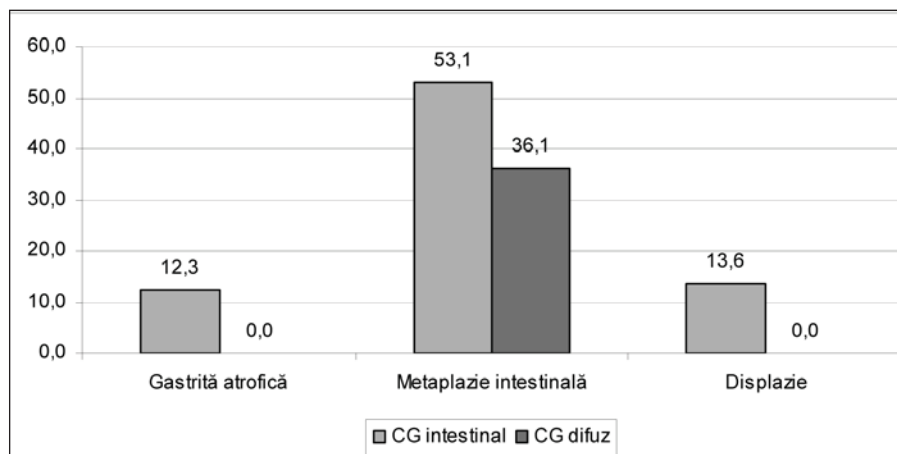


Fig. 1. Frecvența modificărilor mucoasei gastrice adiacente tumorii în loturile studiate (%)

Aprecierea fondului cancerului gastric prin examenul histopatologic

Studierea țesuturilor adiacente tumorii s-a efectuat la 172 de bolnavi operați din grupele prezentate de cancer gastric 128 de cazuri cu tipul intestinal de cancer gastric și 44 cazuri cu tipul difuz.

Datele referitor la modificările epiteliului glandular în țesuturi adiacente tumorii sunt prezente în fig. 1.

Datele figurii demonstrează prezența în 79,0% de cazuri modificarea epiteliului glandular în țesuturile adiacente tumorii la bolnavii cu tipul intestinal de cancer gastric. La bolnavii cu tipul difuz modificările mucoasei gastrice s-au înregistrat numai în 36,1% din 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).

Este confirmat prin analiza retrospectivă prezența paradigmei cancerogenezei în epiteliul stomacal, începând cu gastrită activă, asociată cu contaminarea de *Helicobacter pylori*, spre gastrită de restructurarea cu metaplazie intestinală și displazie epitelială cu transformarea finală în cancer gastric, tipul intestinal.

Ținând cont de termenul îndelungat de evoluție a gastritei cronice în cancer, apar posibilitățile de a depista cancerul gastric în stadii mai precoce prin elaborarea criteriilor constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea cancerului gastric și prin elaborarea algoritmului de supraveghere a bolnavilor din grupul de risc înalt dezvoltării cancerului gastric.

Rezultate obținute și concluzii

Așadar, cercetarea științifică efectuată, a particularităților clinice, histopatologice și a evoluției bolii la bolnavii de diferite tipuri ale cancerului gastric, permite a constata particularitățile tipului intestinal

de cancer gastric, care includ afectarea mai frecventă a bolnavilor de sex masculin, cu vârsta peste 50 de ani, cu anamneza îndelungată a acuzelor la patologia tractului digestiv superior și, prezența maladiilor gastrice cronice. Pentru tipul intestinal de cancer gastric este caracteristică anamneza de contaminarea de *Helicobacter pylori*, ce se confirmă prin prezența anticorpilor la H.p. în 83,2 % de cazuri.

Examenul histopatologic al pieselor înlăturate la bolnavii operați radical denotă prezența proceselor de fond în țesuturi adiacente tumorii în 79,0% și 36,1% cazuri respectiv. Datele obținute corespund celor din literatura de specialitate și confirmă prezența paradigmei cancerogenezei, ce permite a elabora criteriile definitive constituirii grupelor de risc înalt în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric.

Analizând rezultatele obținute putem constata:

1. Tipul intestinal de cancer gastric este un proces malign cu criteriile lui specifice care includ prevalarea bolnavilor de sex masculin, cu vârsta mai înaintată și anamneza îndelungată de maladii gastrice cronice.

2. Prezența în 83,2% de cazuri anticorpilor la *Helicobacter pylori* la bolnavii cu tipul intestinal de cancer gastric confirmă contaminarea de H.p. și rolul ei în cancerizarea proceselor gastrice cronice.

3. Examinarea histopatologică mucoasei gastrice adiacente tumorii în piese înlăturate denotă prezența proceselor de fond în 79,0% cazuri la bolnavii cu tipul intestinal de cancer gastric în timp ce la bolnavii cu tipul difuz procesele asemănătoare s-au înregistrat numai în 36,1% cazuri ($p < 0,001$).

4. Rezultatele obținute permit de a elabora criteriile constituirii grupului de risc înalt în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric, care vor fi: gastrită cronică atrofică cu modificarea histopatologică a mucoasei gastrice de tip metaplastic sau displasic, prezența anticorpilor la *Helicobacter pylori*.

Bibliografie

1. Correa P. *Human gastric cancerogenesis: a multifactorial process.* Cancer Res. 1992, 52:6735-6740.
2. Iallo N., Zambon 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. Yraham D.Y., Osata M.S. *H.p. in the patogenesis of duodenal ulcer: interaction between duodenal acid load, bile and H.p.* Am. J. Gastroenterology, 2000, 95:87-91.
4. Iraham K.S., Iraham D.Y. *Contemporary diagnosis and management of H. pylori – associated gastrointestinal diseases.* In. Handbooks in health care. Co; Newtown, USA, 2002.
5. *IgM immune response to H. p. antigens in patients with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblottings* // Intern. J. Cancer. 67: 1-5, 1996.
6. Lin J.T., Wang L.J. 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.* Hepatogastroenterology. 2001, 48:1560-1564.
8. Valle J. Yispert J.P. *H.p. infection and precancerous lesions of the stomach.* Hepatogastro - enterology, 2001, 115:780-782.
9. Vorobjova T., Nilsson I. Kull K. et al. *CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer in Estonia* // Eur J. Yastroeut. Hepatol., 1998; 10:41-46.
10. Warren J.R., Marshall B.J. *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.* Lancet. 1983, 1:1273-1275.
11. Webb P.M. Iarabtree 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 risc of adenocarcinoma of the stomach and esophagus.* // Int. J. Cances, 2003; 103:815-821.
13. Yamada T., Miwa H., Fujino T. et al. *Improvement of gastric atrophy after H. p. eradication therapy.* J. Clin. Gastroenterology. 2003, 36:405-410.
14. Л.Б. Лабезник, Т.М. Царегородцева, А.И. Парфенов *Иммунная система и болезни органов пищеварения* // Тер. Архив, 2004, N.12, с. 5-8.
15. Л.Б. Лабезник, Т.М. Царегородцева, 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. Матвеевко М.Е. *Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации н.р. у больных с язвами двенадцатиперстной кишки.* Тер. архив. 2006, 2 : 26-31.
18. Решетников О.В. *Н.р. и неязвенная диспепсия.* // Клин. Мед., 2002, 2: 19-23.
19. Решетников О.В., С.А.Курилович, С.А.Кротов и др. *Связь штаммов H.p., продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией.* // Тер. Архив, 2005, № 2, с. 25-28.
20. Черник В.В., Джулай Г.С. *Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита.* Тер. Архив, 2004, 2:22-27.
21. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжелло Э.А. *Ранний рак и предопухольевые заболевания желудка.* / М.: Изд. АТ, 2002: 256.
22. Черноусов А.Ф., Волынчик. *Современное понятие хронической язвы желудка как предракового состояния.* // Хирургия, 2004, 3:75-79.
23. Чисов В.И., Белоус Т. А., Франк Г.А. *Хроническая язва и рак желудка.* // Рос. Онкол. Журнал, 1997, 1: 7-9.

CHIRURGIA MINIINVAZIVĂ

STRATEGII CHIRURGICALE MINIINVAZIVE ÎN PANCREATITA CRONICĂ RECIDIVANTĂ ȘI CANCERUL PANCREATIC NEREZECABIL

Anatol Cazac – conferențiar cercetător, dr. în med., USMF „Nicolae Testemițanu”,
LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

Vladimir Hotineanu – profesor universitar, dr. hab. în med., membru corespondent al AȘ RM,
șef catedra 2 Chirurgie, Clinica 1, USMF „Nicolae Testemițanu”,
șef LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

Adrian Hotineanu – conferențiar universitar, dr. hab. în med., USMF „Nicolae Testemițanu”,
LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”,

Alic Cotonet – dr. în med., IMSP „Spitalul Clinic Republican”,
medic – endoscopist, categorie superioară,

Valeriu Pripa – IMSP „Spitalul Clinic Republican”,

șef secție-radiologie, medic de categorie superioară,

Elena Moraru – IMSP „Spitalul Clinic Republican”,

șef secție-reanimare, medic de categorie superioară,

Dumitru Talpă – IMSP „Spitalul Clinic Republican”,

medic-anesteziolog de categorie superioară

Rezumat

Studiul prezintă rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 14(25,0%) pacienți cu pancreatită cronică (PC), 28 (50,0%) pacienți cu PC recidivantă și 11 (19,64%) pacienți cu cancer pancreatic nerezecabil, 3(5,36%) pacienți cu cancer cu localizare nepancreatică nerezecabil desfășurat în perioada anilor 2008-2013 în Clinica Chirurgie nr. 2. S-au practicat 49(84,48%) de splanhnicectomii toracoscopice pe stânga, 7(12,07%) splanhnicectomii pe dreapta la un număr de 56 de pacienți 2(3,57%) pacienți au necesitat și splanhnicectomie dreaptă la 8 săptămâni după splanhnicectomie stângă datorită absentei răspunsului terapeutic). Letalitate postoperatorie nulă.

Cuvinte-cheie: pancreatită cronică recidivantă, cancer pancreatic nerezecabil, tratamentul chirurgical

Summary. Chronic recurrent pancreatitis and non – resectable pancreatic cancer – surgical strategy.

Study includes the results of surgical treatment of 14(25,0%) patients with chronic pancreatitis, 28(50,0%) patients with recurrent chronic pancreatitis and 11(19,64%) patients with non – resectable pancreatic cancer, 3(5,36%) patients with non – resectable cancer with non- pancreatic localisation were studied during the period 2008-2013 in Surgical Clinic N 2. Were performed 49(84,48%) thoracoscopic splanchectomies 7(12,07%) right splanchectomies from group of 56 patients 2(3,57%) (required also right splanchectomy at 8 weeks after left splanchectomy because of failure of therapeutic effects of procedure. No postoperative lethality.

Key words: recurrent chronic pancreatitis, non-resectable pancreatic cancer, surgical treatment

Резюме. Миниинвазивные хирургические вмешательства при хроническом рецидивирующем панкреатите и неоперабельными опухолями поджелудочной железы.

В работе представлены результаты хирургического лечения 14(25,0%) больных хроническим панкреатитом, 28(50,0%) больных рецидивирующим хроническим панкреатитом, 11(19,64%) больных с неоперабельными опухолями поджелудочной железы и 3(5,36%) больных с неоперабельными опухолями других органов в периоде 2008 – 2013 гг в Клинике Хирургии N 2. Основными хирургическими вмешательствами были левосторонняя торакоскопическая спланхэктомия – 49(84,48%) случаев, правосторонняя торакоскопическая спланхэктомия – 7(12,07%) случаев, левосторонняя и правосторонняя торакоскопическая спланхэктомия – 2(3,57%) случаев. Ранней послеоперационной летальности не отмечалось.

Ключевые слова: рецидивирующий хронический панкреатит, неоперабельные опухоли поджелудочной железы, хирургическое лечение

Introducere. Durerea este simptomul dominant și implică o componentă psihoemoțională severă în cancerul pancreatic și pancreatita cronică (PC) [8,9]. Sindromul hiperalgic din cancerul pancreatic nerezecabil reprezintă o suferință invalidantă pentru bolnavi, este rebel la tratament și cu răspuns slab la tratamentul medical. Caracterul lui dezabilitant afectează sever calitatea vieții pacienților.

În funcție de mecanismele durerii, ca soluții de paliativ s-au impus mai multe metode nonchirurgicale sau chirurgicale. Intervențiile rezecționale sunt soluțiile de primă intenție în cancerul pancreatic, dar rata nerezecabilității (peste 80%) impune practicarea chirurgiei paliative [6]. În PC se recurge la intervențiile limitate la paliatia durerii în cazul în care o intervenție cu viză patogenică este contraindicată (status biologic precar al pacientului) având în vedere morbiditatea și mortalitatea, care nu sunt de neglijat în aceste intervenții.

Introdusă din 1993 în arsenalul terapeutic, splahnicectomia toracoscopică s-a impus prin morbiditatea scăzută, prin rezultatele obținute și, mai ales, prin avantajele abordului minim invaziv [1,2,9].

Invasia neoplazică a plexului celiac în cancerul pancreatic avansat generează stimuli nociceptivi, care sunt transmiși spre hipotalamus și scoarța cerebrală pe calea nervilor splanhnici, fapt ce justifică indicația de splahnicectomie [3,4,5].

Obiectivele lucrării: Optimizarea tratamentului chirurgical miniinvaziv al pacienților cu sindrom algic în PC recidivantă și cancerul pancreatic nerezecabil.

Material și metode. Am realizat un studiu retrospectiv ce a analizat rezultatele tratamentului chirurgical aplicat la 14(25,0%) pacienți cu PC, 28(50,0%) pacienți cu PC recidivantă și 11(19,64%) pacienți cu cancer pancreatic nerezecabil, 3(5,36%) pacienți cu cancer cu localizare nepancreatică nerezecabil desfășurat în perioada anilor 2008-2013 în Clinica Chirurgie nr. 2. S-au practicat 49(84,48%) de splahnicectomii toracoscopice pe stânga, 7(12,07%) splahnicectomii pe dreapta la un număr de 56 de pacienți 2(3,57%) pacienți au necesitat și splahnicectomie dreaptă la 8 săptămâni după splahnicectomie stângă datorită absentei răspunsului terapeutic).

Din cei 42 de pacienți cu PC 35(83,33%) au fost de sex masculin, 7(16,67%) de sex feminin, vârsta medie fiind de 52,2 de ani (28,0 – 72,0 ani). În lotul de pacienți cu cancer pancreatic nerezecabil – 10(90,91%) au fost de sex masculin, 1(9,09%) – de sex feminin, vârsta medie fiind de 58,2 de ani (45,0 – 78,0 ani).

Investigațiile preoperatorii au inclus testele uzuale (Hemoleucograma, analiza sumară a urinei, teste

de coagulare, biochimie (glicemie, bilirubina serică, uree etc.), markerii tumorali (CEA, LFP, CA -19-9), EKG. Investigațiile imagistice pentru evaluarea bolii de bază (ecografie abdominală, radiografia pulmonară, radiografia cu masă baritată a stomacului, duodenului, CT abdominal (regim standard și angiografic), IRM (regim standard și dinamic), ERCP au precizat diagnosticul. Astfel, în caz de nerezecabilitatea tumorii au fost evitate laparotomiile inutile. Toți pacienții au efectuat probe funcționale respiratorii pentru a stabili preoperator posibilitatea de ventilație unilaterală ce permite abordul facil toracoscopic.

Toți pacienții se aflau sub tratament analgetic în doze mari (analgetice uzuale și opioide). 5(62,5%) pacienți cu neoplasm pancreatic din 11 au suferit o laparotomie exploratorie bioptică, duodenpancreatectomie cefalică 2(18,18%) pacienți, splenopancreatectomie corporeocaudală paliativă – 1(9,9%) pacient.

Dintre pacienții cu neoplasm pancreatic au prezentat concomitent în perioada preoperatorie fenomene de compresie biliară 5(62,5%) cazuri, care au fost rezolvate endoscopic prin aplicarea unui stent în coledoc în 4(36,36%) cazuri, laparotomie prin montarea unei anastomoze de derivație internă colecisto-jejunală – 1(9,9%) caz. Dintre pacienții cu alte neoplazii decât cea pancreatică 3 au prezentat sindrom de stenoză digestivă înaltă – toate rezolvate prin laparotomie – montarea gastroenteroanastomozelor, procedeul Balfour.

Persistența sindromului algic în PC, ineficacitatea tratamentului conservator a impus efectuarea splahnicectomiei toracoscopice pe stânga la 14(3,39%) pacienți.

În cazul a 28(40,81%) de pacienți cu PC recidivantă pacienții în diferite perioade de timp au suportat intervenții chirurgicale pe pancreas (27(96,43%)—pancreato-jejunoanastomoze pe ansă Roux), dubla derivație (pancreatojejunoanastomoză și colecistojejunoanastomoză pe ansă bispiculată a la Roux) – 1(3,57%) pacient).

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical a pacienților a fost sindromul hiperalgic refractar tratamentului medicamentos sau endoscopic.

S-au practicat 58 de splahnicectomii toracoscopice, 49(83,05%) prin abord transpleural stâng, 7(11,86%) prin abord transpleural drept și 2(3,39%) prin abord transpleural drept și stâng (acest abord a fost practicat în 2 cazuri cu recidivă după neoplasm pancreatic căreia într-o primă etapă i s-a practicat splahnicectomie toracoscopică stângă, fără ameliorarea simptomatologiei, motiv care a impus reintervenția pe partea contralaterală la 2 luni).

Tabelul 1

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical

Nr.	Indicație chirurgicală	Total	%
1.	Neoplasmul pancreatic nerezecabil	8	14,29
2.	Recidivele după duodenopancreatectomie pentru neoplasm pancreatic	2	3,57
3.	PC recidivantă după splenopancreatectomie corporeocaudală paliativă	1	1,79
4.	Pancreatita cronică	14	25,0
5.	Pancreatita cronică recidivantă	28	50,0
6.	Alte neoplazii cu invazie de plex celiac	3	5,36
TOTAL		56	100

Tehnică. Anestezia de elecție este cea generală cu intubație selectivă pe partea opusă hemitoracelui de lucru. De regulă folosim 3 trocare: pe linia axilară anterioară în spațiul VII intercostal stâng (toracoport de 12 mm pentru introducerea telescopului), alte 2 toracoporturi de lucru de 5 mm plasate pe linia axilară

posteroară în spațiul IV intercostal stâng, respectiv pe linia axilară posteroară în spațiul intercostal VIII stâng. Se incizează pleura anterior și posterior de trunchiul nervos, secționându-se astfel toate ramurile nervului. Se secționează nervul cranial și caudal și se practică excizia completă a acestuia (Fig.1,3).



Fig. 1. Imagine toracoscopică (nervul mare splanhnic)



Fig. 2. Drenaj pleural

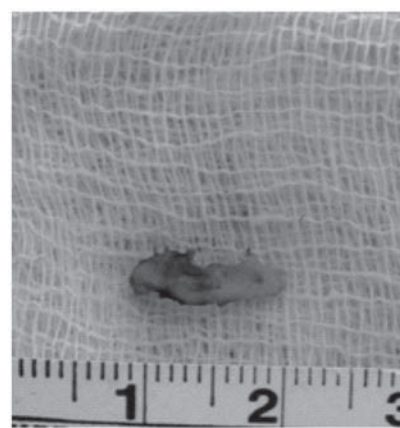


Fig. 3. Fragment înlăturat din nervul mare splanhnic

Dacă se vizualizează și nervul splanhnic mic este recomandată excizia sa într-o manieră similară celei descrise anterior. Intervenția se termină întotdeauna cu plasarea unui tub de dren pleural, tubul de dren fiind suprimat la 24 de ore postoperator după control radiologic (Fig. 2).

Rezultate. Mortalitatea a fost nulă. Evoluția postoperatorie a fost simplă. Durata de spitalizare postoperatorie a fost în medie de 3,3 zile (de la 2 zile până la 5 zile).

Se remarcă diminuarea sindromului algic post-splanhnectomie toracoscopică, atât în postoperator imediat cât și în perioada ulterioară. De menționat valori mai mari ale calității vieții la o lună față de momentul postoperator imediat în cazurile de neoplasm pancreatic nerezecabil.

Ameliorarea calității somnului și a calității vie-

ții se observă în 53(94,0%) de cazuri în postoperator imediat. Rezultate similare sunt observate și la 3 luni postoperator. De menționat că, în 2 cazuri de neoplasm pancreatic au necesitat reintervenție datorită reapariției sindromului algic. În acest caz după splanhnectomie toracoscopică stângă am practicat splanhnectomie dreaptă la 2 luni cu dispariția durerii. Ulterior postoperator din cauza avansării procesului patologic neoplasic pacienții necesită tratament antialgic farmacoterapeutic însă în doze mai mici.

Discuții. Complicațiile descrise în literatură [8,9] sunt: dureri la nivelul orificiilor trocarelor (10%); hiperperistaltism; diaree; reexpansie pulmonară incompletă; sângerare (până la 9%); chilotorax [6,7]. În lotul nostru în afara unei dureri tranzitorii la nivelul orificiilor de trocar postoperatorii nu am întâlnit alte complicații [10,11].

Ameliorarea calității vieții determinată de efectul analgetic pe termen scurt (<3 luni) este denotată de eficacitatea în 100% cazuri de PC recidivantă și 83% în cazurile de cancer pancreatic nerezecabil. Între 3-6 luni eficacitatea analgeziei s-a menținut la 92,6% cazuri de PC recidivantă (continuând ulterior după 6 luni) și 87,0% cazuri de cancer pancreatic nerezecabil (50% după 6 luni). Ameliorarea semnificativă a durerii și posibilitatea reluării unei vieți normale în peste 87% din cazuri confirmă valoarea metodei în paliatia durerii din neoplaziile pancreatice nerezecabile. Lipsa complicațiilor, avantajele intervenției minim invazive duc la o rată crescută de acceptabilitate în rândul pacienților. Metoda este simplă, curba de învățare redusă.

Spitalizarea redusă, absența complicațiilor fac intervenția eficientă din punct de vedere al costurilor de spitalizare. Toate aceste argumente impun metoda în tratamentul PC recidivante refractare la farmacoterapia analgezică și în tratamentul paliativ al durerii din cancerul de pancreas nerezecabil.

Concluzii:

1. Ecografia, ERCP, CT și IRM în regim standard și dinamic vor fi considerate investigații principale în diagnosticul imagistic al PC și cancerul pancreatic nerezecabil și vor determina tactica electivă chirurgicală de tratament.

2. În cazul eșecului farmacoterapiei analgezice și proliferării recidivei durerii în vederea ameliorării calității vieții pacienților cu PC recidivantă și cancer pancreatic nerezecabil se impune splanhnicectomia toracoscopică ca metodă alternativă de tratament.

3. Splahnicectomia toracoscopică constituie un procedeu simplu, ca tratament chirurgical fiind o necesitate și nu un plan strategic chirurgical. Paliatia are ca rezultat ameliorarea calității vieții pacienților cu aceste patologii. Protezarea endoscopică și splahnicectomia toracoscopică reprezintă soluții miniinvazive cu implicații asupra ratei de supraviețuire în cazurile de cancer pancreatic nerezecabil complicat cu icter mecanic.

4. Splahnicectomia toracoscopică asigură rezultate foarte bune în condițiile unei morbidități și mortalități scăzute, permite renunțarea la medicația analgetică în doze crescânde, evitând astfel efectele lor secundare și asigură o resocializare rapidă a pacienților.

5. În cazul progresării procesului patologic din țesutul pancreatic și dezvoltării insuficienței funcției

exocrine a pancreasului pacienții vor necesita un tratament conservator cu preparate care conțin fermenți pancreatici.

Bibliografie

1. Baghdadi Saleh., Abbas M. Hasan., Albouz Farah., Ammori Basil J. *Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis*. Srgical Endoscopy, Mar. 2008, vol. 22, Issue 3, pag. 580.

2. Davis Brian R., Vitale M., Lecomte M., Vitale D., Vitale Gary C. *An objective study of pain relief in chronic pancreatitis from bilateral thoracoscopic splanchnicectomy*. American Surgeon. Jun 2008, vol.74 Issue 6, pag. 510

3. Katri Khaled, M., Ramadam Bassem, A., Mohamed Fathalla S. *Thoracoscopic Splanchnicectomy for Pain Control in Irresectable Pancreatic Cancer/ Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*: Apr. 2008, vol.18 Issue 2, pag. 199.

4. Molinari M., Helton W.S., Espat N.J. - *Palliative Strategies for Locally Advanced Unresectable and Metastatic Pancreatic Cancer*. Surg. Clin. North Am., 2001, 81:651.

5. Saenz A., Kuriansky J., Salvador L., Astudillo E., Cardona V., Shabtai M., Fernandez-Cruz, L. - *Thoracoscopic Splanchnicectomy for Pain Control in Patients With Unresectable Carcinoma of the Pancreas*. Surg. Endosc., 2000, 14:717.

6. Selzer D.J., Howard T.J., Kesler K.A. *Management of Chylothorax After Thoracoscopic Splanchnicectomy*. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech., 1999, 9:273.

7. Selzer Don J., Howard Thomas, J., Kesler Kien A. *Management of Chylothorax after Thoracoscopic Splanchnicectomy*. Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques: Iun 99, vol. 9 Issue 3, pag. 273.

8. Tircoveanu E., Bradea C., Vasilescu A. *Splanhnicectomia toracoscopică*. Jurnalul de Chirurgie, 2009, vol. 5 Issue 4, p. 395.

9. Tomulescu V., Grigoroiu M., Stănescu C., Kosa A., Merlusca G., Vasilescu C., Ionescu M., Popescu I. *Splanhnicectomia toracoscopică - metodă de paliatie a durerii în cancerul pancreatic nerezecabil și pancreatita cronică* (Chirurgia, 100 (6): 535-540).

10. Hotineanu A., Cazac A., Deatișen A. *Splanhnicectomia toracoscopică stângă-alternativa medicației antialgice în pancreatita cronică și cancerul pancreatic*. Congresul Național de Chirurgie ediția a XXIV-a, România, Constanța, 2008, p. 51.

11. Hotineanu V., Hotineanu A., Cazac A., Deatișen A. *Splanhnicectomia toracoscopică – soluție de paliatie a durerii în pancreatita cronică și cancerul pancreatic*. Revista medico-chirurgicală a societ. de medici și naturaliști din Iași. A IV-lea Congres Național ARCE Iași, 29-31 octombrie 2008. Caiet de rezumate p. 52-53.

TEHNOLOGII MINIINVAZIVE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CHISTURILOR OSOASE

**Ion Mereuță – dr. hab. în șt. med., profesor universitar,
Nicolae Dolganiuc – secundar clinic, catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie,
USMF "Nicolae Testemițanu",
Ion Dăscăliuc – șef-sectie, dr. în șt. med.,
Victor Ciupercă – medic ordinator, secția Oncologie Generală a IMSP IOM,
Valentin Capitan – dr. în med., conf. cercet.,
Sergiu Mura – conferințiar cercetător, dr. în șt. med.,
Dumitru Butucel – cercetător științific, Laboratorul Oncologie Generală și ATI IMSP IOM**
E-mail: dolgyy@yandex.ru, tel: +37369696496

Rezumat

Studiul elucidează problemele actuale privind incidența chisturilor și defectelor osoase, aspectele clinice și terapeutice, inclusiv tehnologiile contemporane, cum ar fi alotrasplantarea și utilizarea de materiale din biocomponente moderne. Este descrisă tactica de tratament complex contemporan, precum și experiența practică de clinici locale și autori. Se prezintă date de experiență de la Clinica Oncologie Generală din cadrul Institutului Oncologic, USMF "Nicolae Testemițanu" în perioada anilor 2007–2013. Autorii subliniază importanța și necesitatea unei cercetări complexe a chisturilor și defectelor osoase, inclusiv a tehnologiilor de tratament.

Cuvinte-cheie: chist osos, defect, tratament, grefe, biocomponente

Summary. Minimally invasive surgical treatment cysts bone.

The article elucidates actual problems regarding bone cysts and defects, their incidence, clinical and therapeutic aspects, including modern technologies, such as allografting and use of biocomposite materials. Tactics of contemporary complex treatment are described, as well as practical experience of local clinics and authors. There is presented experience data from General Oncology Clinic, Institute of Oncology, SUMP "Nicolae Testemițanu" ring 2007–2013 years. Authors emphasize the importance and need of a complex research of bone cysts and defects, including treatment technologies.

Key words: bone cyst, defect, treatment, grafts, biocomponents

Резюме. Минимально инвазивное хирургическое лечение костных кист.

В статье освещаются актуальные проблемы в отношении костных кист и дефектов, их частота, клинические и терапевтические аспекты, в том числе современные технологии, такие как аллотрансплантация и использование биокomпозитных материалов. Описана тактика современного комплексного лечения, а также практический опыт местных клиник и авторов. Представлен опыт данных из Клиники Общей Онкологии Института Онкологии, ГУМФ "Николае Тестемитану" за 2007–2013 годы. Авторы подчеркивают важность и необходимость комплексного исследования костных кист и дефектов, в том числе лечебных технологий.

Ключевые слова: киста кости, дефект, лечение, транспланты

Introducere

Chisturile osoase (solitare, anevrismale, juxtarticulare) sunt leziuni osoase benigne cu conținut lichidian. Aceste formațiuni sunt localizate preferențial în metafiza proximală a humerusului și femurului și de obicei considerate drept distrofii osoase sau afecțiuni pseudotumorale. Ele constituie a treia leziune osoasă benignă, după fibroamele neosante și exostozele osteocartilaginoase, constituind circa 3% din tumorile osoase primitive. Incidența este de 2–3 ori mai frecventă la băieți. Depistarea formațiunii are loc între prima și a doua perioadă a vieții cu vârf de frecvență la 5 și 12 ani. Localizări mai rare sunt întâlnite la tibie, antebraț, uneori la calcaneu.

Examenul clinic

Chistul decurge asimptomatic, descoperit cu ocazia unei radiografii de rutină, sau în 95% din cazuri, după o fractură pe os patologic. În general nu se palpează tumefacție locală, durerea fiind legată de fractură, care uneori se poate complica cu un calus vicios și sechele morfologice. Durerea se mai poate exacerba în faza de creștere expansivă a chistului; se palpează când sunt situate superficial (tibie, peroneu, radius distal). Se întâlnește rar la adult, dar cu tendința spre creștere în ultimii ani. Conținutul chistului este sangvinolent sau gelatinos cu pereții osoși subțiați. Peretele chistului este format din țesut fibros de granulație, iar în interiorul lichidului se găsește fibrină, fibrino-

gen, hematii și leucocite. De obicei, un chist osos de dimensiuni mici are evoluție favorabilă, necesitând doar urmărirea radiologică. Chistul este considerat evolutiv dacă se constată creșterea în dimensiuni a lacunei osoase și devine dureroasă.

Teorii etiopatogenetice a apariției chistului osos sunt:

- Perturbație locală a creșterii osoase.
- Obstrucție venoasă.
- Perturbarea drenării limfatice.
- Hemoragie intraosoasă.
- Procese inflamatorii.

Diagnosticul chistului osos:

• Examen radiologic – unul din semnele radiologice cardinale constă în prezența de fragmente de perete osos în partea declivă a chistului, confirmând astfel natura lichidiană a lui.

• Scintigrafia osoasă – arată o zonă de hipofixație la nivelul fundului chistului datorită fragmentelor necrotice desprinse din peretele chistului tipic pentru chistul anevrismal.

• CT și RMN – arată structura lichidiană sau solidă a conținutului, măsurarea peretelui chistului, absența reacției extraosoase, prezența unei membrane ce tapetează interiorul chistului.

Diagnosticul diferențial:

- displazie fibroasă,
- osteomieliță pseudotumorală,
- defecte tumorale,
- chondroblastom,
- hipoparatiroidism.

Tratamentul chisturilor osoase:

• injecție locală de corticosteroizi care constă în puncționarea, aspirarea conținutului chistic, după care se introduc 80-120 mg metilprednizolon. Se fac 1-3 injecții, la interval de 3-5 săptămâni, cu controlul radiologic la 2-3 luni;

• injecție de măduvă osoasă recoltată din creasta iliacă, se practică astăzi în Franța, Belgia, SUA.

Tehnica injectării cu măduvă – sub protecția a/generale, se face reperajul cavității chistice sub amplificator de imagine, se introduc două ace la nivelul în care corticala este cea mai subțire. Aceste ace trebuie înclinate în sens longitudinal pentru a se evita crearea unei zone de slăbiciune transversală, patul unei viitoare fracturi în formațiunea chistică putem vorbi cert că este o tumoare solidă ce impune efectuarea unei biopsii. Pentru prelevarea măduvei osoase de la nivelul cristei iliace se folosește un ac gros, imediat ce seringă este plină trebuie injectat conținutul în chist ca să nu permitem coagularea măduvei. Volumul de măduvă injectat trebuie să fie cel puțin egal cu cel

aspirat. Acele se retrag, imediat după injectare și se aplică pansament compresiv pe o oră cu controlul radiologic la 2-3 luni.

La moment în loc de măduvă osoasă se injectează biopreparatele MIIG și IGNITE care conțin sulfat de calciu plus celule din măduva osoasă. Succesele se datorează prezenței în măduva osoasă a celulelor embrionare ce pot induce linii de celule osteogenetice – osteoblaste și condroblaste.

- Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu:

1. Grefa de oase spongioase:

- autogrefa este rezervată cavităților cu dimensiuni mici; grefa se prelevează din crestele iliace sau din epifizele oaselor mari;

- alogrefa spongioasă se preia de la banca de oase, această metodă fiind folosită pentru plombarea cavităților mari.

2. Plombarea cu biofosfați de Calciu:

- preparate: OSTEOSSET și ALLOMATRIX, s-a constatat, că folosind această metodă, numărul recidivelor locale a scăzut.

Osteosinteza de securitate după chiuretaj este necesară acolo unde s-a produs o fragilizare importantă, fiind efectuată în scopul prevenirii fracturii.

• Recent se mai practică și drenajul chistului cu un șurub canelat lăsat pe loc, care poate induce vindecarea acestuia.

În Clinica Oncologie Generală a IMSP IOM și USMF "Nicolae Testemițanu" în perioada anilor 2007 – 2013 au fost spitalizați 47 de bolnavi cu diagnosticul de chist osos, din care 15 femei și 32 de bărbați.

- cu chisturi osoase solitare 9 fem., 5 bărb. 4,
- cu chisturi osoase anevrismale 35 fem., 14 bărb. 21,
- cu chisturi osoase juxtarticulare 3 fem., 1 bărb. 2.

Metode de tratament efectuate bolnavilor spitalizați cu diagnosticul chist osos în Clinica Oncologie Generală a IMSP IOM și USMF "Nicolae Testemițanu" în perioada anilor 2007 – 2013.

• Injecție de măduvă osoasă recoltată din creasta iliacă la 1 bolnav.

• Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu grefă de oase spongioase autogrefă la 7 bolnavi.

• Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu grefă de oase spongioase -alogrefă spongioasă la 35 de bolnavi.

- Plombarea cu biofosfați de calciu.

– preparat OSTEOSSET la 3 bolnavi.

– preparatul ALLOMATRIX 1 bolnav.

- Metoda de tratament al chisturilor osoase,

nr. 499; autori Ion Mereuță, Ion Dăscăliuc, V. Ciuperca, N. Dolganiuc.

- *Metoda de profilaxie, de tratament și recuperare a bolnavilor cu osteohondrodizplazii și fracturi ale oaselor, vertebrelor și articulațiilor, № 4945*; Ion Mereuță, Ion Dăscăliuc, N. Caproș.

- *Metoda și metodologie de tratament combinat cu utilizarea grefei osoase și tisulare a tumorilor vertebrale primare și metastatice, № 4939*. Ion Mereuță, Ion Dăscăliuc, N. Caproș.

Eficacitatea tratamentului apreciată prin metoda de expertiză – "satisfăcător" la 40 bolnavi ceea ce a constituit 94%. Cercetările vor continua.

Bibliografie

1. Alonso J.E., Regazzoni P. *Reducerea decalajelor os cu tehnica Ilizarov*. Biologice principii. Clin Plast Surg 18:497-504, 1991

2. Aronson J., E. Johnson, Harp J.H. *Transport local osos pentru tratamentul defectelor intercalare de tehnica Ilizarov*. Considerații biomecanice și clinice. Clin Orthop 243:71-79, 1989

3. Aronson J., Shen X. *Vindecare experimentală de distragere osteogenă metafizei comparativ cu site-urile diaphyseale*. Clin Orthop 301:25-30, 1994.

4. Bereznoi A.P. *Și alte rezultate de tratament conservator de chist osos la copii, Ortho. și traumatice.*, a 2., 5, 1988, Volkov MV Boală osoasă la copii cu. 282, Moscova, 1985.

5. Cattaneo R., Catagni M., Johnson E.E. *Tratamentul de nonunions infectate și defectele segmentale a tibiei prin metodele de Ilizarov*. Clin Orthop 280:143-152, 1992.

6. Cavalcante F.C., Batista J.D., Diniz Filho S. *Transporte Osseo Pelo método de Ilizarov*. Avaliação consolidação da da nu e fratura regenerado. Rev Bras Ortop 31:749-754, 1996.

7. Čierny G. 3, Zorn K.E. *Semicircular defecte tibial*.

Compararea metodologiei convenționale și Ilizarov. Clin Orthop 301:118-123, 1994

8. De Pablos J., Barrios C., Alfaro C., Canadell J. *Mari experimentale defectelor segmentare osoase tratați cu mijloace de transport cu os distractors monolateral externe*. Clin Orthop 298:259-265, 1994.

9. Durigan Junior A., Batista L.C. *Corticotomia*. Rev Bras Ortop 32:623-629, 1997.

10. Frierson M., Ibrahim K., Boles M., Bote H., Ganey T. *Distragerea atenției osteogeneze*. O comparație a tehnicilor de corticotomy. Clin Orthop 301:19-24, 1994.

11. Georgeta Tarabuță-Cordun "Tumori benigne și maligne, Vol. I, Iași, 1979.

12. Golyakhovsky V., Frankel V.H. eds. *Manual de operatorias Técnicas face método de Ilizarov*. Tradução de Vilma Ribeiro de Souza. Rio de Janeiro: Revinter, 1996.

13. Hughes T.H., Maffulli N., Green V., Fixsen J.A. *Imaging în os alungire*. O revizuire. Clin Orthop 308:50-53, 1994.

14. Ilizarov G.A. ed. *Osteosinteza transosseous: aspecte teoretice și clinice de regenerare și creștere a țesutului*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: Pseudarthroses și defecte ale oaselor lungi tubulare. p. 453-494.

15. Ilizarov G.A. ed. *Osteosinteza transosseous: aspecte teoretice și clinice de regenerare și creștere a țesutului*. Berlin: Springer-Verlag, 1992: Tratamentul de pseudarthroses complicate de osteomielite și eliminarea cariilor purulente. p. 495-543

16. Ilizarov G.A., Ledyayev V.I. *De înlocuire a defectelor osoase lung tubulară de lungire osteotomie de distragere a unui dintre fragmente*. 1969. Clin Orthop 280:7-10, 1992

17. Ilizarov G.A. *Efectul tensionstress privind geneza și de creștere a țesuturilor*. Clin Orthop 239:263-285, 1989.

18. J. Aronson. *Cavitare osteomielite tratați cu mijloace de transport fragmentar os cortical*. Clin Orthop 280:153-159, 1992.

CHIRURGIA MINIINVAZIVĂ ÎN TRATAMENTUL PATOLOGILOR NODULARE ȘI CANCERULUI TIROIDIAN INCIPIENT

Andrei Țibîrnă – doctor în medicină, asistent universitar, catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”/ IMSP Institutul Oncologic din Moldova

e-mail: androstab@yahoo.com

Rezumat

Chirurgia miniinvasivă a glandei tiroide fiind o direcție aparte a chirurgiei endocrine a apărut în anii '90 și de la început această chirurgie era aplicată doar în tratamentul unor formațiuni de dimensiuni mici ai glandei tiroide. Obiectivele principale a acestei metode chirurgicale este reducerea sindromului algic postoperator, rezultatele cosmetice satisfăcătoare reducerea duratei de tratament în staționar. În prezent se cunosc două metode de tratament a chirurgiei miniinvasive în formațiunile tiroidiene: tiroidectomie miniinvasivă cu abord anterior deschis (TIM) și tiroidectomie miniinvasivă videoasistată (TIMVA). Acești termeni sunt relativi, deoarece aceste metode sunt folosite nu numai în efectuarea tiroidectomiei dar și în operațiile organomenajante hemitiroidectomie și lobectomie. Aproximativ 5% din nodulii tiroidieni benigni în timpul puncției biopsie aspirative cu ac subțire diagnostizează cancerul glandei tiroide. Indicațiile către chirurgia miniinvasivă tiroidiană este prezența nodulului de nu mai mult de 3,5 cm în diametru. Etapele chirurgicale în tratamentul glandei tiroide este incizia și accesul operator, mobilizarea cu rezecția polului tiroidian, vizualizarea nervului recurrens cu păstrarea integrității lui până la intrare în laringe, păstrarea glandelor paratiroidiene, înlăturarea tumorii în bloc cu lobul afectat și suturarea plăgii.

Cuvinte-cheie: glanda tiroidă, chirurgia miniinvasivă, cancerul tiroidian, noduli tiroidieni

Summary. Miniinvasive surgery in treatment of nodular pathology and incipient thyroid gland cancer.

Minimal invasive surgery of thyroid gland is a new direction of endocrine surgery. It was implemented at the beginning of 90 and applied only in small nodules of thyroid gland. The main objectives of this method are to reduce the pain syndrome, good cosmetic results and to reduce the period in the hospital. At the present there are two methods of treatment of miniinvasive surgery: miniinvasive thyroidectomy with anterior approach, and thyroidectomy with video-assisted. The indications of miniinvasive surgery of thyroid are the presence of nodule less than 3.5cm in diameter. Surgical stages in treatment of thyroid gland is the incision and surgical approach, mobilization with thyroid resection, visualization of recurrens nerve and keeping integrity of it, preservation of parathyroid glands.

Key words: thyroid gland cancer, minimal invasive surgery of thyroid, thyroid nodules

Резюме. Малоинвазивная хирургия в лечении узловых новообразованиях и начального рака щитовидной железы.

Малоинвазивная хирургия щитовидной железы это новое направления эндокринной хирургии, которая появилось в '90 годах, и была предназначено для лечения лишь при малых узлах щитовидной железы. Главное направления этого хирургического метода является, снижения постхирургического болевого синдрома, удовлетворительного косметического результата, снижение койка дней и лечения в стационаре. В данный момент, известны два метода малоинвазивной хирургии узлов щитовидной железы: открытая малоинвазивная тиреоидектомия и малоинвазивная видеоасистированная тиреоидектомия. Показания к малоинвазивной хирургии щитовидной железе является то что размеры узлов не должны превышать 3,5 см в диаметре.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, малоинвазивная хирургия, узлы щитовидной железы

În ultimii ani s-a observat o tendință vădită de creștere a morbidității prin cancer tiroidian, mai ales, la populația feminină, fără modificări serioase ale mortalității astfel, autorii în urma unui studiu au constatat o incidență a cancerului papilar 78%, cancerul folicular 13%, medular 4%, anaplastic 2%. În acest lot de pacienți cel mai frecvent factor etiologic a fost recunoscută iradierea zonei cervicale pentru diferite patologii. Examenul citologic în cancerul folicular, conform concluziei acestui grup de autori, nu este informativ. De asemenea a fost făcută concluzia că un

factor de pronostic important este vârsta pacienților.

Este unanim atestată sporirea marcată în ultimii ani a incidenței prin cancer tiroidian în genere pe glob și în Republica Moldova în particular (cca 210 de noi cazuri anual).

Cercetătorul S. Mulku și coautorii (1977) de la Institutul de Endocrinologie din București prezintă o morbiditate prin cancer tiroidian în 75% de aproape tiroidiene. Taneri F. și col. (2005) au analizat unele date privind 518 tiroidectomii și au constatat prevalența între pacienți a femeilor (80,8%), prezența

carcinoamelor în 18% cazuri de gușă uninodulară și în 14,6% cazuri de gușă multinodulară, sensivitatea investigațiilor citologice fiind de 83,3%. Rate mai mari a cancerului pe fond de gușă în zonele endemice au prezentat savanții din Turcia, rata complicațiilor postoperatorii (hipoparatiroidism, lezarea nervului laringian recurent etc.) fiind de 5,2%.

În ultimul timp se observă o tendință de creștere a morbidității prin patologii nodulare și cancer al gl. 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 toată lumea.

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 indicii constituie 18,2‰ la femei și 6,3‰ la bărbați.

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; 2,5:1 în SUA; 3:1 în Marea Britanie; în Italia 8:1.

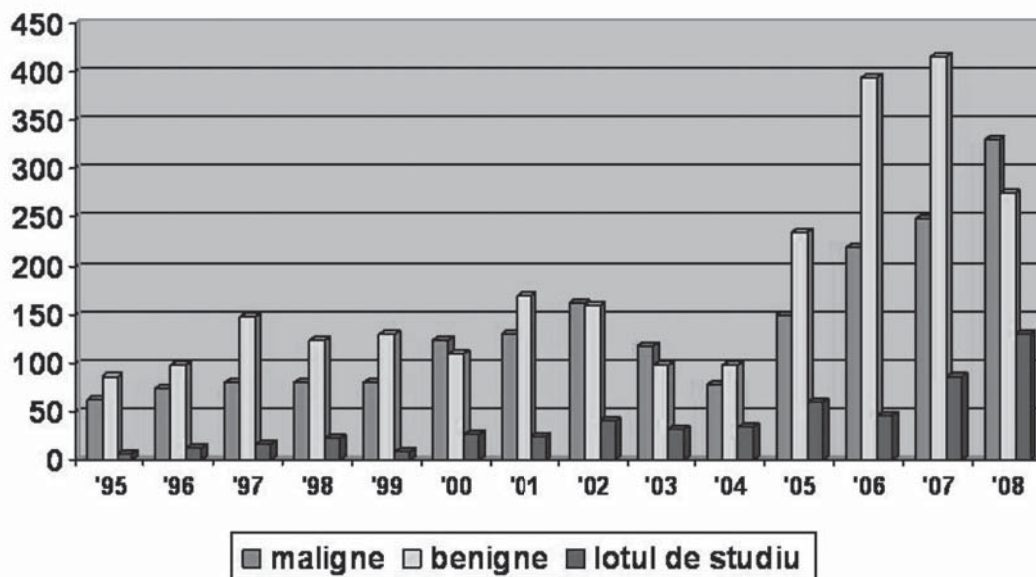
În Republica Moldova, în 1985, anul precedent accidentului din Cernobil, raportul „bărbați/femei” vizând cancerul tiroidian a constituit 3:1, deci, s-a deosebit mult de actualul raport 8:1.

Termenul de chirurgie miniinvasivă *endoscopică, non endoscopică* deschisă, este descrisă ca o incizie mică a pielii având ca scop de a minimaliza sindromul dolo postoperator, îmbunătățirea rezultatelor cosmetice chirurgicale, și prevenirea aparițiilor cicatricilor cheloidale cutanate.

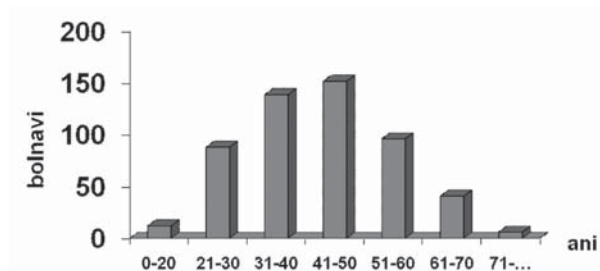
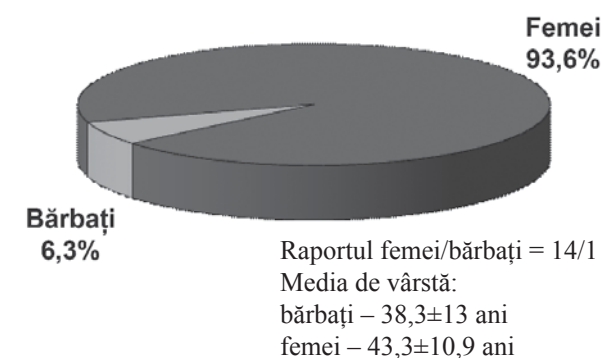
În baza laboratorului științific “Tumori cap și gât și microchirurgie” al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1995-2008 în Cancer Registru Național au fost luați la evidență 2411 pacienți primari cu diagnosticul morfologic verificat de cancer al glandei tiroide. Paralel au fost cercetați 2543 de pacienți cu neoformațiuni benigne ale glandei tiroide.

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.

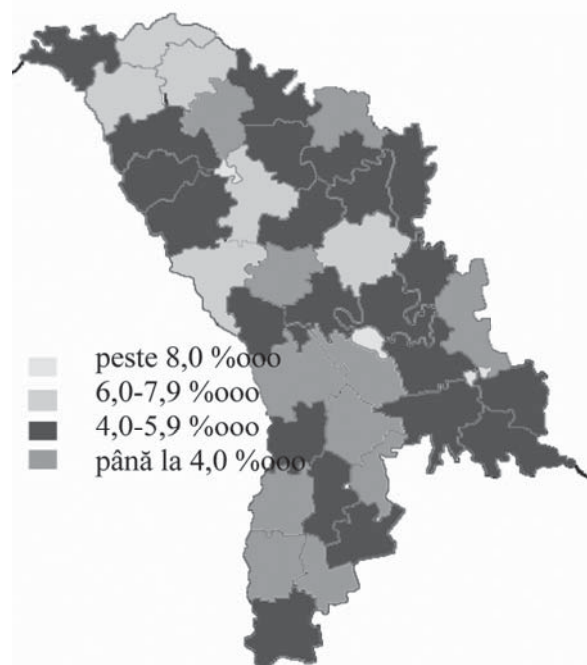
Se observă existența unei corelații între cancerul tiroidian și gușă nodulară endemică. Astfel, în Kaza-



Incidența prin adenom al glandei tiroide și cancerul tiroidian



hsthan s-a constatat o morbiditate prin cancer tiroidian de 10-15 ori mai mare în ariile endemice, în România au fost înregistrate cancere tiroidiene în 75% de adenoame tiroidiene. Alți autori 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.



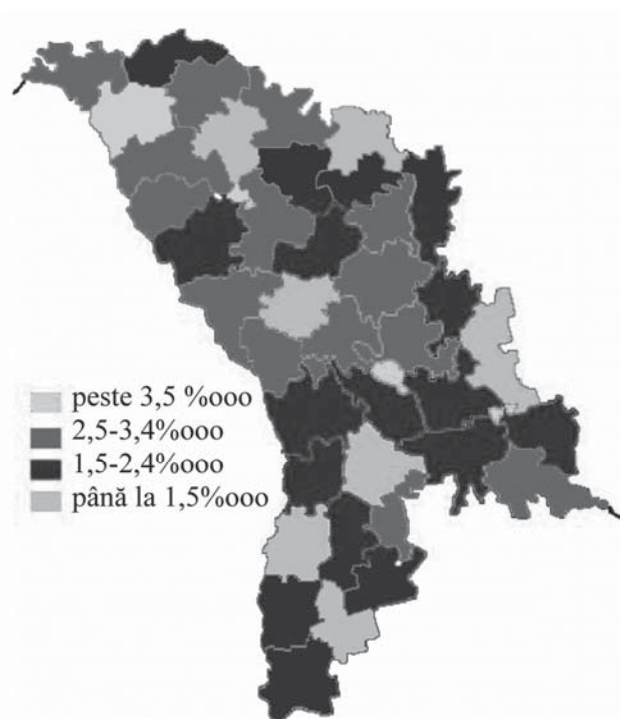
Localitatea	Cazuri înregistrate
mun. Chișinău	788
or. Bălți	128
or. Tiraspol	151
or. Tighina	115
raionul Briceni	44

raionul Ocnița	37
raionul Edineț	63
raionul Dondușeni	31
raionul Rîșcani	31
raionul Drochia	31
raionul Soroca	49
raionul Glodeni	34
raionul Florești	36
raionul Camenca	10
raionul Fălești	46
raionul Sângerei	54
raionul Râbnici	32
raionul Ungheni	71
raionul Telenești	36
raionul Rezina	22
raionul Călărași	24
raionul Orhei	75
raionul Dubăsari	41
raionul Nisporeni	31
raionul Strășeni	48
raionul Criuleni	35
raionul Grigoriopol	10
raionul Hâncești	40
raionul Ialoveni	33
raionul Anenii Noi	32
raionul Leova	23
raionul Cimișlia	20
raionul Căușeni	40
raionul Slobozia	38
raionul Ștefan Vodă	32
raionul Basarabeasca	10
raionul Comrat	35
raionul Cantemir	18
raionul Ciadîr-Lunga	28
raionul Taraclia	8
raionul Cahul	42
raionul Vulcănești	9

A fost efectuată o analiză retrospectivă a incidenței prin cancer tiroidian, adenom tiroidian și tiroidită autoimună, conform datelor Cancer Regstru al Institutului Oncologic pe parcursul perioade de 11 ani (1995-2005). În total au fost examinate 2505 de cazuri clinice de patologie chirurgicală nodulară a glandei tiroide înregistrate în intervalul menționat de timp, din care: 1135 de bolnavi cu cancer tiroidian, 1078 cu adenom tiroidian și 292 cu tiroidită autoimună. Ana-

lizând aceste date s-a constatat că cel mai mare număr de îmbolnăviri prin carcinom tiroidian pe întreg teritoriul Republicii Moldova a fost înregistrat în 2002 cu 168 de cazuri.

Din numărul total de bolnavi, bărbații au constituit 11% (264 cazuri), iar femeile – 89 % (2241 cazuri). Vârsta a fost cuprinsă între 11 ani și 79 de ani. Vârsta medie fiind de 41,7 ani, respectiv, pentru bărbați de 42,4 ani, iar pentru femei de 41,5 ani. În funcție de diagnosticul morfologic – vârsta medie a bolnavilor de cancer tiroidian a fost de 43,6 ani (pentru femei de 43,1 ani, iar pentru bărbați de 41,4 ani).



Repartiția teritorială a bolnavilor cu carcinom tiroidian pe localitățile Republicii Moldova

Localitatea	Cazuri înregistrate
mun. Chișinău	346
mun. Bălți	50
or. Tiraspol	68
or. Tighina	51
raionul Briceni	24
raionul Ocnîța	11
raionul Edineț	29
raionul Dondușeni	12
raionul Rîșcani	19
raionul Drochia	13
raionul Soroca	28
raionul Glodeni	16
raionul Florești	19

raionul Camenca	5
raionul Fălești	19
raionul Sângerei	22
raionul Râbnița	14
raionul Ungheni	31
raionul Telenești	16
raionul Rezina	13
raionul Călărași	10
raionul Orhei	36
raionul Dubăsari	18
raionul Nisporeni	17
raionul Strășeni	25
raionul Criuleni	19
raionul Grigoriopol	5
raionul Hâncești	18
raionul Ialoveni	17
raionul Anenii Noi	19
raionul Leova	8
raionul Cimișlia	9
raionul Căușeni	19
raionul Slobozia	17
raionul Ștefan Vodă	19
raionul Basarabeasca	9
raionul Comrat	19
raionul Cantemir	9
raionul Ciadîr-Lunga	16
raionul Taraclia	3
raionul Cahul	24
raionul Vulcănești	2

Ca obiectiv abordul chirurgical minim-invaziv fiind o metodă relativ nouă are ca scop micșorarea sindromului algic postoperator, îmbunătățirea rezultatelor operațiilor cosmetice, micșorarea termenului de staționare a pacientului în timpul tratamentului.

Sarcinile:

✓ Evitarea complicațiilor postoperatorii (lezarea nervului recurent, hipoparatiroidismul, supurarea plăgii).

✓ De a reduce timpul de spitalizare.

✓ Micșorarea termenului de tratament postoperator inclusiv și cel analgezic.

✓ Toate acestea duc la un beneficiu în cost al tratamentului tiroidian.

Variantele anatomice vasculare și nervoase devin extrem de importante în condițiile practicării tehnicilor minim-invazive atât în tiroidectomie, cât și în hemitiroidectomie, și în rezecția unui singur lob.

Clasificarea tiroidectomiei minim-invazive:**Incizie cervicală**

1. *Tiroidectomie endoscopică cu insuflare de CO₂:*

- a. abord anterior;
- b. abord lateral.

2. *Tiroidectomie video-asistată fără insuflare de CO₂:*

- a. anterior;
- b. lateral.

3. *Tiroidectomie minim invazivă non-endoscopică:*

- a. abord anterior;
- b. abord lateral.

Incizie de abord în afara gâtului

1. *Tiroidectomie endoscopică cu insuflare de CO₂:*

- a. abord axilar;
- b. abord anterior;
- c. abord mamar;
- d. abord bilateral axilo-mamar;
- e. abord bilateral transaxilar;
- f. abord bilateral axilo-mamar asistat robotic.

2. *Tiroidectomie video-asistată fără insuflare de CO₂:*

- a. abord axilar endoscopic;
- b. abord axilar asistat robotic;
- c. abord bilateral transaxilar asistat robotic;
- d. abord anterior.

3. *Aborduri experimentale:*

- a. abord transoral robotic-asistat;
- b. abord dorsal.

Avantajele certe ale chirurgiei miniinvazive:

1. siguranță intraoperatorie;
2. vizualizarea directă și control al glandelor paratiroidiene superioare și inferioare;
3. vizualizarea intrării nervului laringeu recurent în laringe;
4. costuri scăzute (nu sunt necesare instrumente de unică folosință și tehnologie endoscopică);
5. rata leziunilor recurențiale este sub 1%;
6. se reduce timpul de spitalizare în mediu 3-6 zile;
7. descrește tratamentul postoperator și analgezic;
8. minimalizarea complicațiilor postoperatorie.

În rezultatul specializării de chirurgie miniinvazivă noi am însușit operația miniinvazivă non-endoscopică cu abord anterior la 32 de pacienți cu diagnosticul de adenom al glandei tiroide 24 de pacienți și cancer al glandei tiroide 8 pacienți.

1. Afectarea unui singur lob sau cu trecere în istm.
2. Nodul nu trebuie să depășească 2,0 – 2,5 cm în diametru.

3. Lipsa metastazelor ganglionare cervicale.
4. Lipsa invaziei capsulei tiroidiene de către tumoră.

Tipul intervenției chirurgicale miniinvazive preferate în tratamentul cancerului tiroidian incipient

Rezecția glandei tiroide (cu sau fără înlăturarea istmului)

Operația se efectuează sub anestezie generală în poziția bolnavului sub omoplați. Incizia cutanată se efectuează în regiunea cervicală anterioară la nivelul cartilajului cricotiroidian. Lungimea inciziei în mediu variază de la 2,5 la 4,5 cm. Lamboul superior se mobilizează până la marginea superioară a cartilajului tiroidian, iar lamboul inferior – până la manubriul sternal și marginea superioară a claviculei. După aceasta se secționează fascia cervicală superficială până la linia albă, ulterior pe linia albă se vizualizează suprafața anterioară a istmului tiroidian. Se schimbă poziția capului pacientului spre partea opusă a lobului afectat. Instrumental se îndepărtează mușchii sternohioidian și sternotiroidian, astfel vizualizându-se polul superior al lobului afectat. Lobul afectat se mobilizează medial pentru vizualizarea și monitorizarea nervului recurent pe tot parcursul lui. După aceasta se mobilizează polul inferior al lobului tiroidian afectat și se rezectează acest lob. Plaga se suturează ermetic în straturi și se drenează cu dren pasiv.

Etapele intervenției chirurgicale miniinvasive



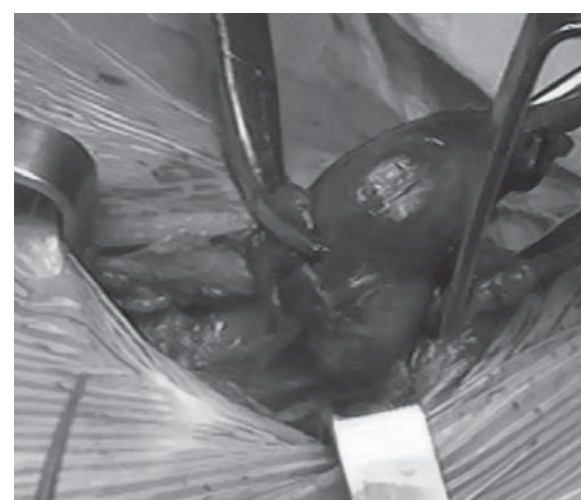
Marcarea liniei inciziei



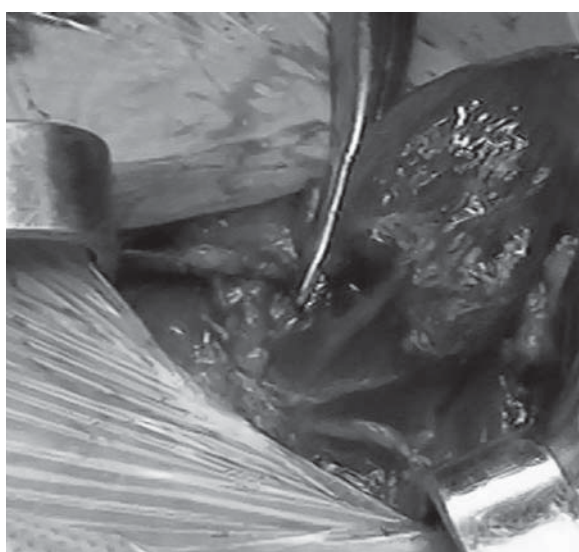
Incizia pielii regiunii cricotiroidiene



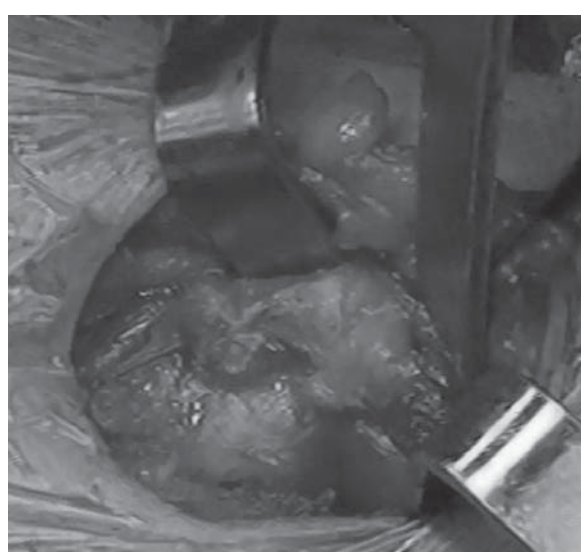
Mobilizarea lambourilor cutanate



Vizualizarea nervului recurens



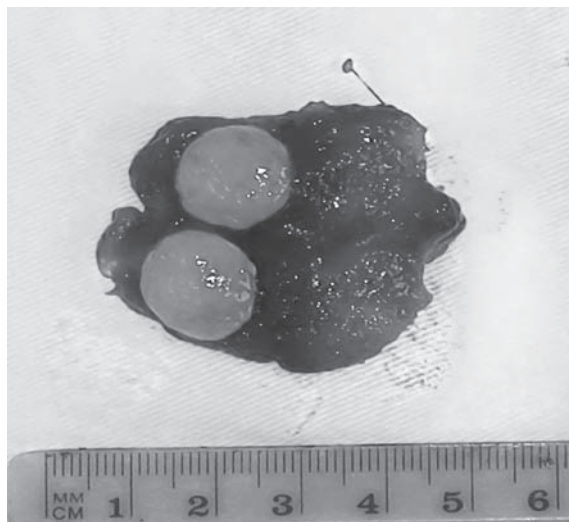
Mobilizarea polului inferior și păstrarea integrității nervului recurent până la intrarea în laringe



Înlăturarea lobului și istmului în bloc cu tumoare



Suturarea plăgii. Drenaj pasiv



Piesa morfologică înlăturată

Concluzii:

Rezecția glandei tiroide prin metoda minim invazivă începe să câștige teren în fața chirurgiei clasice.

1. Descoperirea nervului laringeu inferior în cursul rezecției tiroidiene este recomandată pentru reducerea frecvenței leziunilor acestui nerv.

2. Morbiditatea cicatricilor postchirurgicale în chirurgia minim invazivă se reduce sub 1%.

3. Complicațiile cum ar fi infectarea plăgii postoperatorie și lezarea nervului recurent se micșorează la 1%.

4. Avantajul cosmetic al inciziei mici folosind tehnica minim invazivă este evidentă.

Bibliografie

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., Mencii 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”. Autoreferat disertație 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, Cancerlele tiroidiene, p.140-243.

13. Shaha Ashok R., Ferlito Alfio, Rivaldo Alessandro, „Thyroid cancer. A unique human neoplasm. Acta otolaryngol”, 2002-122, Nr3, p. 343-347.

14. Țibîrnă Gh., „Ghid clinic de oncologie”, Editura „Universul”, Chișinău, 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.

OPERAȚII ECONOMICE MINIINVAZIVE ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI LARINGIAN

Alexandru Postolache¹ – medic ordinator,
Valentina Darii² – dr. în med., colaborator coordonator,
Andrei Țibîrnă – dr. în med., asistent Catedra de Oncologie și Hematologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”,

¹Laboratorul științific tumorile capului, gâtului și microchirurgie IMSP Institutul Oncologic
tel. 022 852 624

Rezumat

Problema diagnosticului și tratamentului cancerului laringian rămâne extrem de actuală în oncologie. Aprecierea tacticii de tratament se bazează pe răspândirea procesului primar, prezența metastazelor regionale, vârsta bolnavului. Planificarea schemei curative se efectuează prin îmbinarea succesivă a principalelor trei metode de tratament (chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic). În cancerul laringian st. I – st. II s-au efectuat operații de rezecții de laringe: verticală, laterală, lateroanterioară. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodistrucția lojei tumorale, lazerodistrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86–95%.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, operații economice

Summary. Minimally invasive operations in laryngeal cancer treatment.

The problem of diagnosis and treatment of laryngeal cancer actually remains highly topical in oncology. Determination of treatment strategy is based on the primary process spread, the presence of regional metastasis and patient age. The planning of curative scheme is performed by successive combination the three main treatment methods (surgery, radiation therapy, chemotherapy). In stage I and II of laryngeal cancer were performed operations of the larynx resection on the following sides: vertical, lateral and prior lateral. In the superficial tumor lesions and limited in stages I and II were performed: radiotherapeutic treatment, surgery, surgical + criodestruction of the tumor, laser destruction of the tumor. The chances of cure using these methods are almost identical, life being 5 years in 86–95% cases.

Key words: laryngeal cancer, minimally invasive operations

Резюме. Экономные органосохраняющие операции при лечении рака гортани.

Проблема диагностики и лечения рака гортани остается актуальной в современной онкологии. Определение тактики лечения основывается на распространенности первичного очага, наличии региональных метастазов и возрасте больного. При раке гортани I – II стадии производились операции: вертикальная, горизонтальная и боковая резекции гортани, криодиструкция и лазеродиструкция опухоли с последующей лучевой терапией. Продолжительность жизни до 5 лет составляет от 86 – 95%.

Ключевые слова: рак гортани, органосохраняющие операции

Introducere. Oncologia clinică modernă tinde spre diagnosticul precoce al cancerului – unica cale sigură și eficientă în lupta împotriva acestei maladii. O condiție absolută a unei vindecări de cancer este un diagnostic precoce și complet. Orice târăgănare a diagnosticului scade șansele de vindecare.

Problema diagnosticului și tratamentului cancerului laringian rămâne extrem de actuală în oncologie. 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 2012 – 3,1 cazuri la 100 000 populație.

Material și metode. În perioada anilor 1986–

2012 în Departamentul Tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat 1496 de bolnavi cu cancer laringian, care se întâlnește predominant la sexul masculin, constituind 98% și numai 2% la cel feminin. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%).

Tehnologii noi în diagnosticul cancerului ORL. Morfologia tumorilor maligne:

1. Biopsia. Una din cele mai valoroase metode diagnostice în oncologie este biopsia. Semnul morfologic de bază al unei tumori este atipismul celular.

2. Metodele endoscopice de diagnostic în ORL. Endoscopia prin orificiile naturale (rino-, laringoscopia), atât cu scop diagnostic, cât și de efectuare a intervențiilor miniinvasive.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	Regiunea supraglotică	Regiunea glotică	Regiunea subglotică	%
St. I	12	41	8	3,8
St. IIa	79	144	22	16,1
St. IIb	54	16	3	4,3
St. IIIa	635	51	13	47,2
St. IIIb	262	17	14	19,4
St. IV	125	-	-	9,2
În total	1167 (78%)	269 (18%)	60 (4%)	100

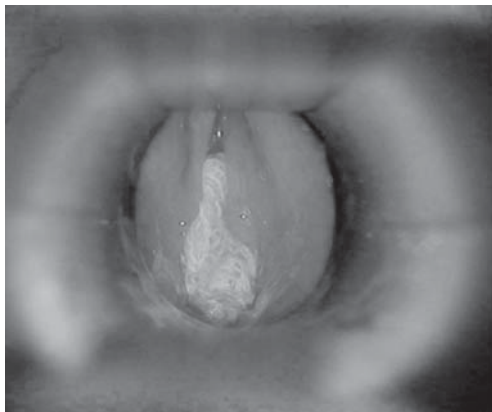


Figura 1. *Tratament chirurgical miniinvasiv a proceselor pretumorale a laringelui cu utilizarea tehnicii endoscopice de performanță Karl Storz (Pacientul G. 45 ani. Fibrom al corzii vocale pe dreapta)*

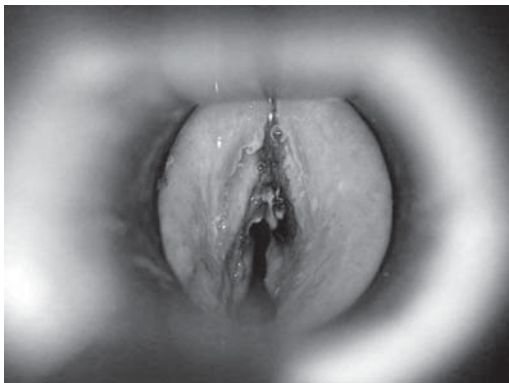


Figura 2. *Tratament chirurgical miniinvasiv a proceselor pretumorale a laringelui cu utilizarea tehnicii endoscopice de performanță Karl Storz (Pacientul G. 45 ani. Fibrom al corzii vocale pe dreapta, pe parcursul laserodistrucției și după tratament)*

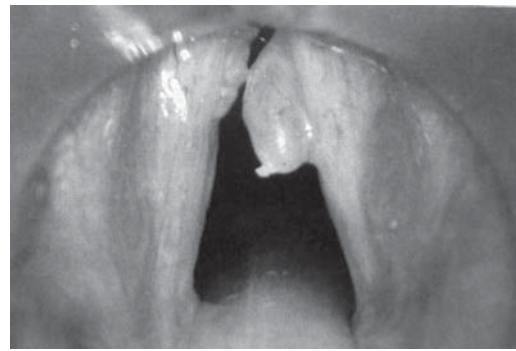
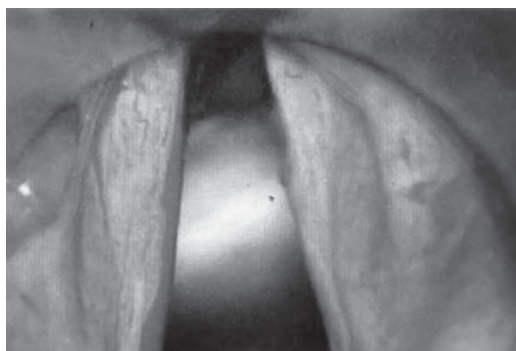


Figura 3. *Tratament chirurgical miniinvasiv a proceselor pretumorale a laringelui cu utilizarea tehnicii endoscopice de performanță Karl Storz (Pacientul D. 55 de ani. Polipi bilaterali ai coardelor vocale în treimea anterioară, până la tratament și după laserodistrucție)*

Tehnologii noi în diagnosticul cancerului ORL

1. Metodele rentghenologice de diagnostic în tumorile ORL. Rentghenoscopia, rentghenografia, tomografia, RMN cu modelare 3D.

2. Imunodiagnosticul tumorilor maligne. Metoda imunologică în oncologie se bazează pe diferența din-

tre antigenii tumorali și cei ai țesuturilor sănătoase. Imunodiagnosticul tumorilor se bazează pe depistarea modificărilor nespecifice ale sistemului imun ca predecesoare a procesului tumoral. În cancerul ORL aceste metode de investigație sunt în stadiu de elaborare.



Figura 4. Tumor al laringelui pe stânga cu afectarea regiunii vestibulare și glotice

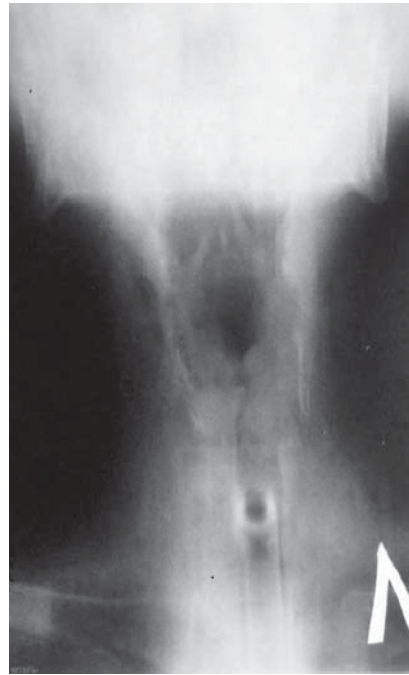


Figura 5. Tumor local-avansat al laringelui cu afectarea totală a regiunii subcordale. Se vizualizează orificiul traheostomic aplicat în condiții de urgență



Figura 6. Tumoare malignă a laringelui pe dreapta care invadează regiunile vestibulară, glotică și subcordală



Figura 7. Tumor al laringelui în regiunea vestibulară și glotică cu stenoză totală a lumenului, aplicată traheotomă de necesitate

Direcția principală de profilaxie secundară a cancerului sferei ORL este depistarea și tratamentul activ al proceselor pretumorale.

Cancerul laringian

Precancere absolute – papilom, papilomatoză, pahidermie, diskeratoză (leucoplazie, leucokeratoză).

Precancere facultative – fibrom, chisturi, granulom de intubație sau ulcer “de contact”, polipi ai coardelor vocale.

Aprecierea corectă a gradului de răspândire a procesului tumoral al cancerului laringian (stadializarea conform criteriilor TNM)

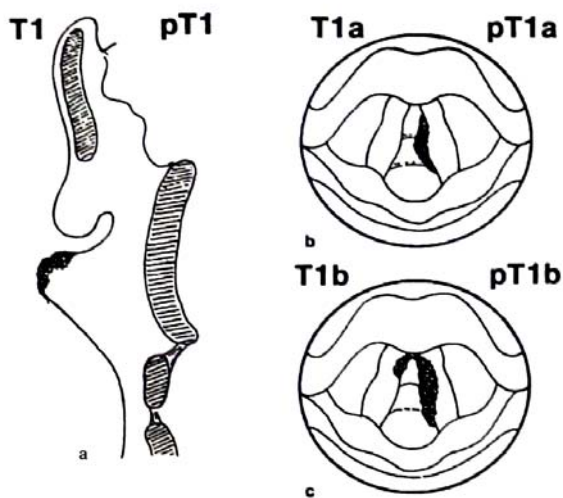


Figura 8. Regiunea glotică (corzile vocale)

T1 – tumora limitată cu una sau ambele coarde vocale (având posibilitate de a invada comisura anterioară sau posterioară) cu mobilitate normală.

T1a – tumora limitată cu o singură coardă vocală.

T1b – tumora invadând ambele coarde vocale.

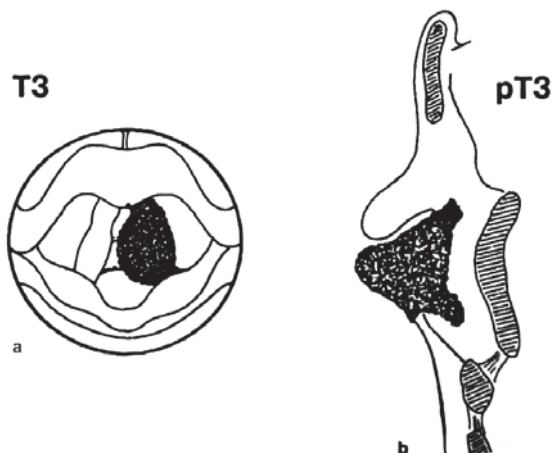


Figura 10. Clasificarea cancerului laringelui (TNM). Regiunea glotică (corzile vocale)

T3 – tumora în limitele laringelui cu fixarea coardelor vocale.

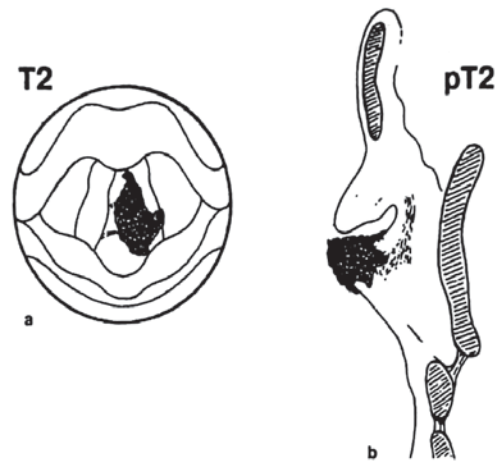


Figura 9. Clasificarea cancerului laringelui (TNM). Regiunea glotică (corzile vocale)

T2 – tumora extinsă la cavitatea supraglotică, sau infraglotică cu diminuarea mobilității coardei vocale.

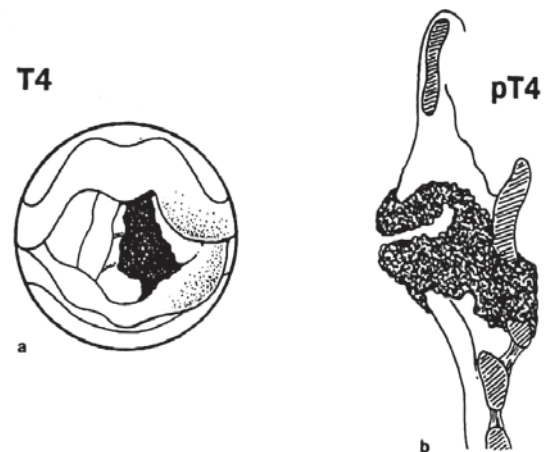


Figura 11. Clasificarea cancerului laringelui (TNM). Regiunea glotică (corzile vocale)

T4 – tumora extinsă, traversând cartilajul tiroid și invadând alte structuri extralaringiene (traheea, țesuturile moi cervicale, tiroida, faringele).

Tehnologii noi în tratamentul cancerului ORL

Aprecierea tacticii de tratament se bazează pe răspândirea procesului primar, prezența metastazelor regionale, vârsta bolnavului. Planificarea schemei curative se efectuează prin îmbinarea succesivă a principalelor trei metode de tratament (chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic)

Pe parcursul a mai mult de 30 de ani de activitate, în clinica “Tumori cap și gât” s-au elaborat diverse tehnici noi de tratament chirurgical al cancerului ORL.

Tabelul 2

Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate

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

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

- *Hordectomia* – variantă a rezecției laterale, indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale, cu păstrarea mobilității coardei.
- *Rezecția laterală a laringelui* – este indicată în cancerul st. I-II localizat în porțiunea medie a coardei vocale sau a vestibulului laringian.
- *Rezecția antero-laterală* – este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare. Mobilitatea laringelui nu trebuie să fie afectată.

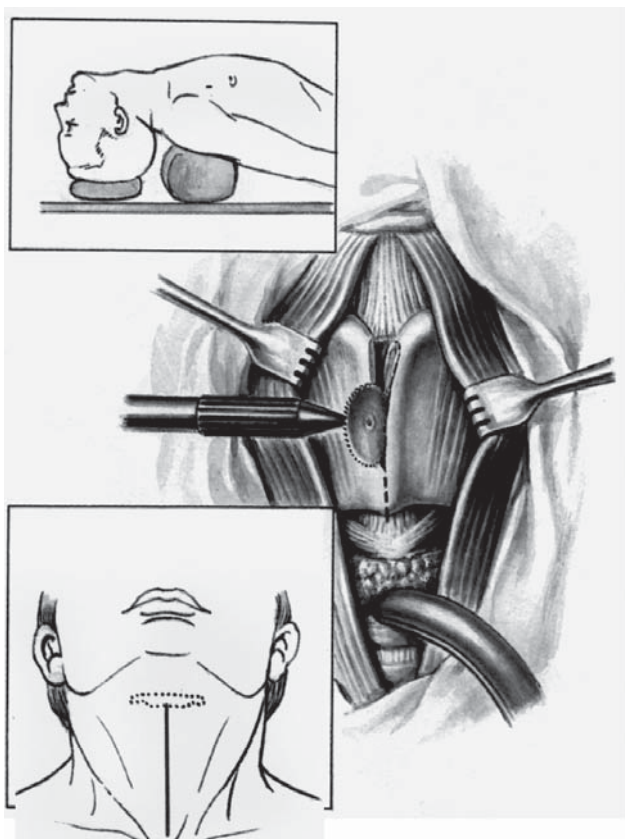


Figura 12. Operații în cancer de laringe.
Hordectomia

Hordectomia. Poziția bolnavului pe masa de operație (în cadrul de sus). Incizia cutanată se face pe linia mediană a suprafeței anterioare a gâtului (în cadrul de jos).

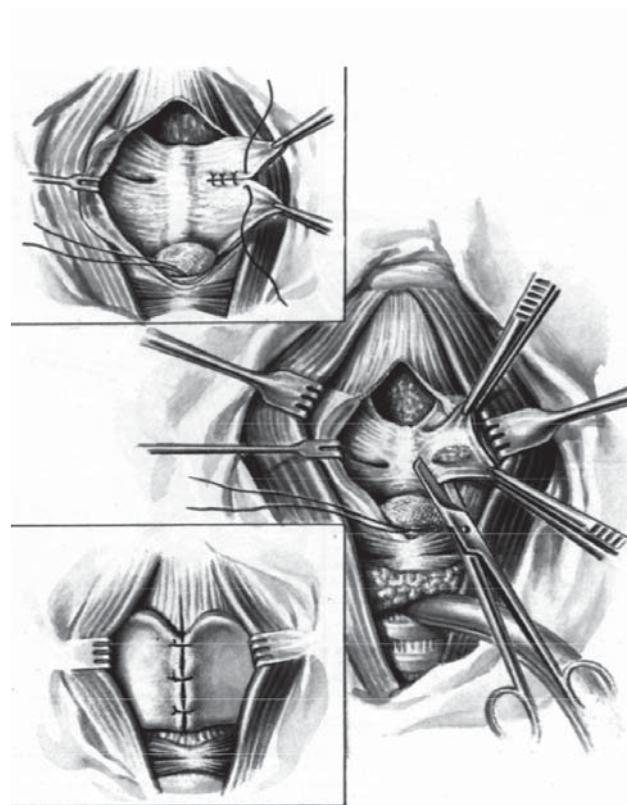


Figura 13. Operații în cancer de laringe.
Hordectomia

Se depărtează jumățile cartilajului tiroidian pentru a obține acces la laringe, după care se penetrează laringele și se extirpează coarda vocală. Pe defectul mucoasei laringelui se aplică suturi nodulare (cadrul de sus). Se suturează cartilajul tiroidian (cadrul de jos).

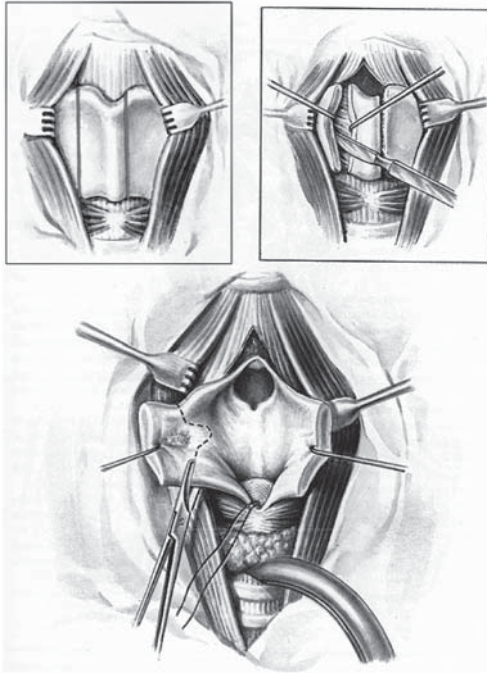


Figura 14. Operații în cancer de laringe.
Rezecția antero-laterală

Rezecția antero-laterală a laringelui. Se secționează cartilajul tiroidian (în cadrul pe stânga este arătat volumul țesuturilor rezectate). Pe partea neafectată se penetrează laringele (vezi cadrul pe dreapta). Se extirpează într-un bloc coarda vocală afectată și comisura inclusiv și o porțiune mică a coardei vocale opuse.

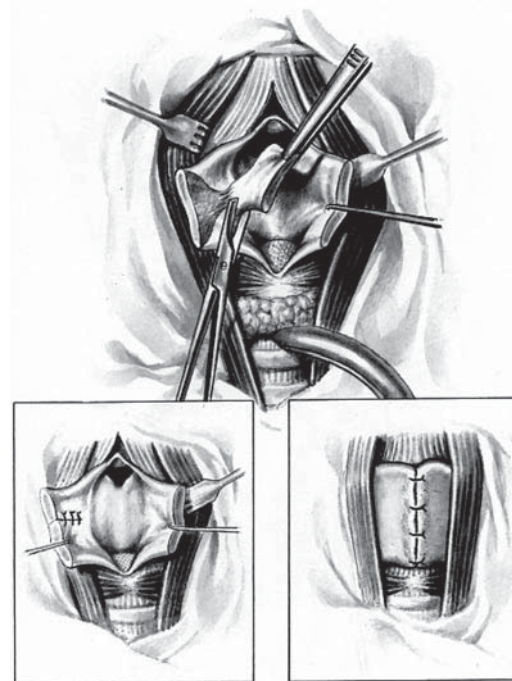


Figura 15. Operații în cancer de laringe.
Rezecția antero-laterală

În bloc cu tumoarea se extirpează și sectorul adiacent al cartilajului tiroidian. După extirpare se suturează mucoasa laringelui (cadrul din stânga) și cartilajul tiroidian (cadrul din dreapta).

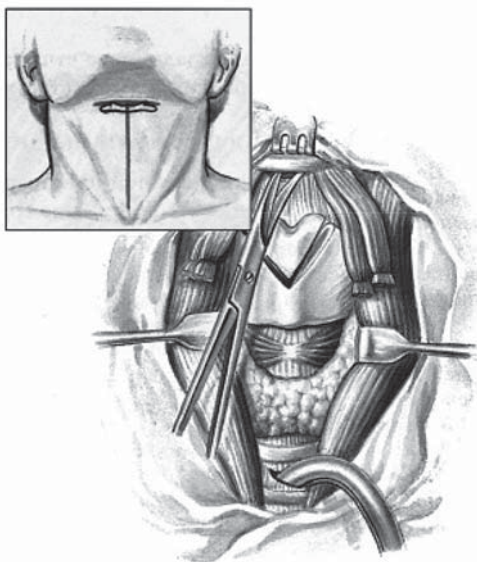


Figura 16. Operații în cancer de laringe.
Rezecția orizontală supraglotică

Rezecția orizontală supraglotică a laringelui la nivelul marginii inferioare a cartilajului tiroidian se secționează mușchii sterno-hioidian și sterno-tiroidian și se separă până la osul hioidian. Cartilajul tiroidian se taie sub formă de triunghi. Se efectuează faringotomia subhioidiană pe partea neafectată și se prelungește incizia pe marginea inferioară a osului hioidian (în cadru: incizia cutanată).

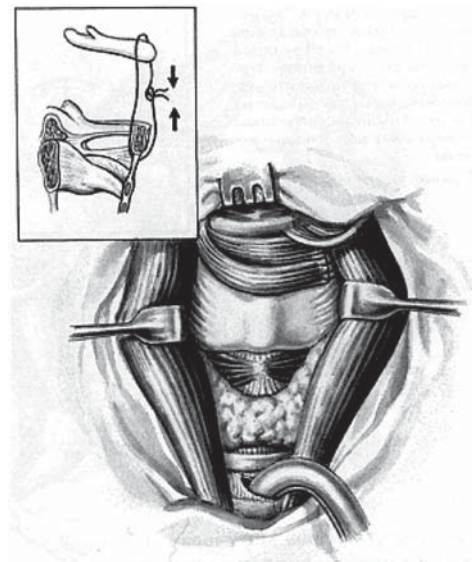


Figura 17. Operații în cancer de laringe.
Rezecția orizontală supraglotică

Epiglottul este tras în afară și extirpat într-un bloc unic cu ambele pliuri vestibulare cu țesutul celular preepiglotic și cu fragmentul cartilajului tiroidian rezectat (în cadru: volumul țesuturilor extirpate).

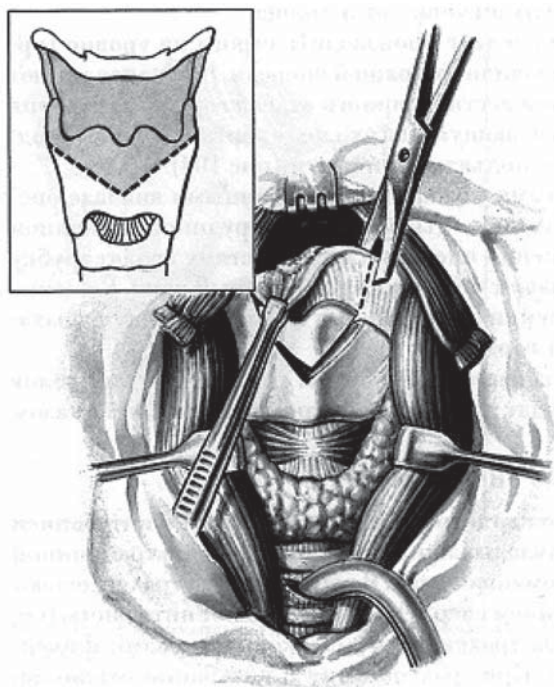


Figura 18. Operații în cancer de laringe.
Rezecția orizontală supraglotică

Laringele este prins de osul hioid prin suturi din catgut hromate (în cadru). Plaga se acoperă cu lambouri musculare, pregătite înainte de operație.

Concluzie. Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au

efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodistrucția lojei tumorale, lazerodistrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86- 95 %.

Bibliografie

1. Алферов В.С. *Органосохраняющие методы лечения рака гортани*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 40 с.
2. Иванов С.В. *Реабилитация голосовой функции у больных, перенесших органосохраняющие операции по поводу злокачественных опухолей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 18 с.
3. Огольцова Е.С., Маяткин Е.Г. *Тактические ошибки при определении показаний к лечению больных раком гортани // Диагностические и тактические ошибки при раке гортани*. – М.: Медицина, 1989. – С. 100–130.
4. Ольшанский В.О. *Функционально-щадящие операции при раке гортани // Опухоли головы и шеи*. – М., 1987. – Вып. 8. – С. 43–48.
5. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи*. – М., 1997 – 467 с.
6. Delsupehe K.G., Zink I., Lejaegere M. et al. *Voice quality after narrow margin laser cordectomy compared with laryngeal irradiation // Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1999. – Vol. 121, N5. – P. 528–533.
7. Eckel H.E., Schneider C., Jungehulsing M. et al. *Potential role of transoral laser surgery for larynx carcinoma // Laser Surg. Med.* – 1998. – Vol. 23, N2. – P.79–86.
8. Shaw H.J. *Role of partial laryngectomy after irradiation in the treatment of laryngeal cancer: a view from United Kingdom // Ann.Otolaryngol. (St.Louis)*. – 1991. – Vol. 100, N4, pt.1. – P. 268–273.

TEHNOLOGII CHIRURGICALE MINIINVAZIVE ÎN TRATAMENTUL TUMORILOR FEMURULUI

Ion Dăscăliuc – dr. în med.,

Ion Mereuță – dr. hab., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”,

Valentin Capitan – dr. în med., conf. cerc., IMSP Institutul Oncologic,

Sergiu Mura – dr. în med., conf. cerc.,

Dumitru Butucel – cerc. șt., IMSP Institutul Oncologic,

Anatol Popovici – medic anesteziolog, IMSP Institutul Oncologic,

Richarda Romanenco – studentă USMF „Nicolae Testemițanu”

drdascaliuc@mail.ru; aeon.rr@gmail.com, 069290010

Rezumat

Alegerea metodei de tratament și a volumului intervenției chirurgicale în cazul tumorilor și afecțiunilor tumoriforme ale femurului depinde de structura morfologică a tumorii, de dimensiunile ei, localizare, de implicarea în proces a fascicolului vasculo-nervos, de vârsta bolnavului și patologia concomitentă. Material pentru examenul histologic și citologic se colectează cu ajutorul trepanului. Imobilizarea îndelungată a extremității operate, rezultatele funcționale nesatisfăcătoare, procesele neregulate de resorbție și reparație, incompatibilitatea tisulară, care duc la diverse artroze

deformante, fragmentații și, în sfârșit, la destrucția alotransplanturilor, ne-a impus să fim mai rezervați în privința determinării indicațiilor pentru transplantarea alosemiarticulațiilor și să sporim indicațiile în favoarea endoprotezării, mai ales, la bolnavii cu osteoclastom benign, hemangiom de dimensiuni mari, care a distrus capătul articular în întregime, implicând în proces țesuturile moi adiacente, cărora în ceea ce privește profilaxia recidivelor le este indicată terapia radiantă pre- și postoperatorie. În cazul tumorilor maligne operațiile economice sunt indicate bolnavilor cu sarcom osteogenic, condrosarcom de un grad înalt și mediu de diferențiere, fibrosarcom, osteoclastom malign, liposarcom la care procesul nu a ieșit din limitele osului sau există un component neînsemnat de țesut moale fără implicarea fasciolelor vasculo-nervoase, care permit în timpul operațiilor să ne îndepărtăm suficient de tumoare în limitele țesuturilor sănătoase. În cazul tumorilor maligne ale porțiunii distale a osului cu metastaze în segmentul proximal este necesar de a înlătura total osul substituindu-l cu o endoproteză metalică pentru întregul os și ambele articulații.

Cuvinte-cheie: tumora osului femural – metode de tratament

Summary. Miniinvasive surgical technologies in the treatment of femoral tumors.

The choice of method of treatment and the volume of surgery in case of tumors of femoral bone depends on the morphological structure of tumor, dimensions, position, involvement of the neuro-vascular beam, age, other pathologies of the patient. The material for histological and cytological exam is received via trepanation. The immobilization for a long period of time of the treated limb, unsatisfactory functional results, irregular process of resorption and repair, tissue incompatibility that result in different deforming arthrosis, fragmentation and in the end in destruction of allotransplants. This made us reserved in the use of alosemiarticulation transplants, that's why we increased the use of endoprosthesis especially in patients with benign osteoclastom, big hemangiomas that destroyed completely the head of joint. They also require before and after surgical treatment radiation therapy. The economical surgeries are used in patients with osteogenic sarcoma, condrosarcoma with a high or medium degree of proliferation, malign osteoclastoma, liposarcoma where the process is found in the limits of the bone or there is a small amount of soft tissue involved without the neuro-vascular beam. This makes possible for us to step away enough from the tumor in the limits of healthy tissue. In the case of malign tumors of the distal segment of the bone with metastasis in the proximal segment it is necessary to remove the bone completely and to substitute it with a metallic endoprosthesis for the whole bone and both joints.

Key words: femoral tumor-method of treatment

Резюме. Малоинвазивные хирургические технологии в лечении опухолей бедренной кости.

Выбор метода лечения и объем хирургического вмешательства в опухолях бедренной кости зависит от морфологической структуры опухоли, размера, расположение, участие в процессе нервно-сосудистого пучка, возраст и сопутствующие патологии. Материал для гистологического и цитологического анализа получаем при помощи трепанации. Долгое неподвижность оперируемой конечности, неудовлетворительные функциональные результаты, непостоянные процессы резорбции и регенерации, несовместимость тканей которые приводят к деформированным артрозам, фрагментации и в итоге к деструкции аллотрансплантатов, заставляют нас быть более сдержанными в трансплантации алло полусуставов и увеличить эндопротезирование особенно у пациентов с доброкачественной остеокластомой, гемангиома больших размеров которая полностью разрушала головку сустава с участием близлежащими тканями. Им назначена до- и послеоперационная лучевая терапия. Экономные операции назначены больным с остеогенной саркомой, хондросаркомой с высокой или средней дифференциации, фибросаркома, злокачественная остеокластома, липосаркома где процесс еще не вышел за пределы кости или задействовано незначительное количество мягких тканей без нервно-сосудистого пучка. Это позволяет нам во время операций достаточно отделиться от опухоли в границах здоровых тканей. В случае злокачественных опухолей дистальной части кости с метастазами в проксимальной части нужно удалить кость полностью с заменой на металлический эндопротез для всей кости и оба сустава.

Ключевые слова: опухоль бедренной кости, методика лечения

Actualitatea temei. Tratamentul bolnavilor cu tumori și afecțiuni tumoriforme ale 1/3 proximale și medii a osului femural este o problemă complicată și multilaterală. Deși, referitor la această problemă s-a adunat o informație amplă, ea rămâne să atragă atenția cercetătorilor, mai ales, a celor ce studiază oncologia oaselor și chirurgia osteoplastică atât la maturi, cât și la copii. Cu toate succesele obținute în acest domeniu, în chirurgia tumorilor oaselor se întâlnesc

multe greutăți. Încă nu sunt precizate suficient indicațiile către unele operații. Metodele de operație sunt grele, masive și traumatice. În unele cazuri se folosesc metode vechi, care istoric și practic și-au pierdut valoarea din cauza numeroaselor recidive și malignizări ale tumorilor benigne.

Înlăturarea radicală a tumorilor benigne și maligne cauzează neapărat formarea defectelor în țesutul osos. Întrebuințarea autotransplantelor lungeste și

complică operațiile, iar posibilitățile aloplastiei în restituirea defectelor mari și a extremităților articulare se reduc considerabil. Cea mai optimă metodă de restituire a acestor defecte este aloplastia. Însă aplicarea alotransplantelor masive este însoțită de unele dificultăți: reacțiile imunologice de incompatibilitate tisulară încetinesc procesul de consolidare a alotransplantului la osul recipient, provocând fragmentarea și resorbția alotransplantului. Toate acestea măresc durata de imobilizare a extremității operate și perioada de reabilitare.

Elaborarea unor operații de păstrare și reabilitare, perfecționarea metodelor vechi de tratament chirurgical, menite să păstreze extremitățile, să micșoreze invaliditatea bolnavilor și să contribuie la o reabilitare mai rapidă, este una din problemele actuale ale oncologiei. Aceste date mărturisesc despre actualitatea problemei studiate și despre necesitatea elaborării unor variante noi de intervenții chirurgicale sau perfectarea operațiilor existente, îndreptate spre lărgirea indicațiilor către tratamentul chirurgical, îmbunătățirea

rea ablasticii, păstrarea sau restabilirea integrității articulației coxo-femorale și extremității funcționale.

Material și metode

La baza lucrării stau materialele acumulate în cadrul secției „Oncologie Generală și Reabilitare” a IOM. Studiul nostru a inclus 272 de fișe de observație ale pacienților diagnosticați și tratați cu tumori și afecțiuni tumoriforme ale oaselor 1/3 proximale și medii a osului femural. Ei au fost divizați în 2 grupuri: I grup - 141 bolnavi cu afecțiuni benigne și tumoriforme ale acestor regiuni, II grup - 131 bolnavi cu afecțiuni maligne.

În cazul tumorilor benigne femeile au fost afectate în 53,9% cazuri, iar bărbații în 46,1%. Exostoza osteo-cartilaginoasă este nozologia cea mai frecvent întâlnită (32,62%), cu o frecvență mai mare la bărbați (27 cazuri) comparativ cu femeile (19 cazuri), cu predominare în intervalul de vârstă cuprins între 31-40, 51-60 ani. Osteodisplazia fibroasă (17%) se întâlnește cu o frecvență mai mare la femei (14 cazuri) comparativ cu bărbații (10 cazuri).

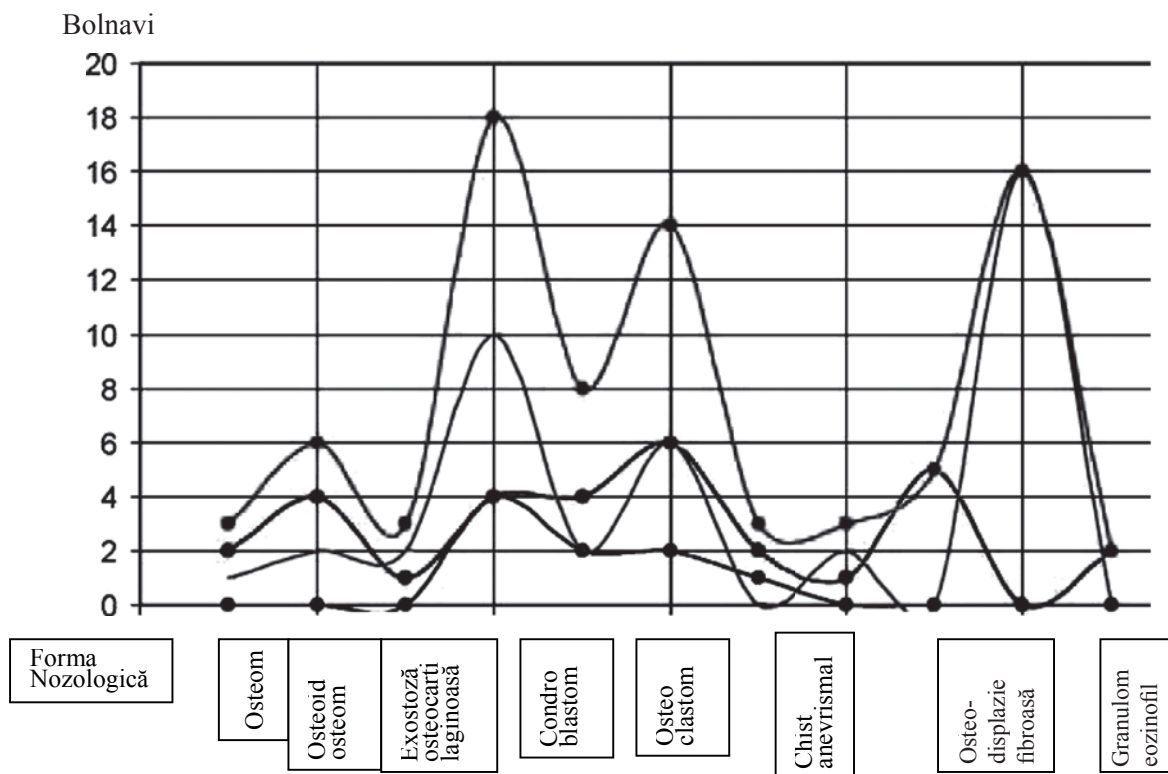


Figura 1. Repartizarea bolnavilor cu tumori benigne și afecțiuni tumoriforme ale 1/3 superioare și medii ale femurului în dependență de localizarea procesului

Patologiile nozologice ce afectează mai mult 1/3 proximală și medială a femurului sunt: exostoza osteo-cartilaginoasă (18 cazuri), osteodisplazia fibroasă (16 cazuri), osteoclastomul (14 cazuri) – în ordine descendentă. Urmate de condrioblastom (8 cazuri), osteoid-osteom (6 cazuri), chist anevrismal (5 cazuri). Restul nozologiilor afectează în egală măsură femurul (oste-

om, condrom, hemangiom, lipom). Osteoid-osteomul se localizează doar în regiunea proximală a femurului.

Din tabelul 1 observăm că cel mai mare număr de nozologii soluționate chirurgical au fost exostoza osteo-cartilaginoasă (35,7%), urmată de osteodisplazia fibroasă (33,33%), apoi chistul osos (8,33%), în egală măsură osteomul și osteoid-osteomul (5,95%).

Tabelul 1

Volumul intervențiilor chirurgicale în tumorile benigne ale oaselor bazinului 1/3 proximale și medii ale femurului în dependență de tipul afecțiunii

<i>Denumirea Operației Forma Nozologică</i>	<i>Osteom</i>	<i>Osteoid Osteom</i>	<i>Osteocondrom</i>	<i>Chist osos</i>	<i>Hemangiom</i>	<i>Chist anevrismal</i>	<i>Displazie fibroasă</i>	<i>Condrom</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
Rezeecție marginală	3	5	26				1		35	41,67
Rezeecție marginală + aloplastie	2			4		2	9		17	20,36
Rezeecție marginală + alo+auto Plastie						2			2	2,38
Rezeecție marginală + biotransplant						2	2		4	4,76
Rezeecție marginală + aloplastie + biotransplant				2					2	2,38
Reendoprotezare			2						2	2,38
Rezeecție segmentară + endoprotezare			2				4	2	8	9,42
Rezeecție segmentară + Aloplastie				1	1		6		8	9,42
Rezeecție marginală + aloplastie + osteosinteză extramedulară cu platină metalică							4		4	4,76
Rezeecție marginală + aloplastie + osteosinteză centromedulară cu tijă metalică							2		2	2,38
Total	5 5,95%	5 5,95%	30 35,71%	7 8,33%	1 1,2%	6 7,14%	28 33,33%	2 2,38%	84 100%	100%

Din tabelul 1 se vede că intervențiile chirurgicale efectuate în cazul localizării procesului patologic în femur au fost: rezeecția marginală (41,67%), rezeecția marginală cu aloplastie (20,36%), rezeecție marginală cu alo-, autoplastie (2,38%), rezeecția segmentară cu aloplastie (9,42%), rezeecția segmentară cu endoproteză (9,42%), rezeecția marginală cu biotransplant (4,76%) și rezeecția marginală cu aloplastie cu osteosinteză extramedulară cu platină metalică (4,76%).

Astfel, totalul intervențiilor chirurgicale efectuate în cazul tumorilor benigne și afecțiunilor tumoriforme ale femurului constituie 84.

Rezeecția marginală se consideră a fi mai radicală și mai ablastică decât excohierea. Tumoarea, în acest caz, se înlătură în limita țesutului osos intact. În 5 cazuri defectele formate nu necesitau înlocuire. La acești bolnavi (3 cu osteoid-osteom, 1 cu condrom și 1 cu osteocondrom) tumorile erau de dimensiuni

nesemnificative. În 12 cazuri defectele formate după rezecția marginală se înlocuiau cu alotransplante corticale, conservate în 0,5% sol. formalină.

Rezecția marginală cu aloplastie după A.M. Țurcan, a fost efectuată la 15 bolnavi cu osteoid-osteom, osteocondrom, condroblastom, chist osos. Avantajul osteoplastiei propuse de A.M. Țurcan, comparativ cu aloplastia, și cu atât mai mult cu excochiera, constă în aceea că la toți 15 bolnavi nu au fost recidive post-operatorii.

Rezecția segmentară a regiunii proximale a femurului cu înlocuirea defectului format cu alosemiarticulație, s-a efectuat la 8 bolnavi cu chist osos, displazie fibroasă, hemangiom cu fractură patologică în rezultatul afectării totale a stratului cortical și ieșirii tumorii în afara limitei acestuia. Afară de avantajele acestei intervenții osteoplastice, mai sunt și neajunsuri, și anume: dezvoltarea modificărilor artrogene și paraarticulare în toate articulațiile fixate, după o imobilizare îndelungată a membrului în gips, resorbția transplantului.

De aceea în ultimii 10 ani pentru înlocuirea defectului format a regiunii proximale a femurului, după rezecția segmentară se folosește endoprotezarea metalică totală (după K.M. Sivaș), ȚITO (Virabov), INMED, ASI, Stryker.

Caracteristica și prelucrarea statistică a tumorilor maligne ale oaselor treimii proximale și medii a femurului

Al II-lea grup – bolnavi cu tumori maligne.

Cel mai des această zonă este afectată de către condrosarcom (în 45 cazuri – 34,35%) 27 cazuri bărbați și 18 cazuri femei.

Pe locul doi se plasează sarcomul Ewing (26,71%), cu o frecvență mai mare în intervalul de vârstă 41-50 de ani, urmat de osteoclastomul malignizat (11,45%), apoi de mielom (6,87%), în egală măsură de sarcom osteogenic și fibrosarcom (5,34%).

Restul neformațiunilor maligne (sarcom osteogenic parostal, angiosarcom, liposarcom, histiocitom fibros malign, sarcom nediferențiat) s-au întâlnit mult mai rar. Incidența tumorilor maligne la bărbați o constituie 58,01%, iar la femei 41,98%.

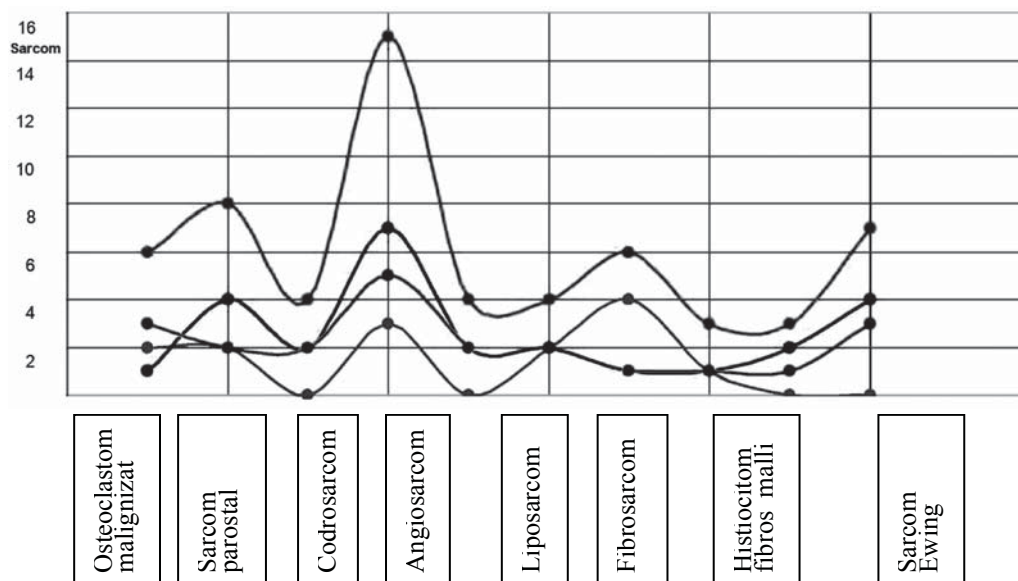


Figura. 2. Afectarea femurului în dependență de localizarea procesului:

Tabelul 2

Volumul intervențiilor chirurgicale în tumorile maligne ale treimii proximale și media femurului în dependență de tipul afecțiunii

Denumirea Operației Forma Nozologică	Osteoclastom malignizat	Condro sarcom	Fibro sarcom	Granulon eozinofil	Sarcom-osteogen	Sarcom parostal	Total	%
Rezecție segmentară + endoprotezare	5	1	1				7	12,28
Rezecție segmentară + aloplastie			2				2	3,50

continuare

Rezecția osului	1	6		1			8	14,03
Exarticulare după Farabef		1			1		2	3,50
Exarticularea membr. inferior cu scheletizarea oaselor bazinului		2	2				4	7,01
Înlăturarea art. coxofemorale + prelucrare termică	2				1		3	5,26
Amputare interilioabdominală			3		3	3	6	10,52
Amputare interiliopuboischiadică	1	5	4		8	1	19	33,33
Amputare interilio-pubiană		3					3	5,26
Amputare interilio-abdomin. transsacrală		3					3	5,26
Total	9 15,78%	21 36,84%	12 21,05%	1 1,75%	13 22,80	1 1,75	57 100%	100

Volumul intervențiilor chirurgicale în cazul tumorilor maligne este redat în *tabelul 2*. Din acest tabel observăm că cel mai des în această regiune au fost aplicate operațiile schilodante.

În cazul afectării extremității proximale a femurului de către osteosarcomul intraosos la un bolnav, și cu condrosarcom cu nivel de malignizare mediu cu un component de țesuturi nesemnificativ, la alt bolnav a fost efectuată exarticularea după Farabef. Operația dată deja nu se mai efectuează din motivul că tumoarea des recidivează.

Luând în considerație aceste neajunsuri, deja de mulți ani se folosește exarticularea lărgită a femurului, după A.M. Țurcan cu scheletizarea aripei și corpului iliac, apoi ale oaselor pubiene și ischiadice. În afară de aceasta se mai folosesc amputația interiliopubiană și interiliopuboischiadică.

Unui bolnav cu sarcom osteogenic a colului femural fără implicarea stratului cortical, care categoric s-a decis de o intervenție mai radicală, i-a fost efectuată reimplantarea articulației autococefemorale, după înlăturarea tumorii și prelucrarea termică a elementelor osoase rezecate ale articulației.

Rezecția segmentară a porțiunii proximale a femurului, cu înlocuirea defectului cu alosemiarticulație, a fost efectuată la 2 bolnavi cu fibrosarcom.

Păstrarea funcționalității membrilor, nereducând longevitatea, face operațiile osteoplastice rentabile în planul reabilitării bolnavilor.

Este necesar de menționat că, în tumorile maligne, formarea calusului osos la alotransplant cu osul

matern, survine mai târziu (cu aproximativ 3,5 luni), decât după operațiile în tumorile benigne. De aceea în ultimii ani, după rezecția capătului proximal al femurului, defectul format era înlocuit total cu endoproteză ȚITO, Virabov, ASI, INMED, STRYKER.

Conform acestei metode au fost efectuate 2 operații în cazul sarcomului parostal, 4 în cazul condrosarcomului, 1 în cazul osteoclastomului malignizat, 1 cu sarcom Ewing.

Pentru concretizarea diagnosticului preoperator bolnavilor li s-au efectuat investigații paraclinice de laborator, rentghenologice, angiografice, limfografice, radioizotopice, termografice, ultrasonografice, TC, citologice, histologice.

Materialele pentru investigațiile histologice și citologice s-au colectat prin intermediul trepanului, elaborat de A.M. Țurcan în 1975.

Concluzii:

În urma prelucrării statistice am constatat, că tumorile benigne cu localizările cercetate se întâlnesc mai frecvent la femei (53,9%) comparativ cu bărbații (46,1%), având o frecvență maximă între 31–40 ani. Nozologiile ce au prevalat au fost: exostoza osteocartilaginoasă, osteodisplazia fibroasă, osteoclastomul. Tumorile maligne afectează mai mult bărbații (58,1%) comparativ cu femeile (41,9%), având o frecvență maximă între 41–50 de ani. Nozologiile cele mai frecvente au fost: condrosarcomul, osteoclastomul malignizat, sarcomul osteogenic și fibrosarcomul, soluționate chirurgical în ordinea respectivă.

Operațiile mai radicale în tumorile benigne și afecțiunile tumoriforme ale osului femural este rezecția marginală cu substituție a defectului alo- și biotransplante ori rezecția segmentară endoprotezarea defectului.

În cazul focarelor mici, limitate, intraosoase de tumori maligne înalt diferențiate ale regiunii trohanteriene operațiile schilodante este necesar de înlocuit cu rezecții segmentare cu endoprotezarea defectului.

Bibliografie

1. Spiridon G. Handghissalatas. „Investigații anato-mo-patologice în tumorile osoase”. „Editura Medicală”. București. 1995. 215 p. 70-74 p.
2. D. Stănculescu, H. Orban. „Tumorile aparatului locomotor – concepții actuale”, „Editura tehnică”. București. 1997.
3. С.Т. Зацепин. «Костная патология взрослых». Москва, «Медицина» 2001.

METODE MINIINVAZIVE DE DIAGNOSTIC PRECOCE ALE CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN CONDIȚII DE AMBULATORIU

Diana Prepeșița – mamolog, cercet. științific stagiar
IMSP Institutul Oncologic

Email: cornelprepelital@rambler.ru, mob: 069365606

Rezumat

În urma implementării metodelor miniinvasive de diagnostic precoce a cancerului mamar pe perioada a. 2008–2012 s-a constatat o dinamică pozitivă în depistarea CGM. Cercetarea a confirmat eficacitatea și rolul selectiv al metodelor de diagnostic, cum ar fi: vizualizarea glandelor mamare, palparea glandelor mamare, transiluminarea glandelor mamare, puncția aspirativă cu examen citologic, puncția aspirativă ecoghidată, pneumochistomamografie, pneumochistocografie, marcarea intratisulară a formațiunii nepalpabile, sindromul precoce, și necesitatea complementării lor în procesul de diagnostic.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei mamare, metodele de diagnostic, pneumochistomamografie, pneumochistocografie, marcarea intratisulară a formațiunii nepalpabile, puncția aspirativă ecoghidată

Summary. Minimally invasive methods for early diagnosis of breast cancer on an outpatient basis.

Following the implementation of minimally invasive methods for early diagnosis of breast cancer during the year 2008–2012 has been a positive trend in the detection of CGM. Research has confirmed the efficacy and selective role of diagnostic methods, such as viewing the mammary glands, breast palpation, transillumination of the mammary glands, puncture aspiration with cytology, ecoguided aspiration puncture, pneumocistomamography, pneumocistoultrasound, marking the intangible interstitial tumors, early syndrome and necessity of complementing of them in the diagnosis.

Key words: breast cancer, methods of diagnosis, pneumocistomamography, pneumocistoultrasound, marking the intangible interstitial tumors, ecoguided aspiration puncture

Резюме. Минимально инвазивные методы ранней диагностики рака молочной железы в амбулаторных условиях.

После внедрения малоинвазивных методов ранней диагностики рака молочной железы в период с 2008 по 2012 год прослеживается положительная динамика при выявлении CGM. Исследования подтвердили эффективность и роль селективных методов диагностики, таких как просмотр молочных желез, пальпация молочных желез, просвечивание молочных желез, аспирационная пункция с цитологическим исследованием, аспирационная пункция под контролем УЗИ, пневмокистомамография, пневмокистоультразвук, маркировка не пальпируемых интратканевых секторов, ранний синдром и необходимость их дополнения в установлении диагноза рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, методы исследования, аспирационная пункция под контролем УЗИ, пневмокистомамография, пневмокистоультразвук, маркировка не пальпируемых интратканевых

Cancerul glandei mamare (CGM) este cel mai frecvent tip de cancer la femei, incidența sa fiind în continuă creștere. În fiecare an sunt diagnosticate peste 335.000 de cazuri noi în Europa și aproximativ 178.480 – în Statele Unite ale Americii. Și în Republica Moldova în ultimii ani specialiștii în domeniu

remarcă o creștere sporită a numărului pacienților cu cancer al glandelor mamare. În ultima perioadă de timp CGM în Republica Moldova ocupă locul II în structura patologiilor oncologice, alcătuind 11,3%–12% din toate tumorile maligne înregistrate.

La populația feminină incidența CGM crește din

an în an, constituind în anul 2000 – 668 de pacienți (35,4‰), iar în anul 2012 – 871 de pacienți (46,9‰). Anual în țara noastră decedează de această maladie 490 de femei (26,2‰). Incidența cancerului mamar e determinată prioritar din contul femeilor cu vârstă mai mare de 50 de ani. Acest fenomen este caracteristic și Republicii Moldova – 78% pacienți cu CGM au o vârstă de 50 de ani și peste. CGM reprezintă o problemă extrem de importantă în ceea ce privește diagnosticul precoce al acestuia. Depistarea CGM în cadrul controlului profilactic nu depășește 18%, de aceea practic fiecare a doua pacientă se adresează la medic cu procese avansate – stadiile IIb, IIc și IV, ce reprezintă aproximativ 37,8% [4,5].

Supraviețuirea pacienților cu CGM este într-o corelație directă cu diagnosticul precoce, cu complexitatea și eficacitatea tratamentului și, nu în ultimul rând, cu vigilența oncologului și a medicului de familie, care au responsabilitatea depistării precoce. Eforturile specialiștilor sunt inițiate către două obiective: prevenirea CGM și diagnosticul precoce al maladiei [2].

Metodele contemporane de diagnostic ale CGM au aportul lor în depistarea precoce a cancerului glandelor mamare, cum ar fi: examenul clinic, ecografia, mamografia, termografia, tomografia cu rezonanță magnetică nucleară, testele citologice și biopsia tumorii [5].

O modalitate valoroasă în ameliorarea rezultatului tratamentului pacienților cu CGM este incontestabil diagnosticul precoce, poate chiar în faza preclinică a maladiei, ce determină eficiența curativă imediată și de durată [2,4,5].

Profilaxia primară a CGM și ameliorarea diagnosticului precoce este un obiectiv important, dar nu suficient, pentru că nici o altă afecțiune la femei nu are consecințe psihologice, sociale, familiale, fizice, comparabile cu cele determinate de cancerul mamar.

De aceea, scăderea proporțiilor incidenței CGM

devine imperativă, iar prevenirea primară prezintă singurul răspuns acceptabil la momentul actual.

Așadar, creșterea numărului pacienților cu tumori maligne ale glandelor mamare, diversele opinii în privința diagnosticului la diferite etape ale serviciului medical, rezultatele nesatisfăcătoare în depistarea preclinică a proceselor maligne, unele aspecte ce țin de dispensarizarea acestor pacienți, toate acestea ne-au determinat în intenția de a realiza un studiu mai detaliat.

Scopul lucrării – analiza indicilor morbidității prin CGM pe parcursul anilor 2008–2012, studierea eficacității metodelor de diagnostic precoce al cancerului glandei mamare în condiții de ambulatoriu.

Obiectivele lucrării – studierea aspectelor epidemiologice analitice ale cancerului glandelor mamare în Republica Moldova; studierea depistării precoce și tardive a cancerului mamar în perioada anilor 2008–2012; studierea caracteristicilor medico-sociale a pacienților cu cancer mamar; analiza comparativă a eficacității metodelor de diagnostic al cancerului glandelor mamare în condiții de ambulatoriu.

Material și metode. Material de studiu al unui număr de 245 pacienți cu CGM, diagnosticate în CCD al IMSP IO (2008-2012). Studiul efectuat a fost de tip descriptiv. Metode pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului: vizualizarea glandelor mamare, transiluminarea glandelor mamare, palparea glandelor mamare, termografia, USG GM, puncția aspirativă, puncția aspirativă ecoghidată, pneumochistocografia mamară (CO₂), pneumochistomamografia (CO₂), ductografia, mamografia clasică, marcarea intratisulară a formațiunii nepalpabile, sindromul precoce al cancerului glandelor mamare.

Rezultate și discuții

Morbiditatea pe perioada anilor 2008–2012 este caracterizată de indicii 47,4‰. Ponderea CGM în structura morbidității oncologice a fost de 11,1%, determinându-i rangul II-III (tabelul 1).

Tabelul 1

Morbiditatea prin cancer mamar în Republica Moldova

Anii	c.a.	‰	Ponderea cancerului mamar în structura morbidității oncologice (%)	Rangul
2008	896	48,3	12,0	II
2009	897	48,4	11,2	II
2010	834	45,0	10,6	III
2011	895	48,2	11,1	II
2012	871	46,9	10,6	II
Total	4393	47,4	11,1	-

Analiza indicatorilor depistării precoce și tardive a CGM a relevat diagnosticul în stadiul I (T1N0M0) pe parcursul anilor 2008–2012 un indice integral de 10,7%. Semnificativ a fost faptul, că implementarea managementului și a tehnologiilor depistării precoce

al CGM în anul 2012 a crescut indicele depistării la 14,4%. În acest context, depistarea CGM în stadiile I și II (T1N0M0, T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0) a atins 62,2%, iar în stadiile III și IV-36%.

Tabelul 2

Depistarea cancerului mamar în Republica Moldova

ANII	Indici		Depistare precoce		Depistare tardivă		Depistare în alte inst. medicale	
			Stadiul I	Stadiul IIA,B	Stadiul IIIA,B,C	Stadiul IV		
	c.a.	%0000	T1N0M0	T0N1M0; T1N1M0; T2N0M0; T2N1M0; T3N0M0.	T0N3M0; T1N2M0; T2N2M0; T3N1,2M0; T4N0,1,2M0; orice TN3M0	Orice T, orice N, MI.	c.a.	%
		c.a.	%	c.a.	%			
2008	896	48,3	570	63,7	321	35,8	5	0,5
2009	897	48,4	541	60,3	341	38,0	15	1,7
2010	834	45,0	499	59,8	324	38,8	11	1,4
2011	895	48,2	543	60,7	325	36,3	27	3,0
2012	871	46,9	580	66,6	274	31,5	17	1,9
Total	4393	47,5	2733	62,2	1585	36,0	75	1,7

Cercetarea a stabilit, că la 75 de paciente (1,7%) CGM a fost depistat în alte instituții medicale (tabelul 2). S-a efectuat un studiu al aspectelor și caracteristicilor medico-sociale a pacientelor cu CGM. Analiza acestei lucrări a constatat, că au prevalat femeile din grupa de vârstă 50–59 ani – 33,9%. Conform locului de trai – urban 55,9%, grupului social intelectual 28,9%, conform stării familiare – căsătorite 69,4%. La capitolul vârstă și începutul vieții sexuale 62%

cazuri au semnalat debutul acesteia la o vârstă sub 20 ani, numărul de nașteri (2 copii) – 47,7%, factorul ereditar absent – 75,9%. Maladii concomitente au fost atestate la bolnavele cu cancer mamar: sistemul hepatobiliar în 51,4%, HTA în 42%, diabet zaharat în 14,3%. Frecvența patologiilor organelor reproductive la pacientele cu CGM a fost determinată de fibromioul uterin – 40,1% cazuri, anexită cronică – 30,9%, chist ovarian 9,1%.

Tabelul 3

Datele examenului clinic al glandelor mamare la mamolog CCD al IMSP IO

Denumirea simptomelor	abs.	%	E.	p
Alte simptome	8	3,3	± 1,1%	*
Prezența tumorii	77	31	± 2,9 %	**
Ulcerația mameelonului	6	2,4	± 0,9%	*
Tumora + gg. axilari + gg. Supraclaviculari	17	6,9	± 1,6%	**
Tumora + retrația mameelonului	7	2,9	± 1,06%	*
Tumora + formațiune în f. axilară	116	47,8	± 3,1%	***
Edem și hiperemia GM	14	5,7	± 1,4%	**
TOTAL	245	100	-	***
*p<= 0,05 **p <= 0,01 ***p <= 0,001				

Tabelul 4

Rezultatele USG glandelor mamare efectuate în CCD al IMSP IO

<i>Diagnosticul</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>E.</i>	<i>p</i>
CGM	32	45,5	±5,9%	**
Suspecție la CGM	25	36,4	±5,7%	*
Maladie fibrochistică	3	4,2	±2,3%	*
Fibroadenom	7	10,0	±3,5%	*
Proces inflamator	2	2,7	±1,9%	*
Patologie absentă	1	1,2	±1,6%	*
TOTAL	70	100		**
*p <= 0,05 **p <= 0,01 ***p <= 0,001				

Tabelul 5

Rezultatele mamografiei efectuate în CCD al IMSP IO

<i>Diagnosticul</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>E.</i>	<i>p</i>
CGM	141	93,3	±2,0%	**
Suspecție la CGM	7	4,8	±1,7%	*
Maladie fibrochistică	3	1,9	±1,1%	*
TOTAL	151	100		**
* p <= 0,05 ** p <= 0,01 *** p <= 0,001				

Tabelul 6

Rezultatele examenului citologic obținute prin puncție aspirativă la mamolog CCD al IMSP IO

<i>Cancer</i>		<i>Suspecție cancer</i>		<i>Cancer și metastază canceroasă</i>		<i>Epiteliu glandular cu proliferare și atipie</i>		<i>Epiteliu glandular fără proliferare și atipie</i>		<i>Frotiu neinformativ</i>	
<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
176 ***	73,1 ±2,8%	28 **	11,6 ±2,0%	11 *	4,6 ±1,3%	19 *	7,9 ±1,7%	6 *	2,5 ±1,0%	1 *	0,4 ±0,4%
* p <= 0,05 ** p <= 0,01 *** p <= 0,001											
TOTAL 241 EXAMINĂRI CITOLOGICE											

Rezultatele investigațiilor efectuate la pacientele cu CGM în condițiile de ambulatoriu (tabelele 3-6) au evidențiat prezența tumorii la examenul clinic al glandelor mamare în 88,6%. Rezultatele investigațiilor – ecografia GM s-a utilizat în 28,7% cazuri, evidențiindu-se diagnosticul de CGM în 45,5%. Mamografia s-a efectuat în 61,7% cazuri, evidențiindu-se în 93,3% CGM, termografia s-a efectuat în 4,89% și s-a stabilit CGM în 41,69%. Puncția aspirativă s-a aplicat în 98,4% și CGM s-a determinat în 77,7%. Eficacitatea și rolul selectiv al metodelor de diagnos-

tic al cancerului mamar este prezentată în tabelul 7. Semnificativ s-au evidențiat unele investigații atât în diagnosticul stadiilor precoce, cât și tardive. În stadiile precoce eficiența relevantă a fost cea a puncției aspirative, ca metodă de bază în determinarea CGM la 10% cazuri, iar în stadiile tardive la 88% paciente. Pneumochistocografia cu CO₂ în 13%, iar în stadiile tardive 80%, pneumochistomamografia cu CO₂ – 2%, iar în stadiile tardive – 98%. Termografia fără contrast – 3,6%, stadiile tardive – 46%, sindromul precoce al CGM – 38% în stadiile precoce.

Tabelul 7

Eficacitatea metodelor miniinvazive de diagnostic al CGM

Metode m/i de diagnostic	Indici		Eficacitate %		
	c.a.	%	Stadii precoce	Stadii tardive	Rez. false
Vizualizarea glandelor mamare	245	100	2,5	76	21,5
Transiluminarea glandelor mamare	28	11,4	1,5	42	56,5
Palparea glandelor mamare	245	100	3,2	68	28,8
Termografia (f/c)	12	4,9	3,6	46	50,4
USG GM	55	22,4	6	94	-
Puncția aspirativă	241	98,4	10	88	2,0
Puncția aspirativă ecoghidată	48	19,6	10	89	1,0
Pneumochistocografia mamară (CO ₂)	12	4,9	13	80	-
Pneumochistomamografia (CO ₂)	16	6,5	2	98	-
Ductografia	8	3,3	1	76	23,0
Mamografia	151	61,6	3,5	87	9,5
Marcarea intratisulară a formațiunii nepalpabile	20	8,1	36	61	3,0
Sindromul precoce al CGM	125	51	38	-	-

Concluzii:

1. Incidența CGM pe perioada anilor 2008–2012 a avut o tendință de stabilizare la indicile 47,4‰, ocupând locul II-III în structura morbidității oncologice, cu un indice ponderal de 11,1%. Se atestă o tendință de micșorare față de anul 2008.

2. Depistarea precoce al CGM pe perioada a. 2008-2012 a constituit 10,7%, iar în urma implementării metodelor de depistare precoce, în anul 2012 acest indice a crescut la 14,4%. Constatăm o dinamică pozitivă în depistarea precoce.

3. Caracteristica medico-socială a pacienților cu cancer mamar: prevalează vârsta de 50-59 de ani (33,89%), intelectual 28,97%, urban 55,92%, căsătorite 69,38%, vârsta menarhei 14 ani – 47%, ciclul menstrual regulat 68,2%, începutul vieții sexuale sub 20 de ani – 62%, prezența traumelor psihice și fizice – 56%, 2 nașteri – 47%, prezența mai mult de 3 avorturi – 33%, HTA în 42%, diabet zaharat 14,3%, obezitatea – 26,5%.

4. Eficacitatea metodelor de diagnostic al CGM în condiții de ambulatoriu: vizualizarea glandelor mamare – 78,5%, palparea GM – 71,2%, termografia GM – 49,6%, transiluminarea GM – 43,5%, USG glandelor mamare – 36,4 %, puncție aspirativă cu examinare citologică în 98%, puncție aspirativă ecoghi-

dată – 99%, pneumochistomamografie cu CO₂–98%, pneumochistocografie cu CO₂ în 93%, ductografie – 76%, mamografie – 91%, marcarea intratisulară – 97%. Sindromul precoce al CGM – edemul intradermal homolateral al pielii sânului și axilei în stadiile incipiente a fost prezent în 38%.

5. Cercetarea a confirmat eficacitatea și rolul selectiv al metodelor și necesitatea complementării lor în procesul de diagnostic.

Bibliografie

1. Cucieru A. *Cancerul mamar în Moldova în perioada anilor 1980-1998*. Simpoziul National "diagnosticul, tratamentul și profilaxia afecțiunilor precanceroase a cancerului organelor reproductive la femei", Chișinău 1999, pag. 107-109.
2. Cernat V., Tîbîrnă Gh., Gabunia M., *Evaluarea managementului serviciului oncologic în R.M.*, 2010.
3. Mereuță I., Prepeșița D. *Pneumochistomamografia cu CO₂ pentru diagnosticul precoce a precancerelor și cancerelor intrachistice*. Cert. de inovator nr. 5245 din 23.07.2013.
4. Mereuță I. *Reglementarea serviciului oncologic în R. M.*, Chișinău, 2001.
5. Семиглазов В.Р., Семиглазов В.В., *Скрининг рака молочной железы*. Практическая онкология, 2010.

IMPLEMENTAREA BIOPSIEI PERCUTANATE TUMORILOR PULMONARE CA METODĂ DE DIAGNOSTIC MININVAZIVĂ ŞI PERFORMANTĂ

Serghei Doruc¹ – cerc. şt.,
Serghei Salamatov¹, dr. în med.,
Corneliu Prepeleşa¹ – dr. în med.,
Valeriu Bîlba⁴ – dr. în med., conf. cercet.,
Vladimir Şutchin¹ – dr. hab., conf. cercet.,
Sergiu Brenişter¹ – dr. în med.,
Tamara Prisacari¹ – medic ordinator,
Inga Chemencedji³ – cerc. şt.,
Oxana Privalova² – medic radiolog-imagist, şef secţiei,
Ina Beţişor² – medic radiolog-imagist,
Marina Harea² – medic radiolog-imagist,
Dorina Jovmir² – medic radiolog-imagist,

¹ Laboratorul ştiinţific Chirurgie Gastrică şi Toracică, ² Imagistică medicală,

³ Laboratorul ştiinţific morfologie a tumorilor, ⁴ Laboratorul ştiinţific
diagnostic şi management

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

e-mail: v.bilba@mail.ru Grayd1299@mail.ru

tel.: (+373 22) 852 443, 852 156 fax.: (+373 22) 72 78 83

Rezumat

Implementarea în practică a metodelor imagistice înalt tehnologice (CT, PET, PET/CT) a extins posibilităţile vizualizării procesului în diagnosticul patologiei pulmonare. Cu toate acestea, verificarea morfologică a patologiei pulmonare rămâne criteriul de bază în diagnosticul maladiei oncologice. Biopsia percutanată, prezintă metoda minim invazivă cu indormativitate diagnostică înaltă. Sensibilitatea metodei este de 93%–96% în cazul proceselor maligne şi 80–85% – în patologia benignă.

Cuvinte-cheie: cancer pulmonar, biopsie transtoracică ghidată radiosopică, puncţie-biopsie transparietală

Summary. Implementation of percutaneous biopsy of lung tumors as a highly effective minimally invasive method of diagnosis.

Despite significant advances in the capabilities of high-tech (CT, MRI) methods for diagnosis of cancer pathology chest morphological verification is for the fundamental in forming a diagnosis. Transthoracic needle biopsy is the least invasive method that allows morphological verification of the pathological process with a high degree of informativeness. The sensitivity of the method according to various sources is 93–96% in the case of a malignant process and 80–85% for benign pathology.

Key words: lung cancer, cutting-needle biopsy, fluoroscopy-guided biopsy of lung cancer

Резюме. Внедрение трансторакальной биопсии опухолей легкого как высокоэффективного мининвазивного метода диагностики.

Внедрение высокотехнологичных аппаратных методик (КТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ) расширило возможности методов визуализации в диагностике патологии легких. Тем не менее, морфологическая верификация остается основой формирования онкологического диагноза и является определяющим фактором в выборе характера и последовательности специализированного лечения новообразований. Трансторакальная пункционная биопсия является наименее инвазивным методом, который дает возможность морфологической верификации патологического процесса с высокой степенью информативности. Чувствительность метода по различным данным составляет 93%–96% в случае злокачественного процесса и 80–85% – при доброкачественной патологии.

Ключевые слова: рак легкого, рентгеноскопически контролируемая биопсия легкого, трепанбиопсия ткани легкого

Cancerul pulmonar este o neoplazie care domină tabloul actual al malignităţilor în întreaga lume şi ocupă primul loc în statisticile mortalităţii, fiind o problemă majoră de sănătate. Diagnosticul preco-

ce şi tratamentul adecvat în neoplaziile pulmonare prezintă cele mai importante probleme ale medicinei moderne.

Din momentul primei biopsii percutanate cu ac

subțire efectuate de către H. Leyden în anul 1883 progresul științifico-tehnologic a făcut un pas înaintea impunător. Însă, în pofida tuturor succeselor, până în prezent stabilirea diagnosticului și, în special, verificarea morfologică a patologiei pulmonare prezintă o problemă dificilă în rezolvarea unor cazuri extrem de complicate.

Scopul lucrării date a fost studierea și implementarea în practica IMSP IO biopsiei percutanate ca metodă miniinvazivă cu informativitate diagnostică înaltă.

Implementarea în practică a metodelor imagistice înalt tehnologice (CT, PET, PET/CT) a extins posibilitățile vizualizării procesului în diagnosticul patologiei pulmonare. Cu toate acestea, verificarea morfologică a patologiei pulmonare rămâne criteriul de bază în diagnosticul maladiei oncologice. Biopsia percutanată, prezintă metoda minim invazivă cu indormativitate diagnostică înaltă, ce oferă posibilitatea obținerii materialului suficient pentru cercetarea citologică, histologică și altele. Din datele literaturii mondiale rata rezultatelor fals negative în depistarea malignității prin biopsia percutanată este doar de 5%.

Indicațiile către efectuarea biopsiei percutanate sunt:

- Formațiunile de volum localizate subpleural sau în țesutul pulmonar, la o distanță mai mică de 7 cm de la peretele toracic, suspecte pentru cancer pulmonar, în lipsa posibilităților verificării morfologice a procesului prin alte metode de diagnostic (fibrobronhoscopie, examen citologic al sputei).

- Suspiciune la procesul metastatic pulmonar apărut după tratamentul tumorilor maligne cu altă localizarea cât și în cazul pacienților primari.

Contraindicațiile acestei proceduri sunt relativ limitate:

- Hipertensiune pulmonară (presiunea sistolică în artera pulmonară > 60 mm Hg).

- Suspiciu la patologie vasculară sau chist hida-tic.

- Diateză hemoragică cu afectarea vădită a proceselor de coagulare.

- Ventilație mecanică.

- Emfizem pulmonar bulos.

- Insuficiența cardiopulmonară decompensată, angor pectoral instabil.

- Refuzul pacientului sau reprezentantului legal, pacienți agresivi.

Această metodă de diagnostic este utilizată pe larg doar în clinicile specializate deoarece prezintă unele particularități în efectuare. Astfel, condiția obligatorie pentru eficacitatea sporită a biopsiei prezintă nu doar controlul vizual (radiologic) al deplasării acului în țesutul pulmonar, dar și capacitatea specialistului

atât în diferențierea densității țesutului tumoral și țesutului neafectat, întru aprecia localizării focarului patologic în scopul obținerii materialului bioptic, cât și capacitatea de a prelua cantitatea suficientă de material pentru efectuarea examenului histologic și molecular genetic.

În secția toracoabdominală al IMSP IO pe parcursul ultimilor 2 ani au fost efectuate 80 biopsii trans-torace pacienților cu vârsta de la 18 până la 65 ani. Biopsiile au fost efectuate sub controlul radiosopic din trei puncte ale regiunii afectate.



Fig. 1. Biopsia tumorii lobului superior plămân drept

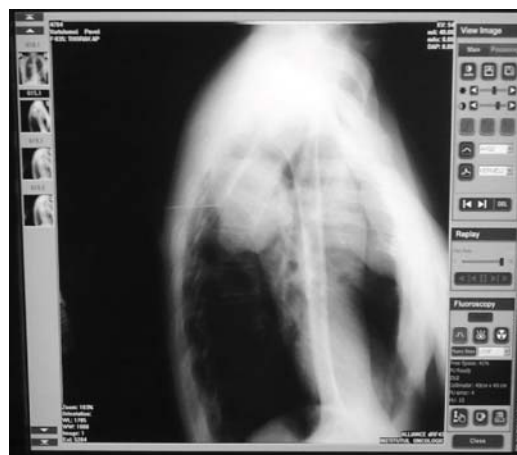


Fig. 2. Biopsia focarelor metastactice în lobul drept inferior plămân drept

Pentru efectuarea biopsiei leziunilor s-a utilizat un sistem Bard Biopty-Gun, cu ace tip Tru-cut cu diametru de 16–18G. Calibrul acului pentru puncție a fost ales în funcție de caracteristicile leziunii: tumorile cu semne de invazie parietală sau cu dimensiuni mai mari de 4 cm au fost biopsiate cu ace de calibru mai mare.

Verificarea morfologică a tumorilor maligne a fost obținută 69 (86,25%). Dintre care diagnoza de limfom malign a fost stabilită în 15 cazuri, carcinom microcelular – 7 cazuri, carcinom non-microcelular – 47. Diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit în 6 (7,5%)

cazuri, pneumonie – 4 (5,0%) cazuri, granulematoză Veghener – 1 caz (1,25%).

În 14 cazuri din 80, în scopul diagnosticului diferențial au fost efectuate suplimentar investigații imunohistochimice.

Rata apariției complicațiilor după efectuarea biopsiei percutanate a constituit 5,0% – 4 cazuri, dintre care pneumotoraxul, a necesitat drenarea cavității pleurale – 2 cazuri, hemoptizie cupată cu metode conservative – 2 cazuri.

Analizând rezultatele obținute putem concluziona:

- Este demonstrată informativitatea sporită și inofensivitatea relativă a metodei implementate;
- Implementarea în practică a metodei date de biopsie percutanată permite minimalizarea ratei apariției complicațiilor legate de preluarea materialului pentru examenul morfologic;
- Asocierea biopsiei percutanate implementate cu investigații imunohistochimice a materialului permite atât aprecierea exactă a malignității procesului,

cât și stabilirea cu exactitate a variantei morfologice a tumorii, fapt ce asigură aprecierea tacticii tratamentului adecvat;

- Implementarea metodei biopsiei percutanate permite stabilirea diagnosticului în termen scurt și reducerea cheltuielilor în această perioadă.

Bibliografie

1. Romeo Chira, Alexandra Chira, Roberta Mânzat; *Evaluarea ecografică a formațiunilor tumorale toracice cu contact parietal*; Clujul Medical 2012 Vol. 85 - nr. 3, p. 402-407.
2. Klein J.S., Salomon G., Stewart E.A. *Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients*. Radiology. 1996;198(3):715-20.
3. Ю.А. Рагулин, В.С. Усачев. *Трансторакальная биопсия в диагностике объемных образований легких*; Сибирский онкологический журнал 2011, Приложение № 1, стр. 96-97.

MANAGEMENTUL CHIRURGICAL MINIINVAZIV ÎN TRATAMENTUL OBSTRUCȚIILOR TUMORALE ALE CĂILOR BILIARE PROXIMALE

Sergiu Samohvalov – dr. chirurg-endoscopist, secția Endoscopie și Chirurgie miniinvasivă al IMSP SR ACSR, Chișinău, Republica Moldova,

Alexandru Danci – dr. în med., șef secție Endoscopie și Chirurgie miniinvasivă, IMSP SR ACSR, Chișinău, Republica Moldova,

Tatiana Secania – dr. în med., medic ecografist, secția Endoscopie și Chirurgie miniinvasivă, IMSP SR ACSR, Chișinău, Republica Moldova

serghei_samohvalov@yahoo.com., telefon: (00373)69260893

Rezumat

Icterul obstructiv tumoral induce dereglări catastrofale homeostatice, care pun în pericol viața pacientului. Materialul constituie studiu al unui număr de 27 de pacienți cu obstrucție biliară proximală de origine tumorală tratați în IMSP SR ACSR în perioada anilor 2010–2013. Din cei 27 de pacienți sus-menționați la 21 de pacienți (77,8%) – a fost efectuată decompresia percutanatranshepatică (DPTH). Succesul de abordare percutanatranshepatică în tumorile hilare este în limitele 90%.

Cuvinte-cheie: icterul obstructiv tumoral, decompresia externă percutanatranshepatică

Summary. Management of minimally invasive surgery in the treatment of proximal bile duct tumor obstruction.

Obstructive jaundice induces tumor catastrophic homeostatic disturbances that threaten the patient's life. The material of the study consisted from 27 patients with proximal biliary obstruction tumor treated in the Unit of Endoscopy and Miniinvasive Surgery of the Republican Government Hospital in the period of 2010–2013 years. From the 27 patients mentioned above in most of them 21 (77.8%) was carried out percutanatranshepatic decompression (PTHD). The success of the percutanatranshepatic approach in hilar tumors is in the limits of 90%.

Key words: obstructive jaundice tumor, percutanatranshepatic external decompression

Резюме. Хирургические миниинвазивные методы лечения проксимальных опухолевых обструкций желчных путей.

Желтуха вызванная опухолевой обструкцией вызывает выраженные нарушения гомеостаза, которые

угрожают жизни пациента. В результате данного исследования были обследованы 27 пациентов с опухолевой проксимальной обструкцией желчных путей, принимавших лечение в Республиканской Больнице ЛСВА в период 2010–2013 годов. Из 27 пациентов у 21 (77,8%) была проведена чрезкожная декомпрессия желчных путей. Успех чрезкожной чрезпеченочной декомпрессии при проксимальных опухолевых обструкциях желчных путей находится в пределах 90%.

Ключевые слова: опухолевая обструкция желчных протоков, наружное чрезкожное дренирование

Introducere

Icterul mecanic – prezintă o stare care se dezvoltă ca urmare a încălcării pasajului natural al bilei din ficat în ducturile biliare și duoden, la orice nivel, care apare ca o complicație a patologiilor zonei hepatopancreatoduodenale. Icterul mecanic se manifestă printr-un complex de simptome: ictericitatea pielii, mucoaselor, urină închisă la culoare, modificări de culoare a maselor fecale, pruritul cutanat, pot fi observate dureri abdominale și febră [1,2].

Ca rezultat al progresiei icterului se dezvoltă rapid insuficiența hepatică și, în absența oricărui ajutor medical, survine moartea. Cele mai frecvente cauze ale icterului mecanic de la vârsta de 50 de ani constituie tumorile maligne (67,3% cazuri) [6]. Cancerul ducturilor biliare proximale extrahepatice constituie 10-26% din toate leziunile maligne ale căilor biliare [3,4] cu predominarea sexului masculin (54,4%) în cazul obstrucției tumorale ale arborelui biliar.

Icterul obstructiv tumoral induce dereglări catastrofale homeostatice, care pun în pericol viața pacientului. Pacienții cu obstrucție biliară constituie cel mai mare grup de risc și creează cele mai dificile probleme tehnice în terapia chirurgicală. Tumorile localizate în segmentul proximal al căilor biliare prin-

cipale și cele la nivelul ducturilor intrahepatice sunt rar rezecabile [4,8]. Tumorile care se extind proximal, implicând ramificarea de ordinul secundar al ducturilor hepatice – sunt nerezecabile. Tratamentul paliativ, chirurgical miniinvaziv, prin protezarea căilor biliare principale (CBP) endoscopică sau percutanatranshepatică pare a fi mai optimal în tratamentul icterului tumoral [5,7].

Scopul studiului

A diminua severitatea sindromului icteric prin metode miniinvazive la pacienții cu obstrucția tumorală biliară proximală, ca urmare se vor crea condiții optime pentru ameliorarea calității vieții la pacienții incurabili, pregătirea preoperatorie pentru tratamentul chirurgical radical și pentru chimioterapie ulterioară la pacienții cu tumori nerezectabile.

Material și metode

Materialul constituie studiul unui număr de 27 pacienți cu obstrucție biliară proximală de origine tumorală tratați în IMSR SR ACSR în perioada anilor 2010–2013. Bolnavii cu icterul tumoral obstructiv proximal, au fost spitalizați în clinica noastră din diferite instituții medicale municipale și raionale din RM. Profilul pacienților incluși în studiul cu icter mecanic este prezentat în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor în funcție de etiologia icterului

Patologia	Nr. cazurilor	Limita vârstei	Raportul B/F
Tumoră Klatskin	10	52-67	1,2/1
Colangiocarcinom extrahepatic	8	45-78	1,2/1
Tumorile metastatice a zonei pancreatobiliare	3	47-68	1,2/1
Tumoră veziculară	6	51-75	1/5

La repartizarea bolnavilor pe grupe de vârstă, s-a observat că incidența a constituit 50-78 de ani, cu vârstă medie 61,5±1,4 ani cu raportul bărbați/femei 1,2/1, cu excepția cazurilor tumorii veziculei biliare, unde predomină sexul feminin 1/5.

La toți pacienții pentru precizarea etiologiei icterului, gradului de obstrucție și determinarea conduitei

tratamentului miniinvaziv ulterior, diagnosticul a fost efectuat folosind următorul algoritm:

1. Etapa clinico-analitică (datele clinice, testele biochimice);

2. Etapa non-invazivă: ultrasonografie (USG), tomografia computerizată (TC), rezonanță magnetică nucleară (RMN) în regim de colangiografie;

3. Etapa invazivă: colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPGRE), puncția transcutanat-transhepatică (PTH).

Vom nota că la etapa clinico-analitică, diagnosticul prezumptiv de icter neoplazic este posibil în 80% cazuri [3].

La toți pacienții în timpul examenului ultrasonografic s-a depistat dilatarea ducturilor intra și extrahepatice. Efectuând USG, s-a acordat o atenție deosebită dimensiunilor ficatului, nivelului de obstrucție a căilor biliare, gradului de implicare în procesul patologic a bifurcației, s-a evaluat prezența metastazelor și lichidului în cavitatea peritoneală. În *figura 1* se determină dilatarea ductului hepatic comun (DHC), lipsa metastazelor în parenchimul ficatului și absența lichidului ascitic, fapt ce permite efectuarea drenării externe transcutanat-transhepatice a căilor biliare.



Fig. 1. USG. Dilatarea ductului hepatic comun

În scopul identificării posibilităților instalării drenului retrograd endoscopic, a fost efectuată CPGRE. Drenarea endoscopică a tractului biliar este mai fiziologică și ameliorează calitatea vieții pacienților, dar în 95% din cazuri în timpul efectuării CPGRE s-a depistat obstrucția completă a ductului hepatic comun, fapt care nu a permis instalarea retrogradă endoscopică a stentului biliar. În *figura 2* este demonstrată obstrucția completă a căilor biliare principale la nivelul supra-



Fig. 2. CPGRE: Obstrucția ductului hepatic comun

duodenal, ductul pancreatic fiind neafectat. Rezultatele obținute prin colangiopancreatografia retrogradă endoscopică au servit ca indicații absolute și măsuri rezonabile pentru colangiografia percutanată transhepatică (*fig. 3*).



Fig. 3. Colangiografia transcutanată transhepatică

În baza datelor invazive paraclinice obținute, unica soluție pentru reducerea nivelului de hipertensiune biliară în cazul icterului neoplazic proximal o prezintă drenarea biliară externă transcutanat-transhepatică (*fig. 4,5*).

După instalarea drenajului biliar extern se



Fig. 4. Colangiografia după drenarea externă

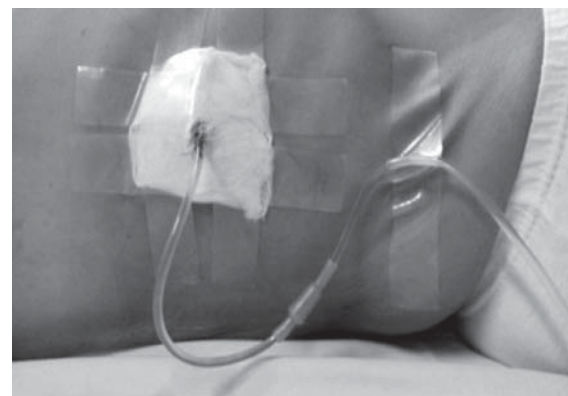


Fig. 5. Drenaj biliar extern

efectuează monitorizarea evacuării bilei, se evaluează cantitatea și calitatea ei. În absența complicațiilor în funcționarea satisfăcătoare a drenajului biliar extern, peste 5-10 zile a fost efectuată etapa a doua a intervenției chirurgicale miniinvazive – jejunostomia pentru restabilirea pasajului enteral a bilei. Prin incizia minilaparotomică a fost instalată enterostomia tip Witzel. Este necesar de instalat jejunostomia cât mai proximal spre ligamentul Treitz, pentru prevenirea diareii. În *figura 6* este prezentată etapa de efectuare a enterostomiei și în *figura 7* – restabilirea pasajului biliar extern.



Fig. 6. Jejunostoma



Fig. 7. Pasajul biliar extern

În timpul conectării drenajului biliar cu cel enteral una din complicațiile posibile poate fi afuncționalitatea drenajului biliar din cauza obstrucției lui sau refluxului conținutului intestinal. Ca urmare poate surveni agravarea stării generale a pacientului datorită dezvoltării colangitei de reflux. În acest caz poate fi necesar deconectarea drenului bilioenteral cu asanarea arborelui biliar și restabilirea controlului asupra eliminării cantitative și calitative a bilei.

Rezultate

Din cei 27 de pacienți sus-menționați în majoritatea cazurilor – 21 (77,8%) a fost efectuată decompresia percutanatranshepatică (DPTH) (*fig. 8*). La 2 (7,4%) pacienți cu tumoră Klatskin și obstrucția biliară Bismuth II a fost posibil de instalat drenarea ex-

ternă – internă (drenul plasat astfel, încât bila se evacuează în exterior și în intestin în direcția naturală). Drenajul extern-intern este mai fiziologic, deoarece nu se pierd multe substanțe importante cu bila, care este în mod normal absorbită la nivelul intestinului (*fig. 8*). La 4 (14,8%) pacienți din 8 cu colangiocarcinom extrahepatic cu obstrucția biliară Bismuth I a fost efectuată decompresia endoscopică (DE) a arborelui biliar (*fig. 10*).



Fig. 8. DPTH

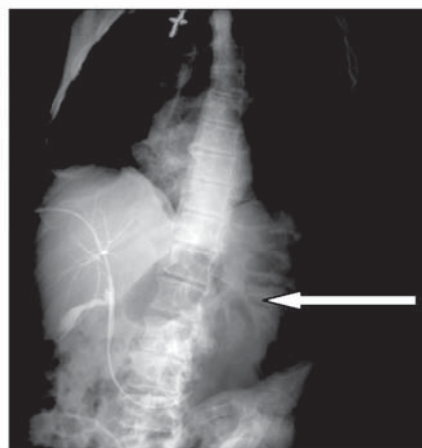


Fig. 9. DEI

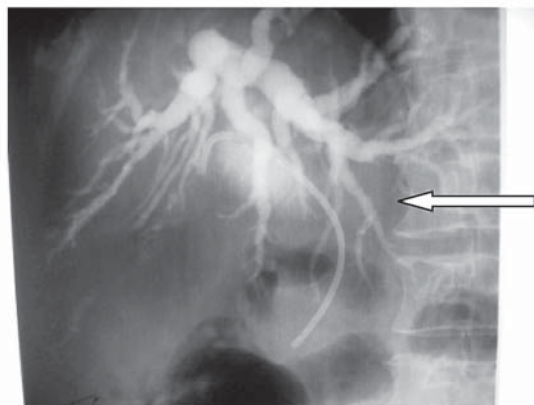


Fig. 10. DE

În rezultatul tratamentului vom nota că pruritul dispare în primele 14-48 ore, starea clinică a bolnavului se ameliorează în decurs de 48-72 de ore. Scăderea nivelului seric al bilirubinei sub 50% a fost observată în primele 10 zile.

La următoarea etapă peste 3-5 zile a fost efectuată microjejunostomie tip Witzel (fig. 6).

Complicațiile precoce am observat la 4 pacienți ceea ce a constituit (14,8%): 2 cu peritonită de origine biliară din cauza deplasării stentului și biliragia alături de stent. În 2 cazuri s-a dezvoltat hemoragia

din stent. În cazul holeperitoneului la pacienți a fost intervenită laparotomia cu sanarea și drenarea cavității abdominale cu instalarea drenajului biliar extern. În cazul hemoragiilor s-a efectuat extragerea stentului biliar.

Mortalitatea în perioada postoperatorie precoce și în primele 2 luni nu a fost observată.

Supraviețuirea bolnavilor este de la 2 luni în cazul obstrucției tumorale metastatice până la 20 de luni în cazul tumorii Klatskin (tab. 2).

Tabelul 2

Supraviețuirea pacienților în dependență de patologie

Patologia	Termenul supraviețuirii
Tumoră Klatskin	6-20 luni
Colangiocarcinom extrahepatic	5-8 luni
Tumorile metastatice a zonei pancreatobiliare	2-5 luni
Tumoră veziculară	4-8 luni

Discuții

Care sunt etapele optimale pentru efectuarea enterostomiei în dependență de calitatea bilei până la așa-numita „bilă matură”. Care sunt termenii optimali pentru restabilirea pasajului bilioenteral. Rămâne discutabilă întrebarea despre necesitatea efectuării decompresiei biliare prin drenarea externă transcutanată transhepatică la bolnavii cu metastaze multiple în ficat.

Concluzii:

1. Chirurgia miniinvazivă în obstrucții biliare tumorale proximale este preferabilă la etape: de diagnostic, ca primă etapă al tratamentului chirurgical, ca un tratament paliativ sau definitiv la pacienții incurabili.

2. Succesul de decompresie percutanată transhepatică în obstrucțiile tumorale biliare proximale este de cca 90%.

3. Protezarea percutanată transhepatică în obstrucțiile biliare tumorale proximale are avantaj comparativ cu protezarea pe cale endoscopică.

4. Aplicarea chirurgiei miniinvazive în obstrucțiile biliare proximale este contraindicată în cazul icterului mecanic asociat cu ascită și intoxicație cancerogenă avansată.

Bibliografie

1. Angelescu N. *Tratat de patologie chirurgicală*. București: Ed. Medicală, 2001; p. 237.
2. Dorin Marian, Șerban Bancu, Leonard Azamfirei. *Chirurgia icterul mecanic – cercetări clinice și experimentale*. București; B.I.C.ALL, 1999; p. 376.
3. Hotineanu V., Sadek Al-Fakin. *Tactica chirurgicală în tratamentul paliativ la bolnavi cu ictere obstructive tumorale*. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Catedra 2 Chirurgie. Ch.: Tipografia „Reclama”, 2004; p. 134.
4. Hotineanu V. *Chirurgie: (Curs selectiv)*; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 2002; p.704.
5. Lilemoe K.D., Sauter P., Pitt H. *Current status of surgical palliation of periampullary carcinoma. // Surgery, Gynecology and Obstetrics*.-1976; 1, p. 199.
6. Rossi R.L., Traverso W. *Malignant obstructive jaundice*. Evaluation and management. *Surg.Cli. North. Am.*, 1996; vol. 76, p. 63-70.
7. Soehendra N., Binmoeller K., Seitz U. Biliary endoprotheses without side holes have longer patency. *Endoscopy*. 1992; 24, p. 635.
8. Sohn T.A., Lilemoe K.D., Cameron J.L. *Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s*. *J Am Coll Surg*. 1999; 188, p. 658.

DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT

DIAGNOSTICUL IMUNOCITOCHIMIC A STATUTULUI HER2/NEU PRIN BIOPSIA ASPIRATIVĂ CU AC FIN LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR (În baza proiectului de transfer tehnologic 133T)

**Vasile Jovmir – doctor habilitat, profesor,
Anatol Cernîi – doctor habilitat, profesor,
Diana Osadci – doctor în medicină,
Diana Tcaciuc – colaborator științific, doctorant,
Institutul Oncologic din Republica Moldova**

Rezumat

Tratamentul maladiilor maligne trebuie efectuat luând în considerație particularitățile biologice a tumorii în fiecare caz aparte. Aceasta asigură efectuarea unui tratament cu eficacitate maximă și excluderea tratamentului neefectiv. Determinarea receptorilor tumorali la pacienții cu cancer mamar, în special Her2/neu, Re și Rp permit efectuarea tratamentului „țintit” și argumentarea necesității administrării preparatelor antihormonale. În studiu sunt prezentate posibilitățile determinării receptorilor tumorali prin metoda imunocitochimică, avantajele și dezavantajele în comparație cu metoda imunohistochimică. Sunt prezentate rezultatele investigațiilor a 189 pacienți, la care HER2/neu cu 3+ a fost la 20% cazuri, 2+ la 29% și 0-1+ la 44% cazuri.

Cuvinte-cheie: particularități biologice a cancerului, receptori tumorali, Her2/neu, Re și Rp, tratament “țintit”

Abstract. Immunocytochemical diagnosis of Her2/neu status with fine needle biopsy in patients with breast cancer.

The treatment of malignant diseases should be made taking into account the biological particularities of the tumor in each case. This ensures maximum performance and efficacy of treatment with the exclusion of ineffective treatment. Determination of tumor receptor in patients with breast cancer, especially Her2/neu, Re and Rp allows ‘target’ treatment and the argumentation of administering of anti-hormone preparations. The study presents the possibility of tumor receptor determination by immunocytochemistry method, advantages and disadvantages compared with immunohistochemistry. The results of investigation of the 189 de patients are presented, of which proved Her2/neu 3 + in 20% cases, 2+ in 29% of cases and 0-1+ in 44% of cases.

Key words: biological particularities of the tumor, tumor receptor, HER2/neu, Re and Rp, ‘target’ treatment

Резюме. Иммуноцитохимическая диагностика состояния HER2/neu при помощи аспирационной биопсии тонкой иглой у больных раком молочной железы.

Лечение злокачественных заболеваний необходимо проводить с учетом биологических особенностей опухоли в каждом случае. Это обеспечивает более эффективное лечение и позволяет исключить нецелесообразное применение химиопрепаратов. Определение опухолевых рецепторов, в особенности HER2/neu, Re, Rp позволяет применить «целевое» лечение и обосновать необходимость назначения гормональных препаратов. В работе приведены результаты определения преимуществ и недостатков иммуноцитохимического определения опухолевых рецепторов в сравнении с методом иммуногистохимии. В результате исследования рецепторов у 189 больных в 20% случаев было обнаружено HER2/neu 3 + ; 2+ у 29% и 0-1+ у 44% больных.

Ключевые слова. биологические особенности опухоли, опухолевые рецепторы, «целевое» лечение

Actualitatea temei. Necesitatea evaluării posibilității de testare a oncoproteinei HER2/neu prin metoda imunocitochimică este indiscutabilă, deoarece are avantajele ei în comparație cu cea imunohistochimică. Testare prin imunocitochimie este efectuată până la tratamentul preoperator, ceea ce permite de a stabili tabloul real al expresiei HER2/neu, neafectat

de acțiunea preoperatorie a radioterapiei și chimioterapiei și a demonstrat necesitatea pentru tratamentul „țintit” cu Herceptină mai devreme cu 3-4 luni, decât în cazul testărilor efectuate după tratamentul pre-operator și operație.

În ultimul timp tot mai des se subliniază în literatură acel fapt, că radioterapia și chimioterapia prin

acțiunea sa anti-tumorală cu devitalizarea celulelor canceroase, inhibă expresia HER2/neu și rezultatele testării pot fi, după tratament, incorecte. Deaceia testarea prin biopsie cu ac fin are o importanță și actualitate incontestabilă, demonstrarea cărora a fost scopul proiectului dat. Medicamentul anti-cancer „Herceptina” este primul preparat folosit în practica oncologică cu scopul de a depista și distruge numai celulele tumorale (acțiune țintită), fără afectarea celulelor sănătoase. Receptorii HER-2/neu sunt situați pe membrana celulei canceroase și preparatul „Herceptina” depistează anume acești receptori, interacționează și anihilează celula canceroasă. Aceasta are o importanță semnificativă pentru tratamentul tumorilor maligne (în cazul nostru – cancerul mamar), deoarece permite tratamentul cancerului fără afectarea altor organe. Chimioterapia afectează grav funcția organelor vitale (ficatul, rinichii, sistemul gastrointestinal, sistemul imun etc.).

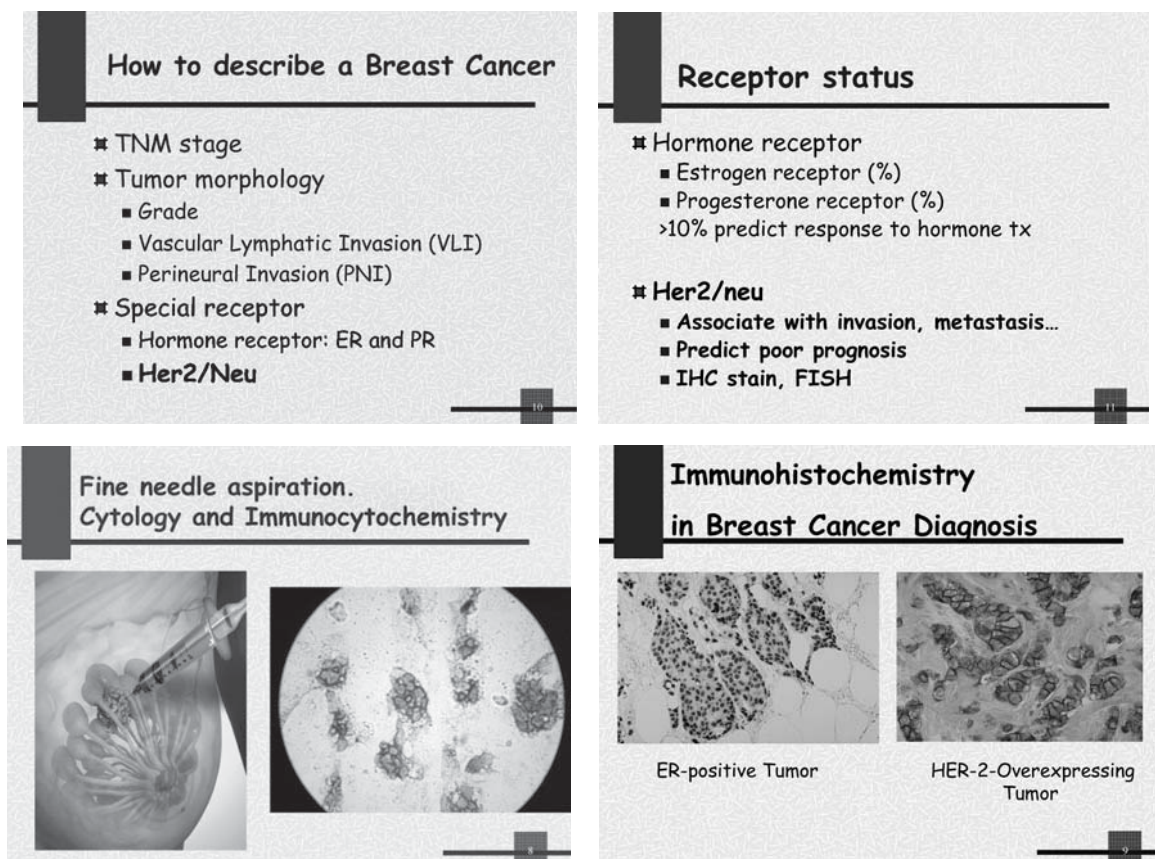
Preparatele chimioterapice folosite la moment pentru tratamentul cancerului mamar (schemele CMF, CAF etc.) au o interacțiune foarte benefică, demonstrată în studiile publicate de mai mulți autori, dacă tratamentul continuă cu preparate „țintite”, și în cadrul proiectului a fost administrată Herceptina. Studiile publicate recent recomandă Herceptina și pentru tratament neoadjuvant.

Elementele de noutate și originalitate a transferului tehnologic

Este o abordare nouă și originală a problemei de testare a fenotipului cancerului mamar (HER2/neu) fără care este imposibil tratamentul adecvat ținut a cancerului mamar. Testarea prin imunocitochimie este o direcție nouă în diagnosticul cancerului mamar, despre ce ne vorbește existența doar a unui număr mic de publicații în literatură, dar care demonstrează, că această metodă este informativă și cere studii în continuare mai aprofundate. Elementul de noutate a proiectului este implementarea în Institutul Oncologic a metodei imunocitochimică pentru aprecierea posibilității, în baza rezultatelor obținute în proiect, de a efectua testarea receptorilor HER2/neu (și Re, Rp). Pe parcursul implementării transferului tehnologic procedurile de testare au fost modificate, ceea ce a servit ca bază pentru depunerea cererii de brevetare.

Avantajele determinării receptorilor HER2/neu prin biopsie cu ac fin

- 1) stabilirea fenotipului cancerului până la tratament;
- 2) este efectuată pe material „viu”, adică colectat până la tratamentul radioterapeutic sau chimioterapeutic, care denaturează expresia HER2/neu;
- 3) permite începerea tratamentului anti-cancer cu Herceptină de la stabilirea diagnozei, cu 3-4 luni mai



Tabelul 1. Principiile testării Her2/neu, receptorilor de estrogeni și progesteroni prin examenul imunocitochimic

devreme, în comparație cu testarea imunohistochimică, care este efectuată după tratamentul neoadjuvant (după CT+RT+Operația = 3-4 luni);

4) asocierea tratamentului anti-hormonal (în caz de apreciere a RE și RP) până la operație; excluderea sau indicarea tratamentului anti-hormonal neo-adjuvant sau în cazurile inoperabile (când nu se efectuează analiza morfologică);

5) posibilitatea de a trata cu Herceptină și paciențele neoperate, la care nu poate fi efectuat testul imunohistochimic;

6) este cu mult mai simplu de efectuat (se colorează lamela imediat după recoltare cu ac fin);

7) rezultatul este primit timp de 2-3 ore (imunohistochimia 3-8 zile);

8) metoda imunocitochimică permite de stabilit numărul de paciențe, care pot fi testate până la tratamentul, care nu v-or avea nevoie de testare post-operatorie prin imunohistochimie, care este cu mult mai scumpă (analiza citologică costă 21 lei + testare HER2/neu; analiza morfologică costă 633 lei + testare HER-2).

Metodele și mijloacele utilizate la realizarea proiectului:

Metoda determinării oncoproteinei HER2/neu prin imunocitochimie diferă substanțial de cea imunohistochimică prin metoda recoltării materialului pentru studiu, care este frotiul pe sticlă a țesutului tumoral obținut prin puncție cu ac fin. Prin puncție cu ac fin este stabilită diagnoza de cancer mamar prin examenul citologic în majoritatea cazurilor (75%). Aceasta face metoda imunocitochimică foarte atrăgătoare, cu toate că este mai greu de efectuat din cauza materialului citologic puțin.

Determinarea statutului HER2/neu a paciențelor (aprecierea hiperexpresiei a oncoproteinei HER2/neu) se face, ca regulă, în baza examenului materialului obținut după operație sau prin trepanbiopsia tumorii (biopsie cu ac gros) prin metoda imunohistochimică. Pentru aceasta materialul examinat este fixat în soluție neutrală de 10% de formalină, cu bufer fosfat, timp de 24 de ore. Astfel, celulele canceroase își pierd

vitalitatea și scade considerabil capacitatea de captare a markerilor pentru HER2/neu și, respectiv, gradul de expresie.

Rezultatele obținute în cadrul proiectului de transfer tehnologic:

a) Ca rezultat al proiectului a fost implementată la IO metoda de testare imunocitologică cu avantajele expuse mai sus, sub formă de serviciu medical.

b) Au fost stabilite posibilitățile și particularitățile testării expresiei oncoproteinei HER2/neu la paciențele cu cancer mamar prin metoda imunocitochimică.

c) Au fost comparate rezultatele obținute prin **imunocitochimie** (obținute până la tratamentul radioterapeutic, chimioterapeutic și chirurgical) cu cele obținute prin **imunohistochimie** (după tratamentul prin radioterapie, chimioterapie și operație). Aceasta va permite de răspuns la întrebarea, în ce măsură denaturează expresia HER2/neu metodele preoperatorii de tratament, care sunt efectuate până la examenul imunohistochimic, care afectează vitalitatea celulelor canceroase și, respectiv, gradul de expresie a oncoproteinei Her2/neu pe membrana celulei tumorale.

d) Rezultatele obținute în cadrul proiectului sunt aplicare la Institutul Oncologic.

Specialiștii executori din cadrul proiectului s-au deplasat în Ucraina, or. Kiev și la București, România pentru studierea și implementarea în Institutul Oncologic a metodei de studiu imunocitochimic preconizată pentru executarea proiectului. Aceasta a permis implementarea în laboratorul citologic al Institutului Oncologic a metodei determinării receptorilor HER-2/neu prin examenul imunocitochimic prin aspirația materialului cu ac fin.

Gradul expresiei receptorilor Her-2/neu este apreciat ce + 0-1 , +2, +3, în dependență de intensitatea impregnării membranelor celulelor canceroase. Gradul +1 este apreciat ca negativ și nu sunt indicații pentru tratament cu Herceptină. Gradul +2 indică o reacție moderată la prezența receptorilor HER-2/neu și cere investigații suplimentare pentru



Figura 1. Examinarea și aprecierea calității frotiului citologic. Determinarea gradului de expresie a receptorilor HER-2/neu

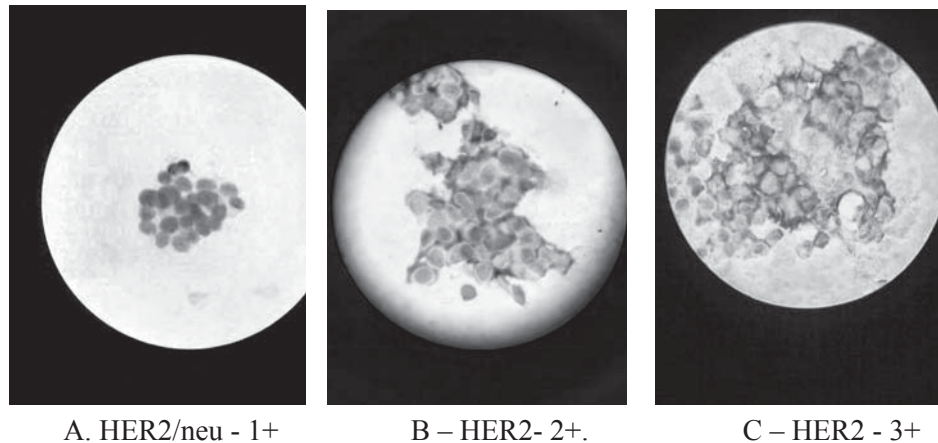


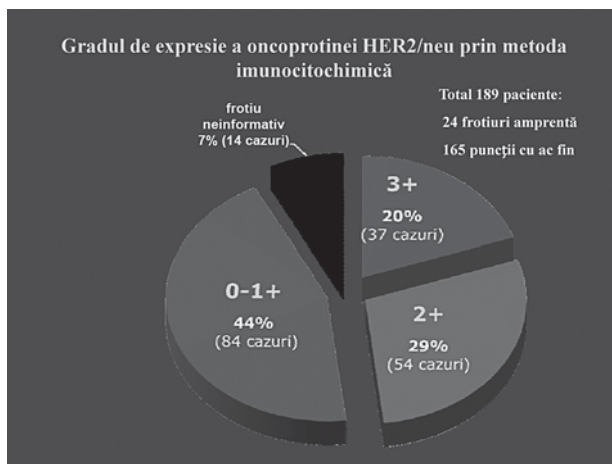
Figura 2. Sunt prezentate imagini cu celule de cancer mamar supuse procesului de prelucrare pentru determinarea expresiei receptorilor Her2/neu cu diferit grad de expresie - A - 1+; B - 2+; C - 3+

stabilirea sensibilității cancerului mamar la tratamentul cu Herceptină.

În caz de expresie grad + 3 – este indicat tratamentul „țintit” cu Herceptină a cancerului mamar, ceea ce duce la un efect mai pronunțat a tratamentului.

Tabelul 2

Rezultatele pacientelor cu cancer mamar investigate pentru expresia receptorilor Her2/neu prin biopsia cu ac fin



Rezultatele prezentate în tabelul de mai sus confirmă posibilitatea și importanța determinării expresiei receptorilor. Raportul determinării cazurilor cu expresie Her2/neu (0-+1 = 44%; 2+ = 29% și 3+ = 20%) corespunde în general cu datele din literatură determinat prin metoda imuno-histochemică. Principalul beneficiu în cazul dat – este stabilirea, chiar la momentul adresării pacientei și verificării diagnosticului de cancer mamar prin puncție cu ac fin și determinarea prin examenul imunocitochimic a expresiei receptorilor Her2 și, inițierea tratamentului cu Her-

ceptină (medicament „țintă”). Deci, în caz de testare prin imunocitochimie, tratamentul poate fi efectuat ca neo-adjuvant, până la tratamentul chimio-terapic prin metoda clasică și chirurgicală, cu 2-3 luni mai devreme de cât în caz de testare prin imuno-histochemie. Aceste 2-3 luni fără efectuarea tratamentului cu preparate „țintă” pot fi decisive pentru viața pacientei în caz de expresia 3+ a Her2/neu.

Concluzii:

1. Aprecierea expresiei receptorilor Her2/neu prin metoda imunocitochimică este de perspectivă, permite stabilirea necesității tratamentului prin preparate „țintite” a cancerului mamar.

2. Testarea expresiei receptorilor Her2/neu prin examenul imunocitochimic – permite începerea tratamentului cancerului până la acțiunea asupra tumorii a radioterapiei sau chimioterapiei, care pot denatura gradul de expresie a receptorilor Her2/neu.

3. Rezultatele obținute demonstrează că examenul imunocitochimic a receptorilor Her2/neu permite de stabilit sensibilitatea celulelor canceroase la tratamentul „țintit” (+3) în 23,2% cazuri. Aceste rezultate coincid cu datele din literatură. Pacientele pot începe tratamentul „țintit”, cu preparate de ultimă generație, chiar din ziua stabilirii diagnosticului prin examenul citologic.

4. Stabilirea expresiei a receptorilor Her2/neu prin metoda imunocitochimică provoacă discuții contradictorii despre sensibilitatea și veridicitatea investigație, sunt păreri atât pozitive, cât și negative. Dar metoda este practică și atrăgătoare prin timpul de stabilire a receptorilor în 4-24 de ore, aprecierea expresiei pe material „viu”, până la efectul tratamentului radio- sau chimioterapie, tratamentului chirurgical, este cu beneficiu considerabil economic.

PARTICULARITĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI ERORI CLINICE ÎN ONCOPULMONOLOGIE

**Valeriu Bîlba – doctor în medicină, conferențiar cercetător, IMSP Institutul Oncologic,
laborator științific Diagnostic și Management**

v.bilba@mail.ru, 079502429

Rezumat

Reușita tratamentului și prognosticul cancerului de plămân depind irevocabil de depistarea sa timpurie, de precizia și complexitatea explorărilor diagnostice, dar anume la acest compartiment se admit diferite genuri de erori. Studiul prezent și-a propus trecerea în revistă, catalogarea și aprecierea de impact a erorilor care se comit în conduita diagnostică a cancerului de plămân cu diverse sedii. Astfel au fost delimitate erorile ce se admit la etapa de depistare activă a bolnavilor, la nivelul policlinicilor de profil general, la nivelul serviciilor de staționar, fiind punctate și modalitățile de evitare a acestora. Cauzele acestor erori sunt analizate atent, autorii optând pentru instruirea mai pertinentă a medicilor de pe linia întâi, care trebuie să ghideze oportun bolnavii suspecți de cancer pulmonar spre serviciile specializate, unde acestora să le fie realizat un examen complex, inclusiv prin explorări complementare, care pot surprinde neoplasmе mici cu sediu periferic, recunoscute a fi cel mai greu de depistat în etape precoce.

Cuvinte-cheie: cancer pulmonar, depistare precoce, erori clinice, oncopulmonologie

Summary. Clinical particularities for the diagnostic and errors in oncopulmonology

Successful treatment and prognosis of lung cancer depends irrevocably on early his revealing and accuracy exploration diagnostic and its complexity, but at this compartment it is possible certain various types of errors. The present study aims overview, cataloguing and assessing the impact of errors committed in the conduct of lung cancer diagnostics in various establishments. Such errors have been identified, which allowed the stage of active screening of patients at the polyclinics of general profile, the inpatient services, the points and how to avoid them. The causes of these errors are carefully analyzed, the authors opted for more relevant training physicians on the front line, which should guide appropriate suspected lung cancer patients to specialized services, where such an examination to be conducted complex, including by exploring complementary neoplasm's may be revealed small peripheral localisation, recognized to be the most difficult to detect in early stages.

Key words: lung cancer, early diagnoses, clinical errors, oncopulmonology

Резюме. Особенности диагностики и клинические ошибки в онкопульмонологии

Успешное лечение и прогноз при раке легких зависит от своевременного выявления, диагностической точности и полноты методов обследования, но именно на этом этапе и допускаются различного типа ошибки. Настоящее исследование направлено на выявление и оценки влияния клинических ошибок, допущенных при проведении диагностики рака легких различных локализаций. Таким образом были выявлены ошибки, которые допускались на стадии активного выявления пациентов, в клиниках общего профиля, на этапе оказания стационарной помощи и выработаны рекомендации как их избежать. Причины этих ошибок тщательно анализируются, авторы разработали методические рекомендации для врачей на первичной линии оказания медицинской помощи, которыми должны руководствоваться при выявление пациентов с подозрением на рак легкого.

Ключевые слова: рак легких, раннее выявление, клинические ошибки, онкопульмонология

Creșterea ascensivă a morbidității prin neoplasme pulmonare maligne este calificată de experți drept o adevărată catastrofă epidemică, astfel că diagnosticul, prevenirea și tratamentul acestei maladii este nu doar o problemă medicală, ci și una cu profunde implicații sociale. În peste 28 de state ale lumii cancerul pulmonar este una dintre cauzele principale de mortalitate prin neoplasme maligne a populației masculine de vârste medii.

În anul 2012, în Cancer Registru din IMSP Institutul Oncologic au fost luați la evidență 836 de

pacienți cu cancer bronhopulmonar primar depistat și au fost înregistrate 765 de decese. În diagrama 1, se prezintă indicii morbidității cu 23,5% în anul 2012 sau 836 de pacienți primari înregistrați cu cancer bronhopulmonar și indicii mortalității cu 765 de decese sau 21,5%. Tot aici este redată creșterea lentă, dar progresivă a morbidității și mortalității prin cancer pulmonar valabilă atât pentru mediile urbane și rurale cât și la ambele sexe, cu precădere la cel masculin, în perioada anilor 1985 – 2012.

Analiza evoluției cancerului bronhopulmonar în

perioada anilor 1986 – 2012 (diagrama 2) ne reflectă următoarele: în anul 1986 în stadiile I – II au fost depistați 36,6% de pacienți primari. Acești indici au scăzut până la 9,9% în anul 2001 cu reflectare direct proporțională la rezultatele tratamentului și indicii mortalității prin cancer bronhopulmonar. Analizând evoluția cancerului bronhopulmonar în perioada de 27 de ani, stabilim o descreștere a depistării precoce, adică st. I +II, din anul 1986 fiind de 36,6% către anul 2001 scade până la 10% și o ușoară creștere către 2012 cu până la 20%. Acești indici s-au reflectat direct proporțional la rezultatele tratamentului și indicii mortalității prin CBP.

Ca și în cancerule de orice alt sediu, prognosticul cancerului de plămân depinde de depistarea sa timpurie de precizia și complexitatea tratamentului instituit. În realitate, vindecarea clinică și supraviețuirea de peste 5 ani poate fi garantată pentru 50-70% din bolnavii cu neoplasme de stadiul I, în stadiul II – la 40–50% [Шулутко М. Л. и др., 1983; Maassen W. K et al., 1984; Escha-passe H., 1987; Dildex P., 1987].

Spre regret, în stadiul I-II boala este detectată doar la 15–20% din bolnavii cu cancer primar pulmonar, în stadiul III boala este diagnosticată la 25–30%, procese neoplazice de stadiul IV prezintă cca 45–50% din pacienții cu acest diagnostic (diagrama 3).

Așa se face că un tratament radical se poate efectua la numai 9,2–19,3% din totalul celor afectați de această maladie, iar supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor de cancer pulmonar nu depășește cota de 5–10% din bolnavii primar înregistrați [Hocy J. R., 1984 et al.]. Și mai dureros este faptul că acești indicatori minori de reușită curativă sunt definiți în mare parte și de erorile medicale de ordin și tactic în organizarea asistenței diagnostice și curative pentru bolnavii cu cancer pulmonare.

Ținând cont de caracteristicile pozitive ale radiofotografiei (RF), aceasta a constituit o metodă eficientă de investigare radiologică. Până în 1970, în republică RF era utilizată în scop preventiv doar în cazul contingentelor supuse obligatoriu acestui examen, precum și al persoanelor care consultau medicul și nu efectuaseră RF în ultimul an.

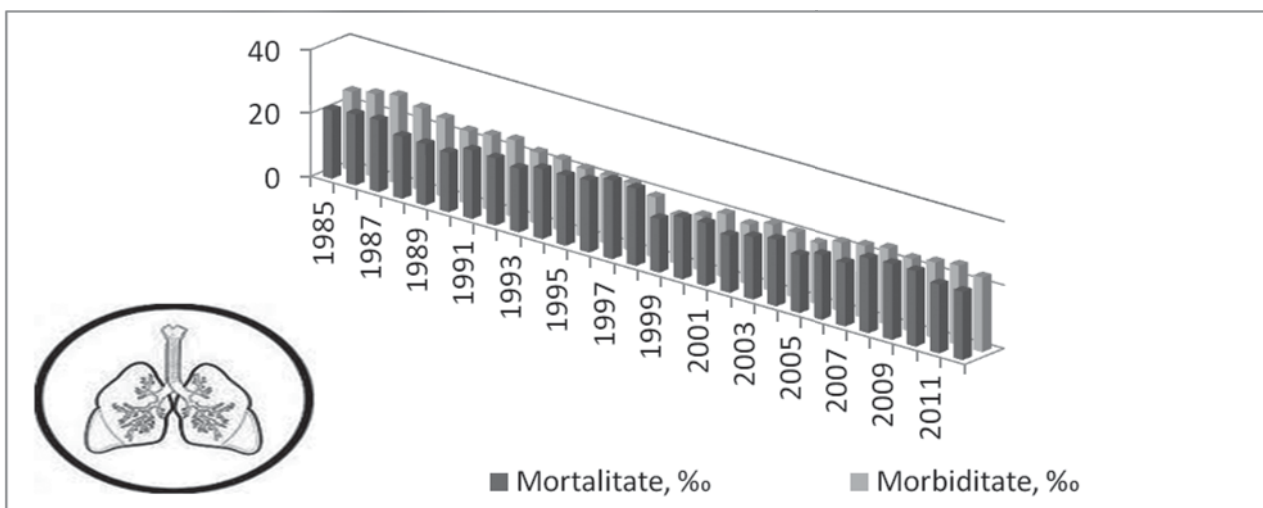


Diagrama 1

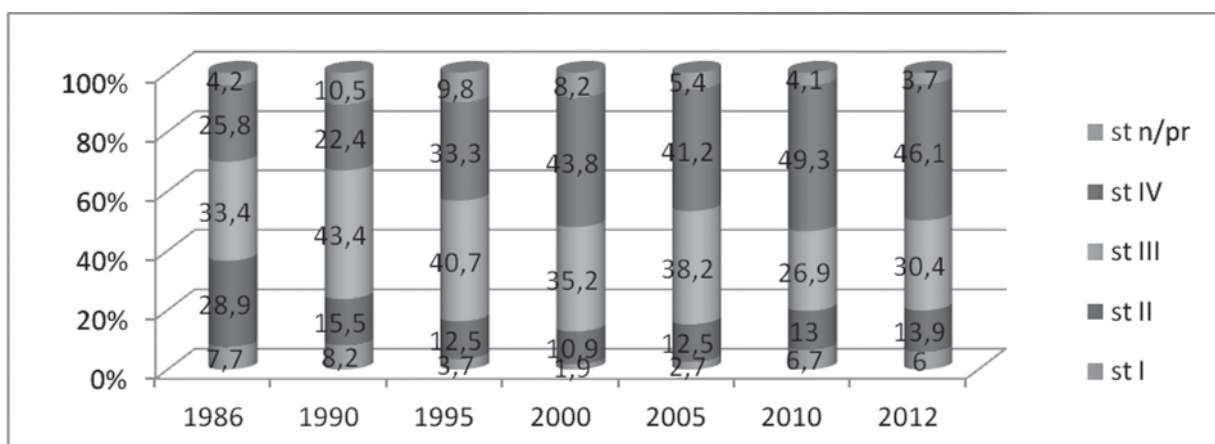


Diagrama 2

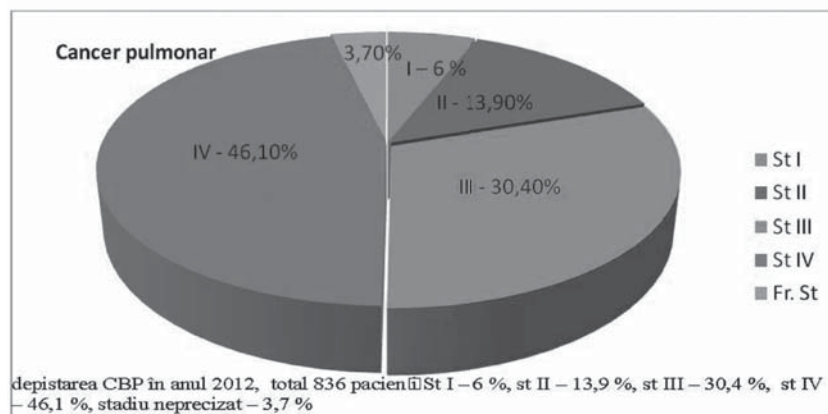


Diagrama 3

Din 1970, pentru depistarea precoce a tuberculozei pulmonare evolutive (TPE), populația republicii era supusă obligatoriu examenului radiologic profilactic de la vârsta de 12 ani. Din 1990 au început să fie supuși examenului radioprofilactic preventiv (ERFP) bărbați peste vârsta de 16 ani și femeile de peste 18 ani, în baza Ordinului Ministerului Ocrotirii Sănătății al RSSM 12.03.90 nr. 60: “Starea și măsurile pentru perfecționarea serviciului radiologic acordat populației RSSM”

În urma experimentului realizat în AMT Centru, raioanele Călărași și Donușeni, vizând selectarea grupurilor sociale cele mai afectate de tuberculoză, s-a decis să fie substituit examenul radiografic preventiv (ERFP) al întregii populații mature pentru depistarea Tbc cu ERFP numai al unor grupuri expuse riscului sporit de tuberculoză (art. 4.16.2 și 4.16.3 al ordinului MS al RM din 29.04.97 nr. 72 “Cu privire la perfecționarea măsurilor de combatere și prevenire a tuberculozei în RM”). Din 1998 ERFP se utiliza numai în cazul grupurilor cu risc de îmbolnăvire de tuberculoză pulmonară evolutivă și al persoanelor care doresc să-și verifice binevol sănătatea.

Ponderea examenului radioprofilactic preventiv a ajuns în anul 1984 până la 97,8% în populația totală a republicii, apoi reducându-se până la 35,3% în 1999, și 18,9% în 2011.

Ponderea cancerului bronhopulmonar depistat prin ERFP s-a redus de la 45,6% în 1984–1986 până la 17,1% în 1999 și este la indici minimali, la moment se depistează ocazional.

În primul rând ar fi de consemnat, că pentru diagnosticarea activă a cancerului de plămân examinarea în masă a populației este puțin eficientă. Se cunoaște faptul – aproape 90% din bolnavii de cancer pulmonar sunt persoane de peste 50 de ani, de vreme ce peste 2/3 din persoanele cuprinse de examenul fluorografic sunt de vârste mult mai tinere. În al doilea rând, s-a constatat faptul că neoplasmul pulmonar

apare preponderent pe fundalul afecțiunilor pulmonare inflamatorii nespecifice (pneumonie interstițială, pneumoscleroză, bronșită ș.a.), în contextul modificărilor pulmonare posttuberculoase, la fumătorii învețiți (15 ani și peste de stagiul tabagic), la persoane de peste 45 de ani ce consumă câte 1–2 pachete de țigări în zi, precum și persoane care se expun cronic la diferite noxe industriale. Anume în cadrul acestor contingente de populație se indică căutarea țintită a bolnavilor de cancer pulmonar.

Se cere a lua în calcul și faptul predispoziției genetice pentru cancerul de plămân (maladii oncologice la rude de sânge). Pentru depistarea cancerului pulmonar se impune examinarea reluată în dinamic a bolnavilor care s-au tratat pentru o tumoră malignă.

Printre cauzele care diminuează valoarea diagnostică a cancerului incipient prin microradiografie se cere a fi luate în calcul și erorile de interpretare a fluorogramelor calitative, inclusiv, prin calificarea insuficientă a radiologilor. Proporția unor asemenea erori poate atinge 50%, adică restul formațiunilor clar suspecte de cancer pot rămâne neobservate. Erorile de interpretare se datorează și incapacității acestei tehnici de a repera formațiunile de sub 1cm în diametru, apoi și timpului limitat prevăzut pentru efectuarea acestei analize, condițiilor în care radiologii cercetează aceste clișee și chiar oboselii vizuale. Eficiența examenului scade și din cauza că radiologul examinator nu cunoaște nimic despre bolnav.

Cele consemnate denotă faptul că este necesară implementarea sortării automate a fluorogramelor (radiogramelor) în *normă* și *deviere de la normal*. În plus mai persistă sistemul structural anacronic de subordonare a stațiilor de microradiografie către dispensarele de fizioterapie și direcționarea bolnavilor cu rezultate suspecte spre serviciul ambulatoriu al dispensarului de tuberculoză rezultă cu examinări îndelungate și incomplete, cu tratamente ineficiente pentru diagnostice eronate de pneumonie sau tuberculo-

ză, care sunt emise pentru o bună parte din bolnavii de cancer pulmonar. Se ajunge până la realitatea că 40-50% din bolnavii de cancer primar depistați prin examene profilactice ajung la medicul oncolog numai după 3-4 luni, inclusiv 36% din aceștia doar după 6-12 luni de la descoperirea afectului pulmonar, examinări și tratamente ineficiente în dispensarele de tuberculoză. Mulți bolnavi ce comportă în realitate un cancer de plămân sunt supuși așa-numitului tratament de probă în instituții curative de diferit profil și în dispensarele de tuberculoză.

Conchidem astfel că eficiență și, cel mai important –operativitatea examinărilor profilactice în recunoașterea neoplasmelor depinde de nivelul de organizare, de respectarea principiilor de suport ale examenului fluorografic, de existența unor comisii pulmonologice consultative, sau a unor servicii care să se ocupe de cercetarea specifică a acestor bolnavi. De felul cum se vor putea evita erorile la această etapă depinde mult diagnosticarea oportună a cancerului de plămân.

Erorile ce se admit la nivelul policlinicilor de profil general

Majoritatea (până la 90%) dintre bolnavii primari diagnosticați cu cancer de plămân s-au adresat de sine stătător la policlinicile de profil general invocând semnalmente bolii. Anume la această etapă se admit cele mai multe imprecizii diagnostice, care emerg în principal din cauza incompetențelor profesionale ale medicilor din teren care nu denotă vigilență oncologică, conform căreia toate dubiile diagnostice trebuie să devină motiv pentru examinarea țintită a bolnavului.

Doar în condiția unui examen complex se poate acumula volumul suficient de probe pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului clinico-radiologic de cancer pulmonar, pentru depistarea oportună și inițierea cât mai precoce a tratamentului de radicalitate. De consemnat faptul că în condițiile tehnice și materiale ale serviciilor policlinice din țara noastră această schemă de operare diagnostică este simplu de urmat. Spre regret, însă, cancerul pulmonar este foarte rar diagnosticat la prima solicitare a asistenței medicale. Din experiența serviciilor specializate din țara noastră se poate raporta că la prezentarea primară cca 30% din bolnavii de cancer pulmonar au fost diagnosticați cu pneumonie, la cca 20% s-a suspectat tuberculoză, alte afecțiuni pulmonare la 13%, gripă la 8%, maladii nonpulmonare – miozită, osteocondroză s-au admis ca diagnostic în 20% din cazuri și doar la 9,7% din bolnavi s-a emis un diagnostic precis.

De consemnat că din totalul de bolnavi ce comportau deja un cancer pulmonar la nivelul policlinicii solicitate varianta de angajare centrală a acestuia s-a presupus doar la 14%, cea periferică – la 27% și asta pentru că examenul primar obligativ este realizat în volum insuficient.

Constatăm cu îngrijorare faptul că în cadrul policlinicilor nu a fost încă demarcat volumul de investigații radiologice. 60% din bolnavii ghidați spre centrele diagnostice republicane necesită examinări radiografice suplimentare sau în legătură cu totala absență a documentației necesită întreg complexul de examene bronhologice specializate.

Cele mai frecvente erori ce se comit în diagnosticul ambulator al cancerului de plămân rezidă din interpretarea imprecisă a radiogramei, care înseamnă adesea aplicarea unei metode inadecvate de radioscopie a bolnavului oncologic, analiza superficială și interpretarea incorectă a datelor prezente de altfel pe clișeu radiografic. Toate acestea converg spre faptul cunoașterii insuficiente a semioticii formelor incipiente de cancer pulmonar.

Rezultă că una din căile de ameliorare a eficienței de diagnosticare a cancerului pulmonar se rezumă la respectarea unui cadru regulamentar prin standardizarea volumului de explorări radiologice și bronhologice, care va scurta itinerarul de examinări, va descifra în ritm alert caracterul afectului pulmonar, iar cazurile suspecte de cancer vor fi ghidate în termene limită spre un serviciu specializat – Centrul Consultativ Diagnostic din IMSP Institutul Oncologic, unde cu ajutorul unor minime mijloace diagnostice se va emite diagnosticul exact.

Erorile de conduită diagnostică la nivelul serviciilor de staționar

Multe erori diagnostice și implicit de conduită curativă se admit la nivelul staționarului antituberculos, cauza principală reieșind din interpretarea imprecisă a datelor clinice și radiologice. Tot aici se înscriu și deciziile eronate cu referire la tratamentul antifitizic de probă. Precum consemnasem anterior, peste jumătate din bolnavii ce comportă o tumoare de plămân sunt direcționați pentru examinare în dispensarele de tuberculoză, unde aceștia pot fi supuși la tratament antituberculos, uneori chiar pentru termene îndelungate. Doar atunci când apar atelectazii și se atestă creșterea de volum a ganglionilor limfatici intratoracici ftiziatrui renunță la diagnosticul de tuberculoză și prezumă o tumoare de plămân. Serviciile abilitate au calculat că în medie termenul de întreținere în spitalul de tuberculoză al unora din bolnavii de cancer pulmonar variază de la 3,2 până la 8 luni.

De consemnat aici și importanța unei aprecieri mai critice a probei tuberculinice în diagnosticul cancerului de plămân. Mai mulți cercetători și specialiști de domeniu au raportat frecvența exuberantă a probei tuberculinice pozitive la bolnavii care în realitate comportă un cancer de plămân. Conform unui grup de savanți din Rusia din cei 102 bolnavi de cancer

avuți sub observare la 57,8% proba Mantoux s-a găsit pozitivă, inclusiv la 19,6% din aceștea papula măsura peste 10 mm, iar 5,9% din bolnavi au manifestat semne de hipersensibilitate. Mai mult de atât, la 4,4% din bolnavii de cancer pulmonar în spută se descoperă micobacterii de tuberculoză, fenomen datorat destrucției focarelor metatuberculoase la aceștea.

Am prezentat aceste cifre pentru a atenționa medicii din teren și a-i face cât mai vigilenți în fața posibilelor erori în diferențierea diagnostică a cancerului de tuberculoză.

În final nu se poate să trecem cu vederea faptul că tot mai frecvent se atestă tandemul tuberculoză-cancer de plămân – la 6,3–17% din bolnavii ce se află sub tratamente sau pentru examinări în dispensarele de tuberculoză [Яценко Б. П. и др., 1985]. La majoritatea acestora (până la 85%) cancerul de plămân se asociază cu o tuberculoză neactivă. Erorile diagnostice derivă din supraaprecierea probei tuberculice și utilizarea incompletă a altor metode de diagnostic: examenul citologic al sputei, bronhoscopia, biopsia transtoracică, precum și din prescrierea injudicioasă și, mai ales, neevaluată ca efect dinamic, a terapiei antifitice.

Cauzele principale ale diagnosticului insuficient care se admite în raport cu tumorile pulmonare în staționările de terapie rezidă în cunoașterea slabă a specificului simptomatic al cancerului pulmonar central și în supraevaluarea eficienței tratamentului antiinflamator indicat în pneumonitele eronat considerate ca fiind pneumonie.

La majoritatea acestor bolnavi nu li se realizează radiosopia de control după atingerea unui efect subiectiv aparent rapid când pe clișeu radiografic de obicei este absent dinamicul pozitiv sau este prezent un dinamic negativ. Dacă la acestea se adaugă și o slabă vigilență oncologică, atunci majoritatea bolnavilor ce au un cancer cu sediu central urmează 3-4 reinternări în staționările generale cu diagnosticul de pneumonie pentru care se instituie și tratamente specifice. La asemenea etape eroarea dominantă este ignorarea examenului citologic al sputei pentru relevarea celulelor atipice și a cercetării bronhoscopice.

Informativitatea examenului bronhoscopic în cazul cancerului de plămân este extrem de înaltă, verificarea morfologică confirmă diagnosticul emis de aceasta la rata de 96–98%, inclusiv în cancerul peribronhial aceasta este posibil de realizat la 92,5% din bolnavi.

Ineficiența examenului bronhoscopic realizat în staționările neoncologice este definită de nerespectarea metodologiei de endoscopie și prelevarea unui material insuficient pentru examenul citologic și cercetarea histologică. În acest scop este indicat să realizeze cercetarea atentă a tuturor sectoarelor inclusiv

unde mucoasa are schimbări abia perceptibile. În calitate a unei metode eficiente de prelevare a materialului de cercetat este braș-biopsia, frotiul tupfer, prelevat cu sonda tampon, punționarea tumorii sau biopsia sub ghidaj radiologic. Confirmarea morfologică a diagnosticului de cancer pulmonar central reușește la peste 95% din bolnavi, cancerul bronșic segmentar $T_1N_0M_0$ – la 94%, cancerul periferic se poate detecta la doar 64,9% din bolnavi. Examenul bronhoscopic facilitat inclusiv diagnosticul carcinomului *in situ*, al cancerului microinvaziv, adică sunt reperate cancerele preclinice radionegative.

Una dintre cauzele frecvente de tergiversare a diagnosticului de cancer pulmonar de sediu periferic la bolnavii prezentând opacități ovalare în plămâni este renunțarea neîntemeiată la aplicarea metodelor invazive de verificare morfologică a diagnosticului (puncția transtoracică, toracotomia diagnostică). Este la fel de adevărat că inclusiv examenele complexe clinico-radiologice, rezultatele examenelor citologice ale sputei și explorarea bronhoscopică cu cateterizarea bronhiilor mărunte sub control radioghidat pot fi insuficiente a infirma sau confirma diagnosticul de cancer pulmonar periferic. Acesta și pentru că se adoptă tactica greșită totalmente de observare prea îndelungată a acestor bolnavi, timp în care tumoarea crește și devine radiologic evidentă, iar simptomatologia clinică devine tipică pentru diagnosticul de cancer.

Diferențierea diagnostică a cancerului pulmonar periferic este într-adevăr grevată de mai multe dificultăți. De exemplu acestea trebuiesc deosebite de tumorile benigne, de tuberculom, metastazele solitare de altă localizare, de pneumonia globulară (sferică), de abces, chist și multe alte maladii. Cu toate acestea, dacă se procedează o cercetare calificată nu este deloc complicat să se depisteze și să se confirme cancerul cu angajare periferică în baza evidențelor oferite de radiografie și tomografie computerizată (CT), dacă se cunosc temeinic semnalmentele schiascopice. De menționat că opinia cum că cancerul periferic este preponderent de formă globulară se referă la tumorile ce măsoară peste 3–4 cm în diametru. În cazul tumorilor cu diametru mai mic în parenchimul pulmonar se descoperă o opacitate poligonală cu laturi de diferită mărime, amintind mai curând de o cicatrice stelată. Această opacitate poate apare pe fundalul unui țesut pulmonar absolut normal și chiar din start are formă ovalară.

Pentru cancerul pulmonar periferic sunt tipice contururile ondulate, șterse, poliliclicitatea, opacitatea are contur estompat și un fel de luminozitate în jurul ei – *corona maligna*. Aceste semnalmente sunt cel mai bine evidențiate pe tomogramele ținti-

te. Pentru cancer este caracteristică și intensitatea medie a opacității, dependența directă de dimensiunea nodulului canceros. Dar aparența unei opacități compacte de dimensiuni mici nu exclude diagnosticul de cancer periferic, ca și prefigurarea unor calcificări pe acest fondal. În stadii incipiente opacitatea are mai des aspect de infiltrat: este puțin accentuată, se constituie din două-trei sectoare sub formă de nor și, doar pe măsură ce crește va deveni omogenă. Opacitatea slab intensă pe radiograme și exprimată intens pe tomografii, chiar în cazul tumorilor de dimensiuni mari, este în special caracteristică pentru cancerul bronșiolo-alveolar nodular.

Ignorarea semnalmentelor schiascopice ale opacității ce specifică tumora malignă este cauza tergiversărilor diagnostice ce se admit în raport cu acești bolnavi, care în marea lor majoritate sunt luni în șir observați (*diagnosis ex observation*) sau tratați fără efect (*diagnosis ex juvantibus*) pentru un infiltrat tuberculos sau pneumonie. La aceasta concură și creșterea lentă a tumorii. Precum au dedus observațiile, timpul de dublare dimensională a unui tumor malign de plămân este în medie de 120 de zile. Tumora cu diametrul de 1,5 cm peste 4 luni va măsura 1,8 cm, iar peste 8 luni – 2,1 cm.

Se va considera, însă, o greșeală tactică diferențierea diagnostică în baza ritmurilor de dezvoltare a tumorii pulmonare angajate periferic, deoarece pentru cancerul periferic timpul de dublare dimensională variază între 27 și 240 de zile, iar conform unor autori [Mattson A., Holstiz R., 1980], chiar între 19 și 990 de zile [Kerr R., Lamb D., 1984; Heine M., 1988]. În acest sens, dacă s-au constatat modificări suspecte pentru cancerul periferic, este absolut indicat să se practice metode instrumentale de diagnostic morfologic, care sunt totuși de competența centrelor specializate, de aceea sarcina primă și obligativă a medicului din teren este de a ghida pacientul spre un serviciu înalt specializat.

Ne vom referi mai detaliat asupra procedurii diagnostic de mare valoare informativă, anume în cancerul situat periferic – puncția transtoracică, practică la bolnavii cu formațiuni ovalare în plămâni pentru a verifica apartenența citologică a tumorii. Specificitatea acestei tehnici atinge 83,5%, inclusiv în cancerul parahilar – 62,5%, cele de pe zona mediană sunt confirmate în proporție de 79,1% și zona periferică – 87,9%. Sugestivitatea metodei crește în funcție de diametrul formațiunii – în cele de sub 3 cm (T1) aceasta atinge 79,1%, de 3,1 – 6 cm (T2) – 85,1% și în cele de peste 6 cm (T3) – 84,4%. Informativitatea tehnicii crește până la 94,7%, dacă este efectuată sub ghidajul tomografiei computerizate sau al ultrasonografiei [Crosby J. H. et al., 1985; Khouri N. P. et al.,

1986; Tao L., 1986; Doruc S., 2012]. După datele noastre aplicarea puncției transtoracice completate cu cercetarea bronhoscopică permite verificarea morfologică a diagnosticului de cancer pulmonar periferic la rata de 95,5%.

De consemnat, că în abordarea neoformațiilor mici puncția transtoracică este singura procedură de verificare morfologică, iar la bolnavii funcțional inoperabili este cea care sugerează oportun indicarea terapiei antitumorale. Dacă se efectuează regulamentar, puncția transtoracică nu este grevată de complicații serioase, de aceea este larg aplicată la nivelul serviciilor medicale și se poate realiza inclusiv în regim de ambulatoriu.

Cu toate avantajele invocate acestei tehnici, nu întotdeauna reușește reperarea cancerului pulmonar periferic. Calitatea diagnosticului pentru acest sediu neoplastic se poate eleva prin aplicarea testelor imunologice (markeri tumorali), biochimice etc. Prin aplicarea anticorpilor monoclonali reușește detecția cancerelor de acest sediu încă la etape incipiente [Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M., 2003].

Actualmente pentru acest contingent de bolnavi pe poziția de test diagnostic morfologic definitiv se consideră toracotomia diagnostică, care asigură realmente tratamentul chirurgical timpuriu pentru cancerul de plămân [Buccheri G., Ferrigno D., 2003]. Autorii citați relatează că toracotomia diagnostică aplicată în cazul formațiunilor circulare pe plămân descoperă la cca 49% din bolnavi neoplasme maligne (cel mai frecvent – cancere periferice), la 51% aceste formațiuni sunt benigne (mai frecvent tumori și tuberculoame). De consemnat că la fiecare al doilea bolnav formațiunea nu depășește de 3 cm și sunt absente metastazele regionale, ceea ce corespunde stadiului T₁N₀M₀. Intervenția chirurgicală se impune a fi realizată la cca 90% din bolnavi și, de obicei, presupune o rezecție parțială de plămân.

Conchidem că în cazul bolnavilor cu formațiuni ovalare în plămâni toracotomia diagnostică permite depistarea cancerului pulmonar periferic de stadii incipiente, iar la 9 din 10 asemenea bolnavi apare oportunitatea realizării unor operații funcțional menajante.

Cele mai multe erori care se admit de către medicii din secțiile stabilimentelor oncologice și neoncologice țin de aprecierea inexactă a gradului și caracterului de diseminare a procesului canceros, ceea ce poate erona grav deciderea programului de tratament. Frecvența divergențelor după sistemul TNM între estimările anteoperatorii și cele apreciate intraoperator constituie 36,8–41% din totalul celor operați.

Am considerat oportun să trecem în revistă me-

todele obligative și cele complementare de diagnosticare a diferitor variante clinico-anatomice de cancer pulmonar.

Metode obligative de examinare

În cancerul pulmonar cu sediu central:

I. Examenul radiologic, inclusiv microradiofotografia:

1) radiografia organelor toracice în două incidențe (frontală și laterală);

2) esofagografia de contrast (pentru aprecierea de stare a ganglionilor limfatici de la bifurcație);

3) tomografia zonală.

a) în proiecție frontală la nivelul bifurcației traheale (apreciind starea traheii, a bronhiilor principale și intermediare, precum și a grupelor principale de ganglioni intratoracici);

b) hili pulmonari se cercetează în proiecții transversale (pentru a vizualiza bronhiile lobare superioare și a ramificațiilor lor segmentare) și laterale (pentru a vizualiza bronhia intermediară, lobulară inferioară și lobulară mediană);

4) tomografia computerizată a organelor cutiei toracice, cu contrastare sau fără.

II. Examenul citologic al sputei (cel puțin 5–6 analize).

III. Examenul bronhoscopic cu prelevarea de material pentru studiul morfologic (frotiuri de pe tumoare, lichid de lavaj bronșic, biopsie directă, puncția transtraheobronșică a ganglionilor limfatici).

În cancerul pulmonar periferic:

I. Examenul radiologic, inclusiv microradiofotografia:

1) radiografia organelor intratoracice în două proiecții (frontală și laterală);

2) esofagografia de contrast;

3) tomografia zonală: standard în două proiecții (la nivelul bifurcației traheale) și directă în proiecție frontală și/sau laterală (la nivelul opacității patologice);

4) tomografia computerizată a organelor cutiei toracice, cu contrastare sau fără.

II: Examenul citologic al sputei (cel puțin 5–6 analize).

III. Examenul bronhoscopic (sondarea bronhiilor sub ghidaj radiologic, biopsierea prin cateter, puncția transtraheobronșică a ganglionilor limfatici).

IV. Puncția transtoracică (transcutană) a tumorii.

De memorat că examinările clinice, radiografiile standard și cercetarea bronhologică, ca de altfel și puncția transtoracică nu întotdeauna permit verificarea morfologică a diagnosticului și aprecierea gradului de extincție a procesului canceros. În asemenea situații se impune apelarea la explorări diagnostice complementare.

Metode complementare de diagnostic

1. Examinarea radiologică:

a) Ro-scopia cu evaluarea simptomelor funcționale, mobilitatea opacității în raport cu alte organe și structuri;

b) radiografia de superexpunere;

c) bronhografia;

d) angiografia (antepneumografia, angiografia selectivă a arterelor bronșice);

e) pneumotoraxul diagnostic;

f) cercetarea scheletului toracic.

Metodele de investigare cu radionuclizi.

Metodele chirurgicale de diagnostic

Puncția sau biopsia ganglionilor limfatici supraclaviculari:

a) mediastinoscopia;

b) mediastinoscopia parasternală;

c) laparoscopia sau laparotomia diagnostică;

d) toracotomia diagnostică.

Anticiparea divergențelor diagnostice și de tactică curativă este un deziderat important și posibil de atins, dacă se aplică judicios și la modul indicat metodele contemporane de explorare clinică și paraclinică.

În încheiere, ar fi de consemnat că, prin amandarea erorilor ce se admit la nivelul examenelor de depistare, în diagnosticarea și proiectarea programelor de tratament, apoi și în organizarea supravegherii de dispensar a bolnavilor de cancer pulmonar, se poate conta pe ameliorarea efectivă a rezultatelor de tratament al acestei maladii oncologice de maximă incidență.

Bibliografie

1. Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes*. Chest. 2003;123(1 suppl):97S–104S.

2. Bideac, I., Sofronie, S., Bețșor, Ina, Bilba, V., Gavrițaenco, I., Bideac, Ionela, Catrinici, V., Șaraeva, Svetlana, Privalova, Oxana, Bilan, Ia., Brenișter, S. *Căile de ameliorare a diagnosticului precoce a cancerului pulmonar*. In: I Congres Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2000. p. 178-179.

3. Bilba, V. *Diagnosticul tumorilor pulmonare și mediastinale în condiții de ambulator*. In: Congresul II Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2005. p. 122-124.

4. Buccheri G., Ferrigno D. *Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time*. Eur Respir J 2004;24:898–904.

5. Cernat, V., Țîbîrnă, G., Gabunia Marina. *Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova*. In: Congresul III Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2010. p. 1-15.

6. Cernat, V., Bilba, V. *Aspecte medico-sociale ale*

morbidității oncologice în Republica Moldova. In: Buletin informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova. Chișinău. 2013. p. 46–50.

7. Давыдов М. И. «Успехи и неудачи молекулярной хирургии рака легкого». Москва «Медицина» (1997).

8. Doruc, S., Salamatov, S., Prepeșița, C., Bîlba, V., Șutchin, V., Brenișter, S., Prisacari, T., Chemencedji, I., Privalova, O., Bețișor, I., Harea, M., Jovmir, D. *Implimentarea biopsiei percutanate tumorilor pulmonare ca metodă de diagnostic miniinvazivă și performant.* In: Materialele Conferinței Științifico-Practice cu participare internațională, în cadrul expoziției MoldMEDIZINE & MoldDENT ediția XIX „Managementul chirurgiei miniinvazive în oncologie”. 2013.

9. Grejdianu, T., Tintiuc, D., Țurcanu, A., Mereuță, I., Eftodi, V., Leșanu, A., Palanciuc, M., Lavric, A. *Mortalitatea prin tumori maligne pe zone economico- geografice a populației Republicii Moldova.* In: I Congres Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2000. p. 12-14.

10. Mazzone P., Jain P., Arroliga A.C., Matthay R.A. *Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer.* Clin Chest Med. 2002; 23:137–58.

11. Mentzer S.J., Swanson S.J., DeCamp M.M., Bueno R., Sugarbaker D.J. *Mediastinoscopy, thoracoscopy, and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer.* Chest. 1997; 112(4 suppl):239S–41S.

12. *Ошибки в клинической онкологии.* Руководство для врачей. Москва «Медицина» 1993.

13. Punga, Jana., Gabunia, Marina., Brega, Diana., Bîlba, V. *Situația oncologică în Republica Moldova în perioada 2000 – 2009.* In: Congresul III Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2010. p. 31-32.

14. Roșca, A., Roșca, Eugenia, Grăjdieru, Lidia. *Uti-*

lizarea investigațiilor radiofotografice preventive ale organelor cutiei toracice în Republica Moldova – prezent și viitor. In: Probleme actuale ale imagisticii medicale și terapiei cu iradiații ionizante. Materialele Primului Congres al Imagiștilor și Radioterapeuților din Republica Moldova. 5-6 octombrie 2000. Chișinău. p. 23 – 26.

15. Roșca, A. *Evoluția și specificul activității serviciului de imagistică medicală din Republica Moldova în 2000 – 2006.* In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 5 (14). 2007. P. 15 – 20.

16. Roșca, A., Țurcanu, V. *Activitatea serviciului de imagistică medicală din Republica Moldova în perioada 2007 – 2011.* Particularități și perspective (lucrare de sinteză). In: Sănătate publică, economie și management în medicină. 4 (43)/2012. ISSN 1729-8687. Congresul al III-lea al medicilor imagiști din Republica Moldova cu participare internațională Actualități în imagistica medicală. Chișinău 2012. p. 30 – 34.

17. Rusu, O., Roșca, A., Volneanschi, V., Corețchi, Victoria, Novicov, Nina, Testemițanu, A., Mazurin, V. *Apariția, evoluția și rezultatele activității serviciilor de imagistică medicală și terapie cu radiații ionizante din Republica Moldova.* In: Probleme actuale ale imagisticii medicale și terapiei cu iradiații ionizante. Materialele Primului Congres al Imagiștilor și Radioterapeuților din Republica Moldova. 5-6 octombrie 2000. Chișinău. p. 5 – 10.

18. Sofroni, M., Cernat, V., Țîbîrnă, Gh., Gabunia, Marina. *Actualități și perspective în acordarea asistenței oncologice în Republica Moldova.* In: I Congres Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2000. p. 1-3.

19. Sofroni, D., Cernat, V., Țîbîrnă, G., Godoroja Nadejda. *Aspecte ale asistenței medicale consultative oncologice acordate populației în Republica Moldova.* In: Congresul II Național de Oncologie. Culegere de articole și teze. Chișinău. 2005. p. 4-13.

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE NEUROLOGICE

**Pavel Gavriliuc – rezident anul III Neurologie și Neurologie Pediatrică
USMF “Nicolae Testemițanu”,**

**Mihail Gavriliuc – dr. hab. în șt. med., prof. univ., șef catedră Neurologie,
USMF “Nicolae Testemițanu”**

Rezumat

Sindroamele neurologice paraneoplazice (SNP) sunt tulburări neurologice asociate cu cancerul ce se produc prin diverse mecanisme patogene. S-a constatat că multe SNP sunt asociate cu formare de anticorpi împotriva antigenelor neuronale exprimate de tumoră (anticorpi onco-neurali). În sângele și lichidul cefalorahidian al pacienților pot fi depistați anticorpi antineuronali, aceștea servind ca martori ai originii paraneoplazice a sindroamelor neurologice. SNP sunt rare și se manifestă < 1% din pacienții cu cancer, se consideră că în aproximativ 60% din cazuri preced diagnosticul de cancer primar. În cadrul sindroamelor paraneoplazice poate fi atacat atât sistemul nervos central, cât și sistemul nervos periferic.

Cuvinte-cheie: paraneoplazic, neurologic, anticorpi, autoimun, tumoare, cancer, encefalomielită, encefalită limbică, miastenic, degenerescență, cerebeloasă, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, Anti-VGCC opsoclonus-mioclonus, stiff-man, polimiozita-dermatomiozita

Summary. Paraneoplastic neurological syndromes.

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are neurological disorders associated with cancers that occur through different pathogenic mechanisms. It was found that several PNSs are associated with the formation of antibodies against neuronal antigens expressed by tumors (onco-neural antibody). In blood and cerebrospinal fluid of the patients antibodies against neurons may be detected, they serve as witnesses of paraneoplastic origin of the neurological syndromes. PNSs are rare and can be found in <1% of cancer patients. PNSs can attack both central nervous system and peripheral nervous system as well. Prompt diagnosis and treatment can result in recovery of some syndromes.

Key words: paraneoplastic, neurological, antibodies, neuronal antigens, tumor

Резюме. Паранеопластические неврологические синдромы.

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) – неврологические нарушения, связанные с раком, которые происходят через различные патогенетические механизмы. Большинство ПНС опосредуются иммунными механизмами, и лучшим доказательством этого процесса является обнаружение антител в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) и в сыворотке крови пациентов. Все паранеопластические антитела сегодня в определенной степени могут рассматриваться и как потенциальные маркеры раковых заболеваний. Быстрая диагностика и лечение могут привести к восстановлению некоторых синдромов.

Ключевые слова: паранеопластические, неврологические, антитела, рак

Sindroamele neurologice paraneoplazice (SNP) sunt tulburări neurologice asociate cu cancerul ce se produc prin diverse mecanisme patogene. Inițial erau definite ca sindroame neurologice de etiologie neclară anticipând diagnosticul de cancer, care la moment, de obicei, nu se manifestă clinic. În ultimile decenii însă, s-a constatat că multe SNP sunt asociate cu formarea de anticorpi împotriva antigenelor neuronale exprimate de tumoră (anticorpi onco-neurali). Această descoperire a sugerat ipoteza că unele SNP sunt mediate imun. Mecanismul patogenic exact al SNP rămâne neclar. Este general acceptată ipoteza prin care expresia proteinelor neurale de către tumoare dereglează toleranța imună către proteinele exprimate în mod normal în sistemul nervos. Ca rezultat la pacienți se formează anticorpi antineuronali care pot fi depistați în sânge și lichidul cefalorahidian (LCR), acestea servind ca martori ai originii paraneoplazice a sindroamelor neurologice. Fiind direcționați împotriva antigenelor de suprafață sau sinaptice, anticorpii interferează cu semnalizarea neuronală sau transmiterea sinaptică, astfel producând disfuncția neurologică. Când anticorpii sunt direcționați împotriva antigenelor intracelulare, mecanismele patogenice par să fie mediate prin celulele T citotoxice.

Epidemiologie

SNP sunt rare și se manifestă < 1% din pacienții cu cancer, cu toate că datele epidemiologice convingătoare lipsesc. Se consideră că în aproximativ 60% cazuri preced diagnosticul de cancer primar. Incidența SNP mediate imun variază în funcție de tipul tumorii. SNP apar mai frecvent în cadrul tumorilor care exprimă proteine neuroendocrine cum ar fi cancerul pulmonar cu celule mici sau neuroblastoma, tumori care conțin țesut nervos așa ca teratoamele și, tumori care afectează organe cu funcție imunoreglatoare așa

ca timoamele. Mai puțin frecvent, dar asociate foarte des cu sindroame neurologice tipice sunt tumorile ovariene, mamare și tumorile celulelor germinale testiculare. De asemenea sunt SNP asociate cu tumorile celulelor plasmatică sau limfoame. În aceste cazuri, anticorpii sintetizați de către celulele neoplazice cauzează disfuncție neurologică prin acțiunea directă a anticorpilor împotriva antigenelor nervilor periferici sau nespecific prin depozitarea fragmenților de imunoglobulină în nervii periferici.

Patogenic

Mecanismele complicațiilor neurologice ale neoplasmelor sunt multiple fie prin invazie directă primară, metastazare sau complicații non-metastatice ca encefalopatii metabolice, infecții oportuniste, boli cerebrovasculare, sindroame paraneoplazice.

Mecanismul autoimun al SNP este susținut prin depistarea anticorpilor antineuronali în sângele și lichidul cefalorahidian al pacienților. Se consideră că există antigenecitate similară a tumorii cu diferite structuri nervoase, răspunsul imun fiind direcționat atât împotriva tumorii, cât și a structurilor nervoase.

Trebuie făcută diferența între anticorpii cu valoare diagnostică care pot apărea în sindroame ce pot fi de etiologie paraneoplazică (anti-VGCC; anti-AchR), cu anticorpii markeri ai etiologiei paraneoplazice (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Ma, anti-Recoverina etc.).

În afara agresiilor cu autoanticorpi (imunitatea umorală), sistemul nervos este atacat și de celulele T CD4+ și CD8+ (imunitatea celulară), provocând activizarea microgliei, glioză și, pierdere neuronală de diverse proporții. Acest tip de tulburare a funcției neuronale are la bază prezența antigenelor intracelulare. De obicei afectează persoanele mai în vârstă și în mare măsură nu răspund la tratament (totuși se

Tabelul 1

Anticorpii paraneoplazici antineuronali, sindroamele asociate și neoplaziile

<i>Anticorpu</i>	<i>Sindromul</i>	<i>Cancerul asociat</i>
Anti-Hu (ANNA-1)	EMP (inclusiv corticală, limbică, de trunchi cerebral, disfuncția cerebeloasă, mielita), NPS, disfuncția autonomă (vegetativă)	CPCM, alte tumori neuroendocrine
Anti-Yo (PCA-1)	DCP	Cancerul ovarian și alte cancere ginecologice, cancerul de sân
Anti-Ri (ANNA-2)	DCP, encefalita de trunchi cerebral, opsoclonus-mioclonus	Mamar, ginecologic, CPCM
Anti-Tr	DCP	Boala Hodgkin's
Anti-Zic	DCP, encefalomielifita	CPCM și alte tumori neuroendocrine
Anti-CV₂/CRMP5	EMP, DCP, coreea, neuropatia periferică, uveita	CPCM, timomul, altele
Proteinele Anti-Ma^a	Encefalita limbică, hipotalamică, de trunchi cerebral (mai rar DCP)	Tumorile testiculare cu celule germinative, cancerul pulmonar, alte tumori solide
Subunitățile Anti-NR1/NR2 ale receptorilor NMDA	Encefalita cu simptome psihiatrice proeminente, accese epileptice, hipoventilație	Teratomul ovarian
Anti-amfifizina	Sindromul persoanei rigide, EMP	Mamar, CPCM
Anti-VGCC^b	SMLE, DCP	CPCM, limfomul
Anti-AChR^b	MG	Timomul
Anti-VGKC^b	Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică (neuromiotonia), encefalita limbică	Timomul, CPCM, altele
Anti-recoverin	Retinopatia asociată de cancer (CAR)	CPCM și altele
Anti-celule bipolare ale retinei	Retinopatia asociată de melanom (MAR)	Melanomul

Notă: EMP, encefalomielifita paraneoplazică; DCP, degenerescență cerebeloasă paraneoplazică; NPS, neuropatie paraneoplazică senzitivă; CPCM, cancer pulmonar cu celule mici. EMP, encefalomielifita paraneoplazică; SMLE, sindromul miastenic Lambert-Eaton; MG, miastenia gravis; VGCC, voltage-gated calcium channel = anti-canale de calciu; AchR, receptor de acetilcolină; NMDA, *N*-methyl-D-aspartat; voltage-gated potassium channel = anti-canale de kalium.

poate produce o stabilizare sau chiar ameliorare a stării pacientului).

Diagnostic

Diagnosticul SNP de obicei este bazat pe recunoașterea sindromului neurologic, depistarea cancerului asociat și detectarea anticorpilor paraneoplazici.

Recunoașterea sindromului neurologic. Un grup mare de tulburări similare cu cele din SNP pot exista și în absența cancerului, unele sindroame sunt asociate cu cancerul mai frecvent ca altele, sau manifestările sunt atât de caracteristice, încât să sugereze o etiologie paraneoplazică.

Majoritatea SNP se dezvoltă și progresează rapid până la stabilizare în câteva săptămâni sau luni, cauzând dizabilitate severă. Pacienții pierd foarte repede capacitatea de autodeservire sau chiar sunt ținți la pat. SNP care afectează sistemul nervos central (SNC), ganglionii rădăcinilor dorsale, radiclele proximale sunt des asociate cu o ușoară pleocitoză în LCR, creșterea IgG, benzi oligoclonale, sau sinteza intratecală de anticorpi paraneoplazici, însă în majoritatea cazurilor modificările sunt nespecifice. În general, examinarea LCR este necesară pentru a

excluce alte complicații ale cancerului, cum ar fi de exemplu metastazele leptomenigeale.

La toți pacienții cu SNP ce implică SNC sau sindroame de afectare a nervilor periferici (ex. plexopatii) trebuie efectuate explorări imagistice a regiunilor implicate. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este metoda de elecție pentru a exclude leziuni metastatice sau alte complicații care ar putea sugera SNP. În majoritatea cazurilor, în cadrul SNP bariera hematoencefalică este integră, deci regiunile cerebrale afectate rar captează contrast. Anomaliile de obicei pot fi demonstrate folosind regimul T2 și secvențele FLAIR. În sindromale ce implică preponderent zona hipocampului (pierderea memoriei de scurtă durată, convulsii) ca encefalita limbică, modificările RMN sunt sugestive pentru sindromul dat, însă etiologia poate fi și alta decât paraneoplazică. În unele cazuri, în care este afectat sistemul nervos periferic și muscular, este de folos examinarea electrofiziologică.

Asocierea cu cancerul. SNP de obicei apar în stadiile timpurii ale cancerului, deci tumora (sau recurența tumorii) poate fi dificil de detectat. În multe

cazuri tumora este detectată prin examinarea CT a cutiei toracice, abdomenului, sau pelvisului. Tipul SNP și anticorpii paraneoplaizici pot sugera o tumoră specifică și direcționa pentru utilizarea testelor adiționale, ca mamografia sau ultrasonografia pelvisului sau testiculelor. Pacienții la care s-au depistat anticorpi antineuronali și disfuncție neurologică, însă inițial nu a fost depistat cancerul, trebuie să fie urmăriți la timp. Acești pacienți trebuie evaluați la fiecare 5-6 luni, deoarece în 90% cazuri, cancerul se manifestă în primul an după instalarea SNP. Mai frecvent sunt necesari câțiva ani pentru a depista cancerul.

Anticorpi paraneoplazici. Termenul de anticorpi paraneoplazici este aplicat anticorpilor ai căror prezență servește ca marker a originii paraneoplazice a sindromului neurologic. Acești anticorpi sunt prezenți în aproximativ 60% din cazuri de SNP, deci absența lor nu exclude posibilitatea ca un sindrom să fie paraneoplazic. Detectarea acestor anticorpi susține diagnosticul de SNP, chiar dacă tumora n-a fost depistată inițial. Unii anticorpi sunt mai specifici decât alții, de exemplu, anticorpii anti-Yo sunt aproape tot timpul asociați cu degenerescențe cerebeloasă, iar anticorpii anti-Ma2 sunt frecvent asociați cu disfuncția limbică sau a trunchiului cerebral. Pe când anticorpii anti-Hu sau anti-CV2/CRMP5 sunt asociați cu un spectru mult mai larg de simptome.

Sindroame neurologice paraneoplazice specifice

Encefalomielita și encefalita focală paraneoplazică

Termenul *encefalomielită* cuprinde un proces inflamator cu implicare multifocală a sistemului nervos, inclusiv a emisferelor, trunchiului cerebral, cerebelului și a măduvei spinării. Este frecvent asociată cu disfuncția ganglionilor rădăcinilor dorsale ale măduvei spinării și a sistemului nervos vegetativ.

Pacienții respectivi sunt, de obicei, femei de vârstă tânără care manifestă o combinație de simptome psihiatrice, accese epileptice, diskinezii, stupoare și hipoventilație.

Encefalita limbică, se manifestă prin confuzie, depresie, agitație, anxietate, deficit sever de memorie de scurtă durată, accese epileptice parțiale complexe și demență; examenul RMN demonstrează anomalități unilaterale sau bilaterale de lob temporal, detectate mai cu siguranță în regim T2 ponderat și *FLAIR* și care ocazional captează gadolinium.

Encefalita corticală, care se poate prezenta sub formă de "*epilepsia partialis continua*".

Encefalita truncală, se manifestă prin dereglări de motilitate oculară (nistagmus, opsoclonus, pareză supranucleară sau nucleară), suferință de nervi crani-

eni, disartrie, disfagie și disfuncție vegetativă supra-segmentară.

Ataxie cerebeloasă cu dereglarea funcției mersului și a extremităților, prin implicarea celulelor Purkinje.

Mielita, care este caracterizată de semne de implicare a neuronului motor central și periferic, mio-clonus, rigiditate musculară și spasme.

Disfuncția autonomă determinată de implicare a nevraxis-ului la niveluri multiple, inclusiv hipotalamusul, trunchiul cerebral și nervii vegetativi. Aritmia cardiacă, hipotensiunea posturală sau hipoventilația centrală sunt cauze frecvente de deces a bolnavilor cu encefalomielită paraneoplazică.

Aceste sindroame sunt de obicei asociate cu CPCPM, dar au mai fost raportate și detectarea altor forme de cancer. Pacienții cu CPCPM și aceste sindroame de obicei prezintă anticorpi anti-Hu în ser și LCR. Anticorpii anti-CV₂/CRMP5 (*against the collapsin response mediator protein*) se întâlnesc mai puțin frecvent; unii din acești pacienți pot manifesta coree sau uveită. Anticorpii împotriva proteinelor Ma sunt asociați cu encefalita limbică, hipotalamică și de trunchi cerebral și ocazional cu simptome cerebeloase; unii pacienți dezvoltă hipersomnie, cataplexie și hipokinezie severă. Anticorpii împotriva subunităților NR1/NR2 ai receptorilor NMDA (*N-methyl-D-aspartat*) se asociază cu encefalită severă (potențial letală), dar tratabilă.

Anormalitățile RMN sunt frecvente, inclusiv cele descrise în encefalita limbică și un spectru variat de implicare a hipotalamusului, ganglionilor bazali sau a regiunilor superioare a trunchiului cerebral. Din motive neclare, captarea de contrast este mai probabil să apară în unele forme de encefalită (ex. encefalită limbică-diencefalică asociată cu anticorpi anti-Ma2) decât în altele (eg. encefalita limbică asociată cu anticorpi anti-Hu).

Tratament

- Răspund prost la tratament.
- Poate surveni o stabilizare a simptomelor sau o ameliorare neurologică parțială, mai ales, atunci când malignitatea răspunde la tratamentul aplicat.
- Efectul plasmaferezei, IgIV și a imunosupresiei nu a fost stabilit.
- Au demonstrat efect pozitiv la tratament anti-tumoral și imunosupresiv următorii pacienți: (1) pacienții cu encefalită asociată cu anti- Ma2 (de obicei pacienții cu neoplasm testicular cu celule germinative) – 30%; (2) cazurile de encefalită asociate cu anticorpi împotriva subunităților NR1/NR2 (teratoame ovariene) și (3) cazurile de encefalite asociate cu anticorpi împotriva VGKC (unii pacienți cu timom sau CPCPM).

Degenerescenta cerebeloasă paraneoplazică (DCP)

Această maladie este frecvent precedată de vertij, oscilopsie, vedere înceţoşată sau diplopie, greţuri şi vomă. Peste câteva zile sau săptămâni se asociază dizartria, ataxia mersului şi a membrilor, uneori – disfagia. Examenul obiectiv constată nistagmus cu bătaia în jos, mai rar – opsoclonus-ul. Se pot dezvolta disfuncţia trunchiului cerebral, dorsiflexia halucelui, o neuropatie moderată, dar de cele mai multe ori simptomele sunt doar cele cerebeloase. În stadiile iniţiale examenul RMN este normal; mai târziu, se constată o atrofie cerebeloasă.

Maladia rezultă dintr-o degenerare extensivă a celulelor Purkinje cu implicare de diverse proporţii a altor neuroni ai cortexului cerebelos, nucleilor din profunzimea cerebelului şi a căilor spinocerebeloase.

Neoplazia „responsabilă” este CPCM, cancerul de sân şi ovarian, limfomul Hodgkin’s. Anticorpul cel mai frecvent depistaţi în DCP sunt Anti-Yo (cancerul de sân şi ginecologic) şi Anti-Tr (limfomul Hodgkin’s). Anticorpul împotriva tipului P/Q VGCC se detectează la unii pacienţi cu CPCM şi disfuncţie cerebeloasă; doar unii dintre aceşti pacienţi dezvoltă sindromul miastenic Lambert-Eaton (SMLE). O disfuncţie cerebeloasă de diversă expresie virtual poate însoţi orice sindrom paraneoplazic de nivel central sau periferic asociat cu orice tip de auto-anticorpi.

Tratament

- Un număr limitat de cazuri de ameliorare neurologică au fost descrise după înlăturarea neoplasmului, plasmafereză, IgIV, ciclofosamidă, rituximab sau glucocorticoizi.

- Totuşi, serii mari de pacienţi cu degenerescenta cerebeloasă paraneoplazică asociată cu auto-anticorpi nu au dat dovadă de nici o ameliorare la orice tratament aplicat.

Opsoclonusul-mioclonusul paraneoplazic

Opsoclonusul reprezintă mişcarea involuntară a ochilor în orice direcţie. Nu se remite la întuneric şi nici la închiderea ochilor şi poate apărea intermitent, sau în cazurile mai severe poate fi permanent. Este deseori acompaniat de ataxia mersului şi mioclonusul membrilor, constituind aşa-numitul sindrom „dancing eyes – dancind feet” şi de encefalopatie.

La copii, cea mai frecvent asociată tumoră este neuroblastomul. La adulţi, sindromul se asociază frecvent cancerului pulmonar, cancerului de sân sau cancerelor din sfera ginecologică (ovar, uter). Sunt menţionate în literatură şi cazuri singulare de asociere cu alte tipuri de cancer: melanom şi histiocitom fibros malign. Majoritatea pacienţilor cu CPCM subiacent nu au anticorpi antineuronali detectabili. Un număr redus de pacienţi cu ataxie, opsoclonus şi alte

dereglări de motilitate oculară dezvoltă anticorpi anti-Ri; în cazuri rare se pot instala rigiditatea musculară, disfuncţia autonomă şi demenţa. Neoplasmul cel mai frecvent implicat în sindroamele asociate cu anti-Ri anticorpi este cancerul de sân.

Simptomele neurologice deseori se ameliorează odată cu tratamentul tumorii subiacente (inclusiv prin chimioterapie), cu glucocorticoizi, hormon adrenocorticotropic (ACTH), plasmafereză, IgIV şi rituximab. Tratamentul simptomatic al nistagmusului şi oscilopsiei include utilizarea medicamentelor anti-epileptice, a baclofenului sau a propranololului.

Mulţi pacienţi rămân cu retard psihomotor, dereglări comportamentale şi de somn.

În cazurile eşecului terapeutic al tumorii, sindromul opsoclonus-mioclonus paraneoplazic la adult frecvent evoluează în encefalopatie, comă şi deces. Suplimentar tratamentului neoplasmului simptomele neurologice pot beneficia de imunoterapie (glucocorticoizi, plasmafereză şi/sau IgIV).

Sindroamele paraneoplazice medulare

Mielita paraneoplazică se poate prezenta prin semne de suferinţă a neuronului motor central şi periferic, mioclonus segmentar şi rigiditate. Acest sindrom poate fi manifestarea de debut a unei encefalomielite şi poate fi asociat cu CPCM şi anticorpi anti-Hu, anti-CV₂/CRMP5 sau anti-amfifizină în serul sanguin. Se poate manifesta ca o *neuronopatie motorie subacută, mielopatia acută necrotizantă*, sau *disfuncţia neuronului motor central sau periferic* sau ai ambilor, asemănător sclerozei laterale amiotrofice. Ar trebui să fie căutat limfomul la orice pacient cu sindrom de neuron motor în asociere cu proteina monoclonală detectată în ser sau LCR. Mielopatia paraneoplazică se mai poate manifesta prin câteva sindroame cu spasme şi redoare musculară. Spectrul manifestărilor variază de la simptome de focar în una sau câteva extremităţi (sindromul extremităţilor *stiff* sau sindromul *persoanei stiff*) până la implicarea trunchiului cerebral (*encefalomielita cu rigiditate*) şi care se pare că nu au aceeaşi patogenie.

Sindromul paraneoplazic al persoanei rigide (*stiff-man syndrome*) se caracterizează prin redoare musculară progresivă, rigiditate şi spasme dureroase provocate de stimuli auditivi, sensitivi sau emoţionali. Rigiditatea implică în special porţiunea inferioară a trunchiului corpului şi membrele inferioare, dar poate afecta şi membrele superioare şi muşchii gâtului. Simptomele se ameliorează în timpul somnului şi la aplicare de anestezie generală.

Examenul electrofiziologic demonstrează o activitate continuă a unităţii motorii. Anticorpul asociat cu sindromul *stiff-man* vizează proteinele [decarboxilaza acidului glutamic (GAD), amfifizina] implicate

în funcționarea sinapselor inhibitorii care utilizează acidul γ -aminobutiric (GABA) sau glicina în calitate de neurotransmiteri. Sindromul paraneoplazic „stiff-man” cu anticorpi anti-amfifizină este frecvent cauzat de cancerul de sân. Spre deosebire de ultimul, anticorpii anti-GAD pot să fie pozitivi la unii pacienți cu cancer, dar mult mai frecvent se întâlnesc în sindroamele non-paraneoplazice.

Tratament

- Tratamentul optimal prevede tratamentul tumorii subiacente, glucocorticoizi, precum și medicația simptomatică care facilitează transmiterea GABA-ergică (diazepam, baclofen, valproat de sodiu, tiagabine, vigabatrin).

- Beneficiul administrării de IgIV a fost demonstrat în cazul non-paraneoplazic.

Neuronopatia paraneoplazică senzorială sau ganglionopatia paraneoplazică de rădăcină posterioară

Se manifestă prin deficit senzorial care poate fi simetric sau asimetric, disestezii dureroase, radiculoalgii, reducerea sau absența reflexelor osteotendinoase. Toate felurile de sensibilitate și orice parte a corpului, inclusiv fața și trunchiul, pot fi implicate. Pot interveni tulburări senzoriale gustative și auditive. Procesul inflamator mediat imun afectează ganglionul rădăcinii medulare posterioare și cauzează pierderi neuronale, proliferarea celulelor satelite și degenerescența secundară a cordoanelor medulare posterioare.

Examenul electrofiziologic demonstrează absența sau reducerea amplitudinii răspunsului senzitiv cu viteze de conducere apropiate de cele normale.

Tratament

- Această maladie frecvent precedă sau se asociază cu encefalomielite și disfuncția autonomă având aceleași asocieri imunologice și oncologice, de ex. anticorpi anti-Hu și CPCM.

- Abordul terapeutic vizează tratamentul eficient al neoplasmului.

- Glucocorticoizii opțional contribuie la stabilizarea sau îmbunătățirea statutului neurologic.

- Beneficiul administrării de imunoglobuline sau al palmofărezei nu a fost demonstrat.

Neuropatiile paraneoplazice periferice

Acest grup de maladii poate interveni oricând în evoluția procesului neoplazic. Neuropatiile care se manifestă în fazele tardive de evoluție ale unui cancer sau limfom de obicei cauzează un deficit sensoromotoriu moderat pe motiv de degenerare axonală neclară. Aceste neuropatii frecvent sunt mascate de efectul concomitent al neurotoxicității, chimioterapiei sau altor tratamente oncologice administrate. Spre deosebire de acestea, neuropatiile care se dezvoltă în fazele timpurii ale neoplasmului frecvent progresează

rapid, uneori au evoluție remitent-remisivă iar studiile morfologice prezintă infiltrații inflamatorii, pierderi axonale și demielinizări.

În cazul predominării procesului de demielinizare, administrarea de imunoglobuline sau glucocorticoizi poate salva situația. Ocazional sunt detectați anticorpii anti-CV₂/CRMP5; depistarea anticorpilor anti-Hu sugerează o ganglionită concurentă de rădăcini medulare posterioare.

Sindromul Guillain-Barré și plexita brahială au fost ocazional descrise la bolnavii cu limfom, cu toate că nu a fost clar demonstrată natura lor paraneoplazică.

Gamopatiile monoclonale maligne includ: Mielomul multiplu și mielomul sclerotic asociați cu proteine monoclonale IgG sau IgA; Macroglobulinemia Waldenström's, limfomul cu celule B și leucemia limfocitică cronică cu celule B asociată cu proteine monoclonale IgM.

Aceste maladii pot cauza neuropatii prin mecanisme patogenice variate, inclusiv prin compresia rădăcinilor medulare și a plexurilor de metastaze pe vertebre sau pelvis, depozitari de amiloid în nervii periferici și prin mecanisme paraneoplazice.

Varianta paraneoplazică are câteva manifestări distinctive. Aproximativ 1/2 din pacienții cu mielom sclerotic dezvoltă o polineuropatie senzitivă-motorie cu predominarea deficitului motor, amintind neuropatia inflamatorie demielinizantă cronică. Unii pacienți dezvoltă elemente ale sindromului POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein, Skin changes).

Tratamentul plasmocitomului sau a leziunilor sclerotice de obicei ameliorează manifestările neuropatice, în timp ce neuropatia senzitivă-motorie sau senzitivă asociată cu mielom multiplu foarte rar se supune acțiunilor terapeutice.

Vasculita de nerv și mușchi

Neuropatie senzitivă-motorie dureroasă simetrică sau asimetrică distală cu o slăbiciune proximală de diferită expresie. Suferă predominant persoane vârstnice, se asociază cu creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, creșterea conținutului de proteine în LCR. CPCM și limfomul sunt neoplasmele subiacente. Studiul morfologic evidențiază o degenerare axonală și infiltrații cu celule T a vaselor mici ale nervului și mușchiului.

Administrarea de imunosupresante (glucocorticoizi și ciclofosamidă) frecvent ameliorează statutul neurologic.

Hiperexcitabilitatea nervoasă periferică (neuromiotonia sau sindromul Isaac)

Se caracterizează prin activitate spontană continuă a fibrelor musculare descendente din nervii pe-

riferici. Manifestările clinice includ crampe, contracții musculare (fasciculații sau miochimie), redoare, relaxare musculară întârziată (pseudomiotonie) și spasme carpo-pedale spontane sau provocate. Mușchii implicați se pot hipertrofia, unii pacienți prezintă paretezii și hiperhidroză. Poate fi afectat și sistemul nervos central, cu apariția tulburărilor de personalitate, insomniei, psihozei cu idei iluzorii, halucinațiilor și disfuncției autonome.

Aceleași manifestări pot interveni și în lipsa oricărui cancer; în cazurile paraneoplazice, de timomul benign și malign, CPCPM. O patogenie imună este susținută de prezența frecventă a anticorpilor anti-VGKC.

Traseul electromiografic (EMG) atestă potențiale de fibrilații, fasciculații; descărcări (miokimii) ale unităților motorii sub formă de dublete, triplete sau multiplete de o frecvență sporită.

Fenitoina, carbamazepina și plasmafereza ameliorază simptomatologia clinică.

Neuropatia paraneoplazică autonomă

De obicei se dezvoltă ca parte componentă a altor sindroame paraneoplazice așa ca SMLE și encefalomielita. Mai rar se poate instala sub formă de neuropatie autonomă pură cu disfuncție adrenergică sau colinergică la nivel pre- sau postganglionar. Pacienții pot dezvolta complicații cu risc vital major, așa ca pareza gastrointestinală cu pseudoobstrucție, disritmii cardiace și hipotensiune posturală. Alte simptome includ xerostomia, disfuncția erectilă, anhidroza și disfuncția sfincteriană; reactivitatea pupilară anormală.

Apariția maladiei a fost descrisă în asociere cu mai multe tumori, inclusiv CPCPM, cancerul de pancreas și testicular, tumori carcionide și limfom. Deoarece encefalomielita paraneoplazică poate fi însoțită de neuropatie autonomă, în serul sanguin se pot detecta anticorpii onconeurali anti-Hu și anti-CV₂/CRMP5.

Sindromul miastenic Lambert-Eaton (SMLE)

Este cauzat de autoanticorpi direcționați împotriva tipului P/Q de canale de calciu ai terminațiilor nervoase motorii, care pot fi depistați la 85% din pacienți cu SMLE prin metoda de analiză radioimună. La jumătate dintre pacienții cu LEMS va fi diagnosticat cancerul pulmonar cu celule mici în mai puțin de doi ani. Se recomandă ca toți pacienții să fie examinați prin tomografie computerizată toracică de înaltă rezoluție, bronhoscopie atunci când este cazul și, dacă tomografia nu arată modificări, prin PDG-PET.

Tratamentul SMLE ia în considerație plasmafereza și imunosupresia, la fel ca și în Miastenia gravis. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de 3,4-diaminopiridină, iar dacă se adaugă și piridostigmină se poate obține un efect terapeutic adițional.

Polimiozita-dermatomiozita

Miopatiile inflamatorii reprezintă cel mai mare grup de afecțiuni dobândite și potențial tratabile ai mușchilor scheletici. Clasificarea lor include: polimiozita (PM), dermatomiozita (DM), miozita cu incluziuni corpusculare (IBM). Incidența neoplasmelor subiacente este semnificativ mare în DM și mult mai mică în PM sau IBM. Cele mai frecvente neoplasme asociate cu DM sunt cancerul ovarian, cancerul de sân, melanomul, cancerul de colon și limfomul non-Hodgkin.

Este crescut conținutul de enzime musculare serice, biopsia musculară demonstrează o necroză extensivă cu absența inflamației sau ea fiind minimal exprimată, uneori – cu depozitare de complement. Maladia se instalează în calitate de sindrom paraneoplazic într-un șir de cancere, inclusiv CPCPM, cancerul tractului gastrointestinal, cancerul de sân, rinichi și prostată etc.

Glucocorticoizii sau tratamentul neoplasmului subiacent rareori contribuie la ameliorarea stării.

Sindroame paraneoplazice vizuale

Termenul *retinopatia asociată cancerului* este utilizat pentru a descrie disfuncția paraneoplazică a conurilor și a celulelor cu bastonaș caracterizată prin fotosensibilitate, scăderea progresivă a acuității vizuale și a vederii cromatice, scotoame centrale sau inelare, nictalopie și atenuarea răspunsurilor fopopic și scotopic la examenul prin electroretinografie (ERG). Cel mai frecvent cancer asociat este CPCPM. Retinopatia asociată cu melanom este prezentă la pacienții cu metastaze cutanate de melanom. Pacienții manifestă o nictalopie acută și fotopsii de tipul licărilor, pâlpâiturilor sau pulsațiilor care frecvent duc la scăderea progresivă a acuității vizuale. Electroretinograma demonstrează reducerea amplitudinii undelor b.

Nevrita optică și uveita paraneoplazică se întâlnesc foarte rar și se pot dezvolta în asociere cu encefalomielita. Unii pacienți cu uveită paraneoplazică manifestă anticorpi anti-CV₂/CRMP5. Există cazuri de retinopatie paraneoplazică asociate cu anticorpi serici direcționați specific împotriva unei categorii de celule retiniene provocând degenerarea lor, patologia fiind clar autoimună.

Retinopatiile paraneoplazice de obicei prost reacționează la tratament, cu toate că au fost descrise cazuri de ameliorare prin administrare de glucocorticoizi, plasmafereză și imunoglobuline.

Concluzii și recomandări de bună practică medicală (good practice)

1. Pacienții cu sindroame paraneoplazice prezintă de obicei simptome neurologice înainte de detecția tumorii subiacente. Anticorpii onconeurali ar trebui să fie căutați seriat la pacienții cu suspiciune de sin-

droame paraneoplazice. Anticorpilor sunt importanți pentru diagnosticul și localizarea tumorii.

2. Sunt importante investigațiile radiologice pentru detecția tumorii (ex: examinarea tomografică de înaltă rezoluție pentru cancerul pulmonar cu celule mici), dar acestea ar trebui urmate de FDG-PET dacă nu se găsește tumora.

3. Pacienții trebuie urmăriți la intervale regulate, de exemplu la fiecare 6 luni pe o perioadă de până la 4 ani, cu scopul de a detecta tumora atunci când screening-ul inițial a fost negativ.

4. Cea mai de succes abordare în vederea stabilizării sindromului paraneoplazic este detecția și tratamentul precoce al tumorii subiacente. Aceasta presupune colaborarea cu oncologii, pneumologii, ginecologii sau pediatrii, în funcție de tipul tumorii asociate.

5. Terapia imunologică (steroidi, plasmafereză, imunoglobuline administrate intravenos) nu are de obicei nici un efect sau are un efect modest în *encefalomielita paraneoplazică*, *neuronopatia senzorială subacută* și *degenerescența cerebeloasă paraneoplazică*.

6. Copiii cu opsoclonus-mioclonus paraneoplazic (POM) pot răspunde bine la terapia imunologică; la adulții cu POM însă, nu există dovezi clare ale eficienței acestei terapii.

7. Terapia imunologică la pacienții cu *sindrom miastenic Lambert-Eaton* sau *hiperexcitabilitate nervoasă periferică paraneoplazică* duce la ameliorarea simptomatologiei.

8. Toți pacienții cu sindroame paraneoplazice ar trebui să beneficieze de tratament simptomatic.

Bibliografie

1. Antoine J.C., Camdessanché J.P.: *Peripheral nervous system involvement in patients with cancer*. Lancet Neurol 6:75, 2007.

2. Dalmau J. et al. *Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies*. Lancet Neurol. 8:1091, 2008.

3. *European Handbook of Neurological Management*. Vol. 1 Managementul sindroamelor neurologice paraneoplazice: raportul grupului de lucru EFNS.

4. Rosenfeld M.R. *Paraneoplastic syndromes of the CNS*. Lancet., Neurol 7:327, 2008.

5. *Neurology in practice Neuro-oncology, Immune-Mediated Paraneoplastic disorders*. Wiley-Blackwell, Myrna R Rosenfeld, Josep Dalmau, 2012.

6. *Neurology in practice Neuromuscular disorders, Paraneoplastic neuropathies*. Wiley-Blackwell, Pariwat Thaisethawatkul, 2011.

7. CONTINUUM vol. 18, Number 2, Neuro-oncology, April 2012.

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL OBSTRUCȚIILOR INFRARENALE CAUZATE DE PATOLOGIA ONCOLOGICĂ

Boris Duda – doc. în med., Laboratorul Științific Proctourologie, IMSP Institutul Oncologic, Lidia Țaulean – studentă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Uropatia obstructivă de obicei apare când patologia de bază este în stadii avansate, în studiul s-au inclus 73,5% cazuri. Acești pacienți de obicei se spitalizează în stare gravă, cei din studiul nostru au constituit 77,10% cazuri. Rata succesului a fost de 84,34% după tratament miniminvasiv. Complicațiile au fost minore. Rezultatele în lichidarea insuficienței renale au fost semnificativ mai bune după NPC decât după stentare. Rezultatele noastre au demonstrat că NPC are mai multe avantaje decât stentarea și influență mult mai pozitivă asupra calității vieții pacienților cu obstrucții ureterale maligne.

Cuvinte-cheie: uropatia obstructivă, insuficiența renală, nefrostomia percutanată ecoghidată

Summary. The diagnosis and treatment of infrarenal obstruction caused by oncological disease.

Obstructive uropathy usually occurs when the basic pathology is advanced, in our study in 73.5% of cases. These patients usually are severely, in our study 77.10% cases. The success rate was 84.34% after minimally invasive treatment. The success rate was of 84,34 %. The complications was minor. The results in the treatment of renal failure was significant better after PCN when after IUS. Our results have demonstrated that PCN have more advantages when IUS, and influence more positive the quality of life of patients with malignant ureteral obstructions.

Key words: percutaneous nephrostomy eco-guided, renal failure, obstructive uropathy

Резюме. Диагностика и лечение инфраренальных обструкций, причиненные онкологической патологией.

Обструктивная уропатия обычно появляется, когда основная патология находится на запущенных стадиях,

в нашем исследовании это составило 73,5% случаев. Этим пациентов обычно доставляют в тяжелом состоянии, это состояние установлено у больных в 77,10% случаев. Процент успеха, достигнут в 84,34% после минимально инвазивного лечения. Осложнения встречались редко и были незначительными. Результаты лечения почечной недостаточности были значительно лучше, после NPC чем после стентирования. Результаты показали, что NPC имеет больше преимуществ, чем стентирование, и более положительное влияние на качество жизни пациентов с обструкцией мочеточника злокачественными опухолями.

Ключевые слова: чрескожная нефростомия, почечное недостаточности, обструктивная уропатия

Introducere

Obstrucțiile infrarenale provocate de tumorile maligne reprezintă una din principalele probleme abordate pe care le întâlnesc medicii oncologi-urologi. Cele mai frecvente cauze sunt neoplaziile bazinului mic și spațiului retroperitoneal în stadii avansate. Implementarea noilor metode de tratament în oncologie și combinarea acestora cu tratamentul radioterapic a crescut evident numărul pacienților cu obstrucții infrarenale ureterale. Rata tumorilor bazinului constituie 25% în structura tuturor maladiilor oncologice dintre care 2/3 dintre pacienți decedează din cauza complicațiilor urologice și în primul rând a insuficienței renale obstructive [13,15,16]. IR de obicei debutează asimptomatic astfel încât aceasta se depistează în stadii deja avansate, această situație ne impune să elaborăm noi tactici de diagnostic precoce prin diferite investigații cu efectuarea unui tratament cât mai eficient al pacienților cu tumori ale bazinului mic [3, 14]. Metodele minim invazive de drenare a urinei, stentarea ureterală și nefrostomia percutanată ecoghidată, sunt abordări terapeutice în urgențele cauzate de obstrucția tractului urinar inferior. Selectarea metodei minim invazive de drenare se face în conformitate cu gradul uremiei și a creatininemiei, gradul hidronefrozei și afectarea căilor urinare inferioare de către tumoare.

Material și metode

Studiul clinic a inclus 83 de pacienți care au fost internați în Secția Urologie IMSP Institutul Oncologic, în perioada anilor 2009 – 2012, cu obstrucția căilor urinare inferioare. În dependență de metoda de tratament minim invaziv efectuată, studiul a inclus două loturi: lotul tratat prin metoda de derivare externă minim invazivă nefrostomie percutanată ecoghidată și lotul tratat prin metoda de derivare internă minim invazivă, stentarea ureterală. Vârsta medie în acest lot de studiu a fost 57,4 de ani, variind între 33–82 de ani.

Lucrarea prezintă un studiu retrospectiv în care am analizat fișele medicale din staționar și cele de ambulator. Din documentația primară medicală au fost obținute date de pașaport, data internării și externării, diagnosticul clinic și stadiul avansării procesului tumoral, investigații de laborator preoperatorii și postoperatorii (hemoleucograma, ureea, creatinina, analiza generală a urinei, examen bacteriologic), date imagistice (Ro de ansamblu, USG, UIV, pielografia retrogradă, RRI, TC

abdominal), metoda de tratament chirurgical și tactica de tratament ulterior, complicații.

Rezultate și discuții

Studiul a inclus 83 de pacienți, dintre care la 73 a fost efectuată nefrostomia percutanată ecografic ghidată și la 10 pacienți a fost efectuată stentarea ureterală. În lotul de studiu cele mai frecvente cauze a uropatiei obstructive au fost tumorile vezicii urinare, cancer de col uterin, tumori ovariene, cancer rectosigmoidian și de colon. Celelalte cauze sunt indicate în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după diagnosticul clinic

Diagnostic clinic	Numărul de pacienți
Cr. vezicii urinare	34
Cr. colului uterin	19
Cr. ovarian	8
Cr. rectosigmoidian și de colon	8
Cr. de prostată	6
Cr. primar multiplu	3
Cr. mamar	2
Cr. pulmonar	1
Tumoarea retroperitoneală	1
Cr. ureterului	1
Total	83

În alte studii efectuate pe loturi de pacienți cu uropatie obstructivă la fel se observă o astfel de repartizare a cauzei, în unele mai frecvente fiind cancerul de vezica urinară iar în altele de col uterin [1, 5, 6,10].

Cel mai frecvent uropatia obstructivă apare la pacienții cu patologie de bază în stadiile avansate III-IV. În studiul efectuat 73,5% de pacienți au fost depistați cu tumori tardive, local avansate ale sistemului urogenital. Totodată și în stadiile incipiente pot apărea complicații urologice tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților conform stadiului de afectare tumorală

Stadiul	Numarul de pacienți
I	5 (6,0%)
II	15 (18,1%)
III	37 (44,6%)
IV	24 (28,9%)
Ne precizat	2 (2,4%)

Conform datelelor clinice și de laborator la internare pacienții cu obstrucții infrarenale sunt gravi, în 77,10% cazuri fiind oligo-anurici și cu insuficiență renală, astfel încât a fost necesar să fie efectuată o intervenție de urgență cu amânarea efectuării investigațiilor paraclinice până la ameliorarea stării generale. Pentru diagnostic au fost utilizate următoarele metode instrumentale de diagnostic (tabelul 3).

Tabelul 3

Metode de investigații utilizate în lotul de studii

Investigații	Număr	Procente %
Ultrasonografie	83	100
Pielografie	58	69,87
Renografie	23	27,71
Tomografie computerizată	21	25,30
Radiografie	17	20,48
Urografie	7	8,43
Rezonanță magnetică nucleară	1	1,2
Cistoscopie	1	1,2
Bronhoscopie	1	1,2
Numărul total de investigații	212	

Selectarea metodei de derivare minim invazivă depinde direct de gradul hidronefrozei și a valorilor ureei și creatininei. În cazul nefrostomiei percutanate ecografic ghidate, pentru a putea fi vizualizat și punctat, calicele trebuie să fie bine dilatate, în majoritatea cazurilor se face când hidronefroza este de gradul III, în cazul când hidronefroza este incipientă riscul complicațiilor este mai mare, pe când stentarea se efectuează în hidronefroza incipientă (tabelul 4). De asemenea la analizarea valorilor ureei și creatininei a ambelor loturi de pacienți, se observă că la cei cu valori mari se optează pentru nefrostomia percutanată ecografic ghidată deoarece starea gravă a pacientului valorile mari a ureei și creatininei nu permite efectuarea stentării, în urma căreia pot surveni complicații grave (tabelul 5 și tabelul 6).

Tabelul 4

Gradul hidronefrozei la ambele loturi de pacienți

Gradul hidronefrozei	Nefrostomie	Stentare
Gr. I	9	7
Gr. II	33	6
Gr. III	52	3
Gr. IV	4	0

Tabelul 5

Valorile ureei în mmol/l la ambele loturi de pacienți

Valorile ureei	Nefrostomie	Stentare
Preoperator minimă	5,2	4,8
maximă	84	35,4
medie	25,96	11,9

Postoperator minimă	4	3,6
maximă	51,4	19,4
medie	13,64	8,27

Tabelul 6

Valorile creatininei în mmol/l la ambele loturi de pacienți

Valorile creatininei	Nefrostomie	Stentare
Preoperator minimă	115,4	67,2
maximă	2764	1256
medie	649,34	316,62
Postoperator minimă	71,9	62
maximă	1492	194,5
medie	269,38	125

În studiul efectuat rata de succes a fost de 84,34%. În 15,66% cazuri au apărut complicații minore cum ar fi hemoragiile minore în 5 cazuri, dislocarea tubului în 5 cazuri, tamponada bazinetului renal într-un caz, lezarea peritoneului într-un caz în urma NPC și perforarea ureterului într-un caz în urma stentării.

În lichidarea insuficienței renale la fel rezultatele obținute în cazul tratamentului minim invaziv prin nefrostomie percutanată au fost mai încurajatoare, astfel încât postoperator la 36 (43,37%) pacienți se observă normalizarea indicilor ureei și creatininei, la 21 (25,30%) ameliorare cu apropierea indicilor ureei și creatininei aproape de limita normei și la 16 (19,27%) s-a observat scăderea indicilor insuficienței renale și absența cazurilor de agravare. Însă în cazul tratamentului minim invaziv prin stentare doar în 2 (20%) cazuri a avut loc normalizarea indicilor ureei și creatininei, în 4 (40%) ameliorare cu apropierea indicilor aproape la limita normei și la 2 (20%) a avut loc creșterea indicilor și în 2 (20%) cazuri acestea erau în normă și până la efectuarea stentării. Ameliorarea indicilor insuficienței renale a avut loc aproximativ la a 4,6 zi.

Nefrostomia percutanată ecografic ghidată a substituit aproape în totalitate nefrostomia chirurgical deschisă care a reprezentat tratamentul standard al obstrucției maligne ureterale în etapa predecesoare impunerii chirurgiei minim invazive [5].

Concluzie:

După datele diferitor studii tumorile bazinului în 15-25 % cazuri implică organele sistemului urinar. Investigația efectuată de primă intenție în cazul suspiciunii unui sindrom obstructiv este ultrasonografia care a fost efectuată în o 100% din cazuri, ea oferă date funcționale și poate preciza prezența, sediul și etiologia obstacolului, prezența dilatației aparatului pielo-caliceal, dimensiunile sale și aspectul parenchimului renal [2, 11, 12].

Cel mai frecvent, cauza obstrucțiilor infrarenale sunt tumorile vezicii urinare 34 (40,9%) și cancerul de col uterin 19 (22,9%).

În cadrul institutului metoda de derivare minim invazivă cel mai des efectuată a fost nefrostomia percutanată ecografic ghidată, datorită avantajelor ei comparativ cu stentarea. Nefrostomia percutanată ecografic ghidată este o procedură simplă care se efectuează prin anestezie locală și nu provoacă dereglări metabolice, ceea ce permite efectuarea ei la pacienții cu starea generală gravă și hidronefroză avansată. Aceasta ne oferă posibilitatea ca ulterior să efectuăm un tratament specific care va ameliora starea pacienților cu procese avansate, iar în unele cazuri chiar și tratamentul radical dacă procesul este în stadii incipiente. NPC este descrisă uneori ca o măsură temporară înaintea intervenției chirurgicale [8, 9]. În alte cazuri NPC este o metodă paliativă de drenare pentru pacienții la care patologia de bază este avansată și nu mai poate fi tratată, cu îmbunătățirea calității și prelungirea vieții acestora [7].

Stentarea a fost utilizată atunci, când starea generală a pacienților a fost mai puțin gravă cu indicii biochimici mai puțin crescuți și hidronefroză incipientă, de asemenea un criteriu important în selectarea acestei proceduri este permeabilitatea căilor urinare pentru stent.

În alte studii similare la fel s-a constatat că NPC este superioară stentării, ea fiind mai bine tolerată de către pacienți și are o influență mai mică asupra calității vieții decât stentările ureterale (4, 5).

Bibliografie

1. C. Ristescu, C. Costache, N. Suditu, C. Novac: *Abord percutanat în insuficiența renală obstructivă*. Jurnal de chirurgie, Iași 2011 Vol. 7 Nr. 2 p.215-223.
2. Coldea, L., Beldean, L., Gal, G., Seucea, M., Pintea A., *Nevoi fundamentale - Interventii nursing*, Editura "Alma Mater", Sibiu, 2003.
3. D.J. Allen, S.E. Longhorn, T. Philp, R.D. Smith, S. Choog. *Percutaneous Urinary Drainage and Ureteric stenting in Malignant Disease*. Clinical Oncology 22 (2010) 733-739.
4. Feldman H.J., Gefeller D. et. all. *The treatment of uterine carcinomas/ A report on the cure results at the Hannover medical college// Straplenther Oncol.* - 1991. 0 Bd. 167, - №8 - P. 452-460.
5. Grabstald, Harry, McPHEE, Malcolm *Nephrostomy and the Cancer Patient*. Southern medical jurnal, february 1973 – vol 66, No. 2 P. 217-220.
6. J.R. Wilson, G.H. Urwin, M.J. Stower: *The role of percutaneous nephrostomy in malignant ureteric obstruction*. Department of Urology, York District Hospital, 2005; 87: 21-24.
7. Markowitz D.M., Wong K.T., Laffey K.J., Bixon R., Nagler H.M., Martin E.C. *Maintaining quality of life after palliative diversion for malignant ureteral obstruction*. Urol Radiol. 1989; 11: 129-32.
8. Martino P: *Ultrasound-guide percutaneous nephrostomy*. Arch ItalUrol Androl. 2000; 72: 324-7.
9. Nielsen O.S., Grossmann E: *Ultrasonically guided percutaneous nephrostomy*. Scand J Urol Nephrol.1990; 24: 219-21.
10. Sood, A. Sood, A. Jindal, D.K. Verma, D.S. Dhi-man: *Ultrasound Guided Percutaneous Nephrostomy for Obstructive Uropathy in Benign and Malignant Diseases International Braz J Urol* Vol. 32 (3): 281-286, May - June, 2006.
11. Stelian Persu, Valentin Ambert, Viorel Jinga "Urologie pentru rezidenți" Editura universitară "Carol Davida" 2007.
12. Stelian Persu. *Metode moderne de investigații și tratament în urologie* sub redacția Stelian Persu, editura Etna, București 2003.
13. Вобль И.Н., Касаткин В.Ф., Чижигов Н.Б. *Профилактика кишечной непроходимости после операций на органах малого таза//Сибирский онкологический журнал. Прилож. 1.-2009. С.42-43. 44*
14. Каразанашвили Г.Г. *Диагностика и лечение обструктивной уропатии верхних мочевых путей у больных раком шейки матки*. Автореферат диссертации на соиск. уч. ст канд. мед. наук. Москва, -1991- с 24. 48.
15. Чиссов В.И., В.В. Старинский *Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году// Москва. - 2007. с. 24. 50.*
16. Чиссов В.И., Давыдов М.И. *Онкология Национальное руководство// Москва. - 2008. с.23-24. 51.*

DETERMINAREA GRADULUI DE AVANSARE A PROCESULUI MALIGN LA PACIENȚII CU CANCER MAMAR

Natalia Rotaru² – dr. hab. în medicină, conf. univ.,

Olga Golovata¹ – medic medicina nucleară,

Igor Gavrilaşenco¹ – medic radiolog,

Valerian Cucieru² – medic rezident,

Sofia Topală¹ – medic medicina nucleară

IMSP Institutul Oncologic din Moldova Laboratorul de Medicina Nucleară¹,

USMF „Nicolae Testemițanu”²

olga.golovata@mail.ru., tel. 069617158

Rezumat

Cancerul glandei mamare reprezintă o problemă extrem de importantă în ceea ce privește diagnosticul precoce și complex. Morbiditatea și mortalitatea este înaltă din cauza diagnosticului tardiv și numărului mare de procese avansate. În prezent scintigrafia osoasă în regim corp integru, permite determinarea afectării metastatice a scheletului osos, aprecierea stadiului procesului malign, monitoringul pacienților și alegerea unui tratament specific.

Cuvinte-cheie: CGM – cancerul glandei mamare; MN – medicina nucleară; PRF – preparat radiofarmaceutic; SSO WB – scintigrafia scheletului osos în regim „Whole Body”

Summary. Determination the progression degree of malignant process at patients with breast cancer.

Breast cancer is an extremely important problem in the aspect of early and complex diagnosis. Morbidity and mortality is high due to late diagnosis and the large number of advanced processes. Currently whole body bone scintigraphy, allows the determination of the bone metastatic affection, the stage of malignant process, patients monitoring and choosing a specific treatment.

Key words: breast cancer, nuclear medicine, radiopharmaceuticals, whole body bone scintigraphy

Резюме. Определение степени прогрессирования злокачественного процесса у пациентов с раком молочной железы.

Рак молочной железы является актуальной проблемой в плане раннего выявления и комплексной диагностики. Заболеваемость и смертность высока из-за поздней диагностики и большого количества распространенных процессов. В настоящее время остеосцинтиграфия в режиме всё тело, определяет метастатическое поражение костей, позволяет оценить стадию злокачественного процесса, мониторинг состояния пациента, как и выбор специфического лечения

Ключевые слова: рак молочной железы, ядерная медицина; радиофармпрепарат; остеосцинтиграфия в режиме всё тело

Actualitatea problemei este marcată de faptul că cancerul glandei mamare (CGM) este cel mai frecvent tip de cancer la femei, decesul cărora anual depășește peste 1 500.000 în întreaga lume. Totuși, în pofida dezvoltării tehnico-științifice în diagnostic și tratamentul CGM, acesta reprezintă principala cauză de deces la femei în Europa și SUA pentru că este descoperit târziu [1,2]. 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 avansarea procesului și complicațiile bolii metastatice [2,3].

Conform datelor prezentate de Secția de monitorizare, evaluare și integrare a serviciilor medicale CGM în structura generală a morbidității oncologice în RM, în 2012, s-a plasat pe locul II cu 10,6 % – 871 pacienți primar depistați în: st. I-125 (14,4%) pacienți; st. II-455 (52,2%); st. III-194 (22,3%); st. IV-80 (9%). Un rol deosebit de important în tratamentul

și reabilitarea bolnavilor oncologici îi revine depistării precoce a tumorilor maligne în stadii incipiente (stadiul I-II), cât și stabilirea gradului de avansare a procesului malign. Aproximativ la o jumătate din bolnave cu CGM maladia recidivează, indiferent de tratamentul primar administrat, prin afectarea metastatică a țesutului osos – 71% [2,4]. Tumorile sânelui sunt cele mai osteofile.

Țesutul osos în normă are un echilibru dinamic de renovare continuă prin schimbarea constantă a structurii. Celulele tumorale sunt aduse de fluxul sanguin la măduva osoasă. Ele secretă factori, care afectează osteogeneza. Raportul activității osteoclastelor și osteoblastelor determină tipul de metastaze – osteolitice sau osteoplastice.

În pofida apariției noilor tehnici imagistice, Scintigrafia osoasă, metodă cu administrare de radionuclizi marcați cu Tc^{99m} , care are o istorie în evoluție de peste 50 de ani, rămâne a fi foarte importantă în

oncologie. Avantajele acestei metode în diagnosticul metastazelor osoase este determinat de: sensibilitatea crescută în evaluarea metabolismului osos de la 80-100%, examinare rapidă a întregului schelet osos, metodă relativ ieftină, ușor de realizat și fără contraindicații absolute [3,4,5]. Metoda oferă un ajutor important în:

- Stadializarea procesului malign – ținând cont de bilanțul inițial de extensie metastatică.

- Evaluarea eficacității tratamentului administrat – reevaluând starea țesutului osos după inițierea unei terapii.

- Monitorizarea evoluției procesului malign pe termen lung.

Toate aceste puncte-cheie la pacientele cu CGM le-am definit ca determinarea gradului de avansare a procesului malign.

Scopul acestei lucrări este de a specifica rolul scintigrafiei osoase în determinarea gradului de avansare a procesului malign în țesutul osos la pacientele cu CGM și alegerea conduitei terapeutice optime în funcție de rezultatul investigației.

Material și metode. Investigațiile s-au efectuat în Laboratorul de Medicină Nucleară (LMN) a IMSP Institutul Oncologic la Gamma Camera AnyScan S a firmei Mediso cu două detectoare, cu până la 60 de fotomultiplicatori, câmpul vizual de 54x41 cm, sistem automat de contur al corpului (figura 1).



Figura 1. Gamma camera Anyscan S, Mediso

În studiu au fost incluse rezultatele scintigrafiei osoase la 159 de paciente cu CGM, confirmat citologic, în perioada primelor 6 luni a anului 2013. Vârsta bolnavilor a variat de la 18 până la 80 de ani.

Tabelul 1

**Caracteristica materialului clinic
repartizarea pacienților după vârstă**

Vârsta	Nr. pacienți	%
<20	1	0,63
21-30	3	1,88
31-40	9	5,69
41-50	15	9,5
51-60	71	44,93
61-70	49	30,8
71-80	11	6,9
Total	159	100

Tabelul 2

Repartizarea pacienților după stadiu TNM

Parametrii clinici Stadii	Nr. pacienți	%
I T ₁ N ₀ M ₀	19	11,39
IIa (T ₁ N ₁ M ₀ , T ₂ N ₀ M ₀)	29	18,35
IIb (T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀ , T ₂₋₃ N ₀₋₁ M ₀)	64	40,55
IIIa (T ₂ N ₂ M ₀ , T ₁ N ₂ M ₀ , T ₃ N ₁₋₂ M ₀ , T ₁₋₂ N ₁₋₂ M ₀)	5	3,1
IIIb (T ₄ N ₀₋₃ M ₀ , T ₀₋₄ N ₃ M ₀)	28	17,75
IV (T ₀₋₄ N ₀₋₄ M ₀)	14	8,86
Total	159	100

Tabelul 3

Repartizarea după localizarea CGM

Parametrii clinici Focar primar	Nr. pacienți	%
dreapta	79	49,3
stânga	76	48,2
sincron	3	1,89
metacron	1	0,63
Total	159	100%

Imaginile scintigrafice au fost realizate la 90–120 minute după administrarea intravenoasă a unui preparat radiofarmaceutic (PRF) osteotrop din grupul bifosfonatelor Tc^{99m}MDP–methylene diphosphonate. Doza medie administrată de PRF a constituit 500 MBq calculată la kg/corp, doza efectivă fiind de 2,85 mSv, ce corespunde standardurilor naționale și internaționale, conform Normelor Fundamentale de Radioprotecție NFRP-2000 și normelor EANM din Dosage Card (Version 1.5.2008).

Rezultate

În rezultatul investigațiilor din numărul total de 159 de paciente examinate, la 44 (27,76%), s-a determinat afectarea metastatică a scheletului osos, ce vor constitui grupul de lucru; 12 (7,54%) cu schimbări suspecte pentru afectarea secundară, ce necesitau alte tipuri de investigații imagistice pentru concretizarea

diagnosticului (Roenghen, CT, RMN); 103 (64,7%) pacienți – fără afectare secundară.

Grupul de lucru a constituit 44 de pacienți.

Conform perioadei de efectuare a investigației scintigrafice, dintre pacienții grupului de lucru – 10 au fost examinați primar, pentru stadializarea procesului malign până la inițierea unei terapii; 34 au fost examinați secundar, pentru evaluarea tratamentului administrat și monitoringul procesului malign.

Tabelul 4

Repartizarea după stadii a pacienților din grupul de lucru

Stadii	Număr de pacienți c.a.(%)	Număr de pacienți primari c.a.(%)	Număr de pacienți secundari c.a (%)
I	2 (4,5)	0	2 (5,8)
IIa	7 (16)	3 (30,0)	4 (11,8%)
IIb	15 (34,0)	2 (20,0)	13 (38,2%)
IIIa	1 (2,3)	0	1 (2,9%)
IIIb	10 (22,7)	2 (20,0)	8 (23,5%)
IV	9 (20,5)	3 (30,0)	6 (17,6%)
Total	44 (100%)	10 (100%)	34 (100%)

Cazuri clinice:

- stadializarea procesului malign – ținând cont de bilanțul inițial de extensie metastatică

Pacienta C. vârsta de 39 de ani la evidență din a. 2013 cu D-cul: CGM pe stânga T4N1Mx st IIIB gr. cl. II s-a inițiat tratamentul TGT preoperator la focarul primar și grupele regionale de ganglioni limfatici.

În perioada tratamentului la scintigrafia osoasă se determină multiple zone de hiperfixare patologică PRF la nivel de vertebra Th5, L5-S1– focare secundare. Peste 4 zile a apărut sindrom algic violent la nivel lombar. Rezultatul examenului CT – fractură patologică L5-S1. Avansarea procesului a exclus tratamentul operator cu inițierea unei cure de TGT la focarul metastatic și PChT cu bisfosfonați.

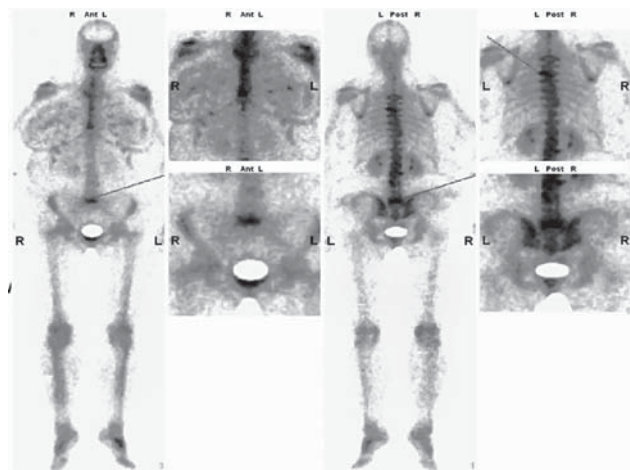


Figura 2. Scintigrafia osoasă a pacientei C, 39 ani

- Evaluarea eficacității tratamentului administrat – reevaluând starea țesutului osos după inițierea unei terapii

Pacienta D. de 52 de ani la evidență din a.2010 cu D-cul CGM pe stânga T3N1M0 st. IIIA gr. cl. II. Tratament complex în 2010 (2PChTN, TGT (40Gy), MEM, 4PChTA, HT). La SSO W.B în ianuarie 2013 (fig. 3) se determină prezența a multiple zone de hiperfixare patologică a PRF (practic în toate nivelele scheletului osos), specifice pentru metastaze. Pacienta urmează 4 cure PChTA. Peste 5 luni la SSO în regim W.B tabloul scintigrafic este cu dinamică pozitivă, cu scăderea numărului de focare și intensitatea captării PRF în focare (fig. 4).

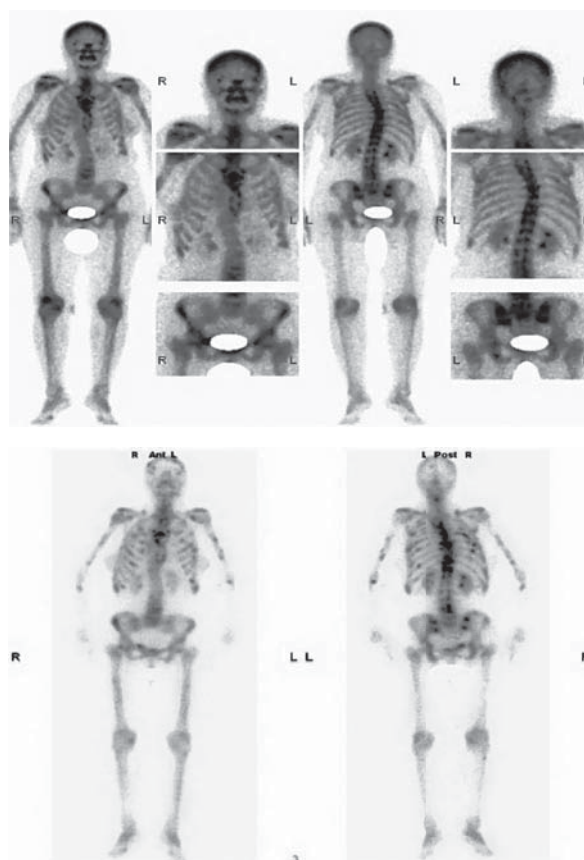


Figura. 3, 4. Scintigrafie osoase ale pacientei D., 52 de ani

- monitorizarea evoluției procesului malign pe termen lung

Pacienta B. de 66 de ani la evidență din anul 1990 cu D-cul CGM pe dreapta T3N1M0 st. IIIA gr. cl. II. Tratament complex în 1990 (2PChTN, TGT(40Gy), MEM, 4PChTA, HT). Timp de 5 ani fără monitorizare.

La examenul scintigrafic multiple zone de hiperfixare patologică, afectare secundară (fig. 4).

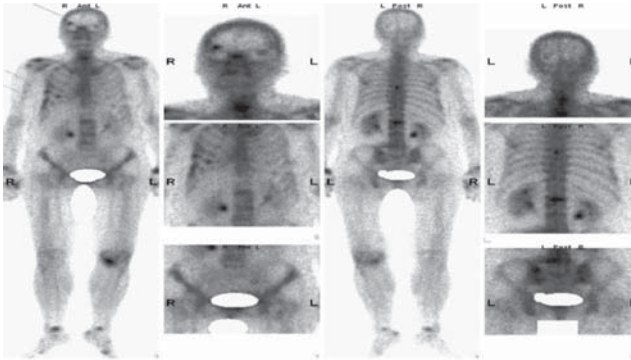


Figura 5. Scintigrafia osoasă a pacientei B., 66 de ani

Concluzii:

1. SSO în regim WB, este o metodă de elecție în diagnosticul precoce a metastazelor osoase în CGM.
2. În rezultatul studiului s-a apreciat afectarea secundară osoasă și zone suspecte pentru metastaze la 36% din paciente, ce a permis diagnosticarea completă și alegerea unei terapii specifice.
3. Prognosticul bolii metastatice rămâne unul precar și depinde de stadiul CGM, forma histopatologică și de termenul stabilirii metastazelor osoase, ce ar permite inițierea unei terapii precoce și adecvate.

Bibliografie

1. European Society for Medical Oncology. *Recurrent or metastatic breast cancer. ESMO clinical recommenda-*

tions for diagnosis treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2007; 18 (suppl. 2), p. 9-11.

2. Jemal A., Siegel R. et al. *Cancer statistic.* 2007. CA. Cancer J. Clin., 2007, v.57, N1, p.43-46.

3. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. *Опухоли молочной железы (лечение и профилактика).* Алматы, 2001; p.345.

4. Быку Е.И. „Особенности метастатического поражения костей у радикально леченых больных раком молочной железы (по материалам радионуклидных и гистологических исследований)”, Кишинёв, 1995; p.12-25.

5. Fujimoto R., Higashi T., Nakamoto Y. *Diagnostic accuracy of bone metastasis detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole – body FDG – PET.* In: Annals of Nuclear Medicine. 2006, vol. 26, nr 6, p.399-408.

6. Ghanem N., Kelly T., Althoefer C. *Whole-body MRI in comparison to skeletal scintigraphy for detection of skeletal metastases in patients with solid tumors.* In: Radiology, 2004, vol. 44, nr 9, p. 864-873.

7. Ion Mereuță, Iraida Iacovlev, Oxana Pihut, „Tumorile maligne secundare cu focare primare necunoscute”(aspecte clinico-diagnostice), Chișinău, 2012, p.12.

8. Давыдов Г.А. *К вопросу о метастатическом поражении позвоночника. Материалы съезда Российского общества ядерной медицины «Современные проблемы ядерной медицины и радиофармацевтики».* Обнинск, 2000, p. 46.

NEFROSTOMIA PERCUTANATĂ ECOGHIDATĂ PENTRU DERIVAREA URINEI ÎN TUMORILE LOCAL AVANSATE ALE BAZINULUI

Nicolae Ghidirim¹ – profesor universitar,

Boris Duda² – doc. în med.,

Cornel Iurcu² – doc. în med.,

¹Conducătorul Laboratorului științific chirurgia gastrică și toracică,

²Laboratorul științific proctourologie,

IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

Tel.: +37369289390

Rezumat

Scopul lucrării: estimarea indicațiilor curativ-diagnostice către nefrostomia percutanată ecoghidat (NPE) în obstrucțiile infrarenale, la pacienții cu tumori local avansate ale bazinului și analiza rezultatelor postoperatorii. Obiectivele: Studiarea etiologiei obstrucțiilor infrarenale la pacienții cu tumori local avansate ale bazinului (TLAB) și determinarea indicațiilor către NPE. Demonstrarea avantajelor NPE în lichidarea insuficienței renale obstructive (IRO). Caracteristica particularităților evolutive a indicilor retenției azotate și a anemiei la pacienții tratați prin NPE, tratamentul specific aplicat ulterior. Analiza complicațiilor la pacienții uremici, estimând aportul NPE asupra calității vieții, supraviețuirii și a beneficiului economic. Rezultatele obținute în lucrare au stabilit și au evidențiat factorii etiologici al obstrucțiilor ureterale în TLAB la diferite etape de diagnostic, tratament și monitorizare. A fost demonstrat avantajul NPE pentru drenarea urinei la pacienții cu IRO.

Cuvinte-cheie: nefrostomie percutanată ecoghidată, ureterohidronefroza, bloc infrarenal, uremie

Summary. Percutaneous nephrostomy eco-guided for urine derivation in the locally advanced tumors of the basin.

Purpose the estimating of curative-diagnostic indications to PNE in infra-renal obstruction, at the patients with locally advanced basin tumors and the analysis of postoperative results. Paper: etiology study of infra-renal obstruction to patients with LATB and determination of indications to PNE. Demonstration of the PNE advantages in ORI liquidation. The evaluative features characteristic of nitrogenous retention indices and of anemia to patients treated by PNE, specific treatment applied later. Analysis of complications to uremia patients, estimating the PNE contribution on life quality, survival and economic benefit. The early determination of clinical-biochemical and instrumental criteria characterizing the infra-renal block with the development of renal insufficiency and the development of early algorithms of diagnosis and minimally invasive treatment of ORI.

Key words: percutaneous nephrostomy eco-guided, infra-renal block, uremia, ureterohydronephrosis

Резюме. Чрескожная нефростомия – метод дренирования мочи при местнораспространённых опухолях таза.

Цель исследования: оценка лечебно-диагностических показаний к чрескожной нефростомии у пациентов с местно-распространёнными опухолями таза и почечной недостаточностью; анализ полученных результатов. Задачи: установить причины и частоту инфраренальных обструкций у пациентов с местно-распространёнными опухолями таза и определить показания к чрескожной нефростомии; оценить преимущества чрескожной нефростомии перед другими методами в лечении обструктивной почечной недостаточности. Особенности эволюции параметров почечной недостаточности и анемии, у пациентов подвергнутых чрескожной нефростомии и возможности дальнейшего их специфического лечения. Изучение послеоперационных осложнений у уремических больных, влияния чрескожной нефростомии на качество и продолжительность жизни. Результаты клинического исследования помогли определить показания и противопоказания к выполнению миниинвазивных вмешательств для дренирования верхних мочевых путей.

Ключевые слова: чрескожная нефростомия, инфраренальная обструкция, уремия, уретерогидронефроз

Actualitatea lucrării se datorează în primul rând faptului că tumorile organelor bazinului constituie – 25% în structura tuturor maladiilor oncologice. Incidența acestor tumori ale bazinului în Republica Moldova înregistrează în mediu 12,44‰ și variază de la 6,6‰ în cancerul vezicii urinare până la 16,8‰ în cancerul de prostată [2, 4, 11, 12].

Extensia tumorilor și metastazele cancerului de col uterin, prostată, vezică urinară, colon, ovar sau uter, însumează 70% din cauzele obstrucțiilor ureterale [3, 7, 9].

Dintre pacienții cu tumori ale bazinului, doar 1/3 decedează din cauza diseminării procesului neoplazic primar, în timp ce 2/3 ca rezultat al complicațiilor urologice și în primul rând, din cauza insuficienței renale cronice (IRC). În ultimul timp medicii oncologi, urologi și ginecologi se confruntă tot mai frecvent cu probleme de acest gen [5, 12].

Diagnosticul precoce și aprecierea tacticii de tratament a obstrucției infrarenale în tumorile local avansate ale bazinului (TLAB) reprezintă una din principalele probleme, cu care se întâlnesc medicii în oncologie și în continuare rămâne o temă de discuție. Implementarea noilor metode de tratament în oncologie, mai agresive, extinderea volumului actualului chirurgical și combinarea acestuia cu tratamentul radioterapic, evident a dus la creșterea numărului de pacienți cu obstrucții infrarenale [1, 12, 13, 15].

Argumentele de bază ce dictează implementarea

metodei miniinvazive de drenare supravezicală a urinei în obstrucțiile ureterale cauzate de TLAB:

✘ Complicații urologice care apar în rezultatul obstrucțiilor ureterale, duc inevitabil la dezvoltarea insuficienței renale și a sindromului toxico-septic, care pun în pericol viața pacientului. Drama oncologică în acest moment e depășită de drama urologică.

✘ Până în 2005 în clinica noastră, la pacienții cu insuficiență renală obstructivă, derivarea urinei se efectua prin metoda ureterostomiei cutanate, ce înregistra un număr mare de complicații severe și uneori decese, ce determinau medicii în multiple situații să se limiteze doar la tratament simptomatic.

În acest context actualitatea lucrării date constituie: studierea cauzelor ce provoacă obstrucția infrarenală în TLAB, stabilirea indicațiilor către metodele miniinvazive de tratament și monitorizarea acestei categorii de pacienți cu evaluarea ulterioară a complicațiilor postoperatorii, supraviețuirii și a calității vieții la pacienții ce au beneficiat de tratament prin nefrostomie percutanată ecoghidată (NPE) [7, 8, 10, 11, 14].

Scopul lucrării: estimarea indicațiilor curativ-diagnostice către NPE asociată cu IRO la pacienții cu tumori local avansate ale bazinului și analiza rezultatelor postoperatorii obținute.

Obiectivele lucrării: studierea etiologiei obstrucțiilor infrarenale la pacienții cu tumori local

avansate ale bazinului și determinarea indicațiilor către nefrostomia percutanată ecoghidat; demonstrarea avantajelor nefrostomiei percutanate ecoghidate în lichidarea insuficienței renale obstructive și evaluarea comparativă a acesteia; caracteristica particularităților evolutive ale indicilor de retenție azotată și a anemiei la pacienții tratați prin nefrostomie percutanată ecoghidată, asigurând astfel tratamentul specific ulterior; analiza complicațiilor la pacienții uremici cu evaluarea rezultatelor imediate și la distanță, estimând aportul nefrostomiei percutanate ecoghidate asupra calității vieții, supraviețuirii și a beneficiului economic.

Material și metode

În conformitate cu scopul pus și obiectivele lucrării, studiul nostru este constituit din două loturi:

- **lotul prospectiv** – 125 de bolnavi cu tumori local avansate ale bazinului (TLAB) ce au suportat nefrostomii percutane ecoghidate, începând cu anii 2005-2012;

- **lotul retrospectiv** – 23 de bolnavi tratați tradițional chirurgical cu menajarea ureterostomiilor cutanate, pe parcursul anilor 2001–2005.

Vom prezenta analiza comparativă a rezultatelor obținute în aceste 2 loturi conform sarcinilor și scopurilor puse la baza.

Vârsta pacienților în lotul de studiu, bărbați au fost 69 (56,24%) și femei 56 (43,76%), cu o distribuție pe sexe aproape egală. Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 20 și 82 de ani, media constituind 56,8 ani. În lotul de control vârsta a fost cuprinsă între 42 și 73 de ani, cu o medie de 58,3 ani. Se observă o incidență crescută în decadele V și VI. Rezultatele demonstrează că incidența cancerului vezicii urinare local avansat, este întâlnit mai des la bărbați 17 (73,91%) la femei fiind întâlnit doar la 6 (26,08%), raportul fiind 3:1.

Rezultate comparative

În ambele loturi constatăm o prevalență practic identică a proceselor tumorale avansate (st. III – IV), în lotul de studiu 106 pacienți (84,8%), versus 18 bolnavi (86,6%). În lotul de studiu prevalează cancerul vezicii urinare 57(45,6%), urmat de cancerul colului uterin 35 (28,0%), apoi cancerul de prostată 7 (5,6%), cancerul ovarian 8 (6,4%), cancerul rectosigmoidian, 10 (8%), cancerul colonului 2 (1,6%), alte localizări cu incidență mai mică de 6 pacienți (4,8%). Lotul de control a fost constituit doar de cancerul vezicii urinare.

Indicațiile către NPE au fost stabilite în baza datelor clinice și investigațiilor paraclinice efectuate la pacienții din loturile studiate, cauzele IRO sunt prezentate în (tabelul 1).

După datele literaturii, incidența hidronefrozei la pacientele cu cancer de col uterin se întâlnește de la 31% până la 68%, iar în cazurile de recidivă pot să depășească chiar și 70% [6,8].

După cum demonstrează tabelul de mai jos (tab. 2) putem remarca o diferență semnificativă a tuturor criteriilor analizate, constatând în așa mod avantajul metodei miniinvazive față de metoda chirurgicală. În lotul de studiu 96,0% au suportat NPE prin anestezie locală, în lotul de control anestezia a fost epidurală + i/v în 100% de cazuri. Lipsa plăgii laparotomice este unul dintre principalele avantaje ale NPE, manopera este foarte simplă, de scurtă durată 10-20 min. În lotul bolnavilor tratați prin metoda miniinvazivă, complicațiile postoperatorii au fost întâlnite de 2,5 ori mai rar, o reducere de 3 ori a zilelor/pat și a costului unui caz tratat.

Rezultatele testării diferențelor observate între valorile ureei, creatininei și a hemoglobinei la internare și externare, înregistrează diferențe semnificative statistic prin aplicarea testului t (Student), ce indi-

Tabelul 1

Indicațiile către NPE la pacienții cu IRO în loturile studiate

Indicații către NPE	Lotul de studiu		P	Lotul de control		P	Datele literaturii	E.st. (Lot de studiu)
Tumora local avansată sau recidiva acesteia	64	(51,2%)	**	23	(100 %)	**	31%-68%	± 4.47
Obstrucția ureterelor de g/l afectați	20	(16,0%)	*	–	–	-	7% - 15%	±3.27
Stricturea ureterelor post TGT	18	(14,4%)	*	–	–	-	0,4% - 8%	± 3.14
Edemul mucoasei ureterelor post TGT	8	(6,4%)	*	–	–	-	3% - 7%	± 2.18
Accidente iatrogene a ureterelor	15	(12,0%)	*	–	–	-	4% - 30%	±2.90
Total	125	100%	***	23	100%	**	-	-

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ *** $p \leq 0.001$

Tabelul 2

Criteriile de comparație conform metodelor de drenare externă a urinei

Criteriile comparative a intervențiilor	Caracteristica metodelor de derivație externă a urinei	
	NPE(mini invazivă)	USC (chirurgicală)
Anestezie	Locală (96,0%)	Epidurală+gener.(100%)
Laparotomie	-	+
Durata intervenției (min)	10 - 20	45 - 60
Hemoragie intraoperatorie	0 – 100 ml.	200 – 500 ml.
Particularități tehnice	Simplitatea intervenției	Intervenție complexă
Lichidarea IRC cu ameliorarea funcției renale	(71,2%)	(60,9%)
Complicații precoce	(24,8%)	(60,8%)
Complicații tardive	(17,6%)	(43,3%)
Înlăturarea tubului definitiv	(6,8%)	(0%)
Zile-pat (mediu)	9	28,2
A urmat tratament specific	(56.0%)	(34,8%)
Deces (cazuri)	0	2
Supraviețuire la 5 ani	7 persoane	0 persoane
Costul intervenției	2800 – 3000 lei	8000 – 8500 lei
p	***	**

* p <= 0.05 ** p <= 0.01 *** p <= 0.001

că eficiența tratamentului efectuat în lotul de studiu (tab. 3).

Indicele ureei serice după tratament a înregistrat o scădere esențială la pacienții din lotul de studiu, valoarea medie a coborât până la 13,05 mmol/l., la internare înregistra 25,54 mmol/l. În lotul de control valorile ureei la internare constituiau în mediu 16,3 mmol/l., după tratament a coborât până la 16,1 mmol/l. În cazul ureei, t-student este de 6,41 (lotul de studiu), versus 2,58 (lotul de control), raport direct de 2,5.

Creatinina serică la fel a înregistrat o scădere postoperatorie la pacienții din lotul de studiu până la 276,5 mmol/l., de la 855,1 mmol/l. la internare. În lotul de control, la internare valorile medii a creatininei constituiau 359,1 mmol/l., după tratament au coborât până la 299,1 mmol/l. În cazul creatininei, t-student are valoare de 5,8 (lotul de studiu) versus 0,64 (lotul de control), cu un raport direct de 9,06. Deci, și în

cazul ureei și a creatininei avantajul prioritar în soluționarea problemei IRO i-a revenit NPE.

În urma calculelor t-student pentru hemoglobină în lotul de studiu este de 0,9, față de valoarea nulă în cazul lotului de control. Acest fenomen se datorează faptului că intervenția chirurgicală (laparotomia) spozește pierderile sanguine intraoperatorii.

Complicațiile tardive s-au repartizat în felul următor: ocluzia tubului cu săruri în lotul de studiu – 7 persoane (55,0%), versus – 3 persoane (30%); acutizarea pielonefritei în lotul de studiu – 8 pacienți (36,0%), versus – 2 bolnavi (20%); pierderea tubului de drenare la 2 pacienți (9,0%) în lotul de studiu, versus – 2 bolnavi (20%); stenoza ureterului în lotul de control – 2 pacienți (20%); perforația ureterului numai în lotul de control la – 1 bolnav și a constituit 10%. Sumar, complicații tardive au fost înregistrate mai mult în lotul de control – 10 pacienți (43,4%), versus – 22 de bolnavi (17,6%). Astfel, constatăm că

Tabelul 3

Testarea semnificației statistice a indicilor ureei, creatininei și hemoglobinei

Criterii	Lotul de studiu (NPE)			Lotul de control (USC)		
	Mediana	Pacienți cu valori normale	t-Student	Mediana	Pacienți cu valori normale	t-Student
Ureea	(mmol/l)		6.41	(mmol/l)		2.58
internare	25,54	16 (12,8%)	R.I (u)	16,3	5 (21,7%)	R.II (u)
externare	13,05	59 (47,2%)		16,1	13 (56,2%)	
Creatinina	(mmol/l)		5.8	(mmol/l)		0.64
internare	855,1	6 (4,8%)	R.I (c)	359,1	6 (26,1%)	R.II (c)
externare	276,5	39 (31,2%)		299,1	8 (34,7%)	
Hemoglobina	(g/l)		0.9	(g/l)		0
internare	84	26 (20,8%)	R.I (h)	99	10 (43,47%)	R.II (h)
externare	91	32 (25,6%)		86	10 (43,47%)	

numărul complicațiilor precoce a fost mai mare în lotul de control, la 14 pacienți (60,8%), versus de 3 ori mai puține la – 31 de bolnavi (24,8%), se confirmă statistic.

În lotul de studiu a fost lichidată IRC și ameliorată starea generală la – 89 de pacienți (81,2%), în timp

ce în lotul de control numai la – 14 bolnavi (60,9%), rezultat evident mai bun pentru metoda miniinvazivă. De tratament specific au beneficiat pacienții conform (tabelului 4) ce urmează.

Sumar, constatăm că de tratament specific postoperator au beneficiat 70 de pacienți (56,0%) din lotul

Tabelul 4

Tratamentul de care au beneficiat pacienții postoperator după lichidarea IRC

Tipul de tratament specific	Lotul de studiu			Lotul de control		
	Pacienți (abs.)	(%)	E.st.	Pacienți (abs.)	(%)	E.st.
Tratament chimioterapic	31	(24,8%)	± 3.86 *	5	(21,7%)	± 8.45 *
Tratament radioterapic	7	(5,6%)	± 2.05 *	3	(13,1%)	± 7.01 *
Tratament chirurgical	20	(16,0%)	± 3.27 *	0	(0%)	- -
Tratament chimio-radioterapic	9	(7,2%)	± 2.31 *	0	(0%)	- -
Tratament hormonoterapic	3	(2,4%)	± 1.36 *	0	(0%)	-
Tratament specific total	70	(56,0%)	± 4.43 **	8	(34,8%)	± 9.91 *
Tratament simptomatic	55	(44,0%)	± 4.4 **	13	(56,5%)	± 10.2 *
Deces	0	(0%)	- -	2	(8,7%)	± 5.84 *

* $p <= 0.05$ ** $p <= 0.01$ *** $p <= 0.001$

de studiu, comparativ cu lotul de control – 8 bolnavi (34,8%). Aceste cifre sunt statistic semnificative.

Prin implementarea metodei miniinvazive de de-

rivare a urinei (NPE), durata medie de spitalizare a scăzut considerabil la 9 zile, versus – 28,2 zile la pacienții tratați prin USC (fig. 1).

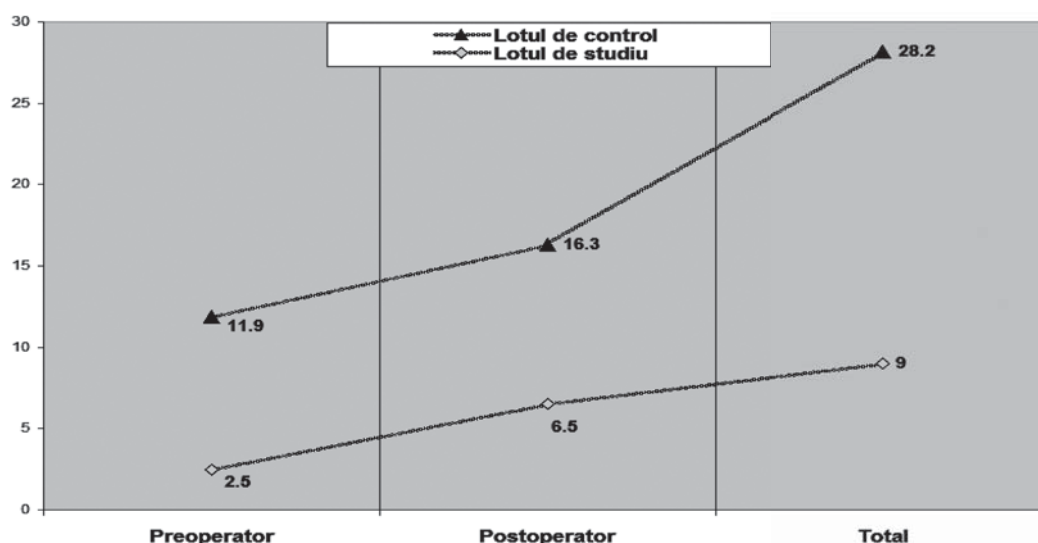


Figura 1. Diagrama comparativă a duratei medii de spitalizare în loturile studiate

Rata medie de supraviețuire în lotul de studiu a înregistrat 13,3 luni, cea mai mare supraviețuire înregistrându-se la pacientele cu cancer de col uterin 18,5 luni, iar cea mai mică la bolnavii cu cancer de prostată 4,6 luni. În lotul de control, media de supraviețuire a atins 9,7 luni. Constatăm o diferență statistic semnificativă pentru supraviețuirea în loturile studiate (fig. 2).

S-a efectuat anchetarea anonimă, privind evaluarea calității vieții la pacienții din lotul de studiu cu TLAB ce s-au tratat prin NPE (tab. 5).

Analizând chestionarele la 72 de pacienți (57,6%) tratați prin NPE, s-a constatat că: suma punctelor obținute în urma anchetării la internare a înregistrat un scor – 25 de puncte (din 50 posibile), ce corespunde unei stări generale mediocre; la externare scorul a înregistrat 37 de puncte, ce corespunde unei stări generale satisfăcătoare. Ancheta anonimă a pacienților ce au beneficiat de tratament miniinvaziv prin NPE, a confirmat repetat că metoda implementată este destul de eficientă în tratamentul IRO la pacienții cu TLAB, ameliorând astfel calitatea vieții.

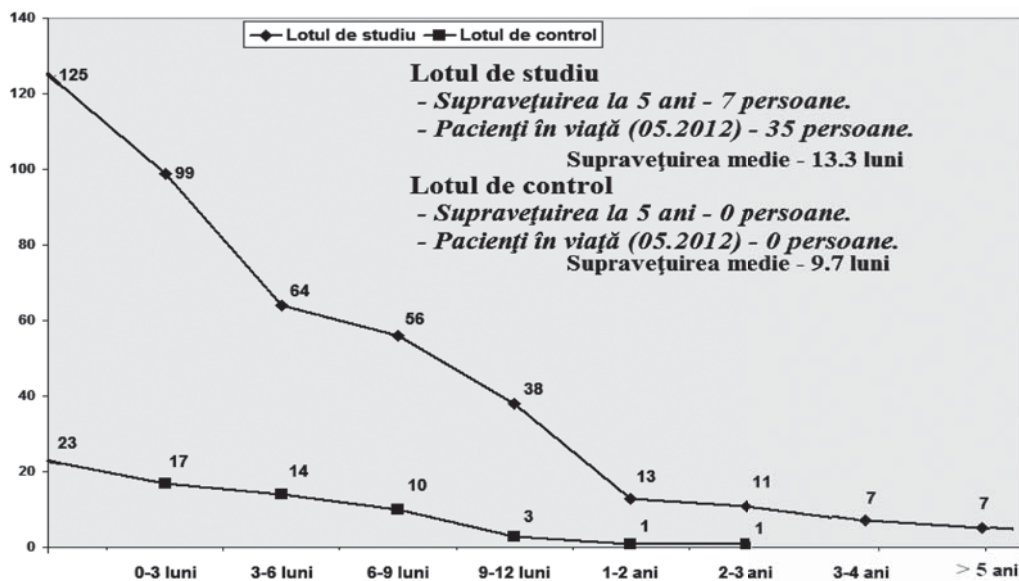


Figura 2. Diagrama de supraviețuire în lotul de studiu și de control

Tabelul 5

Evaluarea calității vieții la pacienții cu TLAB tratați prin NPE

Starea generală a pacientului	Proastă (10-15) puncte	Mediocră (16-25) puncte	Relativ satisfăcătoare (26-35) puncte	Satisfăcătoare (36-45) puncte	Bună (46-50) puncte
La internare		25			
La externare				37	

Concluzii generale:

1. Etiologia insuficienței renale obstructive la pacienții din lotul de studiu a fost determinată în 85,6% cazuri de tumori local avansate ale sistemului urogenital. Indicația primordială, totuși, a fost determinată de insuficiența renală obstructivă.

2. Implementarea nefrostomiei percutanate ecoghidate în clinica noastră, a înregistrat următoarele avantaje: efectuarea ei prin anestezie locală în 96% din cazuri, lipsa plăgii laparotomice, simplitatea și durata scurtă (10-20 min) a intervenției, reducerea la minimum a hemoragiilor intraoperatorii și a complicațiilor, diminuând astfel rata mortalității postoperatorii.

3. Scăderea semnificativă a valorilor retenției azotate obținute după tratament, confirmă efectul prioritar al NPE în soluționarea IRC obstructive, comparativ cu rezultatele tratamentului prin USC. Lichidarea IRC prin NPE a fost reușită la 56,0% dintre pacienți, ce a permis ulterior efectuarea unui tratament specific, 12% dintre ei au fost tratați radical.

4. NPE ecoghidată a redus considerabil complicațiile postoperatorii precoce și tardive, cu ameliorarea calității vieții și o supraviețuire de 5 ani la 7 pacienți în lotul de studiu. Metoda miniinvasivă a redus de 3 ori durata spitalizării și a cheltuelilor pentru un caz tratat, înregistrând un beneficiu economic evident.

Recomandări practice:

- Ținând cont de faptul că în TLAB, este sporit riscul apariției obstrucțiilor infrarenale urmate de insuficiența renală e necesar de efectuat cât mai precoce și mai complex investigații funcționale de diagnostic al sistemului nefro-urinar atât preoperator, cât și postoperator, pentru a nu permite dezvoltarea unor dereglări morfofuncționale renale grave și ireversibile.

- Nefrostomia percutanată ecoghidată este metoda miniinvasivă de elecție pentru derivarea supravizicală a urinei și se recomandă de utilizat cât mai pe larg.

- În dereglările urodinamice și obstructive ale căilor urinare superioare, ca prima etapă ce oferă posibilitatea decompresiei sistemului colector renal și lichidarea IRO.

- În ureterohidronefrozele de gradul I – II se recomandă de lichidat obstrucția infrarenală prin stentarea ureterului endoscopic transvezical, iar atunci când nu se reușește (hidronefroză mai pronunțată) trebuie de efectuat nefrostomie percutanată ecoghidată.

- Avantajele metodei miniinvasive de derivare a urinei în obstrucțiile infrarenale sunt evidente și este necesar de promovat și de implementat această metodă pe larg, în toate clinicile de urologie din republică.

Bibliografie

1. Boja R.: *Chirurgia percutanată a litiazei renale și ureterale superioare, Teză de doctorat.*, U. M. F. Tîrgu-Mureş, 1995.
2. Duda B, Nicolae Ghidirim, Anatol Mustea, Ghena-die Gorincioi, Corneliu Iurcu. *Nefrostomia percutanată metodă de elecție în rezolvarea blocului infrarenal în neoplasmale urogenitale avansate (caz clinic)*. Arta Medica. 2011, 2(45), p.101-103. ISSN: 1810-1852.
3. Ristescu C., Costache C., Suditu N., Novac C. *Abordul percutanat în insuficiența renală obstructivă - Indicații, supraveghere postoperatorie* - Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2011, voi.
4. Tănase D., Tănase A., Ceban E., Dumbrăvianu I.: „*Nefrostomia percutanată*”. Arta Medica. 2011, 2(45), p.99-101. ISSN: 1810-1852.
5. Азикури Т.О. *Интраоперационная люминесцентная визуализация мочеточников для профилактики их повреждений*: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тбилиси, 1990. - 24 с.
6. Бочаров В.Я., Гончаров Н.И. «*Внутриорганные кровеносные и лимфатические сосуды мочеточника у взрослого человека*» тезисы докладов 3 Всерос. симпозиума «Венозное крово- и лимфообращение» Москва, 1 МММ, 1985. с. 30-34.
7. Довлатян А.А., Рябов М. А. *Отдаленные результаты восстановительных операций при ятрогенных повреждениях мочевых путей.* // Хирургия – 2005.- №4.-С. 45-51.
8. Хинман Ф., «*Оперативная урология*». Атлас Геотар-Мед Москва 2001 г. с. 848-851.
9. Каландадзе Ф., Шиошвили Т., Назарашвили Г. *Использование стентов мочеточников при obstructивной уропатии.* // Грузия. – 2000. №28. – С. 92-95.
10. Кан Я.Д., Афанасьев М.Б. *Обструкция мочеточников после лучевой терапии у онкологических больных.* // Урол. и нефрол. - 1988. - № 2. - С. 31-34.
11. Костромина К.Н. *Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака*// Мед. Радиол. - 2001. - Т.46,№1.-с.48-51.
12. Смирнова С.В. „*Выбор метода лечения структур мочеточника у больных злокачественными опухолями органов малого таза,*» Автореф. дисс. ... д-ра. мед. Наук. Москва, 2009.
13. Abramson A.F., Mitty H.A. *Update on interventional treatment of urinary obstruction.* Urol Radiol. 14:234-256, 1992.
14. Barton D.P., Morse S.S., Fiorica J.V. et al. *Percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in gynecologic malignancies.* // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 80.–P. 805.
15. Leszek C. Szymanski „*Przezskorna przetokia nerkowa jako metoda odbarczenia układu kielichowo-miedniczowego u kobiet ciężarnych,*» Lodz-2000.

BIOPSIA MULTIFOCALĂ A PROSTATEI ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

Corneliu Iurcu – dr. în med., col. șt.,
Boris Duda – dr. în med., med. ordinator

Laboratorul proctourologie Institutul Oncologic din Republica Moldova

e-mail:cornel.1978@mail.ru

Rezumat

Puncția de prostată ecoghidată multifocal, efectuată cu multă acuratețe de un specialist calificat, ar duce la creșterea numărului de pacienți cu indicație de tratament radical în cazul cancerului de prostată.

Cuvinte-cheie: Prostata, cancerul de prostată, biopsia prostatei, PSA, puncția multifocală

Summary. Multifocal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer.

ECOGUIDED multifocal prostate puncture, performed with great accuracy by a qualified, would increase the number of patients with an indication for radical treatment for prostate cancer.

Key words: prostate, prostate cancer, PSA, multifocal prostate biopsy

Резюме. Мультифокальная биопсия простаты в диагностике рака предстательной железы.

Мультифокальная биопсия простаты, выполненная с большой точностью квалифицированным врачом, приведет к увеличению числа пациентов с показанием к радикальному лечению рака предстательной железы.

Ключевые слова. простата, рак предстательной железы, мультифокальная биопсия простаты

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este considerat în prezent una dintre principalele probleme de sănătate care

afectează populația masculină. Boala este responsabilă de 9% din decesele de cancer la bărbați.

În structura morbidității prin tumori maligne între

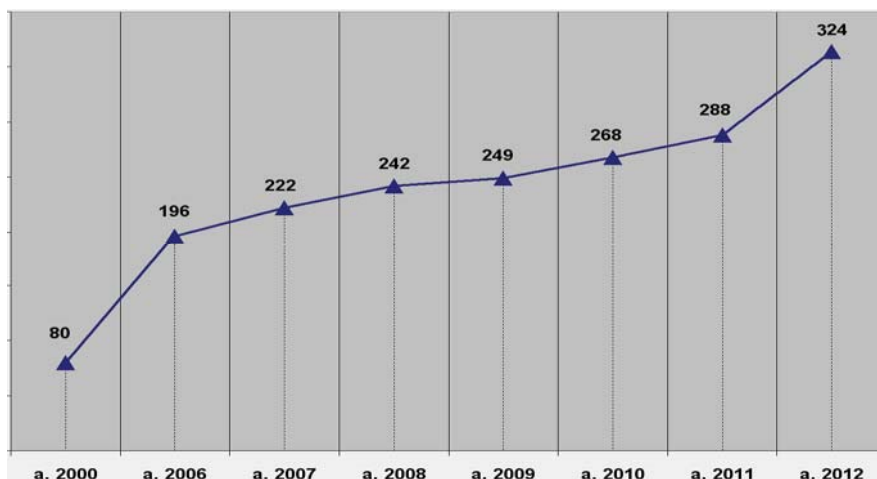


Fig.1. Morbiditatea generală în cazul cancerului de prostată în Republica Moldova

populația masculină a Republicii Moldova, prevalența cancerul pulmonar, cancerul colorectal și cancerul prostatei cu – 7,0%.

Conform datelor Cancerului Registru a IOM, cancerul de prostată atestă o continuă creștere și a morbidității, de la 85 cazuri în anul 2000 și până la 324 cazuri noi în anul 2012 (fig.1).

Respectiv la capitolul mortalitate prin această boală se determină o creștere în rândul populației masculine de la 2,2% în 2008, până la 2,7% în anul 2012.

Această creștere este determinată de mai mulți factori și, nu în ultimul rând, prin monitorizarea în ultimii ani, în țara noastră a markerului PSA și prin efectuarea puncției multifocale a prostatei în centrele specializate ale republicii.

Material și metode

Anual în cadrul IMSP Institutul Oncologic din Moldova se efectuează peste o 1000 de puncții de prostată, cu scop de a confirma sau nu cancerul de prostată. Pacienții selectați în cadrul cercetării științifice de față au constituit per total 560 de pacienți internați în cadrul IOM pe parcursul a 5 ani. Aceștia au fost examinați complet inclusiv și prin puncție de prostată și au fost repartizați în două loturi clinice în dependență de diagnosticul cert stabilit: pacienți diagnosticați cu cancer al prostatei – 320 de bolnavi și pacienți diagnosticați cu adenom a prostatei – 240 de bolnavi.

Din totalul de pacienți doar la 15% a fost efectuată puncția ecoghidată multifocală a câte 10-12 fragmente de prostată în cazul T1, T2. La 85% din cazuri puncția multifocală-sextantă ghidată digital (PS) a câte 6 fragmente de prostată în cazul T3,T4.

Rezultate și discuții

Absența simptomelor clinice în fazele incipiente ale cancerului de prostată stă la baza necesității elaborării unui algoritm complex în screeningul popula-

ției de gen masculin, pentru a identifica în mod activ pacienții cu forme localizate ale bolii. Cel mai des, bolnavi cu cancer de prostată devin bărbații în vârstă de 50 de ani și mai mult, iar bărbații cu antecedente familiale au probabilitatea de a dezvolta un CP de la 40 de ani.

Deoarece o singură metodă care ar satisface în mod ideal necesitățile algoritmului de diagnostic precoce în cazul cancerului de prostată, încă nu există, în cadrul acesteia se includ de obicei următoarele metode combinate: tușeul rectal, determinarea antigenului specific prostatei, ultrasonografia transrectală și puncția prostatei cu examenul histopatologic.

Biopsia prostatei – este necesară dacă în timpul examinării digitale a prostatei (examinare rectală) s-a depistat careva formațiune de volum. Totodată, pentru o evaluare corectă sau în cazul în care analizele indică o valoare crescută a antigenului specific prostatic poate fi recomandată o ecografie transrectală a prostatei (fig. 2).

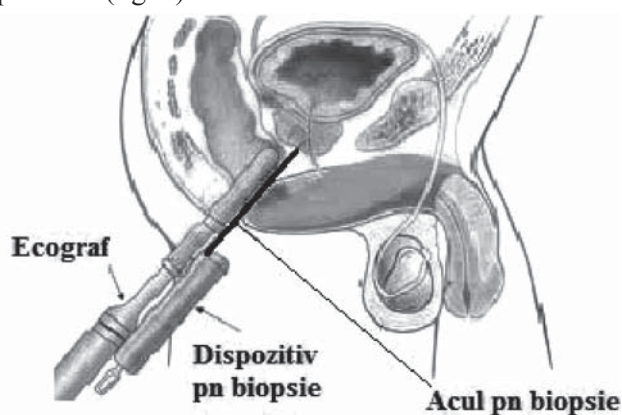


Fig. 2. Puncția ecoghidată a prostatei

Pe parcursul biopsiei, pacientul va sta întins pe o parte, cu genunchii îndoiți și picioarele trase spre piept. Această tehnică reprezintă o procedură, deja clasică, în diagnosticul CP. Puncția prostatică, efec-

tuată cu ajutorul ecografiei transrectale, este mai precisă, mai rapidă și mai puțin traumatică decât puncția directă, ghidată digital.

Ghidajul ultrasonic dă mai multă acuratețe plasării acului de puncție și asigură o eșantionare reprezentativă. Pot fi astfel puncționate baza, mijlocul și apexul fiecărui lob prostatic. De la introducerea ei în practică, această metodă a înregistrat, pe lângă ameliorările tehnice, și modificări ale protocolului, referitoare la numărul (multiple, sextant, extinse, de saturație) și localizarea puncțiilor (apical, bazal, medial, lateral).

În literatura de specialitate, numărul de puncții și ariile prostatice, care ar trebui puncționate, reprezintă încă un subiect de controversă. Noile strategii consideră că puncția sextantă (PS), introdusă în practică de Hodge și colab., nu mai este, în mare măsură, satisfăcătoare. Rata generală de detecție a CP prin PS este 22,6% și scade odată cu creșterea volumului prostatic: rata de detecție este 49% pentru un volum prostatic de 25 g, 38% pentru un volum prostatic de 50 g, respectiv 14% pentru un volum prostatic de 100 gr. Studii recente au demonstrat că este mai dificil de diagnosticat un CP cu cât volumul prostatic este mai mare. S-a demonstrat, pe modelele matematice, că un număr mai mare de biopsii poate crește posibilitatea detecției CP. Din acest motiv, în ultimii ani, numărul puncțiilor prostatice a crescut, acesta fiind pus în relație cu volumul prostatic, valoarea PSA-ului seric și/sau vârsta pacientului. Conform noului algoritm, dacă volumul prostatei depășește de 3–4 ori volumul normal, sunt necesare 6–16 fragmente de puncție. În acest fel, rata de detecție a CP crește cu 42%. Creșterea numărului de biopsii de la 6 la 12 a îmbunătățit detecția CP cu 29% (fig. 3).

Noile protocoale promovează puncția prostatică ecoghidată extinsă (8-12 fragmente). Studiile clinice au arătat că aceste tehnici nu cresc semnificativ morbiditatea și/sau numărul de CP fără însemnătate clinică, descoperite cu această ocazie (volum tumoral < 0,5cc, Gleason < 4), dar duc la creșterea numărului de bolnavi tratați radical.

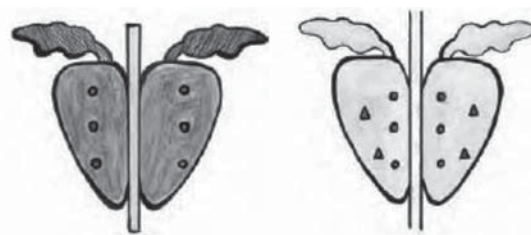


Fig. 3. Poziționarea punctelor în cazul puncțiilor de prostată

Concluzii:

1. În diagnosticul cancerului de prostată, un loc premordial îi revine puncției de prostată cu examenul histopatologic.
2. Puncția de prostată trebuie de efectuat ecoghidată transrectal și multifocală (de la 6 până la 12 fragmente) la PSA < 10 ng/ml, în cazul T1, T2.
3. Pentru a reduce unele complicații infecțioase se recurge la antibioticoterapie (pre- și postoperator).

Bibliografie

1. Constantiniu R., Ambert V., Sinescu I. *Implicații în managementul hipertrofiei benigne de prostată*. Revista Română de Urologie, București, 2006.
2. Proca E., Sinescu I., Iliescu L., Calomfirescu N., Gluck G. *Comentarii clinice și rezultatele tardive ale rezecției endoscopice pentru adenomul de prostată*. Revista Română de Urologie, București, 1994.
3. Proca E., Zamfir V., Sinescu I. *Clasificarea stadială și diagnosticul cancerului prostatic*. Conferința Națională de Urologie. București, 1998.
4. Коган М. И., Лоран О. Б., Петров С. Б. *Радикальная хирургия рака предстательной железы*. Стр. 23-34, 45-56, Москва, 2006.
5. Матвеев Б. П., Бухаркин Б. В., Матвеев В. Б. *Рак предстательной железы*. Москва, 1999.
6. Andriole M., Gerald L., et al., *Mortality Results from a Randomized Prostate – Cancer Screening Trial*. 2009.
7. Ann W. Hsing and Anand P. Chokkalingam. *Prostate cancer epidemiology* *Frontiers in Bioscience* 11, 2011.

ANALIZA COMPARATIVĂ ALE EXPRESIEI GENEI BRCA1 LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR ȘI DIABET ZAHARAT ASOCIAT

**Diana Tcaciuc – doctorand, colaborator științific stagiar, IMSP Institutul Oncologic,
Larisa Sofroni – doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător
IMSP Institutul Oncologic**

bargandiana@rambler.ru, 079359639, sofronilarisa@yandex.ru, 069187553

Rezumat

Istoricul familial reprezintă o condiție non-modificabilă de risc pentru dezvoltarea cancerului mamar manifestând unele asociații familiale și genetice. Cercetarea intensă în oncologie experimentală și biologie moleculară din ultimele

decenii a extins foarte mult cunoștințele despre factorii genetici care predispun la dezvoltarea cancerului mamar și înțelegerea mecanismelor genetice ale carcinogenezei. Scopul studiului a constat în efectuarea unei analize comparative ale expresiei genei BRCA1 la pacientele cu cancer mamar asociat diabetului zaharat. În studiu au fost incluse 82 de paciente cu CGM cu și fără DZ, care au fost diagnosticate și au primit tratament specific în IMSP IO în perioada anilor 2010-2013 cu vârsta medie $53,41 \pm 0,27$ ani. Aprecierea mutației în gena BRCA1 în lotul pacientelor cu CGM și DZ tip 2 a prezentat diferențe statistice veridice, față de cele fără DZ (23,4% versus 8,57%; $p < 0,01$).

Cuvinte-cheie: cancer mamar, diabet zaharat, BRCA1 15382ins

Summary. Comparative analysis of gene expression BRCA1 mutation 15382ins in breast cancer associated with diabetes mellitus tip 2.

Family history is a unmodifiable risk factor for breast cancer development, manifesting some genetic and family associations. Intense research made in experimental oncology and molecular biology in the last decade have extended knowledge on genetical factors that predispose individuals to breast cancer and understanding the genetical mechanisms of carcinogenesis. The objective of the study was to undertake a comparative analysis of the expression of BRCA1 gene in patients with breast cancer associated with diabetes mellitus. 82 breast cancer patients with and without diabetes mellitus were included in the study; that have been diagnosed and have received specific treatment in the Oncological Institute, between 2010 and 2013, with an average age $53,41 \pm 0,27$ yrs. The assessment of the mutation in BRCA1 gene in the group of patients with breast cancer and diabetes mellitus type 2 has presented truthful statistical differences, in comparison with patients without diabetes mellitus (23,4% versus 8,57%; $p < 0,01$).

Key words: breast cancer, BRCA1 15382ins, diabetes mellitus

Резюме. Сравнительный анализ экспрессии мутации гена BRCA1 15382ins при раке молочной железы в ассоциации с сахарным диабетом.

Семейная история является одним из факторов риска для неизменяемых развития рака молочной железы, проявляющийся некоторые генетические и семейные ассоциации. Интенсивные исследования, проведенного в экспериментальной онкологии и молекулярной биологии в последние десятилетия расширили знания о генетических факторов, которые предрасполагают лиц к раку молочной железы и понимание генетических механизмов carcinogenesis. Цель исследования заключалась в проведении сравнительного анализа экспрессии гена BRCA1 у больных с раком молочной железы, связанных с сахарным диабетом. 82 больных раком молочной железы с и без сахарного диабета были включены в исследование, которые были диагностированы и получили специфическое лечение в онкологическом институте, с 2010 по 2013 год, при этом средний возраст $53,41 \pm 0,27$ лет. Оценка мутации в гене BRCA1 в группе пациентов с раком молочной железы и сахарным диабетом типа 2 подарил правдивой статистических различий, по сравнению с пациентами без сахарного диабета (23,4% против 8,57%, $p < 0,01$).

Ключевые слова: рак молочной железы, BRCA1 15382ins, сахарный диабет

Introducere. Cancerul glandelor mamare (CGM) este una dintre cele mai importante preocupări în rândul femeilor din întreaga lume, fiind cel mai frecvent tip de cancer în rândul femeilor din țările dezvoltate și afectează 1 din fiecare a 8 femeie (13%), incidența cumulativă în Europa de Vest și SUA este aproximativ 3,7% la 55 de ani, 5,0% la 65 de ani, și 7,7% la 75 de ani, fiind în continuă creștere [1]. În 2010, incidența CGM a prezentat peste un milion de cazuri la nivel mondial și, în fiecare an, mai mult de 400.000 de femei decedază din cauza bolii. Ca o problemă de sănătate publică, incidența CGM este în continuă creștere, rata CGM fiind de aproximativ 18% din toate cazurile de cancer la populația feminină din întreaga lume. Există un număr estimat de 4,4 milioane de supraviețuitori de până la 5 ani din momentul stabilirii diagnosticului bolii [1].

Incidența diabetului zaharat (DZ) și a cancerului glandelor mamare (CGM) a crescut pe parcursul ultimelor decenii, în paralel cu epidemia de obezitate. La

începutul secolului al XXI-lea Institutul Internațional de Diabet (IDI) a relatat o ascensiune a morbidității DZ de la 5,6, în 1980 mln până la 20,9 mln în 2012 [2], prognozând o creștere vertiginoasă a numărului de cazuri până la 324 mln către anul 2025 [3]. Ultimele decenii au fost martore ale unei creșteri importante a incidenței atât a DZ, cât și a sindromului metabolic. Această tendință prezintă legități constante și anume: se păstrează prevalența netă a DZ tip 2 (DZ 2) vis-a-vis de DZ tip 1; se manifestă consolidarea pozițiilor DZ 2 în grupul pacienților de vârstă înaintată, dar și "întinerirea" considerabilă a patologiei; această epidemie de DZ, în esență, este stimulată de majorarea paralelă a "presului glucidic" – glycemic load (ce reprezintă produsul indicelui glicemic al alimentelor și cantitatea glucidelor din produsele alimentare), cât și de creșterea considerabilă a numărului de persoane supraponderale. În prezent DZ tip 2 afectează mai mult de 7% din populația adultă din țările dezvoltate ale lumii.

Tabelul 1

Formele clinice și răspândirea loco-regională ale CGM la pacientele cu și fără DZ.

		CGM cu DZ tip 2 (n=47)		CGM fără DZ tip 2 (n=35)		p
		n	%	N	%	
Formele clinice	Nodulară	41	87,2	33	94,29	>0,05
	Difuze	6	12,8	1	2,86	<0,05
	Paget	0	0	1	2,86	>0,05
Cadran sup-ext		37	78,7	29	82,86	>0,05
Cadran inf-ext		3	6,38	1	2,86	>0,05
Cadran sup-int		4	8,51	2	5,71	>0,05
Cadran inf-int		3	6,38	3	8,57	>0,05
G/1 axilari	Nod +	28	59,6	16	45,71	<0,05
	Nod -	19	40,4	19	54,29	<0,05

Istoricul familial reprezintă o condiție non-modificabilă de risc pentru dezvoltarea cancerului mamar manifestând unele asociații familiale și genetice [4]. Cercetarea intensă în oncologia experimentală și biologie moleculară din ultimele decenii a extins foarte mult cunoștințele despre factorii genetici care predispun la dezvoltarea cancerului mamar și înțelegerea mecanismelor genetice ale carcinogenezei [5].

Forme genetice determinate pot fi presupuse în cazurile în care se identifică două sau mai multe rude de gradul I-II, vârsta tânără a pacientei la debutul bolii (40-45 de ani), CGM bilateral, cancer primar multiplu la pacientă sau rudele ei [6].

În prezent, este cunoscut faptul că 5-18% din cazurile de CGM sunt ereditare, dezvoltarea lor fiind asociată cu mutațiile germinale înalt penetrante în genele BRCA1 și BRCA2 care predispun la dezvoltarea cancerului mamar, ambele gene cresc riscul de cancer către vârsta de 80 de ani la 80-85% [7].

Scopul studiului a constat în efectuarea unei analize comparative ale expresiei genei BRCA1 la pacientele cu cancer mamar și diabet zaharat tip 2.

Material și metode

În studiu au fost incluse 82 de paciente cu CGM cu și fără DZ, care au fost diagnosticate și au primit tratament specific în IMSP IO în perioada anilor 2010-2013 cu vârsta medie 53,41±0,27 ani. Pentru determinarea genei BRCA 1 s-a utilizat metoda de imunofenotipare, folosind testele de determinare a ADNului BRCA1 5382 insC în regim de timp real (RQ-PCR). Pentru obținerea rezultatelor au fost utilizate următoarele metode: calcularea ratelor, proporțiilor, valorilor medii, metode de corelație etc.

Rezultate

Lotul de studiu s-a prezentat omogen în ceea ce privește gradul de expresie clinică al cancerului mamar la pacientele cu diabet zaharat. S-a depistat o prevalență a formelor difuze ale CGM la pacientele cu DZ 12,8% vs 2,86% – p<0,05. Repartizarea con-

form răspândirii locoregionale a procesului tumoral a demonstrat o frecvență sporită a formelor avansate la pacientele cu DZ, afectarea ganglionilor limfatici regionali fiind prezentă în 59,6% vs 45,71% – p<0,05, totodată ganglioni negativi s-au depistat în 40,4% vs 54,29% – p<0,05. Efectuând corelarea expresiei BRCA1 la pacientele cu și fără DZ tp 2 am obținut o prevalență a cancerului genetic determinat la pacientele cu DZ (23,4% versus 8,57%; p<0,01).

Analizând repartiția pacientelor după stadializarea procesului malign am observat următoarele tendințe: pacientele cu CGM și DZ sunt depistate mai tardiv, în stadiile locoregionale mai avansate versus pacientele cu CGM fără DZ. Așadar, st. I 2% vs. 6%, st. II A 17% vs. 20%, st. II B 21% vs. 37%, st. III A 26% vs. 26%, st. III B 34% vs. 11%. Considerăm că o prevalență a formelor locoregionale avansate la momentul depistării CGM la pacientele cu DZ ar putea fi explicată prin micro-macroangiopatia diabetică asociată cu polineuropatia diabetică, o combinație între neuropatia periferică și cea autonomă (vegetativă).

Efectuând corelarea expresiei BRCA1 la pacientele cu și fără DZ tp 2 am obținut o prevalență a cancerului genetic determinat la pacientele cu DZ (23,4% versus 8,57%; p<0,01), adică 11 paciente din 47 cu CGM și DZ au prezentat mutația în gena BRCA1 și doar 3 cazuri din 35 de paciente cu CGM fără DZ. Par a fi rezultate intrigante și necesită continuarea studiului.

Tabelul 2

Expresia genei BRCA1 la pacientele cu CGM și DZ asociat

Lotul de paciente	BRCA1	p
CGM + DZ (47)	11 paciente (23,4%)	p<0,01
CGM fără DZ (35)	3 paciente (8,57%)	

Discuții și concluzii:

Prin multiple studii randomizate s-a constatat că persoanele ce suferă de DZ în măsură mai mare decât

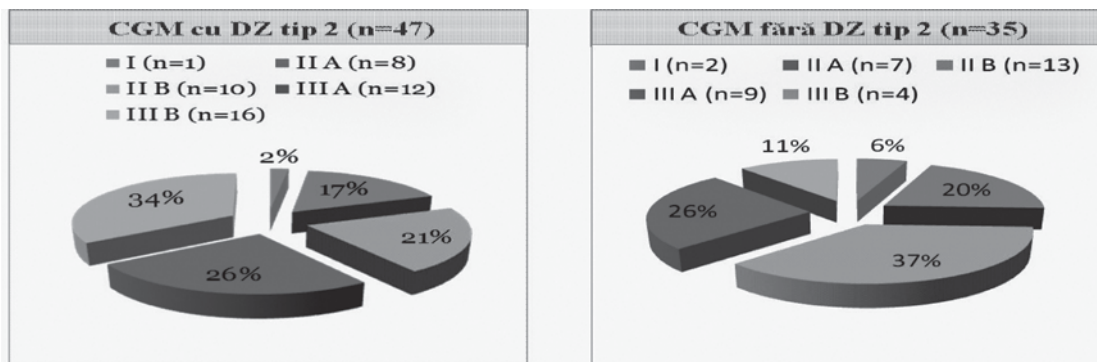


Fig. 1. Stadializarea CGM la pacientele cu CGM cu și fără DZ

populația în general sunt predispușe către dezvoltarea unui șir de tumori maligne. Printre ultimele se vor menționa: cancerul hepatic, pancreatic, colorectal, mamar și al corpului uterin [8]. În pofida unor divergențe în privința datelor ce caracterizează relativitatea riscului apariției tumorilor maligne la pacienții cu DZ, practic în toate studiile prospective indicele relativității nu a fost mai mic de 1,4-2,0 ce confirmă o dublare a morbidității [9]. În cazul altor localizări al cancerului (inclusiv cancerul ovarian, renal, pulmonar) concluziile variază de la constatarea cauzalității moderat pozitive cu DZ preexistent până la absența unor legități.

Este necesar de a atrage atenția asupra tipului DZ. Așa DZ tip I se întâlnește mult mai rar, dar de la bun început se caracterizează printr-o insuficiență insulinică absolută, frecvența maladiilor oncologice pe fondul lui totuși crește, dar prevalează cancerul corpului uterin și cancerul gastric. În cazurile “tipice”, adică în cazul DZ tip II, printre factorii ce majorează riscul CGM se vor nota supraponderea, depourile adipoase de tip central sau superior și insulinorezistența/hiperinsulinemia (inclusiv și schimbarea producerii peptidului-C și proinsulinei) [9].

Gena BRCA1 a fost identificată prin clonare pozițională pe brațul lung al cromozomului 17 (17q12-21). Aceasta codifică o proteină care constă din 1863 aminoacizi BRCA1 / 2 – gene – supresoare de proliferarea celulelor, inactivarea de ambele alele care duc la diviziunea necontrolată și în cele din urmă la apariția unei tumori maligne [10,11].

A fost demonstrat că cancerul mamar BRCA1 asociat, în contrast cu cel sporadic, este caracterizat de un grad înalt de malignitate, o incidență crescută a tumorilor estrogen și progesteron-negative, frecvența mai mare a formelor morfologice rare, patomorphism terapeutic pronunțat până la regresie totală [13]. S-a constatat că supraviețuirea pacientelor cu cancer ereditare ale sistemului reproductiv feminin este mult mai mare decât în grupul total de pacienți, indiferent de stadiul și de tratament: 5 ani de supraviețuire a pacienților cu CGM ereditare este de 75% (populația generală - 43%) [14].

Particularitățile evoluției clinice ale CGM asociat cu DZ tip 2 (stadializarea, efectul tratamentului, mortalitatea specifică).

Către mijlocul anilor ‘80 ai secolului trecut la mulți cercetători s-a creat impresia că asocierea DZ

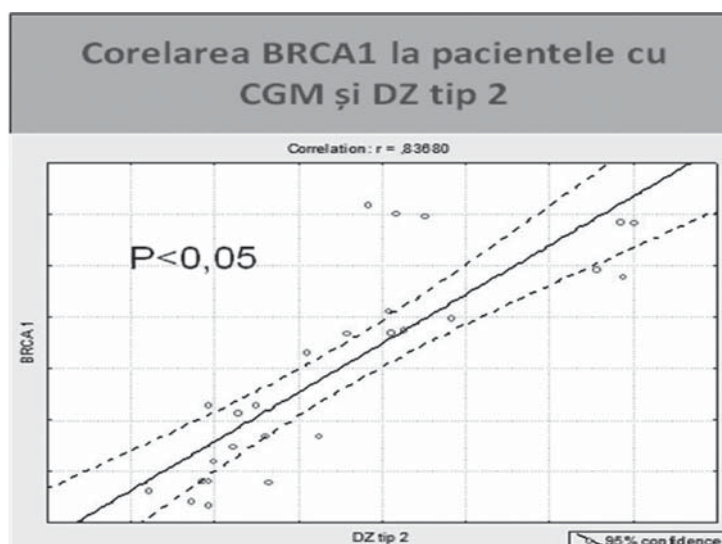


Fig. 2. Gradul de corelare a mutației în gena BRCA 1 cu CGM și DZ

tip II cu CGM sau endometrial ar putea fi un factor favorabil pentru evoluția ulterioară a procesului oncologic, ce s-ar asocia cu perioada prelungită fără recidive, prognostic mai favorabil *quo ad vitam* [4]. În ultimul timp o asemenea poziție pare a fi suspici-onată.

Această analiză cumulativă a datelor noastre comparativ cu cele din literatura de studii prospective au stabilit că asocierea dintre tarele genetice exprimate prin activarea genei BRCA1 și diabetul zaharat sunt puternic asociate între ele la pacientele cu cancer mamar. Astfel, în viitor, aprecierea genei BRCA1 ar putea ajuta conduita pacientelor cu diabet zaharat în vederea cancerului mamar.

Concluzii:

1. Particularitățile clinice ale pacientelor cu CGM și DZ tip2 se caracterizează printr-o frecvență mai mare a formelor difuze ale CGM (forme locoregional avansate) – (12,8% vs 2,86%) – $p < 0,05$.

2. Aprecierea mutației în gena BRCA1 în lotul pacientelor cu CGM și DZ tip 2 a prezentat diferențe statistice veridice, față de cele fără DZ (23,4% versus 8,57%; $p < 0,01$).

Bibliografie

1. American Cancer Society. *Breast cancer facts & figures 2005-2010*. Atlanta, GA: American Cancer Society Inc, 2010.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Surveillance System: prevalence of diabetes*. Version current, march 2013
3. Internet :<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figpersons.htm> (accesat 10 octombrie 2013).
4. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. *Diabetes*

mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007;121: p.856–862.

5. Xue F., Michels K.B. *Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence*. Am J Clin Nutr. 2007; 86:p.823–835.

6. Van der Burg B., Rutteman G.R., Blankenstein M.A., de Laat S.W., van Zoelen E.J. *Mitogenic stimulation of human breast cancer cells in a growth factor-defined medium: synergistic action of insulin and estrogen*. J Cell Physiol. 1988; 134 p.101–108.

7. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. Am J Hum Genet. 2009; 72p. 1117–1130.

8. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B., McLaughlin J.R., Hux J.E. *Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes*. Breast Cancer Res Treat. 2006; 98p. 303–309

9. Baron J.A., Weiderpass E., Newcomb P.A. et al. *Metabolic disorders and breast cancer risk (United States)* *Cancer Causes Control*. 2010; 12p.875–880.

10. Janavivius, R. *Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control*. EPMA Journal 2010, 1p. 397–412.

11. Ferla, R. et al. *Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes*. Annals of Oncology, 18, Supplement 6, 2007, p.93-98.

12. Chen, S., et al. *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. Jrn Clin Oncol, 25(11), 2007, 1329-1333.

13. Folkins, A., Longacre, T. *Hereditary gynecological malignancies: advances in screening and treatment*. Histopathology, 2013, 62 p.2-30.

14. Mahoney-Shannon, K., and Chittenden, A. *Genetic testing by cancer site: breast*. The Can Jrn, 18(4) 2012. p. 310-319.

PARTICULARITĂȚILE ANGIOGENEZEI ÎN CARCINOAMELE TIROIDIENE

Ana Cernî – dr. hab., prof. univ.,

Iraida Iacovlev – dr. hab., prof. univ.,

Nina Bogdanscaia – dr. hab., conf. cercet.,

Natalia Doicov – dr. în med.,

Inga Chemencedji – cerc. șt.,

Irina Stancul – medic-patomorfolog

Laboratorul Științific morfologic a tumorilor.

IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

În lucrarea dată sunt prezentate rezultatele examinărilor histologice și imunohistochemice studiului particularităților densității microvasculare în carcinom folicular și papilar al glandei tiroide. S-a constatat faptul că sunt prezente anumite diferențe cantitative în distribuția microvaselor de diferit tip în dependență de varianta histologică a cancerului, dar în cazul carcinomului papilar diferă în dependență de diferențiere. Atât în cazul carcinomului folicular cât și celui papilar se constată o creștere sporită a ratei vaselor CD34 – pozitive în regiunea frontului de invazie.

Cuvinte-cheie: angiogeneză, carcinoamele tiroidiene foliculare, carcinoamele tiroidiene papilare

Summary. Features of angiogenesis in cancers of the thyroid gland.

Results of histological and immunohistochemical study of features distribution and density of different types of microvessels in follicular and papillary carcinoma of the thyroid gland are presented in this article. Found, that some differences in the ratio of microvascular structures depend on the histological types of cancer, and in the case of papillary carcinoma they depend on degree of differentiation. In follicular and papillary cancers we noted a significant increase of the density CD 34-positive vessels in the invasion front.

Key words: angiogenesis, follicular and papillary carcinoma, thyroid gland

Резюме. Особенности ангиогенеза в раках щитовидной железы.

В данной работе представлены результаты гистологического и иммуногистохимического изучения особенностей распределения и частоты микрососудов разных типов в фолликулярных и папиллярных карциномах щитовидной железы. Обнаружено, что имеются определенные различия в количественном соотношении микрососудистых структур в зависимости от гистологической формы рака, а в случае папиллярного рака также от степени дифференцировки. Как в фолликулярных, так и папиллярных раках отмечено значительное увеличение частоты CD34-положительных сосудов в области фронта инвазии.

Ключевые слова: ангиогенез, фолликулярная, папиллярная карцинома щитовидной железы

În Laboratorul Morfologia Tumorilor Institutului Oncologic pe parcursul ultimelor ani se efectuează un studiu sistematic, privind angiogeneza în carcinoamele de diferite organe și de diferită structură histologică.

Această lucrare este dedicată studiului angiogenezei carcinoamelor tiroidiene foliculare și papilare. Este necesar de menționat faptul că lucrări dedicate anume studiului carcinoamelor tiroidiene s-au efectuat foarte puține [1, 2, 3, 4, 5]. Cu toate acestea este de necontestat importanța studiului angiogenezei și rolul acesteia în progresia tumorală.

Au fost studiate 2 variante histologice de carcinom tiroidian, care sunt mai frecvent întâlnite în practica clinică – carcinom folicular și papilar. A fost investigat aspectul morfologic al 334 de carcinoame ale glandei tiroide pe secțiunile histologice, colorate cu hematoxilină și eozină. Printre 246 de pacienți cu carcinoame papilare au fost 26 de bărbați cu vârsta medie $49,38 \pm 13,37$ ani și 220 de femei – cu vârsta medie de $47,85 \pm 12,35$. Carcinoamele foliculare au fost stabilite la 88 de pacienți, bărbați au fost 9 cu vârsta medie $40,88 \pm 13,01$ și femei – 79 cu vârsta medie $48,55 \pm 11,32$. La circa 30 de cazuri din materialul postoperator (15 cazuri de carcinom folicular și 15 cazuri de carcinom papilar) a fost cercetată imunohistochimic densitatea microvaselor CD31-pozitive, CD34-pozitive și D2-40-pozitive, de asemenea rata microvaselor imature actin-negative. Densitatea microvaselor a fost calculată în ariile intratumorale și în ariile frontului de invazie și apreciată după metoda Weidner (metoda “hot spot”), prin care vasele tumorale evidențiate imunohistochimic au fost numărate în câmpurile (cel puțin trei) cu densitatea vasculară cea mai mare, câmpurile fiind alese la amplificarea mică a microscopului ($\times 100$). Cuantificarea vaselor

s-a efectuat la amplificarea mare ($\times 400$) a microscopului, fiind urmată de calcularea mediei aritmetice. Identificarea fenotipului molecular a pericitelor, miofibroblastelor și celulelor infiltratului inflamator a fost evaluată prin imunomarcarea secțiunilor cu anticorpi monoclonali: actina mușchilor netezi, anti-CD68, anti-D2-40, anti-CD8 (Dako).

Studiul imunohistochimic a carcinoamelor tiroidiene papilare și foliculare a demonstrat anumite diferențe în distribuția vaselor de diferit tip. În același timp densitatea mai sporită a microvaselor de diferit tip a fost observată în carcinoamele tiroidiene foliculare. În carcinoamele foliculare s-a constatat diferență semnificativă dintre densitatea capilarelor CD-31 pozitive aflate în stroma frontului de invazie ($24,7 \pm 11,03$) și în ariile intratumorale ($81,8 \pm 15,00$).

În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu carcinoame foliculare tiroidiene densitatea vaselor de diferit calibru a fost mai mică atât în ariile intratumorale cât și în ariile frontului de invazie, respectiv $30,6 \pm 17,6$ și $33 \pm 15,37$ (tabelul 1).

Tabelul 1

Densitatea microvaselor CD31-pozitive în carcinoamele tiroidiene

Tipurile de carcinoame tiroidiene	Nr. cazuri	Densitatea microvasculară	
		intratumoral	la frontul de invazie
Foliculare	15	$81,8 \pm 15,00$	$24,7 \pm 11,03$
Papilare cu grad înalt de diferențiere	7	$16,4 \pm 3,77$	$20,7 \pm 3,36$
Papilare cu grad redus de diferențiere	8	$30,6 \pm 17,6$	$33 \pm 15,37$

În carcinoamele papilare tiroidiene cu grad redus de diferențiere s-a constatat o sporire semnificativă a vaselor imature actin-negative ($37,4 \pm 15,6$), mai ales,

în ariile frontului de invazie ($63,8 \pm 13,07$), în care ei ajung la o densitate mai majoră, cu formarea focarelor mici și mari în care adeseori nu este posibil de apreciat numărul de vase din motivul proliferării abundente a celulelor endoteliale CD-34 pozitive, care formau deseori cordoane celulare cu lumene abea vizibile și deseori se prezentau fără de lumen. Aceleași focare cu densitatea microvasculară sporită au fost evidențiate și în carcinoamele papilare ale glandei tiroide cu înalt grad de diferențiere, dar dimensiunea lor și numărul este mai puțin semnificativ, respectiv, $26,37 \pm 10,72$ în ariile intratumorale și $54,33 \pm 6,7$ și în ariile frontului de invazie.

În carcinoamele foliculare a fost demonstrată o distribuire mai uniformă a densității vaselor CD-34 pozitive, atât intratumoral, cât și în ariile frontului de invazie ($119,48 \pm 12,6$ și $140,9 \pm 4,91$) (tabelul 2).

Tabelul 2

**Densitatea microvaselor CD34-pozitive
în carcinoamele tiroidiene**

Tipurile de carcinoame tiroidiene	Nr. cazuri	Densitatea microvasculară	
		intratumoral	la frontul de invazie
Foliculare	15	$119,48 \pm 12,6$	$140,9 \pm 4,91$
Papilare cu grad înalt de diferențiere	7	$26,37 \pm 10,72$	$54,33 \pm 6,7$
Papilare cu grad redus de diferențiere	8	$37,4 \pm 15,6$	$63,8 \pm 13,07$

În carcinoamele tiroidiene ambelor grupe unice de vase limfatice D2-40 pozitive au fost evidențiate în ariile intratumorale. În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu cele foliculare s-a constatat o sporire ne semnificativă a densității microvaselor limfatice D2-40-pozitive, preponderent în focarele cu infiltrație limfoidă și fibroză.

Concluzii:

1. Cercetarea particularităților angiogenezei carcinoamelor tiroidiene cu utilizarea markerilor imunohistochimici a demonstrat că în creșterea tumorală are loc procesul de neoformare a sistemului propriu de vascularizare.

2. În carcinoame papilare tiroidiene comparativ

cu cele foliculare densitatea vaselor de diferit tip a fost semnificativ mai mică atât în ariile intratumorale, cât și în ariile frontului de invazie.

3. A fost stabilit că în carcinoamele papilare tiroidiene densitatea microvasculară depinde de gradul de diferențiere tumorală. În carcinoamele tiroidiene cu diferențiere redusă densitatea microvaselor de diferit tip au fost mai numerice atât intratumoral, cât și în ariile frontului de invazie în comparație cu cele bine diferențiate. În carcinoamele cu grad redus de diferențiere s-a constatat o sporire semnificativă a vaselor imature actinnegative, preponderent în ariile frontului de invazie în care ea ajunge la o densitate mai majoră, cu formarea focarelor în care adeseori nu este posibil de apreciat numărul de vase.

4. În carcinoamele foliculare tiroidiene spre deosebire de carcinoamele papilare s-a observat o distribuție uniformă a microvaselor. Focarele cu densitatea microvasculară sporită uneori în cantități mari se observau în ariile frontului de invazie.

5. În ambele forme histologice ale carcinomului tiroidian s-au evidențiat vasele limfatice D2-40 pozitive unice. În carcinoamele papilare tiroidiene comparativ cu cele foliculare s-a constatat o sporire ne semnificativă a densității microvaselor limfatice D2-40-pozitive, mai ales, în focarele cu infiltrație limfoidă și fibroză.

Bibliografie

1. Mitchell J.C. *Angiogenesis in benign and malignant thyroid disease*, Thyroid. 2005, 15(6), p.494-510.
2. Stabenow E. *Angiogenesis as an indicator of metastatic potential in papillary thyroid carcinoma*, Clinics (Sao Paulo). 2005, 60(3), p.233-40.
3. Wang S.L. et al. *Expression of D2-40 in adjunct diagnosis of papillary thyroid carcinoma*. APMIS, 2007; 115(8); p.906-10.
4. Спринджук М.В., Демидчик Ю.Е., Ковалев В.А. с соавторами. *Ангиогенез злокачественных опухолей щитовидной железы и яичников. Возможности цифровой обработки микроскопических изображений*. ARS Medica. 2010; 1(21).
5. М.В. Спринджук, А.П. Кончиц, Н.И. Дашинская. *Коррелятивный анализ плотности лимфатических капилляров и параметров, полученных при анатомическом и гистологическом исследовании образцов папиллярного рака щитовидной железы*; Военная медицина №1, 2011, стр. 74-79.

CREAREA BAZEI DE DATE ȘI A ARBORELUI GENEALOGIC FAMILIAL A PACIENȚILOR CU CARCINOM TIROIDIAN

Rodica Mîndruța-Stratan – dr. în medicină,

**Andrei Țîbîrnă – dr. în medicină, Departamentul Chirurgia Tumorilor capului și gâtului,
IMSP Institutul Oncologic,**

**Nicolae Belev – dr. hab. în medicină, Departamentul de Proctourologie, IMSP Institutul
Oncologic,**

Elena Zamsa – Institutul de Matematică și Informatică a Academiei de Științe a Moldovei

e-mail: rmindruta@gmail.com, tel. serv. +373 0 22 852625

Rezumat

În prezent utilizarea diagnosticului genealogic a devenit foarte răspândită pe plan internațional. În Republica Moldova diagnosticul genealogic ca domeniu al științei este practic neexplorat. Există puține studii fragmentare, care includ și analiza unor date genealogice. În țările dezvoltate din punct de vedere tehnologic, cu sisteme de evaluare performante, datele genealogice se folosesc nu doar în scopuri analitice, dar și în procesul de luare a deciziilor privind depistarea grupelor de risc și monitorizarea lor pentru un diagnostic precoce la fel și în decizia metodelor de tratament. În Republica Moldova nu există o bază de date specializată cancerului tiroidian, ceea ce scade considerabil posibilitățile unui diagnostic precoce. Crearea unui instrument de management al pacienților cu CT se încadrează în tendințele internaționale de orientare spre o viață mai sănătoasă și în tendința națională de implementare a soluțiilor TIC în medicină. Crearea sistemului informațional de management al pacienților cu CT va permite crearea fondului de pacienți cu maladia cercetată, va permite crearea viziunii în ansamblu a sănătății unei familii. Produsul soft va spori accesul la informația tehnico-științifică precum și la edificarea societății informaționale.

Cuvinte-cheie: baza de date, arbore genealogic, cancer tiroidian non medular, familial

Summary. Creating the data base and family genealogical tree of patients with thyroid carcinoma.

Use of genealogic diagnosis now becomes widespread internationally. In Moldova the genealogic diagnosis, as a scientific domain, is an unexplored area—there are a few fragmented studies that include, also, analysis of genealogical data. In developed countries in terms of technology, performance evaluation systems, genealogical data are used not only for analytical purposes, but also in making decisions regarding the detection and monitoring of risk groups for early diagnosis, as well as, decision – making over treatment methods. In Moldova there is no a specialized database for family thyroid cancer, which greatly reduces the possibilities of an early diagnosis. Creating a management tool for patients with thyroid cancer fall in international trends toward a healthier life orientation and national trend to implement IT solutions in medicine. Developing of a data base for patients with family thyroid cancer will create the fund of persons with a well studied disease and an overall vision on health in a family. The soft product will increase the access to scientific and technical information, as well as, in building of the information society in Moldova.

Key words: data base, genealogic tree, non medullary thyroid cancer, familial

Резюме. Создание регистра базы данных родословных пациентов с раком щитовидной железы.

В настоящее время в мире продолжают широко использоваться клиничко-генеалогические исследования. В Молдове проведены клиничко-генеалогические исследования при некоторых формах злокачественных и доброкачественных новообразований. В экономически развитых странах генеалогические данные используются не только для научных целей, но и проведения мониторинга за лицами из групп риска и выработки метода лечения. В Молдове до настоящего времени не было базы данных родословных по раку щитовидной железы, что снижало возможности проведения скрининга и ранней диагностики рака щитовидной железы. Созданная информационная база данных семей пациентов с раком щитовидной железы позволяет получать информацию отдельно по каждой из исследуемых семей и проводить динамическое наблюдение за ними.

Ключевые слова: база данных, генеалогическое дерево, рак щитовидной железы

O bază de date, uneori numită și „bancă de date”, reprezintă o modalitate de stocare a unor informații și date pe un suport extern (un dispozitiv de stocare), cu posibilitatea extinderii ușoare și a regăsirii rapide a acestora. Scopul prezentei cercetări a fost dezvoltarea bazei de date clinice de performanță a pacienților cu carcinom și efectuarea extragerii datelor și studii „machine learning” din informațiile colectate din

dosarele pacienților. Acest studiu este folosit pentru dezvoltarea modelului de estimare a pacienților cu cancer și a întregului arbore genealogic pentru a aplica metode de prevenție a avansării bolilor ereditare în particular, a carcinomului tiroidian.

Dezvoltarea sistemelor și tehnologiilor informaționale reprezintă un imperativ pentru toate economiile mondiale care tind să dezvolte rapid și activ societăți-

le sale. Un loc aparte în acest progres îl are domeniul de e-sănătate (sănătate electronică – e-Health), care este situat la hotarul între domeniul sănătății tehnologiilor informaționale și comunicațiilor.

Scopul prezentei cercetări este de a dezvolta bazele de date clinice de performanță a pacienților cu cancer și de a efectua extragerea datelor și studiile machine learning din informațiile colectate din dosarele pacienților. Acest studiu este folosit pentru a dezvolta modelele de estimare a pacienților cu carcinom și a întregului arbore genealogic pentru a aplica metode de prevenție a avansării bolilor ereditare în particular carcinomul tiroidian.

Întru realizarea scopului formulat au fost stabilite următoarele sarcini:

- **studiul, analiza și cercetarea** privind structura și particularitățile sistemelor medicale de diagnostic;
- **analiza** metodelor de diagnostic genealogic și stabilirea structurii relevante a modelului de diagnostic genealogic al cazurilor de cancer tiroidian din Republica Moldova;
- **elaborarea** sistemului informațional de analiză genealogică, procesare statistică și diagnostic precoce al cazurilor de cancer tiroidian din Republica Moldova;

Ne-am propus proiectarea și crearea unui sistem în care se vor include toate datele despre cazurile de carcinom tiroidian din IMSP IO. Întru realizarea scopului formulat am studiat, analizat și cercetat particularitățile sistemelor medicale de diagnostic, am analizat metode de diagnostic genealogic și stabilit structura relevantă a modelului de diagnostic genealogic al cazurilor de carcinom tiroidian din Republica Moldova. În final, am elaborat sistemul informațional de analiză genealogică, procesat statistic și diagnostic și utilizat în depistarea precoce a cazurilor de carcinom tiroidian din Republica Moldova. Evidența pacienților se realizează electronic, într-o bază de date securizată și confidențială, unică, salvată zilnic. Pacienții primesc la prima consultație un număr unic de înregistrare și se constituie un dosar electronic cu toate informațiile medicale, inclusiv, examinări medicale scanate, fotografiate sau în format electronic, imagini USG, poze efectuate în cursul consultațiilor sau intervențiilor chirurgicale. Un loc aparte îl are arborele genealogic al familiei examinate, introducerea datelor despre patologiile rudelor de gradul 1 și 2, prin completarea cu informația veridică despre diagnosticul lor. La fiecare control, dosarul electronic al pacientului este actualizat și completat.

Arborele genealogic. Metodele de realizare al arborelui genealogic

Arborele genealogic este reprezentarea grafică a legăturilor de rudenie între membrii unei familii, pe

parcursul mai multor generații. Cu ajutorul lui putem stabili modul de transmitere în descendență a caracteristicilor ereditare normale sau patologice, în descendența unui cuplu parental. Procesul de pregătire a arborelui genealogic al unei persoane sau a unei familii este o parte a științei genealogice.

Relațiile dintre diferite specii sau de alte entități, de la care se presupune că au un strămoș comun sunt reprezentate de arborele filogenetic (diagrama ce reprezintă grafic relațiile de rudenie dintre diferite organisme ce au un strămoș comun). În științele auxiliare ale istoriei se vorbește de arborele genealogic numai în cazul în care, gradul de rudenie este reprezentat grafic în formă de arbore.

Întocmirea arborelui genealogic presupune efectuarea unei anchete familiale, urmată de reprezentarea grafică a relațiilor dintre indivizi și realizarea arborelui genealogic, care arată acestea pe parcursul mai multor generații.

Ancheta familială este efectuată în scopul culegerii datelor de interes, în cazul nostru medical, care sunt înregistrate în fișa personală. Ea începe cu un proband (propositus, sau caz primar), descoperit întâmplător, care este purtător al unui caracter particular în cazul nostru cancer tiroidian. De la proband, se reconstituie ascendența și descendența, pe linie directă și colaterală. Linia directă cuprinde părinții, bunicii, străbunicii și descendența probandului. Linia colaterală cuprinde frații probandului și descendența lor, unchii, mătușele și descendența lor. Se notează informații privind persoanele în viață și decedate, starea sănătății, condițiile de viață și locul de muncă, afecțiunile ereditare, stările de consangvinizare etc.

Analiza arborelui genealogic ne oferă informații asupra modului de transmitere în descendență a diferitelor caractere, determinate de gene dominante sau recesive plasate pe autozomi sau pe heterozomi.

Metodă de alcătuire, consolidare a arborelui genetic, utilizând Sistemul Informațional (SI) „Registrul familiilor cu patologie oncologică tiroidiană” inteligent în cadrul investigațiilor pacienților cu carcinom tiroidian

În cazul acestei metode, este bine ca persoana interesată în realizarea unui arbore genealogic să așteadă dacă există deja o hartă genealogică a familiei. Altfel, se începe diagrama cu persoana care vrea să așteadă cum este arborele genealogic, apoi își va trece strămoșii în ordinea invers cronologică.

În partea stângă a numelui primei persoane se notează data și locul nașterii. Se va scrie apoi, în dreapta sus, numele tatălui cu datele aferente, plus cele legate de căsătorie, la fel se va face și cu numele și datele mamei, doar că în partea dreaptă a numelui primei persoane a arborelui.

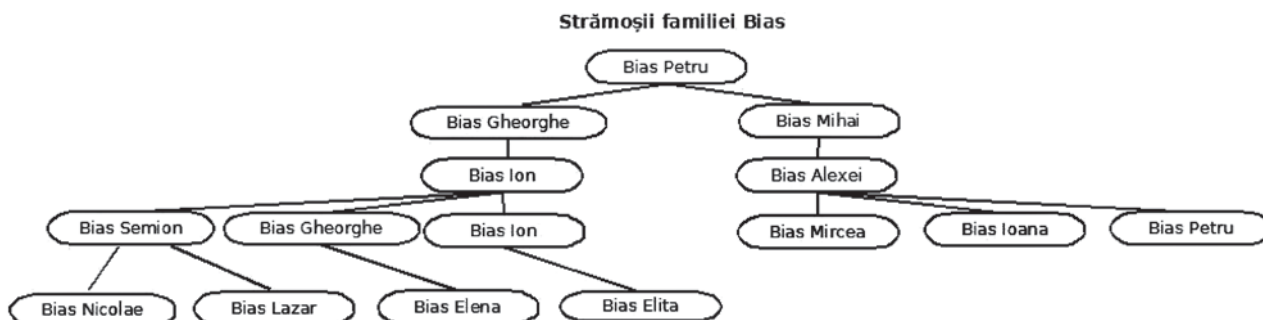


Fig. 1. Graficul ascendentului sau diagrama strămoșilor

Deasupra numelor părinților, la fiecare în parte se trec părinții lor, sub aceeași formă și la fel se face și pentru ceilalți strămoși. Diagrama respectivă poate detecta doar rudele directe de sânge, se omit ramurile cu frați, mătuși, nepoți etc. Uneori, în acest tip de diagramă, numele tatălui se scrie deasupra numelui mamei.

1. *Reprezentarea descendenților în forma unui grafic*

Acest arbore începe de la strămoșul unei linii și se caută descendenții din generație în generație. Se va trece în partea de sus a colii numele primului cuplu de la care să se pornească pentru a se afla descendenții și se va nota, ca și în cazul celălalt, data nașterii, a căsătoriei și a morții.

Apoi, se va desena un chenar în jurul fiecărui nume și acestea vor fi legate între ele prin linii orizontale – în cazul persoanelor căsătorite. Se va trasa apoi o linie verticală spre urmași, iar aici, pe rândul doi, vor fi trecute numele copiilor, iar căsătoriile vor fi din nou marcate cu câte o linie orizontală. Bineînțeles, în

cadrul acestui arbore genealogic, se vor trece datele și pentru aceste persoane, iar întregul proces se va repeta până când se va ajunge la informația actuală.

2. *Reprezentarea descendenților sub formă de text*

Fiecare generație se numerotează, iar cei care intră în familia respectivă prin căsătorie nu vor fi numerotați, ci vor fi notați cu litere. Se va scrie, la început, în partea de sus a hârtiei, cifra 1 și numele strămoșului, iar pe rândul următor, puțin mai în interior, se va scrie numele soției care va fi precedat de litera "a".

Pe celălalt rând se va nota numele celui mai mare copil, care va fi numerotat cu 2, iar aceeași cifră se va trece și la următorii copii. Pașii se repetă până când se ajunge la persoanele din prezent. Lângă fiecare nume se va trece data și locul nașterii, date despre căsătorie, data morții.

Utilizatorii în SI sunt categorizați conform drepturilor de acces la funcționalitățile sistemului informațional.

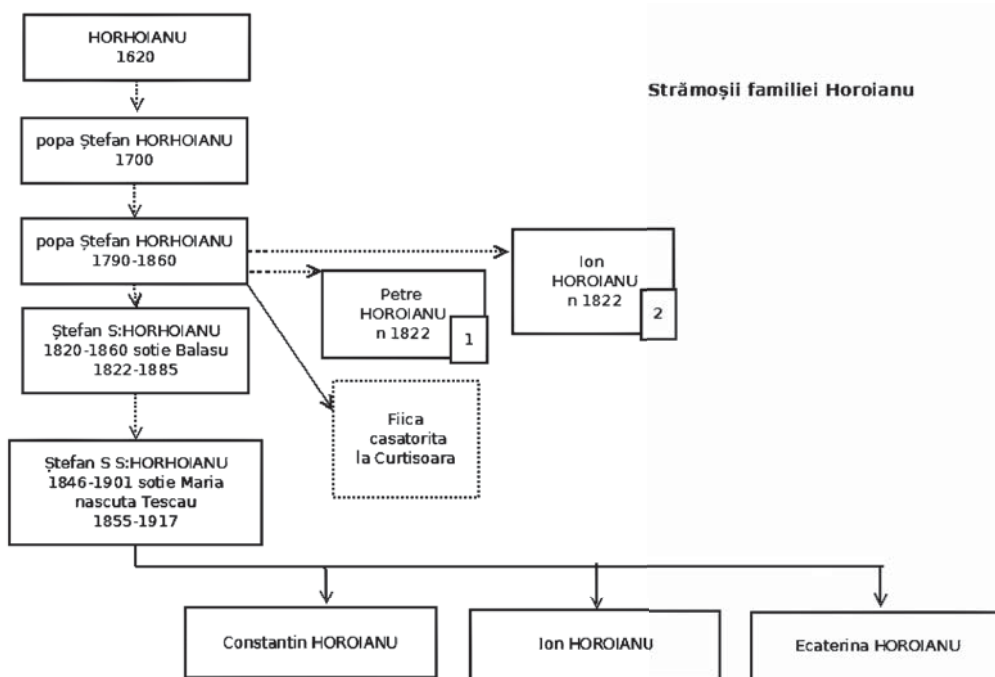


Fig. 2. Reprezentarea descendenților în forma unui grafic

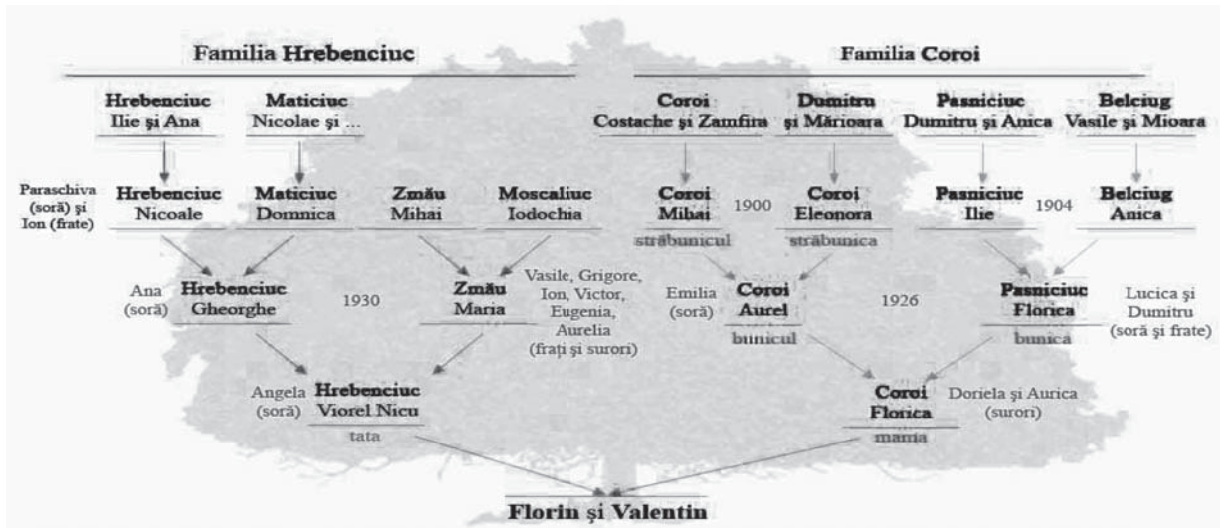


Fig. 3. Reprezentarea descendenților sub formă de text

- **Administrator** – are acces la toate funcționalitățile sistemului informațional în particular:
 - o Înregistrare utilizator.
 - o Garantare drepturi de acces.
 - o Înregistrare proband.
 - o Înregistrare pacient.
 - o Vizualizare arbore genealogic.
 - o Vizualizare statistică.
- **Medicul** – are acces la o parte din funcționalitățile sistemului informațional în particular:
 - o Înregistrare proband.
 - o Înregistrare pacient.
 - o Vizualizare arbore genealogic.
 - o Vizualizare statistică.
- **Utilizatorul simplu** are acces doar la statisti-

ca generală, esențial ar fi de menționat că utilizatorii simpli la fel în exclusivitate fac parte din administrația Institutului Oncologic:

- o Vizualizare statistică.

La momentul adresării pacienților la Institutul Oncologic și a diagnosticării tumorii glandei tiroide, pacientul imediat este consultat pentru a fi luată decizia asupra procesului de tratament. În etapa post-operatorie și de reabilitare pacientului i se propune colectarea informației genetice și biologice a familiei probandului pentru a efectua o evaluare de profilaxie a întregii familii.

Etapele realizate de către medic în cazul acceptului pacientului.

Medicul creează identificatorul în baza de date

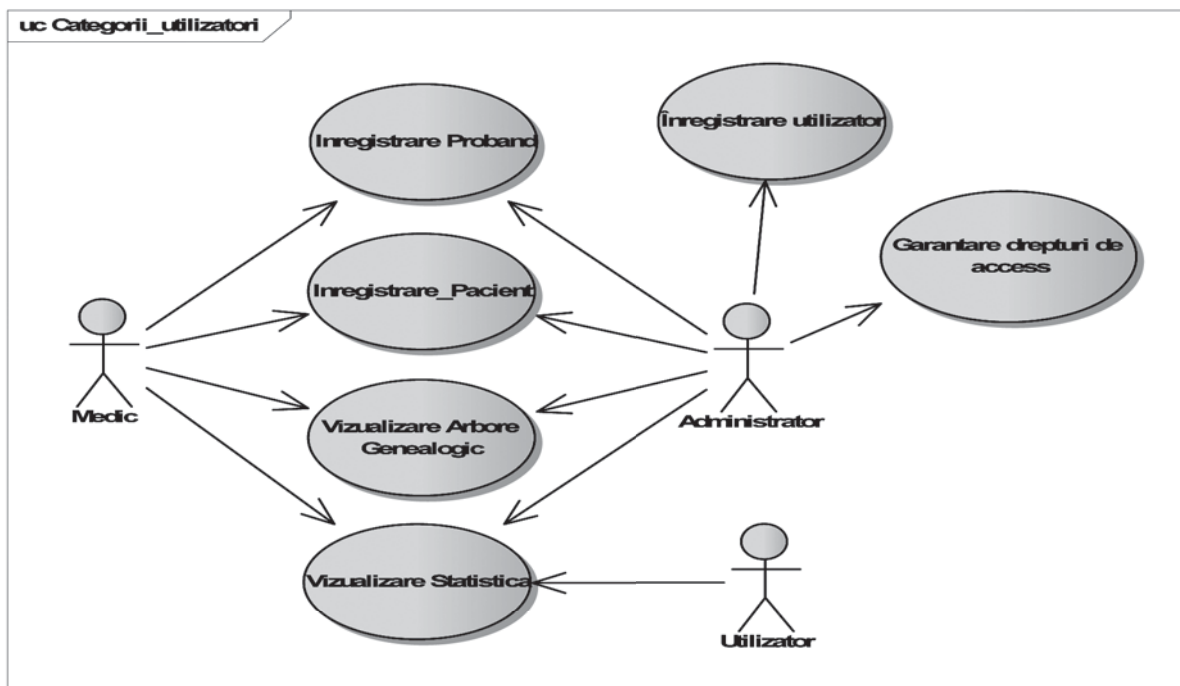


Fig. 4. Diagrama cazului „Categoriile utilizatori ”

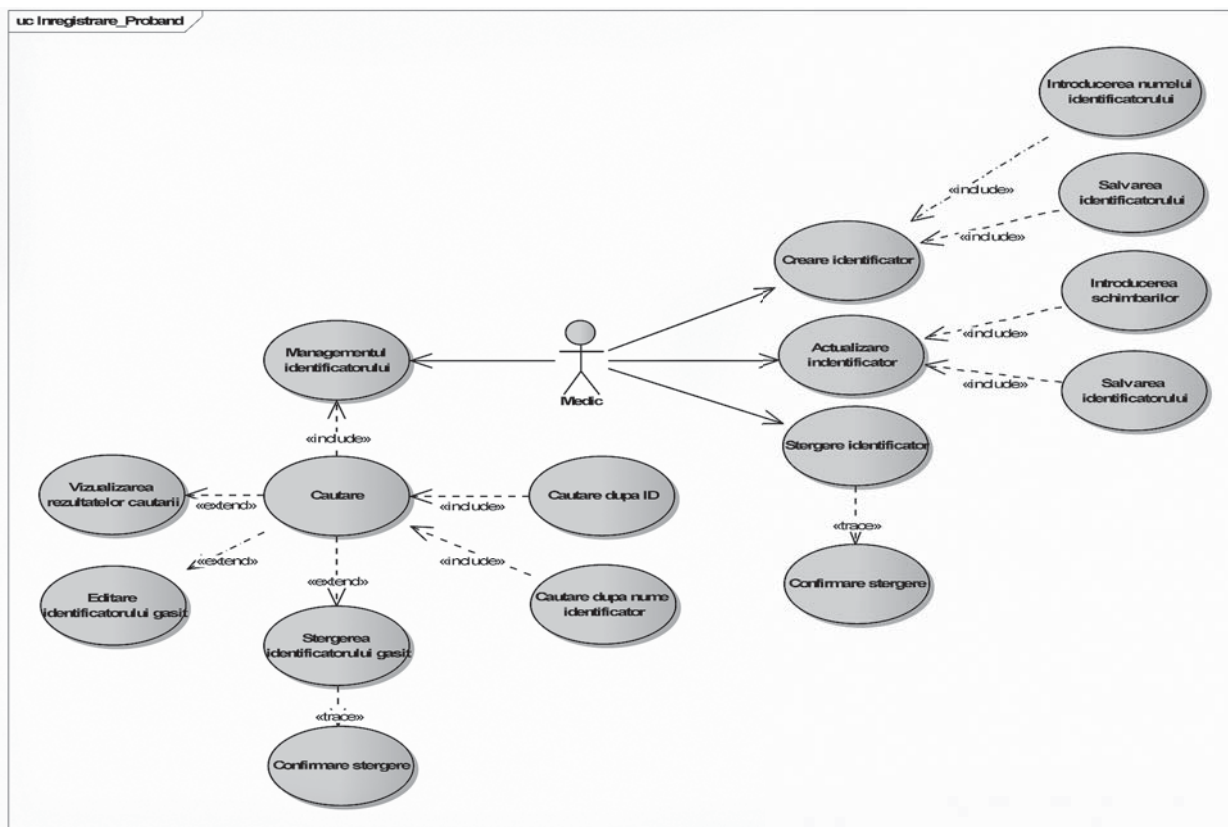


Fig. 5. Diagrama cazului „Înregistrarea și managementul probandului (pacientul zero, identificatorul)”

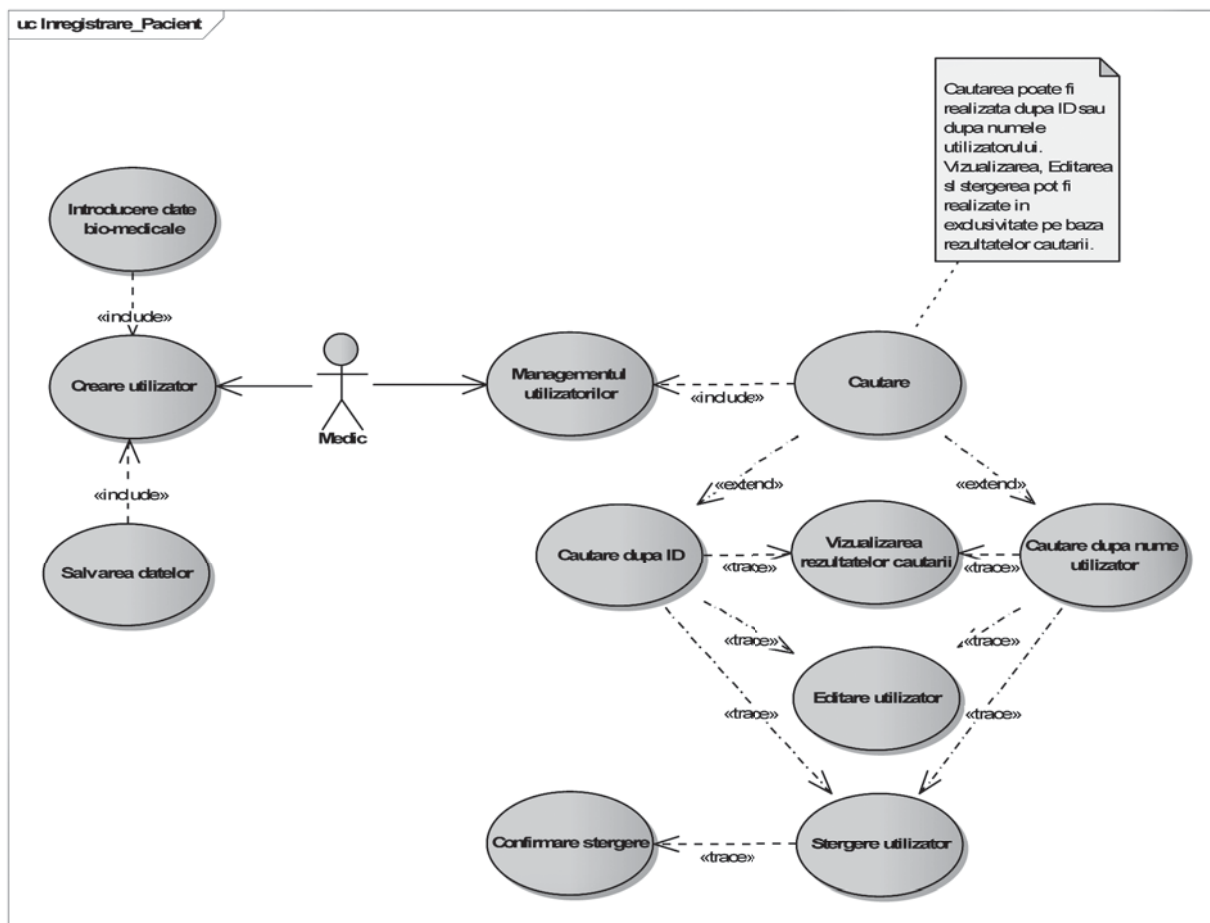


Fig. 6. Diagrama cazului „Înregistrarea și managementul pacientului”

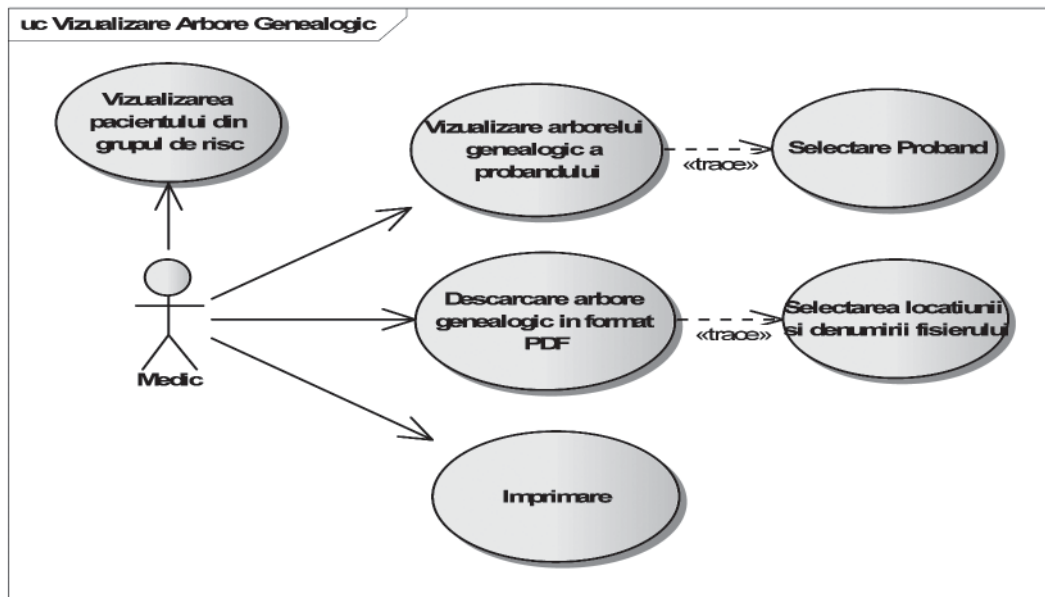


Fig. 7. Diagrama cazurilor „Vizualizarea arborelui genealogic”

care este echivalentul probandului sau a pacientului zero. Pe parcursul colectării anamnezelor are posibilitatea de a actualiza identificatorul cu noi informații biologice, de a șterge identificatorul ca rezultat al cererii probandului.

Un mecanism separat de căutare în baza de date a probanzilor a fost implementat. Ca rezultat al căutării conform ID-ului sau numelui identificatorului e posibil de efectuat managementul lui.

Medicul dispune de drepturi de a înregistra un pacient și de a monitoriza datele lui biologice. El poate crea un utilizator prin introducerea datelor bio-medicale și prin salvarea ulterioară a lor.

Managementul utilizatorilor se realizează prin Căutarea utilizatorului conform criteriilor prestabilite ID sau după nume utilizator. Vizualizarea, editarea și ștergerea utilizatorilor poate fi realizată în exclusiv-

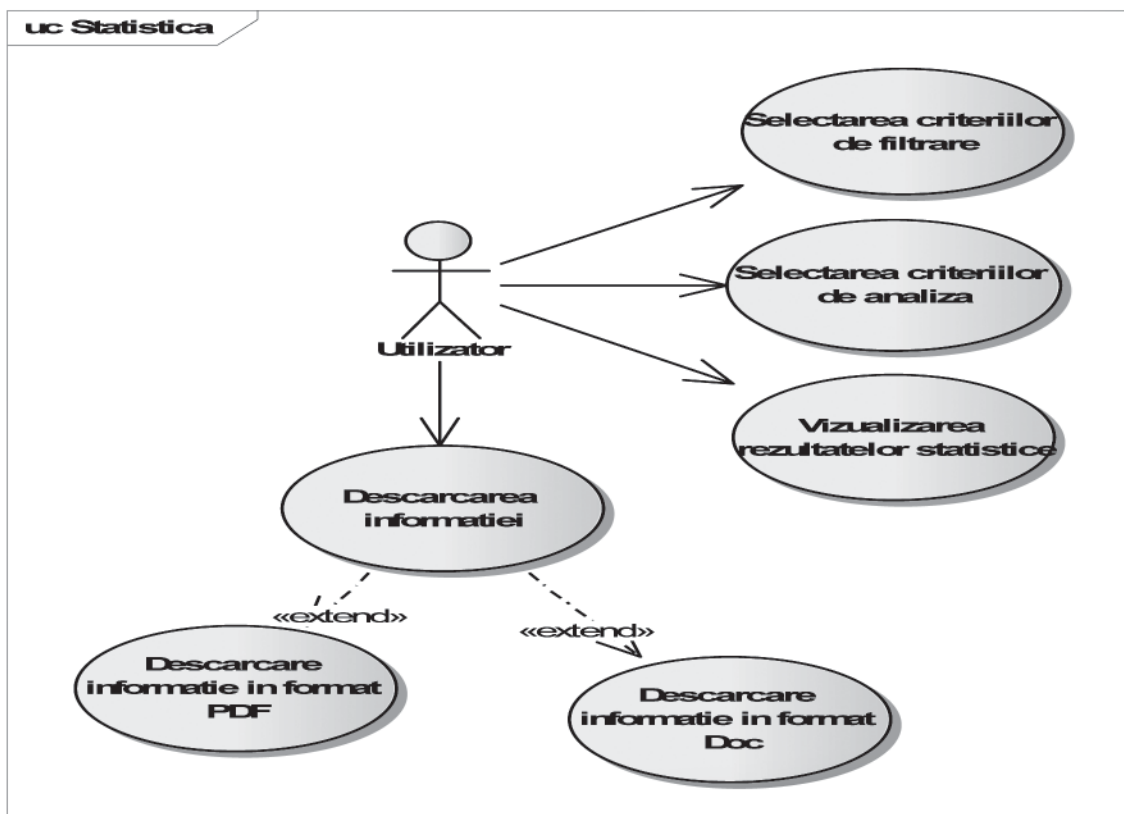


Fig. 8. Diagrama cazului „Statistica”



Fig. 10. Pagina de start

Pagina de start prezintă o informație generală despre SI inteligent de analiză a cazurilor de cancer tiroidian din Republica Moldova.

Logare

Fig. 11. Pagina de logare

Pagina de logare conține două câmpuri:

- Utilizator
- Parolă

ID	Nr Genetic	Nr Medicului	IDNP	Prenume	Nume
1	1	200	2147483647	Arabadgi	Maria
2	2	200	2147483647	Bovobalan	Daria
3	3	200	2147483647	Bovobalan	Maxim
11	11	654654	2147483647	Corotnean	Irina
12	12	8979	2147483647	Corotnean	Constantin
13	13	8977	87284957	Bovobalan	Matrona
4	4	200	2147483647	Bovobalan	Efrim
6	6	200	2147483647	Corotnean	Ion
7	7	200	2147483647	Corotnean	Volodea
8	8	200	2147483647	Corotnean	Vasea
14	879679	897967	2147483647	Corotnean	Petru

Fig. 12. Lista pacienților

Înregistrarea utilizatorilor poate fi efectuată doar la cerere. Dreptul de vizualizare, editare sau ștergere

este garantat în exclusivitate de administratorul sistemului.

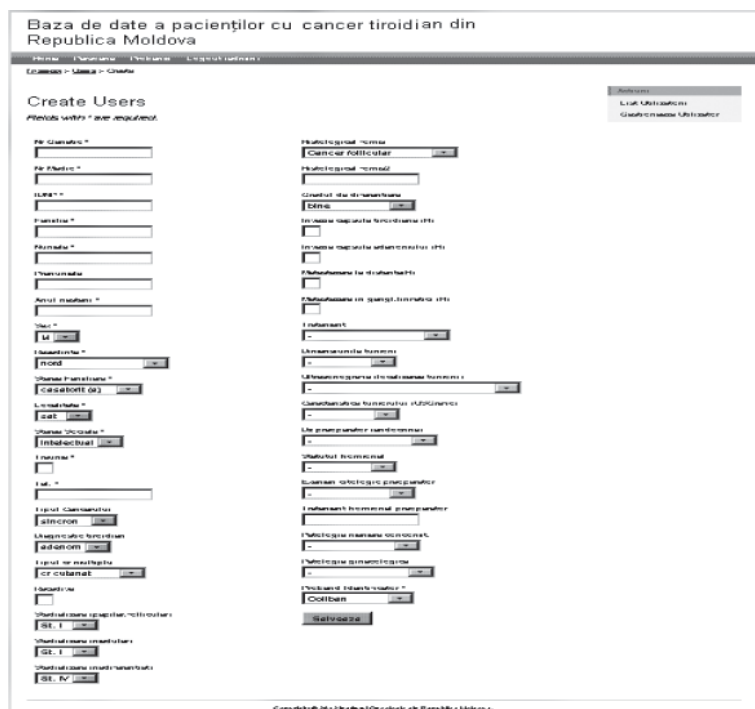


Fig. 13. Înregistrarea pacienților

Lista pacienților a fost creată aleator, orice coincidență nu corespunde cazurilor reale stocate în versiunea live a sistemului informațional.

Lista utilizatorilor oferă informație despre numărul genetic al pacienților, numărul de înregistrare a medicului care consultă familia, IDNP-ul pacientului pentru a fi mai ușor de căutat în bazele de date naționale, Numele și Prenumele pacientului.

Meniul pentru manipulare, editarea listei pacienților se află în stânga. Meniul ne oferă următoarele posibilități:

- Numărul genetic;
- Numărul Medicului;
- IDNP;
- Familia;
- Numele;
- Prenumele;
- Anul nașterii;
- Sex;
- Reședința;
- Starea Familială;
- Localitate;
- Starea Socială;
- Trauma;
- Tel.;
- Tipul Cancerului;
- Diagnostic tiroidian;
- Tipul cr multiplu;
- Recidivă;
- Stadializare (medular);
- Stadializare (papilar, follicular).

- Vizualizare filtrată a pacienților, conform categoriilor indicatorilor.

- Crearea noilor utilizatori (Utilizatorii pot fi creați doar de administrator și medic).

- Gestionarea utilizatorilor oferă posibilitatea editării, ștergerii pacienților.

Înregistrarea pacienților se realizează conform indicatorilor biologici depistați și formalizați în cadrul etapei de cercetare a informației bio-medicale a pacientului.

- Stadializare (nediferențiat);
- Formele Histologice;
- Formele Histologice 2;
- Gradul de diferențiere;
- Invazie capsula tiroidiană (H);
- Invazie capsula adenomului (H);
- Metastazare la distanță (H);
- Metastazare în gangl. limfatici (H);
- Tratament;
- Dimensiunile tumorii;
- Ultrasonografia (localizarea tumorii);
- Caracteristica tumorii (USGrafic);
- Dz preoperator (endocrine);
- Statutul hormonal;
- Examen citologic preoperator;
- Tratament hormonal preoperator;
- Patologie mamară concomit.;
- Patologie ginecologică;
- Proband Identificator.

Lista probanzilor

Baza de date a pacienților cu cancer tiroidian din Republica Moldova

Home Persoane Probanzi Logout (admin)

Главная » Identificatori » Index

Identificatori

Элементы 1—2 из 2.

ID: 1 Nume proband: Valentina Mereacre
ID: 2 Nume proband: Arabadgi Maria

Copyright © 2012 Institutul Oncologic din Republica Moldova.

Acțiuni
Create Identificator
Gestionează Identificator

Fig. 14. Lista probanzilor

Probanzii reprezintă pacienții zero, pacienți de la care se începe construirea arborelui genealogic.

Baza de date a pacienților cu cancer tiroidian din Republica Moldova

Home Persoane Probanzi Logout (admin)

Главная » Users » Index

Users

Acțiuni
Vizualizare Utilizatori
Vizualizare Filtrată
Create Utilizator
Gestionează Utilizator

Resedinta nord
 Localitate Isot
 Starea Familiala casatorit (a)
 Starea Sociala intelectual
 Sex M

Tipul Cancerului sincron
 Diagnostic tiroidian adenom
 Tipul cr multiplu cr cutanat
 Histological forms Cancer folicular

Gradul de diferentiere bine
 Dimensiunile tumorii intelectual
 Tratamentul -
 Patologie mamara concomit. -

Patologie ginecologica -
 Statutul hormonal -
 Dz preoperator (endocrine) -

Caracteristica tumorului (USGrafic) -
 Ultrasonografia (localizarea tumorii) -

Examen citologic preoperator -

Cautare

Fig. 15. Căutare

Întocmirea arborelui genealogic constă în reprezentarea grafică a datelor consemnate în fișa pentru malformații congenitale sau boli ereditare, pe baza semnelor convenționale internaționale. Reprezentarea grafică a arborelui genealogic parcurge următoarele etape:

- se începe întotdeauna cu poziționarea probandului;
- se reprezintă membrii filiației directe ascendente;
- se reprezintă membrii filiației directe descendente;
- se reprezintă membrii filiației colaterale.

Analiza arborelui genealogic presupune:

- diagnosticarea tulburărilor genetice neereditare (a malformațiilor congenitale);
- diagnosticarea bolilor genetice ereditare și sta-

bilirea modului lor de transmitere genetică, în familia studiată;

- în cazul bolilor genetice neereditare (malformații congenitale), pe arborele genealogic se observă că, singurul individ afectat este probandul;

- în cazul bolilor genetice ereditare se observă o regulă în apariția maladiilor de profil sau afiliate maladiei de cancer. În acest caz se depistează modelele de transmisie ereditară a afecțiunilor:

- Transmiterea genetică autozomal dominantă.
- Transmiterea genetică autozomal recesivă.
- Transmiterea genetică recesivă legată de cromozomul X.
- Transmiterea genetică dominantă legată de cromozomul X.
- Transmiterea genetică legată de cromozomul Y (ereditatea holandrică).

Baza de date a pacienților cu cancer tiroidian din Republica Moldova

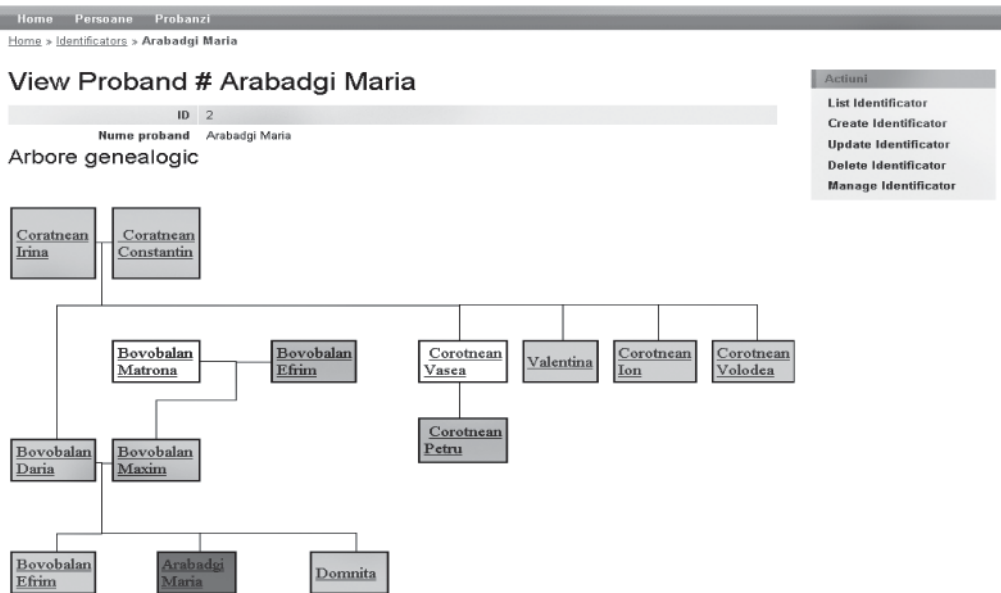


Fig. 16. Arborele genealogic

Bibliografie

1. Alsanea O., Clark O.H. *Familial thyroid cancer* // Current Opinion in Oncology.-2001.- V.13. - Issue 1. - P. 44-51.
2. Berthe E., Henry-Amar M., Michels J.J. et al. *Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer* //Eur J Nucl Med Mol Imaging.-2004.-V.31,N5.- P.685-691.
3. Charkes N. D. *On the prevalence of familial non-medullary thyroid cancer in multiply affected kindreds* // Thyroid.-2006.-V.16.-P.520-521.
4. Eden K., Mahon S., Helfand M. *Screening high-risk populations for thyroid cancer* //Med Pediatr Oncol.- 2001.-V.36, N5.-P.583-591.
5. Elisei R., Romei C., Cosci B. et al. *RET Genetic Screening in Patients with Medullary Thyroid Cancer and Their Relatives: Experience with 807 Individuals at One Center* //J. Clin Endocrinol Metab.- 2007.-V. 92,N12.- P.4725-4729.
6. Goldgar D. E., Easton D. F., Cannon-Albright L. A., Skolnick M. H. *Systematic population-based assessment*

- of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands* //Journal of the National Cancer Institute.- 1994.-Vol. 86, N21.- P 1600-1608.
7. Hemminki K., Li X., Plna K., Granstrom C., Vaitinen P. (2001b). *The nationwide Swedish family-cancer database – updated structure and familial rates.* Acta Oncol 40: 772-777.
8. Stewart B., Kleihues P. *World cancer report.* Lyon, France.- 2003.- IARC Press; P.1-351.
9. Белев Н.Ф., Русу П.М., Чобану М.И., Клечков Г.Н., С.И., Халипли С.Д., Мындруца-Стратан Р.П., Казубская Т.П., Корчагина Е. Л. *Семейная агрегация злокачественных новообразований при синдроме наследственного непוליозного колоректального рака: анализ регистра раковых семей ПМСУ.* II Евразийский Конгресс по опухолям головы и шеи: Сборник тезисов. Алматы, Казахстан, 30 апреля-3 мая 2011, с. 69.
10. Мындруца-Стратан Р., Цыбырнэ Г., Белев Н., Цыбырнэ А. *Генетическая эпидемиология в семьях с аденомой и раком щитовидной железы.* In: ВЕСТНИК РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т. 20, Nr 2 (прил. 1), 2009. стр. 14-15.

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE DEREGLĂRILOR HEMOSTATICE LA BOLNAVII DE CANCER COLONIC COMPLICAT ÎN PERIOADA PERIOPERATORIE

Porfirii Rusu – dr. hab. în med., confer. cercetător,

Veaceslav Laur – doctorand,

Ciprian Levca – cercet. șt.,

Octavian Patrașcu – chirurg-oncolog,

Laboratorul Proctourologie IO

porfirii.rusu@mail.ru, +(373) 069157690

Rezumat

În studiu sunt prezentate manifestările clinice ale perturbărilor hemostatice la pacienții fără complicații ale neoplasmului colonic (lotul-martor) și la pacienții cu diverse complicații: ocluzie intestinală (OI), inflamație intra- și/sau peritumorală (IP), propagarea procesului malign asupra organelor/țesuturilor adiacente, toxico-anemii (AT), perforații ale tumorii (PT) sau diastatice. Analiza manifestărilor clinice ale perturbărilor hemostazei a fost efectuată prin monitorizare cronologică a apariției/lipsei complicațiilor trombohemoragice în perioadele pre-, intra- și postoperatorie în toate loturile menționate.

Cuvinte-cheie: OI–ocluzie intestinala, IP–inflamație peritumorală, AT–anemii toxice, PT–perforații tumorale

Summary. Clinical manifestations of hemostatic disorders in patients with complicated form of colonic cancer.

In the study presented clinical manifestations of hemostatic disorders in patients with colonic cancer (the group of patients with complicated colonic cancer) and patients with various complications: intestinal obstruction (IO), and peritumoral inflammation (PI), the spread of the neighboring organs and tissues, toxic anemia (TA), tumor perforation (TP) or diastatic. Analysis of clinical manifestations of hemostatic disorders are ascertained by monitoring the appearance of chronological or without thrombo-hemorrhagic complications of pre-, intra-, and post-operative period in all groups.

Key words: IO – intestinal obstruction, PI – peritumoral inflammation, TA – toxic anemia, TP – tumor perforation

Резюме. Клинические проявления гемостатических нарушений у больных осложнённой формой рака ободочной кишки.

В этом исследовании представлены клинические проявления гемостатических нарушений у больных раком ободочной кишки (группа больных с неосложнённым раком ободочной кишки) и у больных с различными осложнениями: кишечная непроходимость (КН), интра и перитуморальное воспаление (ПВ), распространение процесса на соседние органы и ткани, токсические анемии (ТА), опухолевые перфорации (ОП) или диастатические. Анализ клинических проявлений гемостатических нарушений констатированно путём хронологического мониторинга появлением или отсутствием тромбогеморрагических осложнений пре-, интра-, и после операционном периоде во всех исследуемых группах.

Ключевые слова: КН – кишечная непроходимость, ПВ – перитуморальное воспаление, ТА – токсические анемии, ОП – опухолевые перфорации.

Informația din literatura de specialitate în oncologie a ultimilor decenii denotă o creștere lentă, dar continuă a incidenței cancerului colorectal, care în prezent a devenit o problemă tot mai importantă de sănătate publică [2,5,9,11,20]. Anual în lume se înregistrează circa 1000 000 – 1200.000 cazuri noi de cancer colorectal și peste 500.000 decese provocate de această boală [4,7,9]. În majoritatea țărilor economic dezvoltate (cu excepția Japoniei) cancerul colorectal după morbiditate s-a situat la moment pe locul doi-trei în structura generală a neoplaziilor [18,21]. Cel mai înalt nivel al incidenței este înregistrat în SUA, unde în anul 2002 au fost depistate 148 300 cazuri

noi de cancer colorectal și s-au înregistrat 56 600 de decese din cauza acestei maladii [14,19,23].

În Rusia cancerul colorectal după incidență s-a situat pe locul doi în structura maladiilor oncologice ale tractului digestiv după cancerul stomacal și locul VI în structura generală a neoplaziilor cu indicii de 12,7‰ și 10,7‰ la 100 000 de locuitori, respectiv bărbați și femei [5,7,16,17].

În Republica Moldova cancerul colonului se situează în prezent pe locul III în structura maladiilor oncologice ale tractului digestiv, înregistrând morbiditatea în 2012 de 13,9‰ la 100.000 de locuitori.

Conform datelor statistice la circa 40–89% din

pacienții cu cancer colonic, se întâlnesc multiple complicații cu diferite grade de manifestare clinică [9,12,17,18,23].

Dintre complicațiile cancerului colonic cităm ocluzia intestinală, procesele inflamatorii intratumorale și peritumorale, perforația intestinului în regiunea tumorului sau perforația diastatică a intestinului proximal de tumoră, extinderea tumorii la organele și țesuturile adiacente, hemoragia din tumoră.

Complicațiile cancerului colonic au drept consecință dezvoltarea perturbărilor grave ale metabolismelor proteic, volemic și hemostazei, care agravează considerabil evoluția perioadei postoperatorii, majorând frecvența complicațiilor. Aceste dereglări necesită utilizarea unui tratament complex și adecvat perioperator, orientat spre minimalizarea complicațiilor intra- și postoperatorii [4,7,9,21,22].

Tratamentul chirurgical al acestei categorii de bolnavi, de asemenea, constituie o problemă dificilă, din motiv că letalitatea postoperatorie înregistrează cote foarte înalte, atingând cifrele de 15–55%. Este caracteristic faptul că în ultimii ani cauzele principale ale letalității postoperatorii de rând cu procesele septico-purulente, sunt complicațiile de origine trombohemoragică și dereglările cardiovasculare. Tactica chirurgicală în cancerul colonului complicat cu diverse complicații este diferită, adeseori diametral opusă. Astfel, unii autori în caz de cancer colonic complicat cu ocluzie intestinală recomandă operații pe etape cu aplicarea preventivă a colostomei de decompresie în diferite variante, care sunt mai apoi urmate de operații radicale [5,6,11,18,22]. Alți cercetători, consideră necesitatea de a extinde indicațiile către efectuarea la apogeul ocluziei intestinale a operațiilor radicale până la colectomii subtotale sau totale cu sau fără aplicarea anastomozei [7,8,13,16,21,23].

Lucrările științifice, în care se analizează complicațiile postoperatorii în raport cu diversele forme ale cancerului colonic complicat, cauza apariției lor și căile de profilaxie sunt puțin numeroase, adesea neconcludente, bazate pe un număr redus de observații [3,5,12,14,19]. De asemenea sunt modeste cercetările științifice orientate spre studiul dereglărilor proteico-volemice și spre evaluarea importanței lor asupra evoluției perioadelor intra- și postoperatorii la pacienții cu cancer colonic complicat. Studiul perturbărilor survenite în rezultatul intoxicației tumorale și a metodelor de corecție a hemostaziogramei în raport cu multiplele complicații ale cancerului colonic cu aplicarea algoritmului de tratament în practică ameliorează obținerea rezultatelor satisfăcătoare postoperatorii.

Complicațiile cancerului colonic sunt însoțite de un șir de perturbări ale sistemului hemostazic, care

fiind neglijate pot avea un impact negativ asupra evoluției perioadelor intra- și postoperatorii, prin posibilitatea apariției trombohemoragiilor, care la rândul lor influențează adesea nefast rezultatul intervenției chirurgicale cu viză radicală [1,3,9,10,15]. Studiarea și cunoașterea profundă a tabloului clinic al dereglărilor în cauză conform dependenței de variantele complicațiilor provocate de tumoare, oferă posibilități reale pentru combaterea oportună a complicațiilor intra- și postoperatorii imediate.

Analiza clinică a hemostazei a inclus manifestările clinice la bolnavii din studiu în perioada perioperatorie, care s-au evidențiat prin: complicații atât hemoragice, cât și trombotice. Ele au fost minore – hemoragii erozive din stomac, capilare din plagă, prin tubul de dreng după rezecții ale intestinului sau după hemicolectomii, flebotromboze și majore – insuficiență hepato-renală, trombembolia vaselor mezenterice, trombembolia arterei pulmonare.

Manifestările clinice ale perturbărilor hemostatice au fost studiate la pacienții fără complicații ale neoplasmului colonic (28 bolnavi care au constituit lotul-martor) și la pacienții cu diverse complicații: ocluzie intestinală (246 bolnavi), inflamație intra- și/sau peritumorală (95 bolnavi), propagarea procesului malign asupra organelor/țesuturilor adiacente (86 bolnavi), toxico-anemii (148 bolnavi), perforații ale tumorii sau diastatice (17 bolnavi). Analiza manifestărilor clinice ale perturbărilor hemostazei a fost efectuată prin monitorizare cronologică a apariției/lipsei complicațiilor trombohemoragice în perioadele pre-, intra- și postoperatorie în toate loturile menționate.

La pacienții cu cancer colonic **lipsit de complicații**, manifestările clinice ale dereglărilor hemostazice au fost neesențiale. Dintre cele 28 cazuri de neoplasme colonice necomplicate, doar într-un caz (3,6%) au fost depistate hemoragii capilare neînsemnate din plaga postoperatorie în primele zile după operație.

Grupul complicat cu ocluzie intestinală:

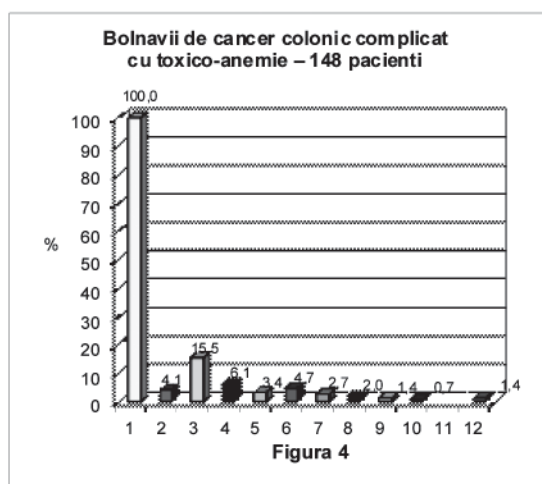
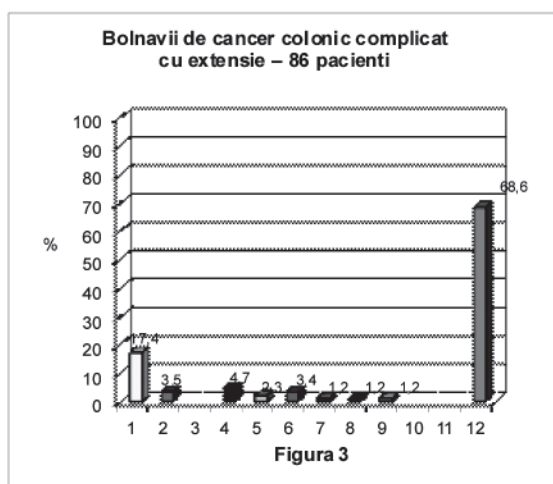
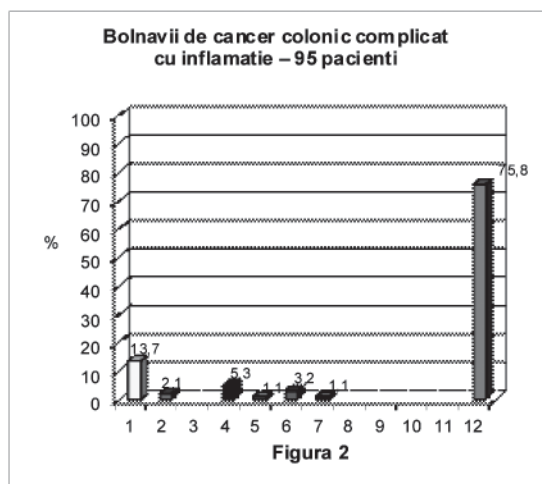
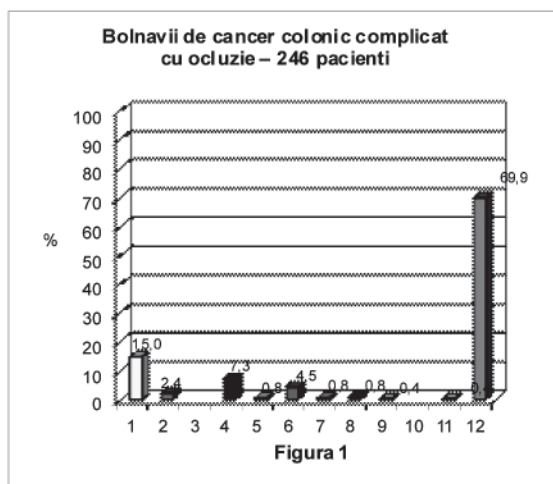
În acest grup de pacienți manifestările clinice ale dereglărilor hemostazei s-au depistat cel mai frecvent (fig.1). Concomitent cu sindromul ocluziv au fost determinate și anemii toxice în 15,0% din cazuri. Perioperator la 6 (2,4%) pacienți au fost diagnosticate semne de flebotromboză a membrelor (5 cazuri – membrele inferioare, 1 caz – antebrațul). În timpul intervenției chirurgicale la 18 (7,3%) pacienți s-a înregistrat o sângerare exagerată a plăgii operatorii, iar la un pacient (0,4%) – tromboză a vaselor mezenterice ale colonului afectat. În perioada postoperatorie au fost observate hemoragii prin dren după operațiile de tip hemicolectomii în 2 (0,8%) cazuri, hemoragii capilare din plaga laparotomică – la 11 (4,5%) și hemoragii erozive din stomac – la 2 (0,8%) pacienți. La

un pacient (0,4%) a survenit flebotromboza gambei și la 2 (0,8%) – trombembolia arterei pulmonare. În 69,9% cazuri, semne clinice ale CID-ului nu au fost depistate.

Grupul pacienților cu complicații inflamatorii ale cancerului colonic

În lotul pacienților cu cancer colonic complicat prioritar prin component inflamator al tumorii (fig. 2), anemie toxică (indicele hemoglobinei <100 g/l) a fost depistată în 13 (13,7%) din cazuri (fig. 2). Anemia depistată a fost considerată de noi ca manifestare a CID-ului cronic cu și fără hemorație din tumoare.

La 2 (2,1%) pacienți preoperator a fost diagnosticată flebotromboza membrilor inferioare. Intraoperator în 5 (5,3%) cazuri s-au depistat semne de hemorație tisulară, considerată excesivă. În primele 2 zile după operație la 3 (3,2%) pacienți au fost semnalate hemoragii capilare din plaga postoperatorie. Într-un caz (1,1%) s-a observat o hemorație masivă (de peste 50,0–70,0 ml zilnic, pe parcurs de 4 zile) prin drenul situat extraperitoneal după hemicolecomie dreaptă. Trombembolia arterei pulmonare a avut loc la un pacient (1,1%). În 72 (75,8%) din cazuri dereglările hemostatice nu s-au manifestat clinic.



1. Toxico-anemii.
2. Flebotromboză preoperatorie.
3. Hemorație acută din tumoră.
4. Hemorație tisulară intraoperatorie pronunțată.
5. Hemorație prin dren.
6. Hemorație capilară din plaga postoperatorie.
7. Trombembolia arterei pulmonare.
8. Hemorație erozivă din stomac.
9. Flebotromboză postoperatorie.
10. Ictus ischemic.
11. Tromboză a vaselor mezenterice.
12. Semne clinice lipsesc.

Grupul complicat cu extensie tumorală

Manifestările clinice ale dereglărilor hemostatice (fig. 3) s-au evidențiat preoperator prin toxico-anemii la 15 (17,4%) pacienți și la 3 (3,4%) bolnavi s-a depistat clinica flebotrombozei membrilor inferioare (fig. 3). Intraoperator hemorație tisulară pronunțată s-a înregistrat la 4 (4,7%) bolnavi. Postoperator la 2 (2,3%) pacienți s-au înregistrat eliminări sanguinolente excesive (peste 50,0–70,0 ml zilnic) prin drenul extraperitoneal după hemicolecomie dreaptă, hemorație capilară a plăgii laparotomice – la 3 (3,4%) pacienți. Evoluția perioadei postoperatorii a fost com-

plicată cu hemoragii erozive din stomac, flebotromboză a gambei și trombembolia arterei pulmonare la câte un pacient (1,2%). În 68,6% cazuri semne clinice de perturbări hemostazice nu s-au depistat.

Grupul complicat prin anemii toxice

În acest grup manifestările clinice ale perturbărilor hemostazice au fost cele mai severe și mai diverse (fig. 4). La toți pacienții acestui grup în perioada preoperatorie au fost evidențiate diferite manifestări ale CID-ului, prezentate prin anemii toxice pronunțate, preponderent observate în cancerul colonului drept. La 6 (4,1%) pacienți preoperator s-au diagnosticat semne de flebotromboză a membrelor (2 cazuri – ale gambei și 4 cazuri – ale antebrațului). În 23 (15,5%) cazuri din acest lot s-au înregistrat hemoragii acute cu eliminări sanguine abundente, care au necesitat un tratament hemostatic suplimentar și o atenție deosebită a personalului de gardă cu o monitorizare continuă postoperatorie (5–6 zile) a indicilor hemostazei. Intraoperator la 9 (6,1%) pacienți s-a înregistrat o sângerare tisulară pronunțată, la 5 (3,4%) – hemoragii excedente prin tubul de drenare extraperitoneală, iar la 7 (4,7%) – hemoragii capilare din plaga laparotomică în primele 2–3 zile. La 3 (2,0%) pacienți s-au depistat hemoragii erozive din stomac. În 1,4% cazuri clinice s-a manifestat flebotromboza venelor gambei și în 4 (2,7%) cazuri – trombembolia arterei pulmonare. În afară de aceasta, la 1 pacient (0,7%) în perioada postoperatorie a survenit o dereglare a vascularizării encefalului – ictus ischemic cerebral.

Grupul complicat cu perforația tumorală sau diastatică

În acest grup semne clinice ale dereglărilor sistemului de hemostază s-au observat în 7 cazuri (41,2%): la 4 (23,5%) pacienți au dezvoltat anemii toxice, la 1 (5,9%) – sângerare abundentă intraoperator și la 2 (11,8%) – hemoragii capilare din plaga postoperatorie.

Pentru a efectua un studiu al manifestărilor clinice perioperatorii în loturile de pacienți cu o singură complicație și cu multiple complicații asociate (2–4 complicații combinate la același pacient), întregul lot de bolnavi s-a divizat în 2 grupuri:

1. Grupul de risc cu cancer colonic complicat cu o singură complicație (262 de bolnavi).
2. Grupul de risc cu complicații asociate (330 de pacienți).

Analiza comparativă a loturilor de pacienți cu cancer colonic complicat cu o singură complicație și cu multiple complicații asociate este prezentată în tabelul 1.

Analiza comparativă a acestor 2 loturi demonstrează frecvența sporită a simptomelor clinico-hemostazice în grupul pacienților cu complicații mul-

tipale asociate. Astfel, hemoragii capilare în grupul pacienților de risc, cu complicații asociate, s-a înregistrat de 2,7 ori mai frecvent față de grupul de pacienți cu o singură complicație, înregistrând raportul de 6,1% față de 2,3%. Anemiile toxice și trombemboliile arterei pulmonare s-au înregistrat de 2,3–2,25 ori mai frecvent în lotul de pacienți cu complicații asociate (48,8% și 1,8% respectiv) față de lotul de bolnavi cu cancer colonic complicat cu o singură complicație (21,4% și 0,8%).

Tabelul 1

Analiza comparativă a manifestărilor clinice ale loturilor de pacienți cu cancer colonic cu o singură complicație și cu multiple complicații asociate

Forma manifestărilor clinico-hemostazice în perioada perioperatorie	Frecvența manifestărilor			
	Grupul de risc cu o singură complicație (262 bolnavi)		Grupul de risc cu complicații asociate (330 pacienți)	
	nr.abs.	%	nr.abs.	%
Anemii toxice (Hb<100 g./l)	56	21,4	161	48,8
Hemoragii abundente din tumoare	7	2,7	16	4,8
Flebotromboze perioperatorii	5	1,9	12	3,6
Tromboza vaselor mezenterice	–	–	1	0,3
Hemoragii tisulare pronunțate intraoperator	11	4,2	26	7,9
Hemoragii prin dren	3	1,1	7	2,1
Flebotromboze postoperatorii	1	0,4	3	0,9
Hemoragii erozive din stomac	2	0,8	4	1,2
Hemoragii capilare din plaga postoperatorie	6	2,3	20	6,1
Trombembolia arterei pulmonare	2	0,8	6	1,8
Ictus ischemic	–	–	1	0,3
Semne clinice lipsesc	169	64,5	73	22,1

Dezvoltarea CID-ului, în lipsa tratamentului patogenetic adecvat poate declanșa o serie de complicații secundare cu sumbre rezonanțe prognostice, printre care principalele sunt:

1. Insuficiența hepato-renală.
2. Sindrom de detresă (SDRA).
3. Insuficiența poliorganică.

Figura 5 reprezintă frecvența sindroamelor secundare clinico-hemostazice ale CID-ului: 15 cazuri – insuficiență poliorganică, 9 cazuri – sindrom de detresă și 3 cazuri – insuficiență hepato-renală. Este necesar

de menționat faptul că insuficiența hepato-renală a fost indusă de stări septice, peritonite, pneumonii care permanent sunt însoțite de CID.

În patogenia dezvoltării complicațiilor menționate am observat o hipercoagulare severă ce provoacă microtromboze vasculare pe fonul unei decadente hemostazice severe (reducerea antitrombinei III, testele de paracoagulare pozitive). Faptul sus-numit se confirmă prin reversibilitatea complicațiilor în rezultatul tratamentului cu plasmă congelată și heparină. În cazul sindromului de detresă respiratorie și insuficiența poliorganică s-au depistat microcheaguri la necropsie și au fost evaluate de medicul morfolog ca CID decompensat faza hipercoagulării nedagnosticat clinic.

De asemenea s-a efectuat un studiu cronologic perioperator (fig. 6) a manifestărilor dereglărilor hemostazice, ce a permis să evidențiem anumite particularități. Preoperator la 217 bolnavi s-a depistat anemie de diferite grade. Reieșind din mecanismele dezvoltării anemiei la bolnavii cu forma toxic-anemică noi apreciem faptul sus-numit ca manifestare a CID-ului indus de cancerul colonic. În geneza anemiei sunt următoarele mecanisme:

1. Hemoragie cronică tumorală.

2. Hemoliza indusă de tumoare și de CID-ul tumoral și acțiunea humoral toxică a tumorii la hemopoeză.

Hemoragia cronică are rolul hotărâtor în dezvoltarea anemiei la acești bolnavi, a fost, din punct de vedere clinico-hemostazic, sub- sau decompensat. Părerea noastră este că are loc decompensarea locală a CID-lui, (hemoragie tumorală). În 23 (15,5%) din cazuri s-au înregistrat hemoragii acute cu eliminări sanguine abundente. La 17 (2,9%) pacienți din 592 preoperator s-au diagnosticat complicații ale CID-ului manifestate prin flebotromboze a membrelor (12 cazuri a membrelor inferioare și 5 cazuri a antebrățului). Într-un caz la intervenția chirurgicală în cancerul intestinului sigmoid cu ocluzie intestinală decompensată s-a depistat tromboza vaselor mezenterice.

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

Postoperator hemoragii capilare din plagă au avut loc la 26 (4,4%) bolnavi: la 18 (3,0%) pacienți aceste manifestări clinice au avut loc în prima zi după operație și la 8 (1,4%) bolnavi – la 2 zile după intervenția chirurgicală.

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

Hemoragii erozive din stomac au avut loc la 6 (1%) din bolnavi. În a doua zi după operație această complicație s-a dezvoltat în 0,7% din cazuri din 592 de bolnavi și în a treia zi în 0,3% cazuri.

Semne clinice de flebotromboză în regiunea membrelor superioare și/sau inferioare au avut loc în a patra zi după intervenția chirurgicală – 1 caz, în a cincea zi – 2 cazuri și în a 6-a zi – 1 caz. În total această complicație s-a diagnosticat în 4 (0,7%) din cazuri.

Trombembolia arterei pulmonare a avut loc la 8 (1,4%) pacienți: în a cincea zi după intervenția chirurgicală – la 1 (0,2%) pacient, în a șasea zi – la 2 (0,3%) pacienți și în a șaptea zi – la 3 (0,5%) pacienți. La 2 pacienți trombembolia arterei pulmonare a avut loc după 8 zile postoperator. În toate 8 cazuri complicate cu trombembolia arterei pulmonare s-a înregistrat și insuficiența poliorganică. Într-un caz la a 8-a zi postoperator

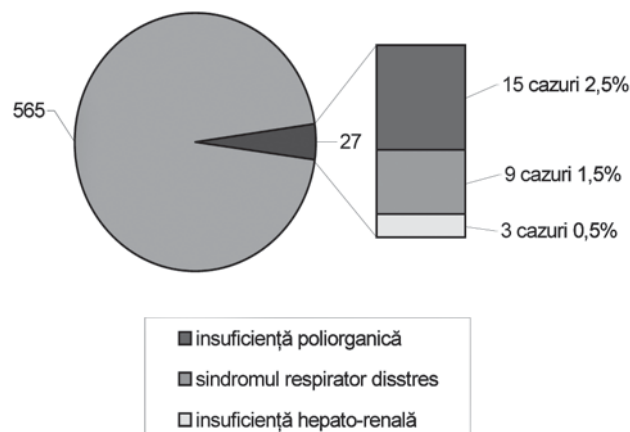


Figura 5. Sindroamele secundare clinico-hemostazice ale CID-lui la bolnavii de cancer colonic complicat în perioada postoperatorie (studiul total – 592 de bolnavi)

operator a avut loc ictus cerebral ischemic. Insuficiența hepatorenală la 3 (0,5%) bolnavi a fost depistată la a 6-a zi postoperator.

În concluzie: analiza manifestărilor clinice ale perturbărilor hemostazei la pacienții cu cancer colonic complicat denotă o legitate a apariției complicațiilor trombohemoragice. Pentru perioada intraoperatorie și primele (1–3) zile după operație sunt mai frecvente deperdițiile sanguine. Zilele a 3–4-a complicațiile CID-ului sunt solitare. La a 5–6-a zi se majorează considerabil probabilitatea apariției complicațiilor trombotice, uneori fatale.

Bibliografie

- Alcobendas F., Jorba R., Poves I., Busquets J., Engel A., Jaurrieta E. *Perforated colonic cancer: Evolution and prognosis.* //Rev Esp Enferm Dig 2000 May; 92(5):326–33.
- Arts D.G., Bosman R.J., de Jonge E., Joore J.C., de Keizer N.F. *Training in data definitions improves quality of intensive care data.* //Crit Care 2003 Apr; 7(2):179–84
- Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. *Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции.* Современная онкология. Том.3, N4, 2001.
- Александров В.Б. *Рак прямой кишки.* //М. Медицина 1977. 200 с.
- Александров Н.Н., Лыткин М.И., Петров В.И. и др. *Неотложная хирургия при раке толстой кишки.* // Минск. 1980. 300 С.
- Алиев С.А. *Выбор метода оперативного вмешательства при опухолевой обтурационной непроходимости ободочной кишки у больных различных возрастных групп.* //Проблемы колопроктологии. М. 1998, 16, 132–138.
- Алиев С.А. *Первично-радикальные оперативные вмешательства при острой непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза у больных пожилого и старческого возраста.* Хирургия, 2001, N.8. с.44–50.
- Алиев С.А. *Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза.* //Вестн. хирургии, 1998, 6, с.34–39.
- Алиев С.А. *Хирургическая тактика при обтурационной непроходимости толстой кишки опухолевого генеза.* //Клин. хирургия, 1989, №5, с.61.
- Шулутко А.М., Мойсеев А.Ю., Зубцов В.Ю. *Субтотальная колэктомия при обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза.* Хирургия 2000; 2: 14–16.
- Яицкий Н.А., Мошкова Т.А. *Рак ободочной кишки, осложненный воспалительным процессом и перфорацией.* //Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001, 160 (1):92–6.
- Хавина Е.М., Осмоловский С.В., Горох О.В., Меллер Е.С., Комаров Д.В. *Хирургическое лечение при раке правой половины ободочной кишки, осложненном обтурационной непроходимостью.* //Вестн. хирургии, 2000, №4, с.37–39.
- Цхай В.Ф. *Лечение и профилактика опухолевой толстокишечной непроходимости.* Вестн. хирургии, 1987, 8: 46–47.
- Тотиков В.З., Хестанов А.К., Зураев К.Э. и др. *Хирургическое лечение обтурационной непроходимости ободочной кишки.* Хирургия, 8, 2001. С.51–54.
- Соловьев И.Е. *Анализ послеоперационных осложнений у больных с острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза.* //Онкология, Т.3, №1, 2001, с.57–61.
- Соловьев И.Е. *Модифицированная система SAPS в оценке состояния больных с острой кишечной непроходимостью при раке толстой кишки.* //Онкология, Т.2, №3, 2000, с.204–206.
- Соловьев И.Е. *Результаты лечения больных раком толстой кишки, осложненным кишечной непроходимостью.* // Онкология, Т.2, № 1–2, 2000, с. 40–42.
- Соловьев И.Е., Тофан А.В., Черный В.А. *Выбор метода оперативного вмешательства при раке левой половины ободочной кишки, осложненном острой кишечной непроходимостью.* //Онкология, Т.4, №2, 2002, с.123–127.
- Соловьев И.Е., Тофан А.В., Черный В.А. *Выбор метода оперативного вмешательства при раке правой половины ободочной кишки, осложненном острой кишечной непроходимостью.* //Онкология, Т.4, №1, 2002, с.52–55.
- Макарова Н.П., Троицкий Б.С., Пескова Н.Г. *Роль состояния престенотических отделов ободочной кишки в выборе хирургической тактики у больных с опухолевой кишечной непроходимостью.* Рос. онкол. журнал. 2000, 2, 46–48.
- Бондарь Г.В., Башеев В.Х., Псарас Г.Г., Золотухин С.Э., Борота А.В., Ефимочкин О.Е. *Современные аспекты лечения рака толстой кишки, осложненного непроходимостью кишечника.* Клінічна хірургія, 2000, №9, с.20–21.
- Блохин Н.Н. *Диагностика и лечение рака ободочной и прямой кишки.* //М. Медицина. 1981. 254 С.
- Perrier G., Peillon C., Liberge N., Steinmetz L., Boyet L., Testart J. *Cecostomy is a useful surgical procedure: study of 113 colonic obstructions caused by cancer.* // Dis Colon Rectum 2000 Jan; 43(1):50–4.
- Lee Y.M., Law W.L., Chu K.W., Poon R.T. *Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions.* J Am Coll Surg 2001 Jun; 192(6): 719–25.
- Knaus W.A. *APACHE 1978–2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections.* //Arch Surg 2002 Jan; 137(1):37–41.
- Jemal A., Murray T., Samuels A., Ghafoor A., Ward E., Thun M.J. *Cancer statistics, 2003.* CA Cancer J Clin 2003 Jan-Feb; 53(1):5–26.
- Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M. *Cancer statistics, 2002.* CA Cancer J Clin 2002; 52:23–47. CA Cancer J Clin 2002; 52:119, 181–2.
- Chen H.S., Sheen-Chen S.M. *Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends.* //Surgery 2000 Apr; 127(4):370–6.

ROLUL D-DIMERILOR ÎN APRECIEREA GRADULUI DE EXPRESIE A COAGULOPATIEI LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR

Ludmila Chistruga – medic-oncolog

Secția Mamologie-1, IMSP Institutul Oncologic

e-mail: ludmila_chistruga@yahoo.fr; tel: 022-85-26-48

Rezumat

Complicațiile tromboembolice însoțesc frecvent patologia oncologică, iar apariția acestora creează impedimente pentru tratamentul specific ulterior. Riscul complicațiilor tromboembolice este în concordanță directă în mai mare parte cu D-dimerii comparativ cu alți indici. În studiul prezentat, nivelul D-dimerilor în sânge a fost apreciat la 76 de paciente primar diagnosticate cu cancer al glandei mamare. A fost apreciat nivelul D-dimerilor în dependență de gradul de invazie a tumorii, gradul de avansare locoregională a procesului și forma de diferențiere. S-a ajuns la concluzia, că nivelul crescut al D-dimerilor la pacientele primar depistate cu cancer mamar deja indică existența microtrombilor și riscul sporit de complicații tromboembolice, în special, la pacientele cu proces tumoral local avansat și forma nediferențiată.

Cuvinte-cheie: cancer, complicații tromboembolice, coagulopatii

Summary. The role of D-dimer in The assessing of the degree of expression of coagulopathy in patients with breast cancer by determination of D-dimers.

Thromboembolic complications often accompany cancer pathology, and their appearance creates impediments to further specific treatment. The risk of thromboembolic complications is directly related with D-dimer compared with other indices. D-dimers are markers of coagulation cascade activity. In the present study, D-dimer level in blood was appreciated in 76 patients diagnosed with primary breast cancer. The D-dimer level was appreciated depending on the degree of invasion of the tumor, the degree of loco-regional progression and shape differentiation of the process. It was concluded that increased levels of D-dimer, detected in patients with primary breast cancer, already indicate the existence of microthrombi and the increased risk of thromboembolic complications, especially in patients with locally advanced tumor process and undifferentiated forms.

Key words: cancer, thromboembolic complications, D-dimers

Резюме. Установление степени выраженности коагулопатии у больных раком молочной железы через определение Д-димеров.

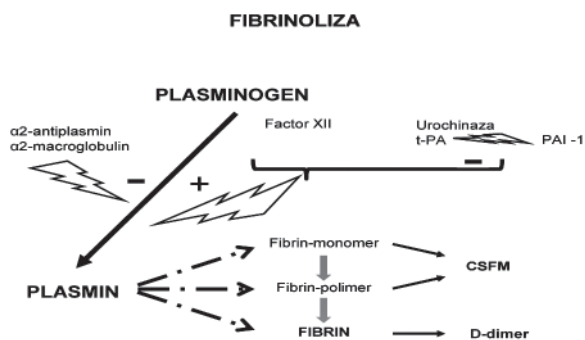
Тромбоэмболические осложнения часто сопровождают онкопатологию, а их появления создаёт препятствие для дальнейшего специфического лечения. Риск тромбоэмболических осложнений непосредственно связан в большей степени с Д-димерами по сравнению с другими показателями. В данном исследовании, уровень Д-димеров в крови был определён у 76 пациенток с первично выявленным раком молочной железы. Был определён уровень Д-димеров в зависимости от степени инвазии опухоли, степени распространения в региональные лимфоузлы и форма дифференциации. Было установлено, что повышенный уровень Д-димеров у пациенток с первично выявленным раком молочной железы уже свидетельствует о присутствии микротромбов и повышенной опасности тромбоэмболических осложнений, в частности у пациенток с местно-распространённым процессом и недифференцированной формой опухоли.

Ключевые слова: рак, тромбоэмболические осложнения, Д-димеры

Introducere. La pacienții oncologici se atestă 20% din totalitatea complicațiilor tromboembolice [5]. În cazul apariției acestor complicații, probabilitatea de a ajunge la supraviețuirea de un an este de trei ori mai mică comparativ cu pacienții fără astfel de complicații [3,7]. 50% din cazurile letale din oncologie sunt cauzate de complicații tromboembolice, iar la o treime din cei decedați tumora era rezectabilă și nu prezenta un pericol eminent pentru următoarele luni [8]. După cum a fost descris încă de R. Virchow, cauzele principale de formare intravasculară a trombilor este lezarea peretelui vascular, tendința spre hipercoagulare a sângelui și încetinirea fluxului san-

guin. Din aceste elemente ale triadei lui R. Virchow, anume hipercoagularea indusă de celulele tumorale reprezintă unul din factorii-cheie și un impact determinativ la pacienții oncologici [11,12]. Pe fondalul hipercoagulării deja existente la pacienții oncologici, factorii de risc precum imobilizarea de lungă durată, ce favorizează încetinirea fluxului venos, metodele de tratament aplicat (chimioterapia, hormonoterapia, operația), venipuncțiile frecvente, infecțiile, patologiiile concomitente induc complicațiile tromboembolice la această categorie de pacienți [1,2]. Activarea sistemului de hemostază este însoțită de apariția în circuitul sanguin a markerilor specifici, care reflectă gradul de mărire

a potențialului hemostatic al sângelui și probabilitatea dezvoltării complicațiilor tromboembolice, în special D-dimerii, antitrombina III, timpul de trombină, timpul de tromboplastină parțial activată, timpul de trombină Quick. Riscul complicațiilor tromboembolice este în concordanță directă în mai mare parte cu D-dimerii comparativ cu alți indici [4,6]. D-dimerii sunt markeri ai activării cascadei de coagulare. Aceasta se explică atât prin participarea sa la formarea trombinei, care se formează la activarea sistemului de hemocoagulare, cât și a plasminei – componenta de bază a fibrinolizei. Creșterea concentrației sanguine a D-dimerilor ne vorbește despre activarea fibrinolizei. Înainte de această inițiere, în sânge se intensifică cascada de coagulare. Concomitent, fibrina insolubilă începe a fi produsă în cantități excesive. Indicii D-dimerilor sunt influențați de așa factori ca dimensiunea trombului, timpul trecut de la debutul manifestărilor clinice până la începerea tratamentului anticoagulant și tratamentul anticoagulant propriu-zis. Dintre toți markerii de activare a hemostazei, doar D-dimerii au perioada de vitalitate cea mai lungă, de aproximativ 6 ore, ceea ce permite aprecierea lor cu o exactitate maximă [9,10].



Material și metode. Nivelul D-dimerilor în sânge a fost apreciat prin utilizarea kitului standard de teste imunologice DIMERTEST la 76 de paciente primar diagnosticate cu cancer al glandei mamare, dintre care 69 paciente cu carcinom invaziv (ductal și lobular) și 7 paciente cu carcinom *in situ*. Această metodă este caracterizată prin sensibilitate înaltă.

Rezultate. Nivelul sanguin al D-dimerilor la pacientele cu carcinom invaziv este vădit mai mare, constituind în medie 2,18 mg/l (norma este de până la 0,5 mg/l). Prin comparație, la cele cu carcinom *in situ* este 0,19 mg/l. Concomitent, a fost atestată și o interdependență între nivelul plasmatic al D-dimerilor și afectarea metastatică a ganglionilor limfatici regionali la pacientele primar diagnosticate cu cancer mamar. Astfel, la pacientele cu stadiul clinic I-IIa nivelul mediu al D-dimerilor este 0,93 mg/l, iar în stadiile IIb-IIIb media este 2,26 mg/l, ce denotă mărirea evidentă a potențialului hemostatic al sângelui concomitent cu avansarea locoregională a procesului. Analiza datelor în dependență de gradul de diferenție-

re a tumorii relevă o tendință de coraport la pacientele cu cancer mamar. Astfel, în cazul tumorilor cu grad înalt de diferențiere (G1) nivelul plasmatic mediu al D-dimerilor este de 1,9 mg/l, cu gradul de diferențiere G2- 2,0 mg/l, iar cu G3- 3,9 mg/l.

Concluzii:

1. Nivelul crescut al D-dimerilor la pacientele primar depistate cu cancer mamar deja indică existența microtrombilor și riscul sporit de complicații tromboembolice. Trauma țesuturilor și a endoteliului vascular, cauzate de tratamentul neoadjuvant, poate mări riscul atât pentru complicații hemostatice, cât și de dezvoltare a metastazelor.

2. Pentru cancerul mamar nediferențiat este specifică mărirea evidentă a concentrației serice a D-dimerilor, ceea ce reflectă riscul crescut al complicațiilor tromboembolice în această formă de diferențiere.

Bibliografie

1. Abdelkefi A., Ben Othman T., Kammoun L. et al. (2004) *Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease: a randomized controlled trial.* Thromb. Haemost., 92: 654–661.
2. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. et al. (2003) *Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDE-NOX study.* Blood Coagul. Fibrinolysis, 14: 341–346.
3. Boccaccio C. *Cancer and blood coagulation / C. Boccaccio, E. Medico // Cell. Mol. Life Sci., 2006. 63 (9).- 1024-1027.*
4. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. (2005) *Malignancies, prothrombotic mutations, and risk of venous thrombosis.* JAMA, 293: 715–722.
5. Chew H.K., Wun T., Harvey D.J. et al. (2007) *Incidence of venous thromboembolism and impact on survival in breast cancer patients.* J Clin Oncol., 25: 70–76.
6. Elting L.S., Escalante C.P., Cooksley C. et al. (2004) *Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer.* Arch. Intern. Med., 164: 1653–1661.
7. Haddad T.F., Greeno E.W. (2006) *Chemotherapy-induced thrombosis.* Thromb Res., 118: 547–666.
8. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. (2007) *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy.* J Thromb Haemost., 5: 632–634.
9. Prandoni P., Lensing A., Cogo A., et al. *The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis.* Ann Intern Med 1996: 125: 1-7.
10. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. (2005) *Cancer and venous thromboembolism.* Lancet Oncol., 6: 401–410.
11. Sallh S., Wan J.Y., Nguyen N.P. (2002) *Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics.* Thromb. Haemost., 87: 575–579.
12. *Venous thromboembolic disease, clinical practice guidelines in oncology.* J National Comprehensive Cancer Network. 2008; 6: 716–754.

PARTICULARITĂȚILE MARKERILOR TUMORALI CEA ȘI CA-15.3 LA BOLNAVELE DE CGM ASOCIAT CU PATOLOGII CONCOMITENTE ÎN MENOPAUZĂ

Alexandru Cotruță – dr. în med., cerc. șt.,
Jana Punga – dr. în med.,
Elena Cudina – dr. în med., cerc. șt. sup.,
Petru Pihut – dr. hab. în med., cerc. șt. coord.,
Anatol Cucieru – dr. în med.,
Elena Gorincioi – chirurg. oncolog
ISMP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Markerii tumorali sunt utili, în special pentru monitorizarea tratamentului (valori scăzute ale markerilor semnificând un tratament eficace, persistența unor valori mari sau creșterea valorilor markerilor în timpul sau postterapeutic semnifică un tratament cu eficiența redusă sau lipsa de răspuns la tratament, ceea ce impune schimbarea tratamentului). Determinarea markerilor CEA și CA15.3 reprezintă un instrument important pentru diagnosticul, tratamentul, aprecierea răspunsului la tratament și stabilirea prognosticului în CGM.

Cuvinte-cheie: cancer al glandei mamare, menopauză, glanda mamară, patologii concomitente, markeri tumorali CEA, CA15.3

Summary. Features of tumor markers cea and ca-15.3 in the patients of pathology associated with concurrent bc in menopause.

Tumor markers are of use especially for treatment monitoring (low markers level indicate effectiveness of treatment, high level during or after treatment indicate low therapeutic response or non-response which is a sign to change treatment tactics). Detecting of CEA and CA15.3 markers is an important tool for diagnosis, treatment, assessing response and establish forecast for BC.

Key words: breast cancer (BC), menopause, mammary gland, metabolic homeostasis, marker CEA, CA15.3

Резюме. Особенности опухолевых маркеров РЭА и СА-15.3 у больных РМЖ ассоциированным сопутствующей патологией в менопаузе.

Опухолевые маркеры используются для мониторинга лечения (низкий уровень маркеров указывает на эффективность лечения, высокий уровень во время или после лечения указывает на низкий терапевтический ответ или отсутствия ответа, что является признаком изменения тактики лечения). Определение онкомаркеров РЭА и СА15.3 является важным моментом для диагностики, лечения, оценке реакции и прогнозирования течения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), менопауза, сопутствующие патологии, маркеры CEA, CA15.3

Actualitatea temei

Markerii tumorali sunt niște compuși biologic activi, formarea cărora sunt legate de dezvoltarea în organism a procesului tumoral [4,8,9]. La markerii tumorali se atarnă diferite substanțe de diferită origine – antigeni, hormoni, fermenți: glicoproteine, lipide, proteine, metaboliți, concentrația cărora corelează cu masa tumorii, cu activitatea de proliferație, în unele cazuri cu gradul de malignizare.

Încă din anii '70, ai secolului trecut, se studiază markerul tumoral CEA (Carcinoembrionic Antigen), care după părerea diferitor autori îndeplinește diferite roluri în prognozarea și evoluția clinică a cancerului glandei mamare (CGM). Celulele canceroase produc mari cantități de CEA, dar acest marker se găsește și

în mod normal (în mici cantități) în sângele persoanelor sănătoase. Valori mari de CEA se găsesc la persoanele cu cancer, inclusiv cu CGM [1,2,7].

Un alt marker tumoral al CGM, de generație nouă este antigenul CA-15.3, care după părerea multor autori este un indice major în posibilitățile de prognostic și monitorizare a evoluției maladiei maligne [3,5,6].

Scopul studiului

Studierea particularităților markerilor CEA și CA 15.3 la bolnavele de CGM în menopauză.

Material și metode

Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor indicilor markerilor CEA și CA 15.3 – la 164 de bolnave, din care – 113 bolnave de CGM și 51 bolnave fără pa-

Tabelul 1

Markerii tumorali CEA și CA-15.3 la bolnavele de CGM în menopauză asociat cu patologii concomitente

Loturile de studiu	Valoarea indicelor			
	CEA (ng/ml)		CA-15. 3 (UI/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
a. Control (51)	0-10	1,9±0,3	2,1-92,7	17,2±1,8
b. CGM (113)	0-9,9	2,6±0,2	0,6-91,2	23,5±0,2
c. CGM + sistemul hepatobiliar (87)	0,1-9,9	2,8±0,3	4,3-91,2	25,3±1,5
d. CGM+glanda tiroidă (7)	1,3-4,3	3,1±0,4	7-31,7	14,7±3,1
e. CGM+patologia cardiacă (79)	0,1-9,9	2,8±0,3	4,3-91,2	25,5±1,6
<i>p</i>		^{a-c} < 0,05 ^{a-d} < 0,05 ^{a-e} < 0,05		^{a-b} < 0,01 ^{a-c} < 0,01 ^{a-e} < 0,01

Tabelul 2

Markerii tumorali CEA și CA-15.3 la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

Forma etiopatogenetică	Valoarea indicelor			
	CEA (ng/ml)		CA-15. 3 (UI/ml)	
	Min-max	M±m	Min-max	M±m
a. Suprarenală (64)	0,1-9,9	2,4±0,3	0,6-41,8	20,4±1,3
b. Involutivă (49)	0,1-9,5	2,8±0,3	5,6-91,2	27,5±2,3
<i>P_{a-b}</i>				< 0,01

tologie oncologică a glandei mamare – în grupul de comparație.

La pacientele cu CGM, incluse în studiu, în majoritatea cazurilor s-au manifestat 2-3 patologii concomitente: patologia sistemului hepatobiliar – s-a manifestat la 87 de paciente, patologia glandei tiroide – la 7 și patologia cardiacă la 79 de paciente.

Veridicitatea diferențelor medii în loturile studiate au fost apreciate conform criteriului T-student și indicelui de semnificație a diferențelor - *p*.

Rezultate și discuții

În lotul studiat, 31,8% dintre paciente cu CGM au prezentat valori crescute ale markerilor tumorali CEA și CA 15.3. Ambii markeri serici sunt considerați factori de prognostic în aprecierea intervalului liber de boală și supraviețuirii.

Studiul indicilor markerilor tumorali a evidențiat mărirea practic în toate loturile de bolnave. Markerul tumoral CEA este mărit veridic în loturile bolnavelor de CGM, asociat cu patologia sistemului hepatobiliar, glanda tiroidă, sistemul cardiac, față de lotul de control, respectiv, 2,8±0,3, 3,1±0,4, 2,8±0,3 ng/ml și 1,9±0,3 ng/ml (tab. 1).

Nivelul antigenului CA 15.3 s-a dovedit a fi ridicat la fel în toate loturile de bolnave, dar veridic a fost ridicat la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia sistemului cardiac 25,3±1,5, 25,5±1,6 UI/ml, față de lotul de comparație 1,9±0,3 UI/ml.

Analiza datelor primite a evidențiat că pentru

bolnavele de CGM în menopauză, din populația Republicii Moldova, forma etiopatogenetică involutivă, e caracteristică mărirea veridică ($p < 0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv, 27,5±2,3 și 20,4±1,3 UI/ml (tab. 2).

Cercetarea markerilor tumorali și corelația acestora este necesar de-a fi continuată, în scopul stabilirii prognosticului la bolnavele de CGM în menopauză.

Concluzii:

1. Pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova în forma etiopatogenetică involutivă, e caracteristică mărirea veridică ($p < 0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv, 27,5±2,3 și 20,4±1,3 UI/ml.

2. Determinarea markerilor CEA și CA15.3 reprezintă un instrument important pentru diagnosticul, tratamentul, aprecierea răspunsului la tratament și stabilirea prognosticului în CGM în menopauză.

3. Markerul CA15-3 poate fi introdus ca metodă de screening în segmentul de vârstă pre- și postmenopauză al populației feminine.

Bibliografie

1. Castiglione M., Davidson T., Gruber G., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol.2010 May;21 Suppl 5:v9-14.
2. Overton, Caroline. E., Davies, Melanie, C. *Factors that determine the age of the menopause*. J. Br. Meno. Soc, 2009, vol. 5, p. 83-86.

3. Kostoglou-Athanassiou I., Ntalles K. *Hypothyroidism – new aspects of an old disease*. Hippokratia. 2010 Apr;14(2):82-7.
4. Camizares F., Sola J., Perez M. *Preoperator values of CA15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis*. Tumor Biol, 2001 Sep-Oct; 22(5): 273-281.
5. Robins S.J., Lyass A., Brocia R.W., Massaro J.M., Vasan R.S. *Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease*. The Framingham Heart Study. Atherosclerosis. 2013 Feb 18. pii: S0021-9150(13)00112-3.
6. Ryden L., Landberg G. et al. *HER2 status in hormone receptor positive premenopausal primary breast cancer adds prognostic, but not tamoxifen treatment predictive, information*. Breast Cancer Res. Treat. 2007; Joule 18.
7. Schinder, A.E. *Thyroid function and postmenopausal*. Gynecol Endocrinol, 2003, vol. 17, no.1, p. 79-85.
8. Wyld L, Reed M. *The role of surgery in the management of older women with breast cancer*. Eur J Cancer. 2007 Oct;43(15):2253-63.
9. Blidaru A., Moldovanu A. *Valoarea prognostică a dozării CA-15-3 la bolnavele cu cancer mamar. // Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 3, Nr. 2, Mai, 2006.*

PARTICULARITĂȚILE STATUTULUI IMUN LA BOLNAVELE CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

Alexandru Cotruță – dr. în med., cerc. șt.,

Valentina Stratan – dr. în biolog.,

Grigore Bulbuc – dr. hab. în med.,

Elena Cudina – dr. în med., cerc. șt. sup.,

Petru Pihut – dr. hab. în med., cerc. șt. coord.,

Anatol Cucieru – dr. în med.,

Natalia Botnariuc – dr. în med., cerc. st.,

Valentin Capitan – dr. în med., conf. cercet.

ISMP Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv și antitumorală, este asigurată de interacțiunea factorilor umorali și celulari. Rolul imunității în dezvoltarea CGM este cunoscut, însă sunt insuficient studiate particularitățile dezechilibrelor imune în CGM la femei în perioada de menopauză în Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: cancer al glandei mamare, homeostază metabolică, statusul imun, menopauza

Summary. Features of the immune status of patients with breast cancer at menopause.

Body immune reactivity including antitumor reactivity is due to interaction among umoral and cellular factors. The role of immunity in developing BC is known but the particularity of immune imbalance of patients with BC in menopause period in RMoldova hasn't been profoundly studied.

Key words: breast cancer (BC), menopause, mammary gland, metabolic homeostasis, cellular and humoral immunity

Резюме. Особенности иммунного статуса у больных раком молочной железы в менопаузе

Противоопухолевые иммунные способности организма обусловлены взаимодействием гуморальных и клеточных факторов. Роль иммунитета в развитии РМЖ известен, но особенности иммунного дисбаланса у больных РМЖ в период менопаузы в Р. Молдова не были достаточно изучены.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), менопауза, метаболический гомеостаз, клеточный и гуморальный иммунитет

Actualitatea temei

În Republica Moldova cancerul glandei mamare (CGM) ocupă primul loc în incidența tumorilor maligne. În ultimii ani incidența CGM este în creștere atât în țara noastră, cât și în alte țări [1,2]. Un factor de risc recunoscut de toți este cel genetic – mutațiile în genele BRCA-1 și BRCA-2. Despre cofactorii de

risc care contribuie la creșterea incidenței în CGM în literatura de specialitate mondială se discută mereu.

Mulți autori susțin că la baza apariției cancerului și în special, a CGM în menopauză, stă supresia sistemului imun a organismului, fiindcă o imunitate scăzută ar cauza apariția cancerului și generalizarea lui, iar o imunitate activă ar reține dezvoltarea, deter-

minată de acțiunea diversilor factori cancerigeni în această perioadă biologică [7,9].

Printre co-factorii de risc a CGM, sunt considerați și factorii ecologici, inclusiv și consecințele catastrofei de la CAE Cernobil, care acționând direct prin doze mici de radiație asupra țesutului mamar și indirect contribuind la hipofunția glandei tiroide. Rolul hipotiroidiei în dezvoltarea CGM devine tot mai evident [3,4,6].

В. Дильман [5], încă în anii '70 ai secolului trecut, 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 cancerul mamar.

Reactivitatea imunologică a organismului, inclusiv și antitumorală, este asigurată de interacțiunea factorilor umorali și celulari. Rolul imunității în dezvoltarea CGM este cunoscut, însă sunt insuficient studiate particularitățile dezechilibrelor imune în CGM la femeile în perioada de menopauză în R. Moldova.

Scopul studiului

Cercetarea statutului imun la bolnavele de CGM în menopauză.

Material și metode

Drept material de studiu au constituit datele clinice și paraclinice a 165 de bolnave, dintre care cu CGM – 108 și 47 de paciente fără patologie oncologică a glandei mamare – grupa de control, vârsta căroră a fost, cu CGM - $60,1 \pm 0,4$ ani și în grupa de control – $62,1 \pm 0,7$ ani.

Pentru determinarea statutului imunologic s-au apreciat:

a) imunitatea celulară (T-limf. totale; T-limf. teofilin rezistente (T-TFR); T-limf. teofilin sensibile (T-TFS); T-limf. active);

b) imunitatea umorală B-limfocitele și imunoglobulinele clasei A-,G- și M.

Diferența statistic veridică a valorilor medii a fost apreciată conform valorilor criteriului T-Student și indicelui de semnificație a diferențelor – p.

Rezultate și discuții

Analiza datelor primite a demonstrat, că la bol-

navele de CGM în menopauză s-a constatat o imunodeficiență, T-limfocitară, exprimată. T-limf. totale, T-TFR și T-TFS au fost scăzute la bolnavele de CGM comparativ cu cele din grupa de control, respectiv 47,4%, 29,3%, 18,2% și 50,9%, 30,8%, 20,1%, cu semnificație statistic veridică ($p < 0,01$) (tab.1).

Tabelul 1

Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunității celulare	Loturile de studiu		P
	CGM	Control	
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 comparație, dar fără semnificație statistică veridică; valorile de limfocite – B, erau practic aceleași în ambele loturi de studiu.

Indicii imunității umorale între loturile de studiu sunt modificate nesemnificativ, însă valorile minimale în variația ponderii specifice a IgG (0,3g/l), arată că persistă o imunosupresie vădită în lotul de bolnave cu CGM (tab. 2).

Tabelul 2

Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză

Indicii imunității umorale	Loturile de studiu			
	CGM		Control	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Ig A, g/l	1,0-3,0	1,7±0,02	0,9-2,0	1,8±0,03
Ig G, g/l	0,3-14,1	8,5±0,2	0,3-9,7	8,8±0,3
Ig M, g/l	0,6-1,8	1,0±0,01	0,8-1,2	1,03±0,01

Deoarece, pacientele în menopauză necesită imunocorecție, noi am studiat statutul imun în grupele de vârstă – de la 50–59 de ani (forma etiopatogenetică suprarenală) și de la 60 de ani în sus (forma etiopatogenetică involutivă), pentru a optimiza tratamentul specific la aceste bolnave.

Analiza datelor primite a evidențiat că, pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Re-

Tabelul 3

Indicii imunității celulare la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenetice

Indicii imunității celulare	Formele etiopatogenetice				P
	Suprarenală (57)		Involutivă (43)		
	min-max	M±m	min-max	M±m	
T. limf. total, %	41-59	49,6±0,5	38-58	44,6±0,6	<0,001
T.limf. active, %	20-36	31,1±0,4	20-36	28,2±0,6	<0,001
T-TFR, %	19-39	30,5±0,5	19-38	27,8±0,5	<0,001
T-TFS, %	13-28	19,2±0,4	10-26	16,8±0,5	<0,001
B-limf, %	7-19	11,6±0,3	8-71	10,8±1,5	

publicii Moldova, forma etiopatogenetică involutivă e caracteristică micșorarea veridică ($p < 0,001$) a nivelului T-limf. totale, T-limf. 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% (tab.3).

Valorile medii a limfocitelor – B erau micșorate în grupa etiopatogenetică involutivă, comparativ cu cele din grupa etiopatogenetică 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 $1,8 \pm 0,02$, $8,4 \pm 0,3$, $1,1 \pm 0,02$ g/l și $1,7 \pm 0,03$, $8,8 \pm 0,3$, $1,0 \pm 0,02$ g/l), însă valorile minime a Ig G – respectiv 0,3 g/l și 0,7 g/l – vorbesc despre aceea, că în ambele forme, pentru unele bolnave, e caracteristică imunosupresia (tab. 4).

Tabelul 4

Indicii imunității umorale la bolnavele de CGM în menopauză în diverse forme etiopatogenice

Indicii imunității celulare	Formele etiopatogenice			
	Suprarenală (63)		Involutivă (47)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Ig A, g/l	1-2,3	$1,8 \pm 0,02$	1-3,0	$1,7 \pm 0,03$
Ig G, g/l	0,3-9,8	$8,4 \pm 0,3$	0,7-14,1	$8,8 \pm 0,3$
Ig M, g/l	0,6-1,8	$1,1 \pm 0,02$	0,7-1,7	$1,0 \pm 0,02$

În temeiul datelor înregistrate putem deduce, că în CGM la bolnavele în menopauză, are loc diminuarea indicilor imunității celulare, care s-a exprimat 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 imunodeficiențele secundare de tip T. Cea mai exprimată imunosupresie s-a remarcat la pacientele în grupa de vârstă de la 60 de ani în sus.

La bolnavele de CGM în menopauză, cercetarea particularităților sistemului imun și, corelația acestu-

ia este necesar de-a fi continuată în scopul elaborării măsurilor profilactice pentru ameliorarea indicilor statutului imun.

Concluzii:

1. Pentru CGM în menopauză sunt caracteristice dereglări ale reactivității imunitare, manifestându-se prin imunosupresie secundară de tip T și dezechilibru al indicilor imunității umorale.

2. La bolnavele de CGM, imunosupresia celulară e mai pronunțată decât la bolnavele din grupul de control, indicii valorilor T- limf. – fiind 47,4% și 50,9% ($p < 0,001$).

3. De asemenea s-au determinat schimbări în sistemul de imunoreglare, care s-au manifestat prin micșorarea T-TFS. La minim acest indice s-a determinat la pacientele cu vârsta de 60 de ani și mai mult – $16,8 \pm 0,5$, unde este semnificativă statistic veridică ($p < 0,001$).

Bibliografie

- Godoroja N. *Cancerul glandei mamare în R. Moldova*. I Congres de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
- Семиглазов, ВФ. *Профилактика и ранняя диагностика рака молочной железы*. Журнал акушерства и женских болезней, 2008, no. 2, с. 7 – 11.
- G. Mihaiescu, 2001. *Imunologie și imunochimie*. București, p. 422.
- Миркамалова Л., Гильдиева М. *Иммунологические исследования в экспериментальной онкологии. Актуальные проблемы онкологии*. Материалы I Конгресса онкологов Республики Узбекистан. 2005.с.156-157.
- Дильман ВМ. *Эндокринологическая онкология*. Л-1974, с. 16.
- Пынзарь В. А., Емельянов С. И., Нечушкин М. И., Уйманов В. А. *Рак молочной железы у пожилых женщин. Современное состояние проблемы*. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 17, №4, 2006, с.65.
- Nagy E., Baral E., Berczi I. *Immune system estrogens and antiestrogens I / Oettel M., Schillenger E.* 2009. p. 343-349.
- Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H. *Developmental cellular and molecular basis of human breast cancer*. J Natl. Cancer Inst. Monogr. 2009; 27: 17-38.
- Anderson D.J. *Immunologic aspects of menopause / Lobo R.A., Kelsey J., Marcus R. (eds.)*. Menopause: Biology and Pathology. San Diego-Tokyo, 2006. p. 353-356.

POLUAREA AERULUI – FACTOR DE RISC PENTRU CANCERUL PULMONAR

Alexei Darii¹ – dr. hab. în medicină, prof.universitar,

Marina Lupu² – doctorand,

Grigore Friptuleac¹ – dr. hab. în medicină, prof. univ.,

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

² Centrul Național de Sănătate Publică

e-mail: mia37@mail.md., tel. (022) 574-656

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele unui studiu privind cancerul pulmonar în localitățile urbane în dependență de calitatea aerului atmosferic. S-a stabilit, că odată cu tendința de înrăutățire a calității aerului atmosferic se înregistrează sporirea morbidității prin cancer pulmonar.

Cuvinte-cheie: calitatea aerului atmosferic, poluare, cancer pulmonar

Summary. Air pollution – risk factor for lung cancer.

Are presented the results of a study about lung cancer in urban areas depending on ambient air quality. It was established that with the trend of worsening air quality is registered increasing the lung cancer morbidity.

Key words: ambient air quality, air pollution, lung cancer

Резюме. Загрязнения воздуха – фактор риска для рака легких.

Представлены результаты исследования о раке легких в городах в зависимости от качества атмосферного воздуха. Было установлено, что наряду с тенденцией ухудшения качества воздуха возрастает заболеваемость раком легких.

Ключевые слова: качество атмосферного воздуха, загрязнение, рак легких

Introducere

În ultimii ani, se discută intens despre faptul cât de considerabil este impactul poluanților emiși în aerul orașelor asupra stării de sănătate a populației, mai ales, care patologii apar deseori sub influența poluanților din mediul ambiant. Efectele poluării aerului asupra sănătății populației sunt numeroase și deosebit de nocive. Efectele nocive ale poluanților pot fi iritante, asfixiante, toxice, cancerigene, alergice. Ele vor genera boli acute și cronice ale aparatului respirator și organelor anexe, cât și alte maladii de o deosebită gravitate: cancer, efecte mutagene și intoxicații [1].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (O.M.S.), cancerul este cauza principală a decesului în lume, constituind circa 7,6 mln. decese (13% din toate decesele) în a.2008, din care 1,37 mln de decese sunt pe contul cancerului pulmonar. Aproximativ 70% din decesele de cancer în 2008 au avut loc în țările cu venituri mici și medii. Decesele din cauza cancerului în lume se estimează că vor continua să crească, până la 13,1 mln cazuri în a. 2030 [4].

Cancerul este un termen general pentru un grup larg de maladii care poate afecta orice parte a corpului. Alte termene utilizate sunt tumori maligne sau neoplasme. Cauza cancerului constă în interacțiunea dintre factorii genetici și 3 categorii de agenți exteriori:

- carcinogeni fizici (radiațiile ultraviolete și radiațiile ionizante),
- chimici (azbestul, unii compuși ai fumului de țigară),
- biologici (virusuri, bacterii și paraziți).

Vârsta este un alt factor fundamental în dezvoltarea cancerului. Mecanismele de reparare a celulelor sunt mai puțin efective la persoanele în vârstă [2, 3, 6].

Intervenția factorilor de mediu în etiologia tipurilor de cancer uman este incriminată în 70-90% din numărul total de tumori maligne. Problema poluării constituie astăzi una din problemele globale ale omenirii [4].

Se estimează că, cancerul pulmonar determină în fiecare an la bărbați 1.095.000 de cazuri noi de îmbolnăviri și 514.000 de decese, iar la femei aproximativ 514.000 cazuri noi și 427.000 decese. Cancerul pulmonar reprezintă 12,7% din totalul noilor cazuri de cancer și aproximativ 18,2% din totalul deceselor determinate de cancer. Cancerul bronhopulmonar are o incidență în Europa de 52/100.000 de persoane pe an și este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la bărbați, iar la femei ocupă locul 3 după cancerul de sân și cancerul de colon [3]. Conform celor mai recente studii, cancerul bronhopulmonar a devenit și în cazul femeilor în ultimii ani în mai multe țări

europene (ex. Germania și Elveția) și SUA, cea mai frecventă formă de cancer [4; 5]. Există numeroși factori patogeni, ce măresc riscul de cancer pulmonar ca: condițiile de muncă sau mediul vital în care se află populația – azbest, fond chimic la locul de muncă, gaze de eșapament și multe altele.

În ultimul timp în mun. Chișinău, în special în unele sectoare, s-a stabilit o situație ecologică complicată, datorită poluării antropotehnogene a mediului ambiant. Această situație prezintă una din cauzele sporirii morbidității în general și prin tumori, în deosebi. Majoritatea factorilor poluanți au o acțiune sistemică asupra organismului uman, însă sistemul respirator, ca un sistem principal, la nivelul căruia are loc schimbul de gaze dintre mediul extern și cel intern al organismului, este cel mai vulnerabil și cel mai frecvent afectat. Acest fapt ne-a determinat să studiem acțiunea acestor factori și rolul lor în apariția unor maladii severe ca diferite forme de cancer pulmonar în aceste sectoare.

Material și metode

Pentru studiu au fost selectate două sectoare ale mun. Chișinău: sec. Botanica – condiționat curat; sec. Ciocana – poluat. Aceste sectoare răspund cerințelor de uniformitate conform condițiilor climatice, dar se deosebesc prin faptul că în sec. Ciocana sunt diverse întreprinderi industriale, depozite și un trafic auto intens, spre deosebire de sec. Botanica, care este preponderent rezidențial. Au fost studiate fișele medicale și preparatele histologice ale pacienților cu diferite forme de cancer pulmonar, afectați în perioada anilor 2007 – 2011, care au locuit în aceste sectoare nu mai puțin de 3 ani. S-a determinat gradul de poluare a aerului atmosferic cu suspensii solide, NO₂, SO₂, CO și aldehida formică de la posturile de observație asupra poluării (POP nr. 7, Botanica și POP nr. 9 Ciocana).

Rezultate și discuții

Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, mortalitatea prin tumori în Republica Moldova este într-o creștere continuă de la 152,6 la 100 mii populație în a. 2007 la 160,1‰ în a. 2011.

Datele obținute demonstrează o creștere continuă pe parcursul anilor a nivelului morbidității generale a populației din mun. Chișinău, care depășește cu mult media pe Republica Moldova. Spre exemplu, morbiditatea generală a populației prin incidență în mun. Chișinău a crescut de la 4488,4‰ în anul 2007 la 5622,1‰ în 2011, media pe republică fiind egală în 2007 cu 3254,6 iar în 2011 – 3537,9 cazuri la 10000 de locuitori.

Este important a analiza structura și nivelul morbidității populației din orașe în comparație cu cel

mediu pe republică (tab. 1). Datele indică că nivelul unor grupe de patologii ale populației din mun. Chișinău este atât de înalt, încât depășește cu mult mediile acestora pe republică, printre ele fiind și nivelul bolilor aparatului respirator, tumorilor, bolilor pielii; în special al malformațiilor congenitale și anomaliilor cromozomiale practic de 2 ori.

Tabelul 1

Structura morbidității populației în anul 2011 prin incidență (la 10000 de locuitori)

Formele nozologice	mun. Chișinău	R. Moldova
Tumori	65,9	41,1
Bolile aparatului respirator	1915,7	1268,2
Bolile pielii și țesutului celular subcutanat	386,0	200,2
Malform. congenit. și anom. cromozomiale	25,4	12,0

În structura generală a morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova, după localizări, în a.2011 cancerul pulmonar s-a situat pe locul II (constituind, respectiv, 10,8 și 11,1%), după cancerul colorectal cu 13,0 și 12,6%.

În rezultatul investigațiilor efectuate în arhiva Institutului Oncologic s-a constatat că în a. 2007 în sectorul condiționat curat (Botanica), au fost depistați și supuși diferitor metode de tratament combinate (chirurgical și cu radio- sau chimioterapie) 12 pacienți, dintre ei 1 singur fumător. Vârsta medie a acestui lot de pacienți este de 56,6 ani. În sectorul poluat (Ciocana), în aceeași perioadă de timp au fost luați la evidență 10 pacienți, cu vârsta medie de 59 de ani, din ei 2 fumători. În a. 2008 respectiv în s. Botanica au fost luați la evidență și tratați 17 bolnavi, vârsta medie a cărora este de 58,1 ani, din ei 7 fumători, iar în sec. Ciocana 22 de pacienți, cu vârsta medie de 53,8 ani, dintre ei 8 fumători. Contingentul pacienților cu maladii pulmonară din sec. Botanica în a. 2009 este în număr de 9, cu vârsta medie de 55,9 ani, dintre ei 2 fumători. În sec. Ciocana au fost tratați în același an 11 pacienți, vârsta medie a lor este de 56 de ani, dintre ei 5 fumători. În 2010 în sec. Botanica au fost 3 pacienți cu vârsta medie de 63,3 ani, fumători nu au fost depistați. În sectorul Ciocana din zece pacienți, cu vârsta medie de 54,4 ani, au fost 4 fumători. Și în ultimul an de studiu, 2011, în s. Botanica au fost 15 pacienți cu vârsta medie de 60,46 ani, dintre ei 2 fumători, iar în sec. Ciocana 10 pacienți cu vârsta medie de 53 de ani.

În ansamblu, numărul total de pacienți în acești 5 ani în sec. Botanica este de 56, cu vârsta medie de 58,2 ani, iar în sec. Ciocana e de 63 de pacienți cu vârsta medie de 55,4 ani.

În sec. Botanica preponderent s-au întâlnit așa forme de cancer pulmonar ca: cancer nediferențiat pavimentos (fig.1) și cancer solid nediferențiat sarcomatoid; iar în sec. Ciocana au prevalat adenocarcinomul moderat diferențiat (fig. 2), glandular solid, histiocitom malign și adenocarcinom pavimentos necheratinizat.

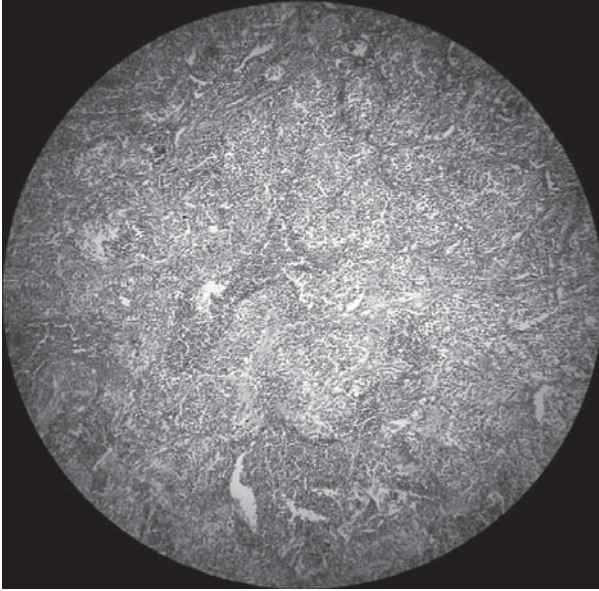


Fig. 1. Carcinom nediferențiat cu focare de scleroză și necroză

În țesutul tumoral se determină sectoare de celule atipice nediferențiate. Nucleele celulelor respective au configurație rotundă, alungită și cu cromatina dispersată sau condensată. În diverse sectoare se observă mitoze patologice și arii de necroză. Tesutul conjunctiv stromal al tumorii prezintă arii de necroză sau infiltrate cu limfocite.

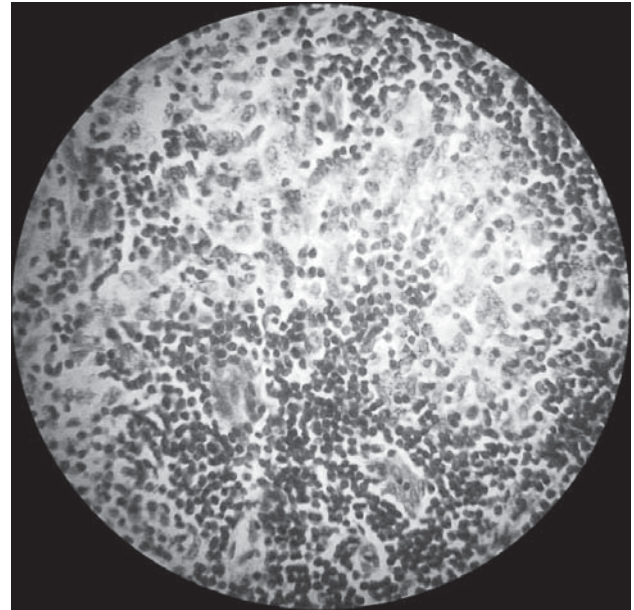


Fig. 2. Adenocarcinom moderat diferențiat

Tumora este constituită din component glandular, în care celulele neoplazice prezintă atipie și conțin nucleu heterocrom. Lumenul glandelor în unele sectoare este dilatat, în altele sunt prezente manifestări de solidizare. Se observă elemente celulare, rezultate în urma mitozelor. În lumenul glandelor se determină un conținut mucinos și cu celule tumorale descvamate. Țesutul conjunctiv stromal aici este slab dezvoltat cu o infiltrație limfocitară moderată.

Importante date s-au obținut în cazul analizei calității aerului atmosferic în sectorul condiționat curat – Botanica (POP nr. 7) și în cel poluat – Ciocana (POP nr. 9), (tab.2).

Tabelul 2

**Caracteristica nivelului de poluare a aerului atmosferic în mun. Chișinău în a. 2011
(conform datelor Serviciului Hidrometeorologic de Stat)**

Nr. d/o	Denumirea poluantului	Nr. POP	Concentrații anuale				Nr. de zile cu depășiri ale CMA _{mm}
			Medii		Maxim momentane		
			mg/m ³	valoarea în CMA _{md}	mg/m ³	valoarea în CMA _{mm}	
1.	Suspensii solide	7	0,01	0,1	1,0	2,0	1
		9	0,18	1,2	1,1	2,2	19
2.	SO ₂	7	0,003	0,1	0,023	0,05	0
		9	0,015	0,3	0,067	0,1	0
3.	CO	7	1,0	0,3	2,0	0,4	0
		9	1,2	0,4	3,0	0,6	0
4.	NO ₂	7	0,05	1,3	0,21	2,5	100
		9	0,05	1,3	0,21	2,5	89
5.	Aldehida formică	7	-	-	-	-	-
		9	0,013	4,3	0,073	2,1	18

Datele prezentate privind calitatea aerului în cele două sectoare studiate relevă că, în sec. Ciocana s-au înregistrat depășiri ale concentrației medii anuale în privința suspensiilor solide – 1,2 CMA, NO₂ -1,3 CMA și aldehydei formice – 4,3 CMA, de asemenea în acest sector s-au depistat și cele mai înalte depășiri ale CMA_{mm} pentru toți 5 parametri investigați. Legături corelative directe și destul de înalte manifestă conținutul de dioxid de azot al aerului atmosferic cu tumorile ($r=0,77$).

Indicele complex al poluării aerului (IPA) pentru mun. Chișinău în a. 2011 a constituit 10,51; pentru sec. Botanica – 2,26 și sec. Ciocana – 10,68. Din cele relatate rezultă că nivelul poluării aerului atmosferic în sec. Ciocana este mai înalt decât în sec. Botanica.

Se observă un nivel redus de poluare pe parcursul anului în sec. Botanica, situându-se între nivelele 0–4; un nivel înalt de poluare în sec. Ciocana (7–13), ultimul fiind egal cu IPA sumar al mun. Chișinău.

Rezultatele obținute sunt foarte importante pentru argumentarea măsurilor concrete de prevenire a poluării aerului atmosferic, de reducere a cancerului în localitățile urbane.

Concluzii:

1. Morbiditatea generală și prin tumori a populației este în creștere.
2. Nivelul poluării aerului atmosferic este mai înalt în s. Ciocana decât în s. Botanica.
3. Lumea medicală trebuie să militeze pentru un mediu mai puțin poluat și să sprijine dezvoltarea de strategii pentru a combate aceste surse de poluare.

Bibliografie

1. Balaceanu M., Nitescu M. și coaut. „Impactul poluării aerului asupra sănătății populației din mun. București”. // Volumul de lucrări al Congresului cu tema „Aerul și aeroionii, elemente de mediu cu impact pe starea de sănătate”. Cluj-Napoca, 2006-p.215-226.
2. Brennan P., Hainaut P., Boffetta P., *Genetics of lung-cancer susceptibility*, Lancet Oncol. 2011 Apr;12(4):399-408.
3. Bruch H.-P., Trentz O., *Berchtold Chirurgie*, Elsevier Urban & Fischer, 2008.
4. Fact sheet N°297. Reviewed January 2013. WHO Media center.
5. Gerd Herold, *Innere Medizin, Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, 2009.
6. Haruhiko Sugimura, Hong Tao, Masaya Suzuki, et al., *Genetic susceptibility to lung cancer*, Frontiers in Bioscience S3, 1463-1477, June 1, 2011.

METODA COMBINATĂ CU APLICAREA FACTORILOR FIZICI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI LOCAL-AVANSAT A BUZEI INFERIOARE ȘI A PIELII REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI ST. III- IV, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀)

Andrei Doruc – dr. în medicină

Laboratorul Științific Tumorile Capului, Gâtului și Microchirurgie,
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

Tratamentul combinat cu aplicarea factorilor fizici (criodistrucție, ultrasunet, radioterapie, hipertermie și laseroterapie) într-un lot de 160 de bolnavi cu cancerul buzei inferioare cu recidive locale după radioterapie a permis obținerea unei rate de vindecare de 82,4%, comparativ cu 42,8% la bolnavii tratați prin metoda combinată clasică. Metoda nouă are o eficacitate cu 16% mai mare decât metoda clasică. Tratamentul combinat cu aplicarea factorilor fizici (criodistrucție, ultrasunet, radioterapie, hipertermie și laseroterapie) la un lot de 27 de bolnavi cu cancer pavimentos cheratinizat al pielii regiunii capului și gâtului st.IIIa, IVa și cu recidive local-avansate după radioterapie a permis obținerea unei rate de vindecare de 89,4%, comparativ cu 60,1% la bolnavii tratați prin metoda combinată clasică. Metoda nouă are o eficiență cu 16% mai înaltă comparativ cu metoda clasică.

Cuvinte-cheie: criodistrucție, ultrasunet, radioterapie, hipertermie, laseroterapie, tratamentul combinat

Summary. The combined method with application of physical factors in treatment of local advanced cancer of low lip of the skin of head and neck st. III-IV, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀).

Method and techniques of cryosurgery for cancer of the skin of head and neck st. IIIa-IVa, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀). The combined method of treatment with physical aids use (cryosurgery, supersound hyperthermal treatment, radiotherapy, laserotherapy) applied to 160 patients with locally spread cancer of the lower lip enables us to obtain 5-years cure in 82,4% of cases. This method improves 5-years treatment by 16% in comparison to with the classical method. The combined method of the treatment with physical aids use (cryosurgery, supersound hyperthermal treatment, radiotherapy, laserotherapy) applied to 27 patients with keratinized squamous cell carcinoma of the head and neck st. IIIa, IVa and with locally advanced recidives after radiotherapy has allowed us to obtain a cure rate of 89,4% compared with 60,1% in the classical method. The new method has a 16% higher efficiency compared with the classical method.

therapy) applied to 27 patients with locally spread cancer of the skin enables us to obtain 5-years cure in 89,4% of cases. This method improves 5-years treatment by 16% in comparisons to with the classical method.

Key words: cryosurgery, supersound hyperthermal treatment, radiotherapy, laserotherapy, combined method of treatment

Резюме. Комбинированный метод лечения с применением физического фактора в лечение местного распространенного рака нижней губы, кожи головы и шеи III-IV ст. (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀).

Метод и техника криохирургии рака нижней губы, кожи головы и шеи ст. IIIa-IVa ст. (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀). Комбинированный метод лечения с использованием физического фактора (криодеструкция, ультразвук, гипертермия, радиотерапия и лазеротерапия), примененный к 160 пациентам с местным распространенным раком нижней губы позволяет получить 5-летнее излечение в 82,4% случаев. Этот метод улучшает 5-летнее лечение на 16% по сравнению с классическим методом. Комбинированный метод лечения рака кожи с применением физических факторов (криохирургическая, ультразвуковое, лучевое, гипертермия и лазеротерапия), в лечение местного распространенного рака кожи, головы и шеи примененный у 27 больных с плоскоклеточным – ороговевающим раком кожи, головы и шеи IIIa-IVa ст. с местными распространенными рецидивами позволило получить излечение в 89,4%, по отношению с классическим методом лечения 60,1% случаев. Новый метод, предложенный нами на 16% лучше чем классический метод.

Ключевые слова: криодеструкция, ультразвук, гипертермия, радиотерапия и лазеротерапия, комбинированный метод лечения

Tratamentul criogenic s-a dezvoltat pe calea perfecționării metodei și tehnicii operațiilor criogenice. Succesul lui a fost determinat de aparatul criogenic medical modern și de elaborarea teoriei criogenice în medicină.

Conform cerințelor medico-biologice, criodistrucția trebuie deplin să asigure devitalizarea celulelor canceroase, iar ablatica să nu ducă la progresarea cancerului locoregional și general. Concluzionăm că metoda aplicată în tratament trebuie să fie prevăzută în devitalizarea maximală a celulelor canceroase în limitele țesuturilor normale (Gh. Țibîrnă, A. Doruc, 1978, Т.П. Птуха, В.В. Шенталь, 1978, Т.Д. Таболиновская, 1980).

Factorul principal de care depinde calitatea și volumul distrucției țesuturilor biologice sunt parametrii termici aplicați: viteza de congelare și dezghețare, expoziția de acțiune cu temperaturi joase. Schimbând acești parametri, se poate de dirijat procesul de crioațiune.

Analiza datelor din literatura de specialitate arată că tratamentul criogenic în tratamentul cancerului buzei local-avansat, metodica și tehnica tratamentului criogenic se folosesc insuficient. Aceasta ne-a determinat să realizăm acest studiu pentru a obține o metodă

rațională de tratament criogenic, să evidențiem indicațiile și contraindicațiile privitor la această metodă.

Tratamentul criogenic l-am aplicat în secția tumorii ale capului și gâtului al Institutului Oncologic din Moldova din 1977 până în 2004.

Metoda combinată cu folosirea factorilor fizici a fost aplicată la 160 de bolnavi (cu cancerul buzei inferioare local-avansat), dintre care 15 (9,4%) – femei și 145 (90,6%) – bărbați, cu vârsta de la 30 până la 89 de ani (tab. 1).

După cum se vede din tabel, prevalează bărbații, cei mai afectați având vârsta de 50-70 de ani. Metoda combinată elaborată de noi, constă în următoarele procedee curative:

1. Radioterapie preoperatorie – la aparatul „RO-CUS”, 20 de ședințe a câte 2Gy, DS=10Gy.

2. Criodistrucție – la aparatul „KP-02”, la temperatura de 1950C, cu viteza de înghețare 2000C/ min. (4 ședințe a câte 10–15 min.)

3. Ultrasunet – la aparatul „UZT-1.01 F”, cu intensitatea de lucru de 0,6–0,7 Wt/cm² expoziția de 3 min.

4. Hipertermie – la aparatul „Plot”, 2 ședințe, la frecvența 915 MHz, intensitatea de 25 mA, t°C= +42–42,5°C, expoziția 60 min.

Tabelul 1

Repartiția după vârstă și sex a bolnavilor cu Ca buzei inferioare în lotul de cercetare

Sexul	Vârsta (ani)								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-...
Bărbați	145	90,6	-	1	5	32	59	40	8
Femei	15	9,4	-	-	1	2	7	5	-
În total	160	100	-	1 (0,6%)	6 (3,7%)	34 (21,3%)	66 (41,3%)	45 (25,7%)	8 (5,4%)

153 de bolnavi (96,3%)

119 bolnavi (74,4%)

5. Laseroterapia la aparatul „ULF-01” (aparat de laser fizioterapeutic Helin-Neon) cu lungimea de undă $\lambda=0,63$ mkm, cu puterea emițătorului de unde laser de 20 mW, în medie 10–15 ședințe cu expoziția de 10 min. După următoarea schemă: 2 ședințe până la criodistrucția câmpului tumoral. Următoarele ședințe fiind aplicate pe câmpul operator sau pe linia de suturare.

6. Exereza tumorii cu plastie primară/secundară. Bolnavii au fost cu procese local-avansate în stadiile IIIa, IVa și cu recidive local-avansate, apărute după radioterapie. Toți s-au adresat târziu după ajutor medical.

Cancerul a fost verificat morfologic în toate cele 160 de cazuri (100%).

Din tabelul 2 reiese că mai frecvent se întâlnește carcinomul plat pavimentos cu keratinizare – 136 (85%), după creștere prevalează forma ulcerosă infiltrativă – 76 (47,5%).

Bolnavii din lotul de cercetare au suferit și de maladii asociate: boala ischemică a cordului – 50 (31,2%); boala hipertonică – 26 (16,3%); boala varicoasă a vaselor membrelor inferioare – 21 (13,1%); maladii cronice pulmonare – 17 (10,7%); hepatită cronică – 15 (9,3%); tuberculoză pulmonară – 8 (5,0%).

În urma aplicării metodei combinate cu utilizarea

factorilor fizici au fost obținute rezultate favorabile de supraviețuire la 5 ani de 82,4%, comparativ cu 42,8% în metoda combinată clasică (tab. 3).

Dacă tumoarea se răspândește pe verticală cu afectarea ramurii orizontale a mandibulei, se recomandă în cadrul metodei combinate propuse, ca etapă de exereză a tumorii, să fie inclusă și rezecția mandibulei cu plastia țesuturilor moi prin lambou deltopectoral.

Din 160 de pacienți pe parcursul primilor 2 ani au apărut metastaze în ganglionii limfatici cervicali în 22 de cazuri (13,7%). Au decedat în primii 5 ani 23 de pacienți (14,4%), dintre care 9 (5,6%) drept rezultat al progresării cancerului, iar 14 (8,7%) din cauza bolilor asociate.

Complicațiile:

În urma tratamentului cancerului buzei inferioare prin metoda combinată cu aplicarea factorilor fizici s-au produs următoarele complicații:

I. De ordin local:

1. Edeme pronunțate ale țesuturilor moi în regiunea bărbiei, cavității bucale – la 150 de bolnavi (93,7%).

2. Necroza țesuturilor moi adiacente – 34 de cazuri (21,3%).

3. Hemoragii capilare – 120 de cazuri (75,0%).

Tabelul 2

Repartiția bolnavilor după formele morfologice și clinice de dezvoltare a cancerului buzei inferioare în lotul experimental

	Papilară	Ultero-infiltrativă	Ulteroasă	ABS	%
Carcinom pavimentos keratinizat	31	69	36	136	85
Carcinom pavimentos nekeratinizat	-	7	17	24	15
În total	31(19,4%)	76(47,5%)	53(33,1%)	160	100

Tabelul 3

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al buzei inferioare în funcție de răspândirea procesului, tratați după metoda nouă

Răspândirea procesului	1 an				3 ani				5 ani			
	Abs.	Vii	Săn.	%	Abs.	Vii	Săn.	%	Abs.	Vii	Săn.	%
Ca buzei inf. st. IIIa, T N M 3 0 0	112	112	112	100	112	110	105	93,7	99	97	90	90,9
	-				$\Delta = \pm 5,6$				$\Delta = \pm 2,7$			
Ca buzei inf. st. IVa, T N M 4 0 0	33	33	33	100	33	31	28	84,8	26	22	18	69,2
	-				$\Delta = \pm 9,2$				$\Delta = \pm 15,2$			
Recidive local-avansate	15	15	15	100	15	14	12	80,0	12	8	5	41,6
	-				$\Delta = \pm 13,6$				$\Delta = \pm 11,6$			
În total	160	160	160	100	160	155	145	90,6	137	127	113	82,4
	-				$\Delta = \pm 9,8$				$\Delta = \pm 9,6$			

4. Hemoragii arteriale – 12 cazuri (7,5%).
 5. Recidive locale – 15 cazuri (9,4%).
- II. De ordin general:
1. Pneumonie – 2 pacienți (1,25%).
 2. Insuficiență cardiacă – 8 pacienți (5,0%).

Bibliografie

1. Г.А. Цыбырнэ, А.С. Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи*, в книге: „Лечение местно-распространенного рака го-

ловы и шеи”, Кишинев, «Штиинца», 1987, стр. 216-242.

2. Птуха Т.П., Шенталь В.В., *Современное состояние криогенного метода лечения в онкологии*, в книге: „Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи”, М.: «Медицина» 1978, стр. 6-23.

3. Т.Д. Таболиновская, *Методика и техника криогенного лечения рака нижней губы*, в книге: „Опухоли головы и шеи”, Выпуск IV, Москва, 1980, стр. 85-87.

BLOCADA PARAVERTEBRALĂ ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI ALGIC CRONIC LA PACIENȚI CU AFECTAREA TUMORALĂ A ORGANELOR CUTIEI TORACICE ȘI ETAJUL SUPERIOR AL ABDOMENULUI

Serghei Doruc¹ – cerc. șt.,

Valeriu Bîlba² – dr. în med., conf. cercet,

Vadim Pogoneț – șeful Departamentului de Tratament Paliativ,

Anatolie Buzu – șef-sectie Anesteziologie și Reanimare nr. 1,

Marta Clecicov⁴ – dr. în med.,

Tamara Prisacari¹ – medic-ordinator,

Inga Chemencedji³ – cerc. șt.

¹ Laboratorul științific chirurgie gastric și toracică, ² Laboratorul științific diagnostic și management, ³ Laboratorul științific morfologie a tumorilor,

⁴ Laboratorul chimioterapie și hematologie

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

IMSP Institutul Oncologic, MD 2025,

Chișinău, str. Testemițanu 30

e-mail: v.bilba@mail.ru Grayd1299@mail.ru

tel.:(+373 22) 852 443, 852 156 fax.:(+373 22) 72 78 83

Rezumat

Sindromul algic persistent este unul dintre condițiile de bază care scade calitatea vieții bolnavilor cu patologie oncologică în stadiile avansate. Cu toate că există scheme standarde de tratament, nu este posibil în toate cazurile de a ajunge la un rezultat satisfăcător. Pe lângă tratamentul de bază în cazul afectărilor tumorale a organelor cutiei toracice și a organelor etajului superior al abdomenului se mai folosesc blocadele paravertebrale. Folosirea acestei metodei în chirurgia toracoabdominală ne dă posibilitatea în majoritatea cazurilor de a obține un nivel mai înalt în monotorizare a sindromului algic cronic.

Cuvinte-cheie: tumoare, sindromul algic, blocada paravertebrală, anestezia regională

Summary. Paravertebral blockade in the treatment of chronic pain in patients with neoplastic lesions of the chest and upper abdomen.

Persistent pain is one of the basic conditions degrade the quality of life in cancer patients in the late stages of the disease. Despite the availability of standard schemes of his treatment is not always possible to achieve a satisfactory result. In tumor lesions of the chest and upper abdomen in addition to the main treatment used paravertebral blockade. Using this method in practice department of thoracoabdominal surgery in most cases possible to achieve a significant improvement in the level of control over the chronic pain syndrome in this patient group.

Key words: tumor, pain, paravertebral blockade, regional anesthesia

Резюме. Паравертебральная блокада в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с опухолевым поражением органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости.

Персистирующий болевой синдром является одним из основных условий ухудшающих качество жизни пациентов с онкопатологией в поздних стадиях заболевания. Несмотря на наличие стандартных схем его лечения не во всех случаях можно достигнуть удовлетворительного результата. При опухолевом поражении органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости в качестве дополнения к основному лечению применены паравертебральные блокады. Использование данного метода в практике отделения торакоабдоминальной хирургии позволило в большинстве случаев достигнуть существенного улучшения уровня контроля над хроническим болевым синдромом в данной группе пациентов.

Ключевые слова: опухоль, болевой синдром, паравертебральная блокада, регионарная анестезия

Sindromul algic persistent reprezintă una din manifestările clinice des întâlnite în cazul patologiei oncologice la diferite stadii. Aproximativ 70% de pacienți oncologici în faza generalizării maladiei suferă de sindrom algic cronic de diferit grad de severitate. În consecință, aproape 30% de bolnavi cu forme răspândite de proces oncologic nu acuză durere și nu vor suferi de sindrom algic. Din cei 70% acuze la durere prezintă pacienții în cazuri avansate de proces oncologic. Astfel, în stadiile incipiente durerea se întâlnește în 30 – 40% de cazuri, pe când în stadiul IV frecvența acuzelor la sindrom algic crește considerabil (80 – 100%).

Sindromul algic la pacientul oncologic reprezintă în sine un fenomen complex cu mai multe niveluri, ce include senzații neplăcute și emoții, legate de afectarea tisulară veridică și posibilă.

Natura multifactorială a durerii:

- Nocicepția (iritația receptorilor);
- Durerea (integrarea semnalelor nociceptive la nivelul măduvei spinării);
- Suferința (senzația negativă, generată de SNC și modulată de situații emoționale, ca ster cronic și acut);
- Comportamentul durerii (răspunsul motor motivațional al organismului, reglementat de toate componentele).

Încă din anul 1992, reieșind din componente neurofiziologice, neurochimice și psihologice ale sistemelor nociceptiv și antinociceptiv, Cramond T. și Eadie M.J. au formulat aspect terapeutice principale în tratamentul durerii cronice. Este necesară respectarea anumitor principii:

- Lichidarea cauzei durerii și restabilirea integrității țesuturilor lezate.
- Acțiunea asupra componentele periferice ale durerii prin intermediul stimulatoarelor somatici (lichidarea inflamației, edemului și alt.) și neurochimici ale receptorilor de durere.
- Decelerarea impulsurilor doli prin nervii periferici (administrarea anesteziei locale, denervarea cu fenol și alcool, ligaturarea nervilor periferici, ganglioectomie).

• Acțiunea asupra proceselor, ce se desfășoară în coarnele posterioare a măduvei spinării.

În prezent este acceptată schema de tratament „în trepte” al durerii în oncologie propusă de Organizația Mondială a Sănătății, care presupune utilizarea la treapta întâi – analgetice neopioide în asociere cu metode nemedicamentoase; la treapta a doua – se asociază analgetice cu efect mai pronunțat, opioide; la treapta a treia – se consideră justificată utilizarea analgeticelor opioide puternice.

Însă, în pofida standardizării maxime în ceea ce privește aspectele tratamentului sindromului algic cronic persistent, există un grup impunător de pacienți a căror durerea cronică se privește ca durere „desprinsă” de la boala de bază și care a căpătat caracter „supraorganic”. Diferența principală a durerii cronice de cea acută reprezintă nu factorul de timp, ci corelații fiziologice, neurofiziologice și clinice, care necesită o individualizare în tratamentul fiecărui pacient.

În scopul îmbunătățirii calității îngrijirii pacienților din acest grup, suplimentar la schema convențională în trei trepte de tratament al sindromului algic, în baza secției toraco-abdominale al IMSP Institutului Oncologic a fost implementată metoda analgeziei paravertebrale prolongate. A fost utilizată cateterizarea spațiului paravertebral cu administrarea ulterioară a soluțiilor cu acțiunea analgetică locală. Această metodă s-a demonstrat a fi efectivă în cazul sindromului algic legat de afectarea organelor cutiei toracice și organelor etajului superior al abdomenului.

În perioada anilor 2012 – 2013 această metodă a fost aplicată în tratamentul a 67 de pacienți. Dintre care 12 pacienți cu afectarea tumorală a pulmonilor, 37 pacienți cu afectarea pleurei (preponderent afectarea secundară metastatică), 11 pacienți cu afectarea glandei mamare, 7 pacienți cu afectarea organelor etajului superior al abdomenului. Efectul obținut a fost apreciat după următoarele criterii: adecvat – diminuarea intensității sindromului algic cu 50% și mai mult; satisfăcător – diminuarea intensității sindromului algic cu 25 – 50%; nesatisfăcător – în cazul lipsei efectului.

Localizarea procesului	Eficacitatea, %		
	50% și mai mult	25% - 50%	mai puțin de 25%
Tumorile pulmonare	6	4	2
Afectarea pleurei	31	3	3
Tumorile glandei mamare	7	3	1
Afectarea organelor etajului superior al abdomenului	3	2	2
TOTAL	47	12	8

Datele obținute demonstrează eficacitatea adecvată a metodei de analgezie utilizate și permite includerea acestei metode în schema convențională de tratament a pacienților cu sindrom algic cronic, cau-

zat de afectarea tumorală a organelor cutiei toracice și etajului superior al abdomenului.

Bibliografie

1. Mills M., Davies H.T., Macrae W.A. *Care of dying patients in hospital*. BMJ 1994; 309:583-6;
2. Elliott T.E., Murray D.M., Oken M.M., Johnson K.M., Braun B.L., Elliott B.A. et al. *Improving cancer pain management in communities: main results from a randomized controlled trial*. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:191-203;
3. Macrae W.A., Davies H.T. *Chronic Post-Surgical Pain. In the Epidemiology of Chronic Pain*. Eds Crombie IK et al. IASP Press, Seattle. 2002;
4. *The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (University of York), Database no.: DARE-991748. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.

MANAGEMENTUL DERMATOONCOLOGIC AL SARCOAMELOR CUTANATE

Victor Cernat – dr. hab. în med., prof. cercet.,

Ion Mereuță – dr. hab. în med., prof. univ.,

Diana Eftodii – doctor în medicină

Laboratorul Oncologie generală

IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Incidența relativ mică și diversitatea evoluției clinice a sarcoamelor cutanate, condiționează dificultăți în procesul de management, care solicită o abordare multidisciplinară a lor. Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării clinice a sarcoamelor cutanate, a fost analizată corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv. Din cele 129 de cazuri cu diagnosticul definitiv de sarcom cutanat, doar în 83 de cazuri (64,4%), a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom. De asemenea, în 18,6% din cazuri, pacienții cu sarcoame cutanate au fost supuși inițial intervențiilor chirurgicale în alte instituții medicale decât la instituția oncologică specializată, fără efectuarea examenului morfologic. Aceste date impun necesitatea sporirii vigilenței oncologice și optimizarea procesului de diagnostic al tumorilor cutanate. În această direcție au fost elaborate unele strategii, inclusiv managementul dermatooncologic al sarcoamelor cutanate.

Cuvinte-cheie: dermatooncologie, sarcom, management

Summary. Dermato-oncological management of cutaneous sarcomas.

The relatively low incidence and the diversity of clinical presentation of cutaneous sarcomas, causes some difficulties in their management, which requires a multidisciplinary approach to them. To assess the possibilities and accuracy of clinical diagnosis of these tumors, we conducted an analysis of the coincidence of clinical diagnosis with the histopathological one. Of the 129 cases with definitive diagnosis of cutaneous sarcoma, only in 83 cases (64,4%) the presumptive clinical diagnosis was found to be sarcoma. Also, in 18,6% of cases, patients with cutaneous sarcomas initially underwent surgeries in other health institutions than the specialized oncological institution, without performing morphological examination. These data require increased oncological vigilance and optimization of diagnostic process of these tumors. In this regard, some strategies have been elaborated, including the dermatooncological management of cutaneous sarcomas.

Key words: dermatooncology, sarcoma, management

Резюме. Дерматоонкологический менеджмент сарком кожи.

Относительно низкая частота и разнообразие клинического течения сарком кожи, обуславливает трудности в их менеджменте, который требует мультидисциплинарного подхода к ним. Для оценки возможности и точности клинической диагностики сарком кожи, было проанализировано соотношение предполагаемого клинического диагноза с окончательным гистопатологическим диагнозом. Из 129 случаев с окончательным диагнозом сарко-

мы кожи, только у 83 пациентов (64,4%) предполагаемый клинический диагноз соответствовал окончательно гистопатологическому диагнозу. Кроме того, в 18,6% случаев, пациенты с саркомой кожи были изначально прооперированы в других медицинских учреждениях, чем в специализированном онкологическом учреждении, без выполнения морфологического исследования. Эти данные требуют увеличения онкологической бдительности и оптимизации диагностики опухолей кожи. В этом направлении были разработаны некоторые стратегии, в том числе дерматоонкологический менеджмент сарком кожи.

Ключевые слова: дерматоонкология, саркома, менеджмент

Introducere. Termenul „sarcom” definește tumorile maligne de origine mezenchimală [4, 5]. Sarcoamele cutanate pot fi considerate parte componentă a tumorilor țesuturilor moi, localizate în straturile pielii și se dezvoltă preponderent din structurile dermului [8, 9]. Astfel, aceste tumori se regăsesc atât în clasificarea tumorilor țesuturilor moi, cât și în clasificarea tumorilor pielii, editate de OMS în anii 2002 și 2006, respectiv [3, 6]. Deși, dermatooncologia abia recent și-a conturat numele, aceasta reprezintă un domeniu tot mai alarmant [1, 7]. Dermatooncologia, ca specialitate reunește cele două specialități generatoare – oncologia și dermatologia, care se preocupă de un grup de maladii aflate în continuă creștere ca incidență și prevalență [2, 11]. Pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova, ca și în majoritatea țărilor europene, incidența tumorilor maligne este într-o creștere moderată [2, 10]. Studiul aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale sarcoamelor cutanate ne-a determinat să elaborăm un concept al managementului optim al acestor tumori.

Scopul strategiei de management dermatooncologic al sarcoamelor cutanate este de a ridica nivelul IMSP Institutul Oncologic ca centru de referință și bază de norme și reglementări în domeniul tumorilor cutanate.

Material și metode. În perioada anilor 2004-2010 în IMSP Institutul Oncologic au fost diagnosticați 129 de bolnavi cu sarcoame cutanate, reprezentate de următoarele tipuri histologice: sarcom Kaposi (44,2±4,3% și incidența medie anuală 0,24‰), dermatofibrosarcom (31,0±4,1% și 0,16‰), fibrosarcom (10,9±2,7% și 0,04‰), leiomiomasarcom (8,5±2,4% și 0,04‰), angiosarcom (5,4±2,0% și 0,02‰). Pentru toate tipurile histologice, în dinamică s-a înregistrat un spor de creștere a incidenței anuale de +53,3%. Sarcoamele cutanate au afectat, în general, cu aceeași frecvență bărbații și femeile, iar repartizarea conform tipurilor histologice a demonstrat că dermatofibrosarcomul, fibrosarcomul, și leiomiomasarcomul s-au întâlnit mai frecvent la bărbați, iar angiosarcomul și sarcomul Kaposi – la femei. Majoritatea sarcoamelor cutanate (66,7%) au afectat pacienții cu vârsta de peste 50 de ani și doar în 33,3% din cazuri – persoane cu vârsta până la 50 de ani.

Rezultate și discuții. Deoarece sarcoamele cu-

tanate reprezintă un grup eterogen de tumori, și nu o entitate unică, este evident că aprecierea tipului histologic al tumorii se află în corelare cu stabilirea corectă a tacticii de tratament. Cercetările științifice au relevat că, unii pacienții cu tumori cutanate maligne sunt tratați chirurgical în afara IMSP Institutul Oncologic și neexaminați morfologic, ca urmare fiind stabilit un diagnostic clinic eronat, fără a ține cont că diagnosticul definitiv poate fi stabilit doar în baza examenului histologic. Analiza corelării diagnosticului clinic prezumtiv cu cel histopatologic definitiv de sarcoame cutanate, a elucidat coincidența acestora în 64,4±4,2%, în care era stabilit diagnosticul clinic de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic). În 17,8±3,4% diagnosticul clinic prezumtiv corespundea altor tumori maligne ale pielii și țesuturilor moi, iar în restul 17,8±3,4% – tumorilor benigne. Deci, divergența între diagnosticul clinic prezumtiv și diagnosticul histopatologic definitiv a constituit 35,6%.

În majoritatea cazurilor (81,4±3,4%), pacienții cu sarcoame cutanate au fost supuși tratamentului chirurgical inițial în IMSP Institutul Oncologic, iar în 24 din cazuri (18,6±3,4%) – în alte instituții medicale ($P<0,001$). Analiza acestui criteriu în dependență de tipul histologic, a evidențiat, că pacienții cu sarcom Kaposi au fost operați inițial în IMSP Institutul Oncologic în 94,7±2,9%, cu angiosarcom – 85,7±13,2%, cu leiomiomasarcom – 81,8±11,6%, cu dermatofibrosarcom – 70,0±7,2%, cu fibrosarcom – 57,1±13,2%. În celelalte 18,6±3,4% cazuri, pacienții cu sarcoame cutanate au fost operați inițial în alte instituții medicale, apoi direcționați la IMSP Institutul Oncologic, care la moment rămâne a fi unica instituție medico-sanitară publică specializată în domeniul oncologiei în țară.

Managementul dermatooncologic al tumorilor maligne cutanate presupune conlucrarea strânsă a specialiștilor oncologi și dermatologi pentru a consolida vigilența oncologică și a favoriza depistarea precoce a tumorilor. Spre regret, acest fapt se realizează în majoritatea cazurilor doar la nivel de contacte personale și nu este reglementat prin acte legislative sau normative. Funcțiile serviciului dermatologic în sfera sa tangențială cu cel oncologic, țin de ameliorarea depistării și diagnosticării precoce a pacienților cu tumori cutanate maligne și reprezintă una dintre verigile importante în cadrul managementului derma-

tooncologic al sarcoamelor cutanate. Celelalte verigi ale procesului de management sunt de competența specialiștilor oncologi, care sunt responsabili de confirmarea diagnosticului clinic, tratament, monitorizare și evidență statistică, dar și morfopatologi – responsabili de confirmarea diagnosticului histopatologic, efectuarea diagnosticului diferențial complicat prin metode morfologice și imunohistochemice.

Obiectivele strategice de management în practica cotidiană de depistare și diagnosticare a sarcoamelor cutanate necesită acțiuni în următoarele direcții de bază:

- Introducerea unei orientări concret definite în managementul serviciilor și eforturilor îndreptate către îmbunătățirea calității activității medicilor de diferit profil, pentru depistarea precoce și diagnosticarea sarcoamelor cutanate.

- Informarea populației despre necesitatea menținerii și sporirii vigilenței oncologice, despre posibilitățile de diagnostic și tratament al sarcoamelor cutanate, cât și despre spectrul de servicii acordate de către IMSP Institutul Oncologic în această privință.

- Aplicarea strategiei de management atât la nivel central, cât și la nivel teritorial, plus o cooperare permanentă și eficientă între toate verigile sistemului medical național.

- Actualizarea și prezentarea periodică a rezultatelor diagnosticării și tratamentului asociațiilor de specialitate, în vederea estimării eficacității strategiei de management și elaborarea unor tactici în vederea obținerii unor indicatori cât mai eficienți.

- Asigurarea accesului facil și direct la serviciile incluse în această strategie în măsură identică pentru grupele de risc la nivel urban și rural, indiferent de numărul acestora, statutul social, numărul de specialiști din teritoriu.

Rezolvarea problemelor din dermatooncologie trebuie să fie complexă și să includă aspecte de diagnosticare, curativ-profilactice, științifice, organizațional-metodice, didactice. Pregătirea specialiștilor în domeniu necesită crearea unei baze metodicodidactice, editarea manualelor, compendiilor, ghidurilor, monografiilor pentru medicii dermatologi și oncologi. În mod corespunzător, se impune necesitatea implementării unor programe multidisciplinare de predare la nivelul studiilor universitare pentru a putea asigura o pregătire calificată a medicilor în acest domeniu. Dezvoltarea dermatooncologiei în Republica Moldova s-ar putea contura ca o linie de predare în învățământul medical superior la nivelul studiilor de licență, urmată de dezvoltarea studiilor de doctorat și postdoctorat în domeniu, cât și ore de calificare a specialiștilor, organizarea unor activități științifice interdisciplinare (seminare, conferințe), organizarea unor

activități practice de prevenire și diagnostic precoce a tumorilor cutanate (campanii naționale de depistare a tumorilor cutanate maligne, educarea continuă a populației privind factorii de risc în apariția tumorilor cutanate și vigilența oncologică).

Concluzii. Evidențierea divergențelor între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv în 35,6% din cazuri, cât și depistarea unui număr semnificativ (18,6%) de pacienți tratați inițial în diverse instituții medicale din țară și nesupuși examinării morfologice, demonstrează necesitatea tratării pacienților cu sarcoame cutanate într-o instituție oncologică specializată, cu verificare histopatologică obligatorie a pieselor postoperatorii și sugerează necesitatea sporirii vigilenței oncologice. Pentru optimizarea procesului de diagnostic al sarcoamelor cutanate se recomandă implementarea strategiei de management dermatooncologic al acestor tumori, care constă în conlucrarea specialiștilor oncologi și dermatologi și unificare în lupta contra tumorilor maligne cutanate, prin abordarea acestora în cadrul serviciului interdisciplinar numit serviciu dermatooncologic.

Bibliografie

1. Basset-Séguin N. *What's new in dermato-oncology?*. In: Ann Dermatol Venereol. 2011, vol. 138, suppl. 4, p. 253-262.
2. Chong K. et al. High Risk Skin Cancer Program. *Cutting edge in medical management of cutaneous oncology*. In: Semin Cutan Med Surg. 2012, vol.31(2), p.140-149.
3. Fletcher C.D.M., Unni K., Mertens F. *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone, World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2002.
4. Hiroshi Iwasaki et al. *Pathology of soft-tissue tumors: Daily diagnosis, molecular cytogenetics and experimental approach*. In: Pathology International. 2009, vol. 59, p. 501-521.
5. Holbrook K., Byers P. *Skin is a window on heritable disorders of connective tissue*. In: Am J Med Gen. 1989, vol. 34, p. 105-121.
6. LeBoit Ph., Burg G., Weedon D., Sarasin A. *WHO Classification of Tumors*. In: Pathology and Genetics of Skin Tumours, IARC Press, Lyon, 2006.
7. Mortier L. *New breakthroughs in Oncodermatology*. In: Ann Dermatol Venereol. 2010, vol. 137 suppl. 4, p. 158-164.
8. Rouhani P. et al. *Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.* In: Cancer, 2008, vol. 113, issue 3, p. 616-627.
9. Storm H. *Cancers of soft tissues*. Division for Cancer Epidemiology, Danish Cancer Society, Copenhagen, 2007.
10. *Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва, 2011. 260 с.
11. Молочков В.А. *Проблемы и перспективы развития дерматоонкологии*. В: Врач. № 2. 2006, с. 3-6.

PARTICULARITĂȚI IMUNO-UMORALE ALE PACIENTELOR CU CANCER CERVICAL LOCAL-AVANSAT, STADIILE II-III

Lilian Guțu – doctor în medicină¹,
Dumitru Sofroni – profesor universitar¹,
Iraida Iacovlev¹ – profesor universitar³,
Nina Sameț¹ – medic radioginecolog²,
Neonila Casian¹ – doctor în medicină¹,
Veronica Ciobanu¹ – doctor în medicină¹,
Roman Balan¹ – doctor în medicină¹,
Irina Tripac¹ – doctor în medicină¹,
Virgil Ureche¹ – medic radioginecolog²,
Corina Cardaniuc – doctor în medicină⁴,
Ancuța Eugen⁵ – doctor în medicină

Laboratorul Ginecologie oncologică¹, Laboratorul Radioterapie², Laboratorul Morfopatologie a tumorilor³, Institutul Oncologic din Republica Moldova,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova⁴
Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza-Vodă”, Iași, România⁵

liliangutu@yahoo.com

Rezumat

Cancerul cervical este a 2-a cauză de cancer ca frecvență la femei. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în 2011 a alcătuit 15,5 la 100.000 de populație, 288 de cazuri. Modificările imunologice umorale asociate neoplaziilor ginecologice avansate generează alterări ale statutului somatic general al pacientelor, fapt care poate cauza stoparea tratamentului oncologic. Am investigat factorii imunității umorale ale pacientelor cu cancer cervical local-avansat pre-, intra- și postradiant, demonstrând că imunitatea acestor paciente este în descreștere pe parcursul tratamentului radiant. Imunomodulatele administrate concomitent cu terapia specifică ar optimiza posibilitățile și rezultatele aplicării tratamentului cancerului cervical.

Cuvinte-cheie: cancer cervical, Papilomavirus uman, factori imuni, imunomodulator

Summary. Immunological peculiarities of patients affected with local advanced cervical cancer, stages II-III.

Cervical cancer is the 2nd most common cause of cancer in women. Cervical cancer morbidity in Moldova in 2011 constituted 15.5 to 100.000 populations, 288 cases. Blood immunological changes associated with advanced gynecologic malignancies generates alterations in general somatic status of patients, which may cause discontinuation of oncology treatment. We investigated the systemic immunological factors in patients with locally-advanced cervical cancer pre-, intra-and post radiant, showing that the immunity of these patients is decreasing over radiant treatment. The concomitant use of immunomodulators added to specific therapy would optimize the possibilities and results of cervical cancer treatment.

Key words: cervical cancer, humanpapilomavirus, imun factors, imunomodulator

Резюме. Иммуно-гуморальные особенности пациенток с местно-распространённым раком шейки матки, II-III стадии.

Рак шейки матки является 2-м наиболее распространенной причиной рака у женщин. Заболеваемость раком шейки в Молдове в 2011 году составила 15,5 до 100.000 населения, 288 случаев. Изменения гуморального иммунитета, сопутствующие распространенным злокачественным гинекологическим опухолям создает нарушения в общем соматическом состоянии пациенток, которые могут привести к прекращению лечения онкологии. Мы исследовали факторы гуморального иммунитета у больных с местно-распространенным раком шейки матки перед, во время и по окончании радиотерапии, показывая, что иммунитет у этих больных снижается на специфическое лечение. Сопутствующее применение иммуномодуляторы с радиотерапией позволит оптимизировать возможности и результаты лечения рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, папиломавирусная инфекция, иммунные факторы, иммуномодуляторы

Introducere. Anual, în lume se diagnostichează aproximativ 500.000 cazuri noi de cancer cervical. Pe plan mondial, cancerul de col uterin reprezintă a 5-a cauză de deces la femei. Cancerul de col uterin afectează aproximativ 16 femei la 100.000 pe an și produce decesul la aproximativ 9 femei la 100.000 pe an. Indicele mortalității în Republica Moldova în 2011 a constituit 8,0 la 100.000 populație – 153 cazuri de cancer de col uterin.

Progresele semnificative obținute în domeniul imunologiei, medicinei biomoleculare au pus în evidență răspunsul antitumoral local la nivel de col uterin prin formarea infiltratului limfocitar tumoral ca agresiune asupra celulelor epiteliale cervicale, în special, al papilomavirusului uman. Odată ce răspunsul imun local a suferit eșec, patologia progresează, iar răspunsul întregului organism către, deja nu a papilomavirusului uman, ci a cancerului, este de o importanță majoră pentru aplicarea cu succes și în volum total al tratamentului specific integrat. Paradoxal, dar totuși adevărat, chiar aplicarea tratamentului radioterapeutic, chimioterapeutic, sau ambele concomitent, sunt în măsura de a distorsiona imunitatea umorală și așa afectată de cancer, astfel încât, modificările imunologice, dar și prezența reacțiilor adverse compromit administrarea terapiei dorite.

Material și metode. În perioada martie 2011- iunie 2012, în cadrul Proiectului Instituțional "Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului de col uterin în stadiile II-III", 46 de paciente afectate de cancer cervical stadiile II-III au fost înrolate în studiul factorilor umorali implicați în dereglarea imunității pacientelor cu cancer cervical local-avansat. Au fost efectuate în total 138 de investigații, utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapeutic.

Panoul MON AT a inclus: CD 3 Anticorpi monoclonali, CD 4 Anticorpi monoclonali, CD 5 Anticorpi monoclonali, CD 8 Anticorpi monoclonali, CD 16 Anticorpi monoclonali, CD 19 Anticorpi monoclonali, CD HLA DR Anticorpi monoclonali, FITC Anticorpi monoclonali (LTD. Sorbent. Rusia), soluție FICOL-PAQE.

Au fost luați în considerație indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun.

Investigația imunologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și imediat la terminarea tratamentului actinic (3).

Rezultate și discuții. Datele obținute pun în evi-

dență scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5+ de la 36,0 la 24,2 la începerea radioterapiei și 21,0 spre finele ei, și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament (tab.1). De asemenea, se remarcă scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei moleculei de activare CD HLA DR+ de la 16,0 la 14,4 și 10,7, respectiv. Abilitatea radioterapiei de a trata cancerul cervical local-avansat este limitată din cauza dimensiunii mari și caracterului răspândit al procesului deoarece dozele necesare depășesc limita toxicității țesutului normal. Eforturile de a depăși această problemă includ diverse scheme de tratament fracționat, tratament concurrent chimioterapeutic sau hipertermic. În același timp, crește numărul killerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii.

Creșterea IRI 2 Cd 4 + CD 8 / CD 8, ceea ce poate fi asociat stimulării antigenice sporite în urma destrucției tumorii și acutizării patologiei cronice preexistente odată cu administrarea în schema de tratament a chimioterapelor citostatice ce posedă un efect imunosupresiv.

Tabelul 1

Indicii imunității umorale la pacientele cu cancer cervical st. II-III

Antigenii CD	Etapale investigației		
	1	2	3
CD 19	8,3	4,1	3,3
CD 3	50,7	40,1	32,7
CD 8	19,8	17,0	16,5
CD 5	36,0	24,2	21,0
CD 16	15,8	20,0	23,4
CD HLA DR	16,0	14,4	10,7
CD4/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 /CD 3	1,1	1,2	1,23

Concluzie: Includerea preparatelor imunomodulatoare în schema propusă de tratament ale pacientelor cu cancer cervical st. II-III ar putea duce la prevenirea mai multor complicații, ar favoriza regenerarea țesuturilor supuse tratamentului oncologic specific și ar îmbunătăți rezultatele supraviețuirii la 5 ani și calității vieții pacientelor respective.

Bibliografie

1. Ancuța E. et authors. *Tumor biomarkers in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferacion factor and E-caderin expression*, Romanian Journal of Morphology and Embriology 2009, 50(3):413-418.

2. Bridget M. Kuehn. *Influential Groups Propose Less Frequent Cervical Cancer Screening for Most Women. Medical News & Perspectives*. JAMA. 2011;306(21):2311-2312. doi: 10.1001/jama.2011.1738.

3. *Consensus Guidelines 2006 for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in situ*. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007;197(4):346-355.

4. Evans K.K., Tambouret R.H., Evered A., Wilbur D.C., Wolfe J.M. *Prevalence of abnormalities influences*

cytologists' error rates in screening for cervical cancer. Arch Pathol Lab Med. 2011 Dec;135(12):1557-60.

5. Tjalma W. E., Van Marck, J. Weyler, L. Dirix, A. Van Daele, G. Goovaerts, G. Albertyn, and P. van Dam *Quantification and prognostic relevance of angiogenic parameters in invasive cervical cancer*. Br J Cancer. 1998 July; 78(2): 170-174.

6. Gentili C., Calcinai A., Cristofani R. *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix*. Risk factors and therapeutic options Minerva Ginecol. 2000 Mar; 52(3):83-92.

EVALUAREA DEBUTULUI ȘI DURATEI HIPERFERMENTEMIEI ÎN PANCREATITA POSTOPERATORIE ÎN CANCERUL GASTRIC

Nadejda Corobcean – asistent universitar

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Hematologie, Oncologie și Radioterapie
IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul Gastropulmonologie

nadejdacorobcean@gmail.com, tel. 068270104

Rezumat

Grupul de studiu este format din 130 de pacienți cu cancer gastric operați radical în perioada anilor 2006-2009, care în perioada postoperatorie au dezvoltat pancreatită acută postoperatorie (PAPO) și care au fost tratați cu preparate antienzimatice (Contrical și Gordox). Toți pacienții au fost monitorizați paraclinic în perioada postoperatorie zilnic cu aprecierea α -amilazei serice. Pentru a studia debutul și durata HF în funcție de volumul și tipul intervențiilor chirurgicale, pacienții au fost repartizați în două grupuri: grupul I, constituit din 52 de pacienți, cărora li s-au efectuat operații radicale tipice (tradiționale) și grupul II, format din 78 de pacienți după operații radicale cu volum extins cu limfodiseccții lărgite, combinate și operații cu limfodiseccții lărgite și combinate. În rezultatul studiului s-au obținut următoarele concluzii: 1. Intervențiile chirurgicale cu volum extins influențează semnificativ debutul HF în perioada postoperatorie precoce (primele 10 ore și prima zi p/o), fapt argumentat prin traumatismul major în zona pancreato-duodenală în comparație cu operațiile clasice; 2. Debutul precoce este prezent cu o rată mai mare în gastrectomii vis-a-vis de rezecții gastrice, dat fiind faptul, că volumul tehnic al gastrectomiei în comparație cu cel al rezecției gastrice este mai mare și, respectiv, mai puține procedee chirurgicale în adiacența pancreasului; 3. Durata scurtă de 24 - 72 de ore predomină în operațiile clasice, în timp ce durata de 7-12 zile este caracteristică operațiilor cu volum extins.

Cuvinte-cheie: debutul, durata hiperfermentemiei; operații clasice, cu volum extins; gastrectomii, rezecții gastrice subtotale, perioadă postoperatorie

Summary. Onset evaluation and duration of the hyperenzymemia în postoperative pancreatitis in gastric cancer.

The study group consists of 130 patients with gastric cancer operate radically in the years 2006-2009, who in the postoperative period developed postoperative acute pancreatitis (PAPO) and were treated with preparations antienzymatic (Contrical and Gordox). All patients were monitored postoperatively daily laboratory assessment of α - amylase levels. In order to study the onset and duration based on the volume of HF and tipul surgery, patients were randomized in two groups: group I consisting of 52 patients, who were typically carried out radical operations (traditional), and group II, comprising in 78 patients after radical surgery with extended volume radical surgery with extended lymph dissection combined operations with enlarged lymph dissection and combined. As a result of the study the following conclusions were obtained: 1. Surgery volume expanded significantly influences the onset HF in the early postoperative period (first 10 hours the first day p/o); which argued the major trauma pancreatic-duodenal area compared to conventional operations 2. Early onset is present with a higher rate vis-a-vis gastrectomy for gastric resection, given that technical volume gastrectomy compared with that of gastric resection is smaller, respectively, fewer surgical procedures in the adjacent pancreas; 3. The short duration of 24 - 72 hours prevailing in conventional operations, as is typical duration of 7-12 days expanded volume operations.

Key words: onset evaluation, duration of the hyperenzymemia, gastrectomy, gastric resection, postoperative period

Rezюме. Оценка начало и продолжительности гиперферментемии послеоперационного панкреатита при раке желудка.

Исследовательская группа состоит из 130 пациентов раком желудка радикально оперированны в период с 2006 по 2009 год, которые в послеоперационном периоде перенесли острый панкреатит (ОПП). Лечение проводили антиферментными препаратами (контрикал и гордокс). После операции ежедневно проверяли уровень α -амилазы. С целью изучения начало и продолжительность на основе объема гиперферментемии (ГФ) и вида операции, пациенты были рандомизированы на две группы: группа I, состоящий из 52 пациентов, которые, как правило, выполненных радикальных операций (традиционный), и группа II, включающий у 78 пациентов после радикальной операции с расширенным объемом. В результате исследования были получены следующие выводы: 1. Расширенный объем хирургических вмешательств значительно влияет на проявление ГФ в раннем послеоперационном периоде (первые 10 часов в первый день п/о), которая утверждается, основной травмой поджелудочной железы по сравнению с обычными операциями; 2. Раннее начало присутствует чаще при гастректомиях по сравнению с резекцией желудка, учитывая, что технический объем при гастректомиях по сравнению с резекции желудка больше, соответственно, больше хирургические процедуры в парапанкреатической зоне; 3. Короткая продолжительность 24-72 часов характерно обычным операциям, в то время как продолжительность 7-12 дней характерно операциям с расширенным объемом.

Ключевые слова: продолжительности гиперферментемии, гастректомия, резекция желудка, послеоперационный период

Introducere

Frecvența PAPO, în ultimii ani, este în permanentă creștere, iar diapazonul acesteia este foarte larg, înregistrând de la 0,08% până la 100% [3, 4, 5, 8, 9]. Complicațiile pancreatogene în chirurgia generală înregistrate în anii 1980-1990, conform datelor literaturii, au prezentat o frecvență mai mică, între 0,5 și 20,1%, în comparație cu anii 2000-2013 [1, 2, 9].

Până în prezent, în baza datelor din literatura de specialitate nu există nici un standard "de aur" univoc în stabilirea diagnosticului de pancreatită acută, unii atribuind valoarea de bază în diagnostic a tabloului clinic și alții – modificărilor activității fermenților pancreatici [3, 6, 7]. Astfel, la ora actuală, nu există principii certe și eficiente ale diagnosticului precoce al PAPO. Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza a minim două din următoarele trei criterii: durere abdominală; creșterea concentrației enzimelor pancreatice în sânge, urină sau lichidul peritoneal; semne specifice la examenul ecografic sau tomografie computerizată, iar standardul de aur biochimic pentru stabilirea diagnosticului este aprecierea valorilor fermenților pancreatici [1, 2, 3, 7, 9].

Atitudinea specialiștilor vis-a-vis de valoarea diagnostică a α -amilazei este foarte diversă: de la o ușoară deviere a normei până la depășirea de trei ori a acesteia. Conform datelor literaturii, α -amilaza prezintă concentrații mari serice în primele 24 ore de la debut la 100% pacienți, (alte surse prezintă 78-94%), către ziua a treia, acest indice se menține la doar 50% cazuri, iar către ziua a cincea – la doar 10% cazuri [1, 9]. Alte surse relatează despre faptul, că α -amilaza crește precoce în primele 2-3 ore, atinge nivelul plasmatic maxim timp de 12-24 de ore și are tendință să revină la normal în 3-5 zile. Persistența valorii cres-

cute peste 5 zile ridică suspiciunea complicațiilor, semnificând persistența inflamației pancreatice și peripancreatice. Prezența amilazelor în revărsările seroase semnifică forme severe de boală. Amilazemia are specificitate redusă pentru pancreatita acută și poate fi crescută și în alte afecțiuni abdominale severe ca: ulcerul perforat, patologia biliară, ocluzia intestinală și infarctul entero-mezenteric. Amilazuria (diastaza) reflectă filtrarea glomerulară a amilazei serice crescute combinată cu scăderea reabsorbției tubulare în pancreatită și persistă un timp mai mare decât amilazemia serică [7, 9].

Astfel, în baza celor expuse putem confirma, că metodele de laborator permit, în mare măsură, aprecierea perioadei de debut și evoluție precoce ale PAPO, deși nu în toate cazurile, dar, în asociere cu tabloul clinic, joacă un rol important în aprecierea tacticii de tratament.

Material și metode

Grupul de studiu este constituit din 130 de pacienți cu cancer gastric operați radical în perioada anilor 2006-2009, care în perioada postoperatorie au dezvoltat pancreatită acută postoperatorie (PAPO) și care au fost tratați cu preparate antienzimatice (Contrical și Gordox). Toți pacienții au fost monitorizați paraclinic în perioada postoperatorie zilnic cu aprecierea α -amilazei serice. Pentru a studia debutul și durata HF în funcție de volumul și tipul intervențiilor chirurgicale, pacienții au fost repartizați în două grupuri: grupul I, constituit din 52 de pacienți, cărora li s-au efectuat operații radicale tipice (tradiționale) și grupul II, format din 78 de pacienți după operații radicale cu limfodiseccții largite, combinate.

Rezultate

Conform datelor din tabelul 1, în operațiile clasice, debutul HF în primele 10 ore postoperatorii s-a

Tabelul 1

Distribuția cazurilor clinice în funcție de volumul operator, debutul HF și durata acestora

Zile postoperatorii			Primele 10 ore p/o	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Tipice	Tip	Debut															
		Durată															
Tipice	GE (22)	Debut	6	9	4	2			1							22	
		Durată		3	4	4	4	2	5								22
	RGS (30)	Debut	5	16	6	3											30
		Durată		4	9	8	3	4	2								30
TOTAL															52		
Lărgite și combinate	GE (60)	Debut	32	10	9	4	2	2	1							60	
		Durată		1	4	8	5	5	6	9	8	6	2	6		60	
	RGS (18)	Debut	7	6	2	2		1									18
		Durată		2	3	1	4	1		1	2		4				18
TOTAL															78		

Notă: toate cazurile cu operații reconstructive au fost incluse în GE lărgite și combinate.

înregistrat în 11 cazuri, ceea ce a constituit 21,15%, în prima zi – în 25 de cazuri, ce constituie 48,08%, în a doua zi – în 10 cazuri, ce constituie 19,23%, în a treia zi – 5 cazuri (9,61%) și în a șasea zi – un caz (1,92%).

În funcție de tipul operației, dintre cele 22 de gastrectomii clasice, debutul HF în primele 10 ore postoperatorii s-a înregistrat în 6 cazuri, ceea ce a constituit 27,27%, în prima zi după operație – în 9 cazuri clinice, ceea ce a constituit 40,91%, în a doua zi – 4 cazuri (18,18%), a treia zi – 2 cazuri (9,09%) și a șasea zi – 1 caz (4,54%). În rezecțiile gastrice subtotale clasice, debutul HF în primele 10 ore postoperatorii s-a înregistrat în 5 cazuri, ceea ce a constituit 16,67%, în prima zi postoperatorie – în 16 cazuri, ceea ce a constituit 53,33%, în ziua a doua – 6 cazuri (20%) și la a treia zi – 3 cazuri (10%). Astfel, debutul HF în primele 10 ore este precoce în gastrectomii cu o rată de 27,27% în comparație cu 16,67% în cadrul rezecțiilor gastrice subtotale, o constatare ce corespunde volumului traumatismului preoperator mai mare în gastrectomii.

În operațiile cu volum extins, debutul HF a fost înregistrat în primele 10 ore postoperatorii în 39 de cazuri, ceea ce a constituit 50%, în prima zi – în 16

cazuri, ceea ce reprezintă 20,51%, în a doua zi – 11 cazuri, ce reprezintă 14,11%, în a treia zi – 6 cazuri, ce reprezintă 7,69%, a patra zi – 2 cazuri (2,56%), a cincea zi – în 3 cazuri (3,84%) și a șasea zi – un singur caz (1,28%).

În funcție de tipul operațiilor, în gastrectomiile cu volum extins, debutul HF în primele 10 ore postoperatorii s-a înregistrat în 32 de cazuri, ceea ce a constituit 53,33%, în prima zi – în 10 cazuri, ce au constituit 16,67%, în a doua zi – 9 cazuri, ce reprezintă 15%, în a treia zi – 4 cazuri (6,67%), în a patra zi – 2 cazuri (3,33%), în a cincea zi – 2 cazuri (3,33%) și în ziua a șasea – un singur caz (1,67%).

Debutul HF în rezecțiile gastrice subtotale primele 10 ore postoperatorii s-a înregistrat în 7 cazuri, ceea ce a constituit 38,89%, în prima zi la 13 pacienți, ce constituie 33,33%, în a doua zi – la 2 pacienți (11,11%), în a treia zi – la 2 pacienți (11,11%) și în a cincea zi – într-un caz (5,56%).

Astfel, debutul HF în primele 10 ore în cadrul operațiilor cu volum extins este analogică operațiilor clasice și s-a constatat precoce în gastrectomii, constituind 53,33% de cazuri în comparație cu 38,89% în rezecțiile gastrice subtotale.

Conform datelor obținute în tabelul 2, am consta-

Tabelul 2

Debutul HF în funcție de volumul operațiilor

Volumul operațiilor	Primele 10 ore postoperatorii	Prima zi p/o	A doua zi p/o	A treia – a șasea zi p/o	Total
Clasice	11 (21,15%) 8,46%	25 (48,08%) 19,23%	10 (19,23%) 7,69%	6 (11,54%) 4,62%	52 (100%) 40%
Extinse	39 (50%) 30%	16 (20,51%) 12,31%	11 (14,11%) 8,46%	12 (15,38%) 9,23%	78 (100%) 60%
Total	50 (38,46%)	41 (31,54%)	21 (16,15%)	18 (13,85%)	130 (100%)

tat, că debutul HF în primele 10 ore în cadrul operațiilor cu volum extins s-a înregistrat în 39 de cazuri, ceea ce a constituit 50% dintre numărul total al acestora (78 de operații) și 30% dintre toate cazurile cu PAPO, în comparație cu 11 cazuri dintre operațiile clasice, care constituie 21,15% din numărul total al acestora și 8,46% dintre toate cazurile cu PAPO. Astfel, debutul precoce al HF în operațiile extinse în comparație cu operațiile clasice este confirmat prin raportul acestora de 3,5 la 1 și argumentat prin traumatismul chirurgical major în operațiile cu volum extins.

Debutul HF în prima zi postoperatorie s-a constatat în 25 de cazuri după operațiile clasice, ceea ce a constituit 48,08% dintre acestea și 19,23% din totalul cazurilor cu PAPO. După operațiile cu volum extins, s-au înregistrat 16 cazuri cu debutul HF în prima zi postoperatorie, ceea ce a constituit 20,51% dintre acestea și 12,31% din totalul cazurilor cu PAPO. Astfel, raportul cazurilor cu debutul HF în prima zi postoperatorie nu prezintă diferență semnificativă între operațiile clasice (19,23%) și cele cu volum extins (12,31%), cu predominarea ușoară a celor clasice.

Debutul HF în a doua zi postoperatorie s-a înregistrat în 10 cazuri după operațiile clasice, ceea ce constituie 19,23% din numărul total de operații clasice și 7,69% din tot lotul de pacienți cu PAPO și în 11 cazuri după operații cu volum extins, ceea ce a constituit 14,11% și, respectiv, 8,46%. Astfel, volumul operator nu a influențat semnificativ debutul HF la a doua zi, doar cu o ușoară predominare a cazurilor cu operații clasice, ceea ce denotă despre faptul că, volumul chirurgical influențează debutul precoce al HF și declanșarea precoce a PAPO.

Debutul HF în zilele a treia – a șasea a perioadei postoperatorii s-a constatat în 6 cazuri după operații clasice, ce au constituit 11,54% din numărul total al acestora și 4,62% din totalul cazurilor cu PAPO și în 12 cazuri după operații cu volum extins, ceea ce a constituit, respectiv, 15,38% și 9,23%, cu predominarea ușoară a operațiilor cu volum extins. Astfel, debutul între a treia și a șasea zi postoperatorie s-a

înregistrat cu predominanță în operațiile cu volum extins (9,23% la 4,62%) constituind un raport de 1,66 la 1.

Dacă analizăm toate cazurile cu PAPO în perioada anilor 2006 - 2009, obținem debutul HF în primele 10 ore postoperatorii în 50 de cazuri dintre 130, ceea ce a constituit 38,46%, la prima zi postoperator – în 41 de cazuri, ceea ce a constituit 31,54%, la a doua zi – 21 de cazuri, ce reprezintă 16,15% și în zilele a treia – a șasea (în 11 cazuri, ce constituie 8,46%, la a patra zi – 2 cazuri (1,53%), a cincea zi – 3 cazuri (2,3%) și la a șasea zi – 2 cazuri (1,53%)) – 18 (13,85%). Astfel, HF după operațiile radicale pe motiv de cancer gastric are un debut precoce cu sau fără declanșarea PAPO, iar raportul dintre cazurile cu debut precoce (primele 10 ore și prima zi p/o) și tardiv (a doua – a șasea zi p/o) a constituit, respectiv, 2,33 / 1.

Conform datelor din tabelul 3, în 10 cazuri clinice, care au constituit 7,69%, HF s-a apreciat o singură dată, dintre care 7 cazuri (13,46%) – după operații clasice, ceea ce a constituit 5,39% din totalul cazurilor cu PAPO și 3 (3,84%) – după operații cu volum extins, ce au constituit, respectiv, 2,30%. Astfel, durata scurtă (timp de 24 de ore) a HF predomină în operațiile clasice, cu un raport de 5,39% la 2,3%, constituind raportul de 2,3 la 1, ceea ce presupune traumatismul minor în cadrul acestora.

În 41 de cazuri, care au constituit 31,54%, HF a durat 48 – 72 de ore, dintre care 25 (48,08%) – după operații clasice, ce a constituit 19,23% din totalul cazurilor cu PAPO și 16 cazuri (20,51%) – după cele cu volum extins, ce au constituit, respectiv, 12,31%. Astfel, durata HF de 48–72 de ore predomină ușor după operațiile clasice în comparație cu cele cu volum extins cu raportul de 19,23% la 12,31%, constituind 1,56 la 1.

Durata de 4-6 zile a HF a fost constatată în alte 41 de cazuri (31,54%), din care 20 (38,46%) – dintre operațiile clasice, care au constituit 15,38% din totalul cazurilor cu PAPO și 21 (26,92%) – dintre cele cu volum extins, care, respectiv, au constituit 16,15%. Astfel, durata HF de 4–6 zile a fost înregistrată în

Tabelul 3

Durata HF în funcție de volumul operațiilor

<i>Volumul operațiilor</i>	<i>24 de ore</i>	<i>48 - 72 de ore</i>	<i>4-6 zile</i>	<i>7-12 zile</i>	<i>Total</i>
clasice	7 (13,46%) 5,39%	25 (48,08%) 19,23%	20 (38,46%) 15,38%	-	52 (100%) 40%
extinse	3 (3,84%) 2,30%	16 (20,51%) 12,31%	21 (26,92%) 16,15%	38 (48,72%) 29,23%	78 (100%) 60%
total	10 7,69%	41 31,54%	41 31,54%	38 29,23%	130 100%

egală măsură în operațiile clasice și cele cu volum extins de 15,38% și, respectiv, 16,15%.

Este important de menționat, că durata HF de la o zi la 6 zile a cuprins diapazonul manifestării HF în toate operațiile clasice, iar o HF mai îndelungată, de 7–12 zile s-a înregistrat, în exclusivitate, în 38 de cazuri dintre operațiile cu volum extins, care au constituit 48,72%, fapt ce confirmă, că operațiile cu volum extins se manifestă cu o HF mai îndelungată, moment argumentat prin dependența acesteia de volumul traumatic chirurgical major.

Așadar, odată cu extinderea volumului chirurgical, debutul HF se va manifesta precoce, iar durata – îndelungat.

Discuții

În cadrul operațiilor clasice, debutul HF în primele 10 ore este precoce în gastrectomii cu o rată de 27,27% în comparație cu 16,67% în cadrul rezecțiilor gastrice subtotale, o constatare ce corespunde volumului traumatismului peroperator mai mare în gastrectomii. Debutul HF în primele 10 ore în cadrul operațiilor cu volum extins este analogică operațiilor clasice și s-a constatat precoce în gastrectomii, constituind 53,33% de cazuri în comparație cu 38,89% în rezecțiile gastrice subtotale.

Astfel, debutul precoce al HF (în primele 10 ore) în operațiile extinse în comparație cu operațiile clasice este confirmat prin raportul acestora de 30% la 8,46%, ceea ce constituie 3,5 la 1 și argumentat prin traumatismul chirurgical major în operațiile cu volum extins.

Raportul cazurilor cu debutul HF în prima zi postoperatorie nu prezintă diferență semnificativă între operațiile clasice (19,23%) și cele cu volum extins (12,31%), cu predominarea ușoară a celor clasice. Volumul operator nu a influențat debutul HF la a doua zi, doar cu o ușoară predominare a cazurilor cu operații extinse (7,69% și 8,46%), ceea ce denotă faptul că, volumul chirurgical influențează semnificativ debutul precoce al HF și declanșarea precoce a PAPO. Debutul între a treia și a șasea zi postoperatorie s-a înregistrat cu predominantă în operațiile cu volum extins (9,23% la 4,62%) constituind un raport de 1,66 la 1.

Deci, cu cât volumul chirurgical traumatic este mai mare, caracteristic pentru operațiile cu volum extins, cu atât debutul HF și declanșarea PAPO este mai precoce. Debutul tardiv al HF este influențat în măsură mai mică de volumul chirurgical efectuat, aici, incluzându-se și alți factori, precum: atonia intestinală postoperatorie, decompresia neadecvată a tractului digestiv, inițierea alimentației etc.

Astfel, HF după operațiile radicale pe motiv de cancer gastric are un debut precoce cu sau fără de-

clanșarea PAPO, iar raportul dintre cazurile cu debut precoce (primele 10 ore și prima zi p/o) (70%) și tardiv (a doua – a șasea zi p/o) (30%) a constituit raportul de 2,33 : 1.

Durata scurtă (timp de 24 de ore) a HF predomină în operațiile clasice, cu un raport de 5,39% la 2,3%, constituind raportul de 2,3 la 1, ceea ce presupune traumatismul minor în cadrul acestora. Durata HF de 48-72 de ore predomină ușor după operațiile clasice în comparație cu cele cu volum extins cu raportul de 19,23% la 12,31%, constituind 1,56 : 1. Durata HF de 4-6 zile a fost înregistrată în egală măsură în operațiile clasice și cele cu volum extins de 15,38% și, respectiv, 16,15%.

Este important de menționat, că manifestarea HF de la o zi la 6 zile a cuprins diapazonul manifestării HF în toate operațiile clasice, iar o HF mai îndelungată, de 7–12 zile s-a înregistrat, în exclusivitate, în 38 de cazuri dintre operațiile cu volum extins, care au constituit 48,72%, fapt ce confirmă, că operațiile cu volum extins se manifestă cu o HF mai îndelungată, moment argumentat prin dependența acesteia de volumul traumatic chirurgical major.

Așadar, odată cu extinderea volumului chirurgical, debutul HF se va manifesta precoce, iar durata – îndelungat.

Concluzii:

1. Intervențiile chirurgicale cu volum extins influențează semnificativ debutul HF în perioada postoperatorie precoce (primele 10 ore și prima zi p/o), fapt argumentat prin traumatismul major în zona pancreato-duodenală în comparație cu operațiile clasice.

2. Debutul precoce este prezent cu o rată mai mare în gastrectomii vis-a-vis de rezecții gastrice, dat fiind faptul, că volumul tehnic al gastrectomiei în comparație cu cel al rezecției gastrice este mai mare și, respectiv, mai multe procedee chirurgicale în adiacența pancreasului.

3. Durata scurtă de 24–72 de ore predomină în operațiile clasice, în timp ce durata de 7–12 zile este caracteristică operațiilor cu volum extins.

Bibliografie

1. Boțoi Grigore. *Pancreatita acută. Consens și controversă*. Seconi, 2012.

2. Гіленко І.О., Дем'янюк Д. Г., Ляховський В. І., Крижановський О. А. *Діагностика та лікування гострого панкреатиту*. Клін. Хірургія 2007; № 2-3, стр. 90.

3. Дронов О. И., Ковальська И. О., Денека Е. П. *Морфологични особливості гострого панкреатиту*. Клін. хірургія 2006; № 9, стр. 26-29.

4. Ермолов А. С., Иванов В. А., Гришин А. В., Благовестнов Д. А. *Патогенетические подходы*

к диагностике и лечению острого панкреатита. Хирургия. 2007. - № 5. - с.4-8.

5. Коновалов Е. П., Йосипенко И. О., Роговський В. М. Сучасні аспекти профілактики та лікування панкреатичної інфекції. Клин. Антибиотикотерапія, 2006; № 4, стр. 76-77.

6. Ничитайло М. Е., Пидмурняк А. А. Аналіз розвитку гострого панкреатиту після операцій в гастродуоденальній та панкреатобіліарній зонах. Вісн. Укр. мед. стоматол. Академії, 2007; Т. 7, вип 3 (19), стр. 121-123.

7. Ничитайло М. Ю., Пидмурняк О. О. Острый послеоперационный панкреатит. Хмельницкий, 2011.

8. Сафаров, Анар Нариман Оглы. Острый послеоперационный панкреатит после операций на желудке по поводу рака и язвенной болезни : автореферат дис. кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Гос. науч. центр лазер, медицины. Москва, 2006

9. Чернявский А. А., Лавров Н. А., Хирургия рака желудка и пищевода – желудочного перехода. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2008, 145 – 158.

HEMATOLOGIE

REZULTATELE NEMIJLOCITE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE: EXPERIENȚA DE 30 DE ANI A CENTRULUI HEMATOLOGIC AL MOLDOVEI

Larisa Musteață^{1,2} – dr. în medicină, conf. univ.,
Ion Corcimaru¹ – dr. hab. în medicină – prof. univ., membru corespondent al AȘRM,
Maria Robu¹ – dr. în medicină, conf. univ.,
Iraida Iacovleva² – dr. hab. în medicină,
Vasile Musteață^{1,2} – dr. în medicină, conf. univ.,
Elena Oleinicova¹ – dr. în medicină, conf. univ.,
Sanda Buruiană² – medic-ordinator,
Irina Mocanu² – medic-ordinator,
Lilea Bejan² – medic-ordinator

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”¹ / IMSP Institutul Oncologic din Moldova²

E-mail: l.musteata@yahoo.com, Tel.: (+37322) 205532, 079731680

Rezumat

Se prezintă rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului chimioradioterapeutic și chimioterapeutic pe un lot de 672 de pacienți în diferite stadii clinice și tipuri morfopatologice ale limfoamelor nehodgkiniene. Supraviețuirea generală a pacienților peste 5 ani cu variantele agresive a constituit 30,9%, cu cele indolente – 46,7%. Longevitatea bolnavilor în stadiile localizate a fost considerabil mai îndelungată în comparație cu stadiile generalizate. S-a dovedit, că rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului pacienților cu limfoame nehodgkiniene depind de tipul morfopatologic și stadiul clinic al tumorii.

Cuvinte-cheie: limfoamele non-Hodgkin, tratamentul combinat chimioradioterapeutic, chimioterapia, rezultatele directe și la distanță

Summary. The direct and long-term results of treatment of non-Hodgkin's lymphomas: 30 years' experience of Hematological Center of Moldova.

There are presented the direct and long-term results of combined chemoradiotherapeutic and chemotherapeutic treatment in 672 patients with different clinical stages and histological types of non-Hodgkin's lymphomas. The 5-year overall survival of patients with indolent non-Hodgkin's lymphomas was 46,7%, in those with aggressive types – 30,9%. The longevity was higher in cases with localized stages as compared with generalized stages. The direct and long-term results of treatment in patients with non-Hodgkin's lymphomas depend on histological type and clinical stage of the tumor.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, combined chemoradiotherapeutic treatment, chemotherapy, direct and long-term results

Резюме. Непосредственные и отдалённые результаты лечения неходжкинских лимфом: 30-летний опыт Гематологического центра Молдовы.

Представлены непосредственные и отдалённые результаты комбинированного химиолучевого и химиотерапевтического лечения у 672 больных с различными клиническими стадиями и гистологическими типами неходжкинских лимфом. Показатель 5-летней выживаемости при индолентных типах составил 46,7%, при агрессивных типах – 30,9%. Отдалённые результаты были лучше при локальных стадиях по сравнению с генерализованными стадиями. Непосредственные и отдалённые результаты лечения зависели от гистологического типа и клинической стадии опухоли.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, комбинированное химиолучевое лечение, химиотерапия, непосредственные и отдалённые результаты

Actualitatea temei. Limfoamele nehodgkiniene (LNH) reprezintă un grup de tumori limfoproliferative cu sensibilitatea înaltă la chimioradioterapie [1,3,4].

Aplicarea în clinică a unor serii noi de agenți chimioterapici, folosirea polichimioterapiei, analogilor nucleozizi (fludarabin), anticorpilor monoclonali către

limfomul B- celular (Rituximab), utilizarea programului combinat chimioradioterapic în stadiile locale ale celei LNH a ameliorat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului [6,7,8]. Însă atât în stadiile locale, cât și în cele generalizate aceste metode de tratament nu evită apariția recidivelor [7,9,10]. De aceea studierea și perfecționarea metodelor de tratament ale LNH reprezintă o problemă actuală.

Scopul acestei cercetări constă în studierea rezultatelor nemijlocite și la distanță în perioada de 30 de ani ale tratamentului bolnavilor de LNH în funcție de tipul morfopatologic, stadiul clinic al tumorii și metoda de tratament.

Material și metode. Rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului bolnavilor de LNH au fost studiate pe un lot de 672 de pacienți (bărbați – 398, femei – 274), care s-au aflat sub supraveghere în Centrul Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1981–2010. Vârsta bolnavilor a variat de la 15 până la 75 de ani (media de vârstă – 49,8 ani).

Diagnosticul de LNH a fost confirmat prin examenul morfopatologic al ganglionilor limfatici și organelor afectate.

Pentru aprecierea gradului de răspândire a procesului tumoral 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 tehneta radioactivă, radiografia tractului gastrointestinal, fibrogastro- și fibrocolonoscopia. Stadiul maladiei a fost determinat în conformitate cu Clasificarea clinică Internațională, acceptată în Ann Arbor (SUA, 1971).

LNH agresive au fost stabilite la 371 (55,2%) pacienți, cele indolente – la 253 (37,7%). În 48 (7,1%) de cazuri tipul morfopatologic al LNH n-a fost posibil de stabilit din cauza dificultăților tehnice, dar aceste LNH au fost considerate ca variante agresive (tab.1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților cu LNH în funcție de tipul morfopatologic

Tipul morfopatologic	Numărul de bolnavi	
	Abs.	%
LNH tipurile agresive	371	55,2
LNH tipurile indolente	253	37,7
În total:	672	100

Stadiul clinic I-IE al maladiei s-a constatat la 92 (13,6%) pacienți, II-IIIE – la 84 (12,5%), III-IIIIE –

la 64 (9,5%) și stadiul IV – la 432 (64,4%) pacienți. Semne de intoxicație generală au fost prezente în 297 (44,2%) cazuri, preponderent în formele generalizate ale maladiei.

Focarul primar al tumorii la 251 (37,4%) 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 (104 sau 15,5%), inelului limfatic faringean (101 sau 15,0%) și splinei (81 sau 12,1%). Implicarea primară a altor organe și țesuturi s-a înregistrat rar. În 202 (30,1%) cazuri localizarea focarului primar n-a fost posibil de stabilit. Afectarea metastatică a măduvei osoase a fost depistată la 134 (31,0%) din 432 pacienți cu stadiul IV al LNH, din ei la tipurile indolente – în 126 (49,8%), la tipurile agresive – în 31 (8,4%) cazuri.

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, drednisolon) 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, CHOEP (ciclofosfamidă, adriamicină, oncovin, vipezid, prednisolon), LVPP (clorambicil, vinblastină, procarbazină, prednisolon), DVPP (doxorubicină, vinblastină, procarbazină, prednisolon) în doze și regim obișnuit. După obținerea remisiei complete s-a aplicat tratamentul de întreținere în decursul primilor 3 ani.

Rezultate studiului sunt estimate conform Criteriilor Standardizate Internaționale de apreciere a eficacității tratamentului pacienților oncologici, propusă de OMS și Criteriilor de evaluare ale EORTC [2]. În calitate de rezultate nemijlocite ale tratamentului au fost analizate răspunsul total, remisia completă, parțială și fără efect. Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan E și Meier P. [5].

Rezultate și discuții. Studierea rezultatelor eficacității nemijlocite de tratament a arătat că în măsură avansării procesului neoplazic s-a redus răspunsul total și frecvența remisiilor complete, a crescut numărul de bolnavi cu remisii parțiale și celor tratați fără efect (tab. 2). Remisiile complete în cazurile de LNH agresive au fost obținute la 70 (92,1%) pacienți în stadiul I-IE, la 41 (65,1%) – în stadiul II-IIIE, la 21 (45,7%) – în stadiul III-IIIIE și la 88 (37,7%) – în stadiul IV. Regresul complet al tumorii s-a constatat la toți bolnavii de LNH indolente în stadiul I-IE, la 18 (85,7%)

– în stadiul II-III, la 8 (44,4%) – în stadiul III-III și la 72 (36,4%) – în stadiul IV. În limitele fiecărui tip morfofopatologic al LNH eficacitatea totală și frecvența remisiilor complete au fost autentic mai înalte la pacienții cu stadiul I-IE, decât la cei cu stadiul II-III și stadiile generalizate ($p < 0,05$).

În lotul de 419 pacienți cu LNH agresive eficacitatea totală a fost obținută la 315 (75,2%), din ei remisii complete – la 220 (52,5%). Regresul tumorii s-a constatat în 209 (82,6%) observații cu LNH indolente, dintre care regresul complet – în 114 (45,1%). Rezultatele eficacității nemijlocite ale tratamentului bolnavilor cu tipurile morfofopatologice agresive și indolente în ansamblu semnificativ nu s-au distins ($p > 0,05$).

Studiul rezultatelor la distanță ale tratamentului a demonstrat corelarea lor atât cu tipul morfofopatologic cât și cu stadiul clinic al tumorului (tab. 3).

Supraviețuirea generală a bolnavilor cu stadiile

locale (I-III) a fost autentic superioară ($p < 0,05$) celei la bolnavii cu stadiile III-III și IV.

În limitele fiecărui stadiu longevitatea vieții pacienților cu LNH indolente s-a dovedit mai îndelungată în raport cu indicele respectiv în cazurile cu LNH agresive ($p < 0,05$). Supraviețuirea generală peste 5 ani a bolnavilor cu LNH agresive în stadiul I-IA a constituit 74,8%, II-III – 53,8%, III-III – 32,9% și IV – doar 11,4%. În cazurile de LNH indolente parametrul menționat s-a cifrat corespunzător la 91,4%, 63,7%, 43,8% și 43,9%. Mediana supraviețuirii pacienților cu LNH agresive a fost apreciată la 29,8 luni, cu LNH indolente – 51,9 luni. Independent de stadiul clinic supraviețuirea de LNH peste 5 ani s-a estimat la 46,7%, din al doilea grup – 30,9%.

Evidența în dinamică a 672 bolnavi a permis studierea întregului spectru de reacții adverse și complicații, care apar pe fondalul de tratament (tab. 4).

Cea mai periculoasă reacție adversă a fost depre-

Tabelul 2

Rezultatele tratamentului pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și tipul morfofopatologic

Stadiul clinic	LNH agresive					LNH indolente				
	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	76	74 (97,4)	70 (92,1)	4 (5,3)	2 (2,6)	16	16 (100,0)	16 (100,0)	-	-
II-III	63	51 (80,9)	41 (65,1)	10 (15,8)	12 (19,1)	21	21 (100,0)	18 (85,7)	3 (14,3)	-
III-III	46	32 (69,5)	21 (45,7)	11 (23,8)	14 (30,5)	18	13 (72,2)	8 (44,4)	5 (27,8)	5 (27,8)
IV	234	158 (67,6)	88 (37,7)	70 (29,9)	76 (32,4)	198	159 (80,4)	72 (36,4)	87 (44,0)	39 (19,6)
În total:	419	315 (75,2)	220 (52,5)	95 (22,7)	104 (24,8)	253	209 (82,6)	114 (45,1)	95 (37,5)	44 (17,4)

Tabelul 3

Supraviețuirea generală a pacienților cu LNH în funcție de stadiul clinic și tipul morfofopatologic

Stadiul clinic	Tipul morfofopatologic	Numărul de pacienți	Supraviețuirea (%)			Mediana supraviețuirii (luni)
			1 an	3 ani	5 ani și mai mult	
I-IE	agresive	76	87,4	77,2	74,8	Nu se determină
	indolente	16	100,0	100,0	91,4	Nu se determină
II-III	agresive	63	70,9	64,2	53,8	Nu se determină
	indolente	21	100,0	83,4	63,7	Nu se determină
III-III	agresive	46	44,9	35,2	32,9	12,8
	indolente	18	63,8	46,1	43,8	19,9
IV	agresive	234	28,4	14,8	11,4	9,1
	indolente	198	72,5	56,3	43,9	44,8
În total:	agresive	419	67,8	47,2	30,9	29,8
	indolente	253	85,1	59,4	46,7	51,9

Tabelul 4

Reacțiile adverse și complicațiile tratamentului la pacienții cu LNH

Caracterul reacțiilor adverse și complicațiile	Numărul de bolnavi	
	Abs.	%
Depresia hematopoizei:	328	48,8
leucocitopenie	328	48,8
trombocitopenie	12	1,8
Alopecie	492	73,2
Dereglări dispeptice	484	72,0
Neuropatie periferică	241	35,9
Cistita aseptică hemoragică și cistalgii	14	2,1
Hepertensiune arterială	48	7,1
Hiperglicemie	6	0,9
Hepatită toxică	39	5,8
Manifestări infecțioase	56	8,3
Tromboflebită acută	11	1,6
Edem indurativ postradiant	4	0,6
Nefropatie urică	2	0,3

sia hematopoizei. La 56 (8,3%) bolnavi ea a contribuit la apariția diferitor complicații infecțioase, dintre care cu exitus pe fond de citopenie – la 4 (0,6%) pacienți. Tratamentul suplimentar cu antibiotice, preparate de terapie simptomatică s-a dovedit efectiv în 52 cazuri.

Alopeția a fost constatată la 492 (73,2%) bolnavi. În cazurile de evoluție favorabilă a procesului tumoral și trecerea pacienților la tratament de întreținere creșterea părului s-a restabilit.

Fenomene dispeptice sub formă de anorexie, grețuri și vome repetate au fost observate la 484 (72,0%) pacienți. În legătură cu manifestarea lor pronunțată în 12 cazuri de obținere a remisiilor complete tratamentul a fost întrerupt.

La 39 (5,8%) bolnavi în cadrul aplicării programului de tratament după schemă CHOP și CHOEP 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 lichidate după terapia corespunzătoare.

Concluzii:

1. S-a constatat o eficacitate înaltă nemijlocită și la distanță a tratamentului pacienților cu LNH.

2. Rezultatele tratamentului sunt în funcție de stadiul clinic și tipul morfopatologic al procesului tumoral.

Bibliografie

1. Ansell S.M., Armitage J.: *Non-Hodgkin lymphoma: Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin. Proc. 2005; 80(8):1087-1097.
2. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *A Practical Guide to EORTC Studies*. Brussels, 1994: 110-112.
3. Fadilah S.A.W.: *Fundamentals of the Management of Non-Hodgkin Lymphoma*. Med. J. Malaysia 2009; 64 (4): 333-342.
4. Kaplan E. Meier P.: *Non-parametric estimation from incomplete observation*. J. Am. Statist. Ass. 1958: 457-481.
5. Hagemester F., Manoukian G.: *Bendamustine în the treatment of non-Hodgkin lymphomas*. Oncotargets and Therapy 2009; 2: 269-279.
6. Kogan Y., Ribba B., Marron K. et al.: *Intensified Doxorubicin-Based Regimen Efficacy in Residual Non-Hodgkin's Lymphoma Disease: Towards a Computationally Supported Treatment Improvement*. Math. Model. Nat. Phenom. 2007; 2 (3): 47-68.
7. Michallet A., Coiffier B.: *Recent developments in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. Blood Reviews 2009; 23: 11-23.
8. Siddhartha G., Vijan P.: *R-CHOP versus R-CVP în treatment of follicular lymphoma: a metaanalysis and critical appraisal of current literature*. Journal of Hematology and Oncology 2009; 2: 5-14.
9. Поддубная И.В.: *Современные подходы при терапии неходжкинских лимфом*. РМЖ 2001; т.9, №22.
10. Поддубная И.В.: *Обоснование лечебной тактики при злокачественных лимфомах*. Современная онкология 2002: 15-20.

MANAGEMENTUL CONTEMPORAN AL PACIENȚILOR CU LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ: REVISTA LITERATURII ȘI EXPERIENȚA IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC DIN MOLDOVA

Vasile Musteață – dr. în medicină, conf. univ.,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină
și Farmacie „Nicolae Testemițanu” / IMSP Institutul Oncologic din Moldova
e-mail: vmusteata@yahoo.co.uk, tel. (+37322) 205508

Rezumat

În studiu sunt înrolați 125 bolnavi de leucemie mieloidă cronică (LMC), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2012. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 (90.4%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9.6%) cazuri. Vârsta pacienților variază între 19 și 81 de ani (media de vîrstă – 46,1 ± 2,13 ani), ce indică afectarea preponderentă a persoanelor apte de muncă. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie. Inhibitorii tirozinkinazelor constituie opțiuni terapeutice de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superiori în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon prin posibilitatea atingerii răspunsului hematologic complet rapid, răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și longevității pacienților. Indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 1 an, 2 și 3 ani au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu inhibitorii tirozinkinazei ($p < 0,05$). Scorul ECOG-WHO 0 – 1 după chimioterapie de inducție poate fi considerat ca factor prognostic favorabil.

Cuvinte-cheie: leucemia mieloidă cronică, managementul, inhibitorii tirozinkinazelor, calitatea vieții, supraviețuirea

Summary. Contemporary management of patients with chronic myeloid leukemia: review of the literature and experience of the PMSI Institute of Oncology from Moldova.

The current study comprized 125 patients with chronic myeloid leukemia (CML), who had been followed up and treated at the Institute of Oncology in 2005 – 2012. The diagnosis was established in the late chronic phase in 113 (90.4%) cases, in the accelerated and acute phases in 12 (9.6%) cases. The patient age ranged from 19 to 81 years (median age – 46.1 ± 2.13 years old), that indicated the predominant affection of the workable population. The treatment of CML in the chronic phase and accelerated phase without complications may be realized in the outpatient department or in a daily hospital ward. The treatment of CML in the accelerated phase with complications (bleeding, thrombotic, infectious) and in the acute phase should be realized in the specialized departments of hematology. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) constitute the first-line therapeutic options in the chronic phase and in the accelerated phase, being superior to the conventional chemotherapy and α -interferon due to possibility of the achievement of a fast complete hematologic response, complete cytogenetic response and due to the considerable increase of a life quality and longevity of patients. In the GIPAP affiliated investigational group the one-year, 2- and 3-year survival rates constituted 97%, 78% și 62%, respectively, and proved to be superior to those in the investigational group without TKIs treatment ($p < 0.05$). The ECOG-WHO score of 0 – 1 points after the induction chemotherapy may be considered as a favorable prognostic factor.

Key words: chronic myeloid leukemia, management, tyrosine kinase inhibitors, life quality, survival

Резюме. Современный менеджмент пациентов с хроническим миелолейкозом: обзор литературы и опыт ПМСУ Онкологический Институт Молдовы.

В исследование включены 125 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), которые находились на учёте и лечении в Онкологическом Институте в 2005 – 2012 гг. Диагноз был установлен в хронической фазе заболевания в 113 (90,4%) случаях, в фазе акселерации и острой фазе 12 (9,6%) случаях. Возраст пациентов варьировал от 19 до 81 года (медиана возраста – 46,1 ± 2,13 лет), что указывает на преимущественное поражение работоспособного населения. Лечение ХМЛ в хронической фазе и неосложнённой фазе акселерации может быть осуществлено в условиях поликлиники или дневного стационара. Лечение ХМЛ в фазе акселерации с осложнениями и в острой фазе проводится в специализированных отделениях гематологии. Ингибиторы тирозинкиназы являются терапевтической опцией 1-й линии в хронической фазе и фазе акселерации, превосходя конвенциональную химиотерапию и α -интерферон по возможности достижения быстрого и полного гематологического ответа, полного цитогенетического ответа, значительного улучшения качества и увеличения продолжительности жизни больных. В группе пациентов, относящихся к GIPAP, уровни 1-, 2- и 3-летней выживаемости составили соответственно 97%, 78% și 62% и превосходили таковые показатели в группе пациентов нелеченных ингибиторами тирозинкиназы ($p < 0,05$). Функциональный статус по шкале ЕКОГ-ВОЗ в 0 – 1 балла после индукционной химиотерапии можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, мэнэджмент, ингибиторы тирозинкиназы, качество жизни, выживаемость

Actualitatea temei. Leucemia mieloidă cronică (LMC) se consideră o patologie oncologică relativ frecvent întâlnită în structura morbidității prin hemopatii maligne, cuprinzând 15 – 20% din toate leucemiile la adulți și fiind una dintre cele mai severe maladii umane [2,3,4,6,15,16]. Patologia se caracterizează prin proliferarea necontrolabilă a seriei medulare mieloidă, cu extinderea în special a masei celulare granulocitare totale și a celei circulante. Markerul citogenetic al acestei leucemii cronice constituie cromozomul Philadelphia t [9;22], care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromozomii 9 și 22 [2,4,5,16,18,21]. Cauza LMC nu este bine cunoscută, ce induce dificultăți de screening în această oncopatologie.

Sunt identificate 3 faze clinico-evolutive ale LMC: cronică, de accelerare și acută [3,4,5,7,10,14,15,21,22]. În faza cronică oncopatologia respectivă este asimptomatică în 15 – 40% de cazuri, fiind depistată accidental prin hemoleucogramă și examenul ultrasonografic al abdomenului, ce și explică diagnosticarea ei preponderent tardivă. Tratamentul contemporan al LMC cuprinde chimioterapie, imunoterapie și allotransplant medular [2,5,6,7,8,9,10,12,13,14,15,22,23].

În pofida progreselor remarcabile în crearea noilor agenți chimioterapeutici, nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale LMC. Întârzierea în administrarea sau ajustarea chimioterapiei „de țintă” explică creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce determină managementul deficitar al LMC.

Scopul acestei cercetări constituie studierea experienței mondiale în tratamentul LMC și evaluarea rezultatelor optimizării managementului bolnavilor de LMC în Republica Moldova.

Material și metode. Tipul de studiu realizat este descriptiv (integral, selectiv), cu elemente de studiu narativ, axat la analiza comparativă a literaturii mondiale în domeniul managementului LMC și evaluarea rezultatelor nemijlocite și la distanță ale medicației cu inhibitorii tirozinkinazei în raport cu chimioterapie convențională. În studiu au fost înglobați 125 de bolnavi cu diferite faze ale LMC și vârsta cuprinsă între 19–81 de ani (media de vârstă – $46,1 \pm 2,13$ ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2012. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid propuse de OMS în anul 2008 [20]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările citologice și citogenetice ale măduvei osoase și sângelui periferic. Rata celulelor medulare pozitive la ph cromozom

a variat între 20 – 100%, fiind la majoritatea absolută de pacienți (54 sau 72,7%) în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 ($90,4 \pm 2,32\%$) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 ($9,6 \pm 2,02\%$) cazuri. Majoritatea bolnavilor (74 sau 59,2%) au fost calificați pentru Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP). În sublotul investigațional din cadrul GIPAP faza cronică a LMC a fost diagnosticată în 65 (87,8%) cazuri, faza de accelerare și acută – în 9 (12,2%). Pacienții respectivi au fost supuși medicației cu imatinib mesylate [9,10,15]. Medicație de start cu imatinib mesylate au primit 11 (14,9%) pacienți primari. În 63 (85,1%) cazuri imatinib mesylate a fost administrat în lipsa răspunsului clinico-hematologic complet sau a celui citogenetic la chimioterapie convențională și în recidiva leucemiei. Zece (13,5%) bolnavi imatinib-refractari au urmat medicație cu dasatinib, cu toleranța relativ satisfăcătoare. În scopul monitorizării răspunsului citogenetic la pacienți peste 6–8 luni de tratament se efectua examinarea repetată a celulelor medulare la ph-cromozom și gena BCR-ABL p210 [5,9,10,15,16,21]. În al 2-lea sublot investigațional pacienții au primit monochimioterapie cu busulfan, hidroxycarbamidă și / sau α -interferon în faza cronică, monochimioterapie cu citarabină în faza de accelerare și polichimioterapie după diferite scheme în cea acută, reieșind din tipul crizei blastice.

În calitate de metode de cercetare au servit: epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, grafică, analitică [19]. Metode de colectare a datelor au fost: anchetarea, extragerea datelor din documentația medicală, datele statisticii oficiale.

Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale pe entitatea nozologică respectivă [19]. Au fost studiate 23 de surse bibliografice de referință.

Rezultate și discuții. Studiul literaturii mondiale pe temă a demonstrat că incidența LMC în Europa și America de Nord poate varia între 0,6 – 2 cazuri la 100.000 de adulți pe an [2,3,5,6,7,14,15,18,22]. Aproximativ 4600 cazuri noi de LMC au fost diagnosticate în anul 2004 în SUA, și în 1570 cazuri a survenit decesul din cauza progresării procesului leucemic [1,12]. Aglomerări de cazuri sau particularități geografice semnificative de răspândire a acestei leucemii n-au fost înregistrate. Morbiditatea prin LMC crește cu vârstă, incidența maximă fiind cuprinsă între 25–50 de ani, ce denotă afectarea preponderent a persoanelor apte de muncă. La majoritatea bolnavilor înrolați în studiile chimioterapeutice vârsta variază între 50 – 60 ani, cu media ≈ 53 ani [5,6,7].

Prezintă interes experiența mondială în tratamentul LMC, reflectând rezultatele utilizării diferitor

opțiuni chimio- și imunoterapeutice. În faza cronică a LMC pe fond de medicație cu α -interferon răspunsul clinico-hematologic complet se obține în 81% de cazuri, răspunsul citogenetic complet – în 26% [2,5,18]. Supraviețuirea peste 5 ani a bolnavilor tratați cu α -interferon constituie 57%, fiind superioară indicelui, respectiv, în cazurile cu chimioterapie convențională (42%) [2,6,18]. În cadrul tratamentului chimioterapeutic convențional longevitatea medie a pacienților cu LMC variază între 4 – 5 ani, la 30% din ei depășind 10 ani [5]. Totodată sunt descrise cazuri cu o durată a vieții de 15 – 20 de ani. Durata fazei acute constituie în mediu 4,5 luni, cu extreme de 0,5 – 15 luni.

Allotransplantul medular, precum și inhibitorii tirozinkinazei se consideră opțiuni curative de vindecare a pacienților cu LMC în faza cronică [2,3,4,5,7,14,15]. Imatinib mesylate sau Glivec® este un inhibitor al tirozinkinazei produse de gena himerică BCR-ABL și reprezintă „terapia în țintă” [5,6]. Glivec® a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie în multe instanțe tratament de prima linie a LMC [2,3,4,5,7,8,9,12,14]. Medicamentul imatinib mesylate se utilizează cu succes în toate fazele LMC, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a bolii [2,5,7,8,22]. Remisiunea clinico-hematologică completă pe fond de medicație cu imatinib mesylate poate fi obținută în timp de 1 – 2 luni. Spre deosebire de chimioterapie convențională și α -interferon imatinib mesylate contribuie la atingerea remisiunii citogenetice majore în 65 – 85% și celei complete în 45 – 80% de cazuri [6]. Supraviețuirea fără recidive constituie 89% peste 18 luni de tratament cu imatinib mesylate. Până la faza de accelerare calitatea vieții la acești bolnavi este satisfăcătoare cu păstrarea capacității de muncă.

Experiența acumulată în managementul LMC în IMSP Institutul Oncologic demonstrează ca tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în faza acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie.

Răspunsul clinico-hematologic a fost constatat la 97 (77,9%) bolnavi de LMC. Remisiunea clinico-hematologică completă s-a obținut peste 1 – 2 luni pe fond de medicație cu imatinib în 63 (85,1%) cazuri în cadrul GIPAP și s-a dovedit a fi mai frecventă ($p < 0,05$) în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon (14 (27,5%) cazuri). Micșorarea splenomegaliei, scăderea leucocitozei și trombocitozei s-a dovedit mai rapidă în raport cu chimioterapia anterioară cu busulfan, atingând 50% din valorile dimensi-

onale inițiale în perioada de 7 – 10 zile. În cazurile de medicație cu imatinib mesylate tendința spre atingerea precoce a remisiunii complete a fost observată în faza cronică a LMC, cu perioada scurtă de la debutul maladiei până la confirmarea diagnosticului, cu leucocitoză și trombocitoză moderate. În 11 (14,9%) cazuri din GIPAP doza de imatinib a fost crescută gradual în scopul atingerii răspunsului hematologic sau citogenetic complet. Pacienții tratați cu imatinib în scurt timp au rezolvat sau n-au dezvoltat urgențele hematologice [11] spre deosebire de cei, la care s-a aplicat chimioterapia convențională. Totodată 9 (90%) din 21 (28,4%) bolnavi refractari la imatinib au răspuns la dasatinib. Doi (1,6%) pacienți cu LMC s-au dovedit a fi ph cromozom-negativi, n-au primit tratamentul cu inhibitorii tirozinkinazei și nici n-au răspuns la chimioterapie convențională. La bolnavii cu remisiunea clinico-hematologică completă analiza citogenetică repetată a măduvei osoase, efectuată peste 6 – 8 luni de medicație cu imatinib mesylate, a demonstrat scăderea ratei celulelor medulare pozitive la ph-cromozom până la 5 – 35%, ce indică obținerea remisiunii citogenetice majore. În 9 (14,3%) cazuri peste 12 – 18 luni de tratament s-a constatat eradicarea completă a clonei celulare medulare purtătoare de ph-cromozom. De menționat, că la majoritatea absolută a bolnavilor (80%) tratați cu chimioterapie convențională până la medicație cu imatinib mesylate s-a obținut răspunsul citogenetic minor (ph-cromozom 60 – 100%), fiind confirmat prin examinarea citogenetică a măduvei osoase în procesul includerii lor în GIPAP.

Supraviețuirea fără recidive la 18 luni a fost superioară ($p < 0,05$) la pacienții tratați cu imatinib (82%), decât la cei manageriați cu chimioterapie convențională (20,5%). Supraviețuirea generală peste 3 ani la bolnavii din GIPAP (63%) a depășit semnificativ ($p < 0,05$) indicele respectiv la bolnavii tratați cu chimioterapie convențională (45%). Spre deosebire de chimioterapia convențională, pe fond de medicație cu imatinib mesylate s-a ameliorat semnificativ calitatea vieții pacienților, ce a permis continuarea sau reluarea activității profesionale la cei plasați în câmpul muncii (ECOG-WHO scor – 0). S-a determinat diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$) între nivelul ameliorat al calității vieții după medicație cu imatinib mesylate (82,5% de bolnavi, cu media scorului $1,1 \pm 0,22$) și chimioterapie convențională (9,5% de bolnavi, cu media scorului $2,5 \pm 0,06$).

Managementul LMC în țările în decurs de dezvoltare derulează prin implementarea Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP), care a fost lansat în anul 2001 de Novartis Pharma AG ca program de donație și înrolează bolnavii cu diferite faze ale LMC, leucemie acută limfoblastică

Tabelul 1

Impactul programului GIPAP asupra reabilitării fizice a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică reflectate de statutul somatic conformitate cu criteriile ECOG-WHO

Programul de management	Numărul de bolnavi		Statusul somatic				p
			Până la tratament		După tratament		
	abs.	%	Limitele scorului	$P \pm ES\%$	Limitele scorului	$p \pm ES\%$	
GIPAP	64	76,2	1 - 3	$1,7 \pm 0,08$	0 - 2	$0,25 \pm 0,06$	< 0,01
Chimioterapia convențională	20	23,8	1 - 3	$2,1 \pm 0,16$	0 - 3	$1,1 \pm 0,22$	< 0,01

și tumori gastrointestinale stromale (GIST) maligne [9,12,13,14,17]. GIPAP reprezintă un program internațional non-profit de lungă durată în domeniul terapiei anti-cancer, generos și bine monitorizat, axat la asigurarea gratuită a pacienților cu procese neoplazice maligne relatate cu imatinib mesylate [9,13,16,17]. Peste 280 centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie sunt implicate în acest program internațional. De la momentul lansării GIPAP a aprovisionat cu imatinib mesylate mai mult de 10000 pacienți din peste 80 țări, care nu aveau alte accese la acest remediu eficient și bine tolerat. GIPAP a demarat în Republica Moldova în anul 2006 [13]. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP. În special, bolnavii de LMC dispun de acces sigur la medicament de prima linie, care asigură un răspuns hematologic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și calitatea bună a vieții. Prevalența crescută a LMC și a leucemiei acute limfoblastice, resursele financiare limitate ale țărilor în decurs de dezvoltare în aprovizionarea cu tratamente costisitoare determină actualitatea și necesitatea imperioasă a acestui program.

Pentru Sănătatea Publică de importanță practică

majoră se poate considera posibilitatea reabilitării fizice și sociale a bolnavilor de LMC pe fond și după tratamentul chimioterapeutic, cu reîncadrarea lor ulterioară în viața socială și în câmpul muncii. Reabilitarea fizică este reflectată de indicatorii statutului somatic al bolnavilor oncologici în conformitate cu criteriile ECOG-WHO. Am evaluat statusul somatic al pacienților cu LMC până și după tratamentul în funcție de opțiunile curative disponibile, în special ce se referă la medicație cu imatinib mesylate în cadrul GIPAP (tab. 1).

A fost analizat impactul factorului de participare în GIPAP și tratament cu imatinib asupra prognosticului bolnavilor de LMC (fig. 1).

Am constatat, că indicii supraviețuirii în sublotul investigațional afiliat de GIPAP peste 12, 24 și 36 luni au constituit respectiv 97%, 78% și 62%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional fără tratamentul cu imatinib mesylate ($p < 0,05$).

Din datele prezentate în tabel rezultă că în raport cu managementul convențional înrolarea bolnavilor de LMC în GIPAP și efectuarea medicației cu imatinib mesylate a ameliorat semnificativ ($p < 0,001$) starea somatică (limitele scorului 0 - 2, $p \pm ES\% = 0,25 \pm 0,06$). Reabilitarea fizică a pacienților și, prin urma-

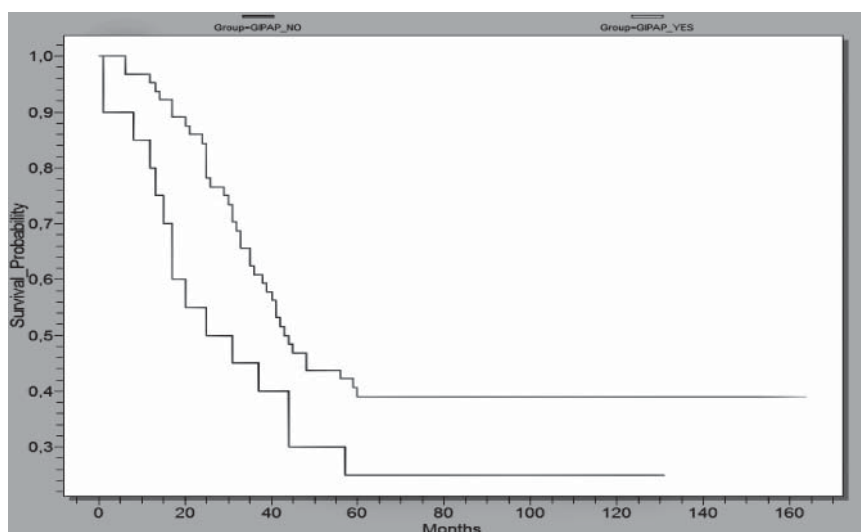


Figura 1. Supraviețuirea generală a bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de participare în GIPAP și tratament cu imatinib mesylate

re, ameliorarea calității vieții au permis continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii.

Am analizat longevitatea pacienților cu LMC în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratament chimioterapeutic (tab. 2).

Tabelul 2

Longevitatea bolnavilor de leucemie mieloidă cronică în funcție de scorul ECOG-WHO obținut pe fond de tratament

Scorul ECOG-WHO	Limitele longevității, luni	$p \pm ES\%$, luni
0	4 – 162	51,6 ± 4,63
1	9 – 156	46,2 ± 8,92
2	1 – 66	31,8 ± 11,62
3	2 – 43	26,5 ± 16,50

Rezultatele obținute indică longevitatea crescută la pacienții cu ameliorarea considerabilă a stării somatice ($p \pm ES\% = 46,2 \pm 8,92$ luni) sau reabilitarea fizică completă ($p \pm ES\% = 51,6 \pm 4,63$ luni) obținută pe fond de chimioterapie, ce sugerează necesitatea imperioasă în tratament axat la vindecare și restabilirea capacității de muncă.

Concluzii:

1. LMC, constituind o problemă actuală în Sănătate Publică, înglobează 15 – 20% din toate leucemiile la adulți, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea în dinamică a morbidității și prevalenței.

2. Managementul contemporan al LMC diversifică opțiunile diagnostice și curative în funcție de nivelul asistenței medicale.

3. Tratamentul LMC în faza cronică și de accelerare fără complicații poate fi efectuat în condiții de ambulator sau a staționarului de zi. Tratamentul LMC în faza de accelerare cu complicații (hemoragice, trombotice, infecțioase) și în cea acută se efectuează în secțiile specializate de hematologie ale IMSP Institutul Oncologic.

4. Inhibitorii tirozinkinazelor s-au demonstrat ca opțiuni terapeutice de prima linie în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superiori în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon prin posibilitatea atingerii răspunsului hematologic complet rapid, răspunsului citogenetic complet și creșterea semnificativă a calității vieții și supraviețuirii pacienților.

5. Managementul pacienților cu LMC în cadrul GIPAP și scorul ECOG-WHO 0 – 1 după chimioterapie de inducție favorizează prognosticul maladiei, ce se confirmă prin indicii net superiori ai longevității.

Bibliografie

1. Agerpres. *Știri externe*. 2010, 22 octombrie.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2006; 108 (6):1809 – 1820.
3. Butoianu E., Niculescu-Mizil E., *Leucemia mieloidă cronică*. In: Coliță D., “Medicină Internă. Hematologie. Partea a II-a”. București: Editura medicală, 1999: 48 – 68.
4. Castagnetti F., Palandri F., Amabile M. et al., *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party*. Blood, 2009; 113 (15): 3428 – 3434.
5. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., “Hematologie”. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
6. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
7. Cortes J.E., Talpaz M., O’Brien S. et al., *Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal*. Cancer, 2006; 106(6): 1306 – 1315.
8. Dressman M.A., Malinowski R., McLean L.A. et al., *Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571)*. Clin. Cancer Res., 2004; 10: 2265 – 2271.
9. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph+ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria*. Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (16S): 3216.
10. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
11. Kosmidis P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.
12. Marincovici M. In: *Viața sănătoasă*. Jurnalul național. 2010, 24 septembrie.
13. Musteață V., 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.
14. Musteață 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.
15. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
16. O’Brien S., 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.

17. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide.* Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.

18. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia.* In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.

19. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica.* Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.

20. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al.,

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2008.

21. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline.* London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.

22. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз.* In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.

23. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз.* In: Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

ASPECTE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A TRACTULUI GASTROINTESTINAL LA ADULȚI

Maria Robu¹ – dr. în med., conf. univ.,

Ion Corcimar¹ – dr. hab. în med., prof. univ., membru cor. al AȘM.,

Larisa Musteață¹ – dr. în med., conf. univ.,

Valentina Gladîș² – dr. în med., conf. cercet.,

Elena Oleinicova¹ – dr. în med., conf. univ.,

Sanda Buruiană² – med. ord.,

Maria Popescu¹ – asist. univ.,

Maria Chiu² – șef sec. Hematologie-2,

Aliona Danila² – med. ord.,

Victor Munteanu² – med. ord.

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

IMSP Institutul Oncologic²

E-mail: maria.robuc@mail.md, 20-55-73, 069023009

Rezumat

Au fost studiate frecvența și aspectele clinice la 93 bolnavi de limfom non-Hodgkin (LNH) cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în diverse grupuri de vârstă la adulți. Frecvența afectării primare a tractului digestiv în LNH la adulți a constituit 19,1%. LNH digestive primitive s-au dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta 20-39 de ani și 40-59 de ani (24,1% și 21,6% respectiv). La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani frecvența lor a fost egală cu 12,2%. Debutul LNH frecvent a avut loc în stomac (80,6%). Rar primar a fost afectat intestinul subțire (10,8%), colonul (7,5%) și foarte rar esofagul (1,1%). Zonele de metastazare inițială au fost ganglionii limfatici regionali. Metastaze extranodale au avut loc preponderent în ficat, splină, diverse regiuni ale tractului gastrointestinal. O particularitate a LNH digestive primitive este interesarea frecventă a altor regiuni a tubului digestiv și lipsa determinărilor în măduva oaselor și sistemul nervos central.

Cuvinte-cheie: Limfomul non-Hodgkin, tractul gastrointestinal, vârstă

Summary. Clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas with primary gastrointestinal involvement in adults.

The frequency and clinical aspects of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have been studied in 93 adults patients of different age groups with primary gastrointestinal involvement. The frequency of primary digestive tract involvement in NHL adults was 19,1%. The primitive digestive NHL had approximately the same frequency in the patients aged 20-39 years and 40-59 years (24,1% and 21,6%, respectively). People aged over 60 years had a frequency of NHL development of 12,2%. The NHL onset was frequently in the stomach (80,6%). Rarely, the small intestine was primarily affected (10,8%), the colon (7,5%) and very rarely the esophagus (1,1%). The sites of initial metastases were the regional lymph nodes. The extranodular metastases predominantly occurred in the liver, spleen, different zones of the gastrointestinal tract. A peculiarity of the primitive digestive NHL is the frequent involvement of other digestive tube portions and absence of involvement of the bone marrow and the central nervous system.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, gastrointestinal tract, age

Rezюме. Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением желудочно-кишечного тракта у взрослых.

Изучены частота и клинические проявления первичных неходжкинских лимфом (НХЛ) желудочно-кишечного тракта в разных возрастных группах у 93 взрослых больных. Частота первичного поражения желудочно-кишечного тракта НХЛ у взрослых составила 19,1%. НХЛ желудочно-кишечного тракта развились приблизительно одинаково у больных в возрасте 20-39 и 40-59 лет (24,1% и 21,6%, соответственно). У лиц старше 60 лет НХЛ данной локализации были диагностированы реже – 12,2%. Первичный опухолевый очаг НХЛ наиболее часто располагался в желудке (80,6%), реже в тонком и толстом кишечнике (10,8% и 7,5%, соответственно) и очень редко в пищеводе (1,1%). Зонами первичного метастазирования служили регионарные лимфатические узлы. Экстранодальные очаги метастазирования были обнаружены преимущественно в печени, селезенке, других отделах пищеварительного тракта. Особенности НХЛ с первичным поражением желудочно-кишечного тракта являются частое вовлечение в опухолевый процесс других отделов пищеварительного тракта, отсутствие метастазов в костный мозг и в центральную нервную систему.

Ключевые слова: Неходжкинские лимфомы, желудочно-кишечный тракт, возраст

Actualitatea temei. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) cu afectarea primară a tractului gastrointestinal reprezintă una din cele mai frecvente localizări primare extranodale ale LNH, frecvența cărora variază de la 10% până la 24,3% [4,6,7,8,10]. Conform datelor literaturii debutul LNH în stomac are loc în 55-70% de cazuri, în intestinul subțire în 20-35%, în colon în 5-10% de cazuri [4,9,11,12]. Pentru LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal nu există o simptomatologie specifică datorită cărui fapt adeseori pacienții sunt diagnosticați tardiv [1,2,3,5]. Diagnosticarea pacienților cu LNH digestive primitive în stadiile generalizate influențează negativ rezultatele tratamentului și prognosticul maladiei [1].

Progresul considerabil în imunologie, citogenetică și introducerea biologiei moleculare a permis o mai bună cercetare a LNH, însă în aspect clinic aceste maladii rămân puțin studiate. Posibilitatea reală de a obține o supraviețuire de lungă durată în LNH digestive primitive ne dictează necesitatea studierii evoluției clinice și elaborarea unui plan de conduită a acestor bolnavi.

Scopul lucrării. Studiarea frecvenței și aspectelor clinice ale LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal la adulți.

Material și metode. Au fost studiate aspectele clinice la 93 bolnavi de LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în vârstă de la 23 până la 74 de ani. Diagnosticul de LNH în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru stabilirea diagnosticului și determinarea variantei morfologice materialul pentru investigația histologică sau citologică a fost obținut prin laparotomie la 73 de bolnavi, fibrogastroduodenoscopie – la 19 și fibrocolonoscopie – la 1.

Gradul de răspândire în organism a procesului tumoral a fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971. Pentru precizarea gradului de răspândire a procesului tumoral, determinarea zonelor de me-

tastazare inițială și la etapa de generalizare a LNH s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, puncția măduvei oaselor, trepanobiopsia cu cercetarea histologică a măduvei oaselor, fibroepifaringoscopia, examinarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal.

Pentru aprecierea supraviețuirii pacienților a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propusă de Kaplan-Meier.

Afectarea primară a tractului gastrointestinal a fost identificată la 93 din 487 de pacienți cu LNH, ce constituie 19,1%.

S-a constatat că LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal s-au dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la pacienți cu vârsta de 20-39 de ani și 40-59 ani (24,1% și 21,6%, respectiv). Mai rar LNH digestive primitive s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani (12,2%) (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuirea bolnavilor de LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Bolnavi cu afectarea primară a tractului gastrointestinal	
		abs.	%
20 – 39	108	26	24,1
40 – 59	181	39	21,6
> 60	198	28	14,2
In total	487	93	19,1

Probabilitatea afectării primare a tractului gastrointestinal în LNH este mai mare la persoanele tinere.

S-a observat că diferă frecvența afectării primare a diverselor regiuni ale tractului gastrointestinal. Debutul LNH a avut loc mai frecvent în stomac (80,6%). Rar LNH primar s-au dezvoltat în intestinul subțire și colon (10,8% și 7,5% corespunzător).

Tabelul 2

Distribuirea bolnavilor de LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în funcție de localizarea focarului tumoral primar și vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Localizarea focarului tumoral primar			
		esofagul abs. (%)	stomacul abs. (%)	intestinul subțire abs. (%)	colonul abs. (%)
20 – 39	26	-	20 (76,9)	4 (15,4)	2 (7,7)
40 – 59	39	1 (2,6)	30 (76,9)	5 (12,8)	3 (7,7)
> 60	28	-	25 (89,3)	1 (3,6)	2 (7,1)
În total	93	1 (1,1)	75 (80,6)	10 (10,8)	7 (7,5)

Foarte rar a fost diagnosticată afectarea primară a esofagului (1,1%).

Paradoxal, deși nu are țesut limfoid în mod normal stomacul este cel mai frecvent sediu a LNH. Posibil apariția LNH gastrice primitive este precedată de procese inflamatorii cronice cu formarea țesutului limfoid care ulterior servește ca substrat morfologic pentru dezvoltarea LNH.

Spre deosebire de LNH gastrice primitive, LNH cu afectarea primară a intestinului subțire și colonului sunt tumori rare, deși intestinul subțire constituie 75% din lungimea totală și mai mult de 50% din suprafața mucoasei tractului digestiv și este bogat în țesut limfoid (plăcile Peyer). Acest fenomen nu este clar și este dificil de explicat.

Studierea frecvenței afectării primare de LNH a diferitor regiuni a tractului gastrointestinal în funcție de vârstă a arătat că la pacienții cu vârsta 20-39 de ani și 40-49 de ani după afectarea primară a stomacului a fost intestinul subțire, apoi colonul. La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani după LNH gastrice primitive mai frecvent a avut loc debutul în colon, după care urmează intestinul subțire (tabelul 2).

Însă numărul mic de pacienți cu afectarea primară a intestinului subțire și a colonului nu permite să facem careva concluzii definitive.

Verificarea morfologică a diagnosticului a demonstrat că independent de localizarea focarului tumoral primar în limitele tractului gastrointestinal au predominat LNH agresive care au fost identificate la

63 (67,8%) pacienți. Variantele indolente ale LNH au fost diagnosticate la 15 (16,1%) bolnavi. În 15 (16,1%) cazuri varianta morfologică n-a fost posibil de identificat. LNH indolente mai frecvent s-au dezvoltat la persoanele cu vârsta 20-39 de ani (26,9%).

Conform Clasificării Clinice Internaționale, primită în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 mai mult de jumătate din pacienți au fost diagnosticați în stadiile locale (56,0%). Stadiile locale (I-II) mai frecvent au fost constatate la pacienții cu vârsta 20-39 de ani (65,4%) (tabelul 3).

Posibil vârsta mai tânără a contribuit la o adresare mai precoce, după apariția primelor simptome ale maladiei ce a determinat stabilirea diagnosticului în stadiile locale ale LNH la mai mulți pacienți.

Simptomele de intoxicație generală au fost înregistrate în 47 (50,5%) cazuri și s-au manifestat preponderent prin pierdere ponderală.

S-a constatat că la etapele inițiale de răspândire a procesului tumoral la toți (100%) urmăriți până la stadiul II-III LNH s-au extins în ganglionii limfatici regionali: perigastrici, mezenteriali, paraaortali, retroperitoneali. Această particularitate a metastazării inițiale a LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal indică necesitatea aplicării radioterapiei în scop profilactic, a zonelor vecine de ganglioni limfatici în caz de afectare tumorală izolată.

Afectarea altor grupuri de ganglioni limfatici periferici și mediastinali a avut loc rar (19,7% și 6,5% corespunzător).

Tabelul 3

Distribuirea bolnavilor de LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în funcție de stadiul bolii și vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Stadiul bolii			
		I E abs. (%)	II E abs. (%)	III E abs. (%)	IV E abs. (%)
20 – 39	26	11 (42,3)	6 (23,1)	-	9 (34,6)
40 – 59	39	10 (25,6)	9 (23,1)	2 (5,1)	18 (46,2)
> 60	28	13 (46,4)	3 (10,7)	-	12 (42,9)
În total	93	34 (36,6)	18 (19,4)	2 (2,1)	39 (41,9)

Tabelul 4

Frecvența metastazelor extranodale a LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Localizarea metastazelor extranodale								
		Ficat	Splină	Diverse regiuni ale tractului digestiv	Pancreas	Țesutul pulmonar	Inelul limfatic faringian	Oase	Sistemul nervos central	Măduva oaselor
		abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)
20 – 39	11	7 (63,6)	2 (18,2)	3 (27,2)	-	-	3 (27,2)	-	-	-
40 – 59	19	12 (63,1)	4 (33,3)	5 (26,3)	6 (31,5)	1 (5,2)	1 (5,2)	-	-	-
> 60	12	8 (66,6)	3 (25,0)	4 (33,3)	2 (16,6)	1 (8,3)	-	1 (8,3)	-	-
În total	42	27 (64,3)	9 (21,4)	12 (28,6)	8 (19,0)	2 (4,8)	4 (9,5)	1 (2,4)	-	-

Focare extranodale s-au dezvoltat preponderent în ficat, splină, diverse regiuni ale tractului gastrointestinal, care au avut loc aproximativ cu aceeași frecvență în toate grupele de vârstă (tabelul 4).

O particularitate a LNH digestive primitive este tendința de răspândire a procesului tumoral în diverse regiuni ale tubului digestiv spre deosebire de alte localizări primare ale LNH, în care cointeresarea tractului gastrointestinal are loc rar.

Afectarea secundară a pancreasului a avut loc mai frecvent la pacienții cu vârsta de 40-59 de ani (31,5%), mai rar la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani (16,6%) și nici într-un caz la bolnavii cu vârsta 20-39 de ani. Însă la pacienții din acest grup de vârstă a avut loc interesarea destul de frecventă a inelului limfatic faringian (27,2%) care a lipsit la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani.

Este necesar de menționat că atât la pacienții cu sediul primar al LNH în stomac cât și în intestin n-au fost identificate metastaze în măduva oaselor și sistemul nervos central nici într-un caz, spre deosebire de alte localizări primare ale LNH la care în mai multe sau mai puține cazuri are loc interesarea măduvei oaselor și sistemului nervos central.

Aceste date ne permit să evidențiem o altă particularitate a LNH digestive primitive – lipsa metastazării în măduva oaselor și sistemului nervos central la etapele de generalizare a LNH.

Reieșind din caracterul de metastazare a LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în procesul de dispensarizare a acestor pacienți pentru a depista recidivele precoce este necesar de efectuat investigațiile ce determină starea ganglionilor limfatici abdominali, ficatului, splinei, pancreasului, diverse-

lor regiuni ale tractului digestiv. La bolnavii cu vârsta de 20-39 de ani de inclus în metodele de investigare și cercetarea inelului limfatic faringian.

Concluzii:

1. Frecvența LNH cu afectarea primară a tractului gastrointestinal la adulți, constituie 19,1%.

2. LNH digestive primitive s-au dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta 20-39 de ani și 40-59 de ani (24,1% și 21,6%, respectiv). La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani frecvența lor a fost egală cu 12,2%.

3. Debutul LNH a avut loc frecvent în stomac (80,6%). Rar a fost afectat primar intestinul subțire (10,8%), colonul (7,5%) și foarte rar esofagul (1,1%).

4. Independent de varianta morfologică, localizarea focarului tumoral primar, vârstă la etapa inițială LNH s-au extins în ganglionii limfatici regionali.

5. Metastaze extranodale au avut loc preponderent în ficat, splină, diverse regiuni ale tractului gastrointestinal. O particularitate a LNH digestive primitive este interesarea frecventă a altor regiuni ale tubului digestiv și lipsa determinărilor în măduva oaselor și sistemul nervos central.

Bibliografie

1. Abahfssain Halima, Mokrin Maha, Lalya Jssamt et al. *Le tumeurs malignes primitives del'intestin grele: aspects cliniques et therapeutiques de 27 patients*. www.panafrican-med-journal.com/content/article/8/18/full, 2011.

2. Hatzaras I., Palesty J.A., Abil F. et al. *Small-bowel tumors: epidemiologie and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry*. Arch. Surg., 2007, 142, 229-235.

3. Kim C.H., Kyl B.H., Lee I. et al. *Clinicopathologi-*

cal features of primary jejunoileal tumors. J. Korean Soc. Coloproctology, 2010, 26, 5, 334-338.

4. Koch P., del Valle F., Berdel W.E. et al. *Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: Anatomic and histologic distribution, clinical features and survival data of 371 patients registred in the German Multi-center Study GIT NHL 01/92*. J. Clin. Oncol., 2001, 19, 18, 861-3873.

5. *Limfomul gastric primitiv* (sub redacția Cătălin Vasilescu). Editura medicală, București, 2002.

6. Romaguera J.E., Medeins L.J., Hagemester F.B. et al. *Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma*. Cancer 2003, 97, 12, 3131.

7. Scutellari P.N., Borgati L., Sponedda R. *Non-Hodgkin's lymphomas of extranodal localization. Stra-*

tegies for imaging diagnosis. Radiol. Med. 2000, 100, 4, 262-272.

8. Zucca E. *Extranodal lymphoma: a reappraisal*. Ann. Oncol. 2008, 19 (Suppl. 4), 77-80.

9. Богданов А.Н., Максимов А.Т., Саржевский В.О., Аносов Н.А. *Особые формы неходжкинских лимфом*. Практическая онкология, 2004, 5, 3, 216-219.

10. Поддубная И.В. *Современные подходы к терапии неходжкинских лимфом*. Русский медицинский журнал 2006, 9, 22, 992.

11. Поддубная И.В. *Первичные лимфом желудочно-кишечного тракта*. Клиническая онкология. Под ред. М.А. Волковой, 2007.

12. Суанова З.А., Шаленков В.А., Неред С.Н., Поддубная И.В. *Неходжкинские лимфомы кишечника – первичное экстранодальное поражение*. Современная онкология, 2010, 3.

REVISTA LITERATURII

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

Брега Диана – стажер-исследователь
ПМСУ Институт онкологии, ул. Тестемицану, 30

E-mail: georgebrega@yahoo.com, tel. 069180110

Rezumat. Concepte moderne al cancerului prostatei (Reviul literaturii).

Cancerul prostatei (PC) este una dintre cele mai frecvente tipuri de cancer din lume și una dintre principalele cauze de deces prin cancer la bărbați în țările dezvoltate. Vârsta, rasa și istoricul familial al cancerului prostatei sunt factori de risc major pentru cancerul prostatei la bărbați. Riscul relativ de cancer ereditar al prostatei (CPE) crește pentru rudele de gradul întâi este de aproximativ de 2 ori în cazul prezenței în familie a unei sau mai multe rude a probandului cu cancer al prostatei. În general, cancerul familial de prostată constituie de la 15% până la 20% din cazurile de cancer de prostată și cancerul ereditar – de la 5% până la 10%. Partea CPE este aproximativ 43% de cancer al prostatei cu debut precoce a bolii (care afectează bărbații cu vârsta sub 55 de ani) și doar 9% din toate cazurile de cancer al prostatei la bărbați până la 85 de ani. Riscul crescut de cancer de prostată este una dintre caracteristicile sindromului HNPCC. Riscul cumulativ de CP la pacienții cu Lynch I–II sindrom, este de două ori mai mare decât în populația generală și ușor mai mare la pacienții cu cancer al prostatei diagnosticat înainte de vârsta de 60 de ani (Odds ratio – 2,48). În ultimii ani Asociația Mondială a Genome Research (GWAS) a raportat mai mult de 46 de polimorfisme unice ale nucleotidilor (SNP) pe cromozomul 2p11, 3q23, 3q26, 5p12, 6p21, 8q24, 11p11.2 - q12.2, 12q13, 17q, 22q11,1, care sunt asociate cu riscul de cancer al prostatei. Principalul tip de succesiune este combinarea poligenică a mai multor gene autozomal recesive rare. Astăzi este evident că sunt necesare studii suplimentare clinice și genealogice și molecular-genetice în scopul de a evalua gradul de “familie de risc” al cancerului prostatei. Aceste date vor permite o consiliere mai exactă genetică și poate fi utilizată la programele vizate pentru depistarea precoce a cancerului prostatei.

Cuvinte-cheie: cancer al prostatei (PC), predispoziție ereditară, sindrom HNPCC, gena (e), polimorfismul unic al nucleotidelor (SNP), cancere primare multiple (CPM)

Summary. Modern concepts of prostate cancer (Literature review).

Prostate cancer (PC) is one of the most common cancers in the world and one of the leading causes of cancer death in men in developed countries. Age, race and family history of prostate cancer remain the major risk factors for prostate cancer. The relative risk of hereditary prostate cancer (CPE) increases for first-degree relatives of approximately twice the presence in the family other than the proband, more than one or more relatives with this organ cancer. In general, the family prostate cancer is of 15 % to 20 % of all prostate cancer and hereditary cancer - from 5 % to 10 %. The share of CPE accounts for approximately 43% of prostate cancer with early-onset disease (affecting men aged less than 55 years) and only 9% of all cases of prostate cancer in men up to 85 years. The increased risk of prostate cancer is one of the features of the syndrome HNPCC. The cumulative risk of CPE in patients with the syndrome of Lynch I-II is two times higher than in the general population and slightly higher in patients with prostate cancer diagnosed, before the age of 60 years (odds ratio - 2.48.) In recent years, the World Association of Genome Research (GWAS) reported more than 46 single nucleotide polymorphisms (SNP) on chromosome 2p11, 3q23, 3q26, 5p12, 6p21, 8q24, 11p11.2-q12.2, 12q13, 17q, 22q11.1 that are associated with the risk of prostate cancer. The main type of inheritance is polygenic combination of several rare autosomal dominant or recessive genes. Today it is clear those additional clinical and genealogical and molecular genetic studies in order to assess the degree of „family-risk“ prostate cancer. These data will allow a more accurate genetic counselling and can be used to target programs for early prostate cancer detection.

Key words: prostate cancer (PC), a hereditary predisposition, HNPCC syndrome, the gene (s), single nucleotide polymorphism (SNP), multiple primary malignancies (PPN)

Резюме.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака в мире и одной ведущих причин смерти от рака у мужчин в экономически развитых странах. Возраст, рака и семейная история рака простаты остаются основными факторами риска рака предстательной железы. Относительный риск наследственного рака предстательной железы (CPE) увеличивается для родственников первой степени родства примерно в два раза при наличии в семье, кроме пробанда, еще одного или нескольких родственников пораженных раком этого органа. В общем, семейный рак простаты составляет от 15% до 20% всех РПЖ, а наследственный рак – от

5% до 10%. На долю СРЕ приходится примерно 43% РПЖ с ранним началом заболевания (поражает мужчин в возрасте моложе 55 лет) и только 9% всех случаев РПЖ у мужчин до 85 лет. Повышенный риск рака простаты является одной из особенностей синдрома HNPCC. Кумулятивный риск СРЕ у лиц с синдромом Lynch I-II в два раза выше, чем среди населения в целом и немного выше у больных РПЖ, диагностированных в возрасте до 60 лет (относительный риск – 2,48). В последние годы Мировая Ассоциация Исследований Генома (GWAS) сообщила более чем о 46 одиночных нуклеотидных полиморфизмах (SNP) на хромосомах 2p11, 3q23, 3q26, 5p12, 6p21, 8q24, 11p11.2-q12.2, 12q13, 17q, 22q11.1, которые связаны с риском возникновения рака простаты. Основным типом наследования является полигенное сочетание несколько редких аутосомно-доминантных или рецессивных генов. Сегодня вполне очевидно, что необходимы дополнительные клинико-генеалогические и молекулярно-генетические исследования, для того, чтобы оценить степень «семейного риска» развития РПЖ. Эти данные позволят проводить более точное медико-генетическое консультирование и могут быть использованы для целевой программы раннего выявления рака простаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), наследственная предрасположенность, синдром HNPCC, ген(ы), одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP), первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН)

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных видов рака в мире и одной из ведущих причин смерти от рака у мужчин в экономически развитых странах [73]. В Европе заболеваемость РПЖ составляет 214 случаев на 100 000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак [16], и занимает второе место среди основных причин смерти от рака у мужчин [46]. Ожидается, что из 238.590 выявленных в 2013 году в США случаев РПЖ 29.720 умрут [73]. В связи со старением населения, абсолютное число новых диагнозов РПЖ, как ожидается, увеличится до 64% к 2020 году [49]. РПЖ традиционно считается раком пожилых мужчин, однако 13% случаев приходится на мужчин в возрасте моложе 50 лет [53].

Факторы риска для рака предстательной железы. В многочисленных исследованиях, проведенных за последние три десятилетия, пытались выяснить факторы, связанные с РПЖ. Среди причин, которые могли быть причастны к развитию РПЖ, отмечали: географическое место проживания [50], возраст [28,5], инфекционные воспалительные процессы [3], этнических фон [54], диету [77], половые гормоны [43], семейные [86,39,2,17,4,59] и наследственные факторы [2,20,29,33,53,57,68].

Семейный анамнез РПЖ уже давно определен как важный фактор риска для развития болезни. В общем, семейный рак составляет от 15% до 20% всех РПЖ, а наследственный рак – от 5% до 10% [18,23,30,37]. Вместе с тем, семейные и наследственные факторы, вызывающие развитие РПЖ, не вполне понятны. В связи с этим возникает простой вопрос: «Действительно ли РПЖ является наследуемым?».

Семейная история и рак предстательной железы. Тот факт, что некоторые семьи подвер-

жены раку, не является чем-то новым. Еще в 1895 Warthin A.S. [цит. по 27] использовал термин «рак семьи» по отношению к семьям с агрегацией одного или различных видов злокачественных новообразований. «Семейный рак простаты» (СРП) обычно определяется как семья, в которой есть два родственника первой степени родства (отец, брат, сын) или один – первой степени и, по крайней мере, два родственника второй степени родства (дедушка, дядя, племянник, полубрат) с раком простаты. Попытки выяснить природу СРП начались примерно 45 лет назад после того, как исследования показали более высокую заболеваемость РПЖ у близких родственников пациентов с раком простаты, чем у близких родственников контрольной группы (Цитирую по Morganti G. et al., 1956). Позднее Woolf Ch. V. (1960) установил, что число случаев смерти от рака простаты было в три раза выше среди отцов и братьев пациентов, умерших от рака простаты по сравнению с числом родственников мужчин, умерших от других причин. В последующем это было подтверждено во многих ретро- и проспективных исследованиях [2,20,29,33,68,53,57]. Риск наиболее высок для родственников больных, у которых РПЖ диагностируется в возрасте до 60 лет и для тех, у кого в семье есть более одного пострадавшего родственника. При клинико-генеалогическом обследовании 32.374 семей общая доля семейной истории для всех злокачественных новообразований составила 4,4% для колоректального рака, 7,3% – для рака молочной железы и 4,1% для рака простаты [63]. Хотя, следует отметить, что другие исследователи вообще не выявили семейной агрегации рака простаты [7]. Частота других злокачественных новообразований (не РПЖ) среди родственников пробандов не увеличивается по сравнению с таковой в популяции [67].

Анализ литературных данных за последние два десятилетия свидетельствуют о том, что: положительная семейная история действительно ассоциирована с повышенным риском для РПЖ:

- Приблизительный относительный риск варьирует, как показывают результаты исследований от 1.31 до 1.47 [80,81];

- Относительный риск РПЖ выше среди мужчин с положительной семейной историей среди родственников первой степени родства по сравнению с мужчинами, у которых наблюдались случаи РПЖ только среди родственников второй степени родства;

- Относительный риск РПЖ выше среди мужчин, у которых поражены братья, по сравнению с теми, у которых поражены отцы;

- Относительный риск РПЖ выше среди мужчин, у которых РПЖ был диагностирован в возрасте до 60 лет.

По данным литературы частоты и относительные риски для рака простаты данных следующие:

- Мужчина с положительным семейным анамнезом рака простаты: 2,2% по сравнению с отрицательным: 0,8% (относительный риск 2,8, 95% доверительный интервал 1.6-5.1).

- Мужчины с возрастом на момент постановки диагноза моложе 55 лет – 2,2% по сравнению с старше 55 лет – 0,8% (относительный риск 2,7).

- Мужчины с положительным семейным анамнезом рака предстательной железы и возраст при постановке диагноза моложе 55 лет – 3,1% по сравнению с отрицательным семейным анамнезом рака простаты и возраст на момент постановки диагноза старше 55 лет: 0,6% (относительный риск 5,1).

- Мужчины с положительным семейным анамнезом рака простаты и возраст на момент постановки диагноза старше 55 лет – 1,2%.

- Контрольной группы: от 0,1% до 0,2% [31].

Определенную долю «семейного рака простаты» составляет так называемый «наследственный рак простаты» (НРП). **Наследственный рак простаты.** Определение НРП базируется только на родословной семьи. НРП определен как семьи, которые соответствуют, по меньшей мере, одному из следующих трех критериев: (1) кластер из трех или более родственников пораженных РПЖ в любом ядерной семьи, (2) возникновение РПЖ в каждом из трех последовательных поколений по отцовской или материнской линиям пробанда, или (3) кластер двух родственников, оба пострадавших с раком простаты в возрасте 55 лет или моложе [цит. по 23]. На долю НРП приходится

примерно 43% РПЖ с ранним началом заболевания (поражает мужчин в возрасте моложе 55 лет) и только 9% всех случаев РПЖ у мужчин до 85 лет [57]. НРП диагностируется на 6-7 лет раньше, чем спорадический [53;60]. Свидетельством того, что генетический компонент участвует в этиопатогенезе рака простаты могут служить: 1) склонность к семейной агрегации; 2) риск развития рака простаты увеличивается с увеличением числа пострадавших близких родственников; и 3) у родственников-мужчин рак простаты возникает в более раннем возрасте.

Lee K.L. et al. [55] провели ретроспективный анализ 557 мужчин с локализованным РПЖ, которым была выполнена радикальная простатэктомия, и показали, что при НРП возраст пациентов был моложе на момент операции, чем возраст пациентов при спорадическом РПЖ. Риск возникновения рака простаты у родственников-мужчин в возрасте выявления заболевания у пробанда, увеличивается в 1,3 раза от одного поколения к другому [14]. Для мужчин в возрасте 50 лет пожизненный риск рака простаты составляет 9,5%, а смерти от рака простаты – 2,9%. Рекуррентные риски для родственников первой степени родства мужского пола у мужчин с раком простаты колеблются от 1,7 до 8,73.

Изучение частоты РПЖ у монозиготных и дизиготных близнецов показало, что только у 27% всех монозиготных близнецов мужского пола были конкордантны по раку простаты. Тем не менее, этот риск был выше по сравнению с таковым у дизиготных близнецов на 7,1%. ($p < 0,001$), что указывает на возможное участие рецессивных или X-сцепленных генов в карциногенезе предстательной железы.

Сегрегационный анализ. Первый сегрегационный анализ генеалогических данных о 691 семье больных раком простаты был проведен в 1991 году в больнице Джона Хопкинса [21,22]. Семейное накопление рака простаты в семьях пробандов, у которых рак развился в раннем возрасте, авторы объясняют наличием редкого аутосомнодоминантного аллеля(ей) с высокой пенетрантностью ($q=0,003$). У носителей этого аллеля(ей) кумулятивный риск возникновения заболевания составляет 88% в возрасте 85 лет, по сравнению с 5% в течение жизни для не носителей [22]. Унаследованные аллели по прогнозам могут быть предикторами возникновения заболевания приблизительно у 43% у пациентов с ранним началом заболевания (возраст моложе 55 лет) и у 9% от общего числа РПЖ диагностированный в возрасте старше 85 лет. Результаты проведенного анализа

показали, что ранний возраст начала заболевания и число пораженных членов семьи были самыми значимыми предикторами риска РПЖ у родственников. Следовательно, большую часть рака простаты среди молодых мужчин можно объяснить влиянием наследственных факторов. С тех пор были проведены более 15 сегрегационных анализов РПЖ [6,24,36,58,66,71,83,84]. Авторы этих исследований предполагают, что для РПЖ основным типом наследования является полигенное сочетание нескольких редких аутосомно-доминантных или рецессивных генов. Эти данные теперь подтверждены открытием более 50 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с низкой пенетрантностью, связанных с риском развития РПЖ (т.е. полигенных) и несколько редких с высокой пенетрантностью генов (главный ген) предрасполагающих к раку простаты.

Хотя ни одна генетическая модель наследования не может четко объяснить семейное накопление РПЖ, считается, что наиболее подходящей является модель наследования редкого аутосомно-доминантного гена предрасположенности у мужчин заболевших в возрасте до 60 лет. Этот анализ предполагает, что частота гена среди населения составляет 0,006 с риском развития рака простаты 89% для носителей гена в возрасте 85 лет. Кроме того, данные показывают, что 68% всех случаев РПЖ, которые диагностируются в возрасте моложе 60 лет, может быть обусловлено наследственными факторами [71].

Большинство исследователей отмечает, что НРП является сайт-специфическим, т.е. ген(ы) вызывающие его не повышают риск развития рака других локализаций. Так, например, родственницы-женщины первой степени родства в этих семьях не были подвержены большему риску развития рака молочной железы [30]. Но есть сообщения, что в редких семьях с НРП могут быть риски рака молочной железы среди женщин [37]. Так или иначе, повышенный риск рака простаты является особенностью некоторых наследственных синдромов рака. Клинически наиболее важными из них являются наследственный рак молочной железы/рак яичников и синдром HNPCC [9].

Сравнение «семейных» и «наследственных» форм рака простаты. «Семейные» и «наследственные» – термины, которые свидетельствуют о высоком риске развития рака в семьях, однако, они не являются синонимами [23]. «Семейный» РПЖ может быть определен как простое накопление (кластеризация) заболевания в семье, например, наличие РПЖ у двух братьев. «Наследственный» рак простаты является более конкретным поня-

тием, относящееся к подтипу «семейного» рака простаты, при котором характер кластеризации соответствует менделевскому типу наследования гена восприимчивости. НРП следует подозревать в семьях с ранним возрастом начала заболевания и/или при наличии нескольких пораженных членов семьи. Примерно 25% всех мужчин с раком простаты имеют известную историю семьи, однако лишь 9% имеют наследственные формы заболевания [23]. Относительный риск РПЖ увеличивается при наличии нескольких пострадавших родственников и возраст начала заболевания. Хотя 25% мужчин с раком простаты имеют положительный семейный анамнез, не все люди имеют наследственную форму заболевания. НРП выявляется, по разным оценкам, у 43% мужчин, у которых диагноз ставится в возрасте моложе 55 лет, у 34% мужчин в возрасте до 70 лет, и только у 9% мужчин в возрасте до 85 лет.

Этиология «наследственных» карцином простаты, скорее всего, обусловлена потерей или активацией одного гена, который значительно повышает восприимчивость к развитию РПЖ.

Семейные совместные агрегации НРП и других видов рака. Известно, что для некоторых наследственных синдромов рака характерно накопление более чем одного вида опухолей, тогда как для других – агрегация опухолей одной локализации (сайт-специфический эффект). В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяется наследственным синдромам рака с целью выявления возможной генетически обусловленной связи между ними [9,70]. Один из подходов подтверждения неоднородности НРП является выделение семей, в которых отмечается агрегация только рака простаты и семей, в которых наряду с раком простаты наблюдаются случаи других первичных раков. Этот подход опирается на доказательство того, что некоторые унаследованные гены восприимчивости имеют плейотропный эффект [32]. Хотя раковый синдром, который включает в себя РПЖ, не выделен как самостоятельная нозологическая единица, есть свидетельства, что у родственников пробандов РПЖ имеется повышенный риск для возникновения других первичных раков, таких как рак толстой кишки [40,44,9] и рак молочной железы [30,80]. Однако следует отметить, что в некоторых семьях, в которых отмечалась явная агрегация НРП, риск развития рака других локализаций не был увеличен [30]. Из 690 исследованных семей только в 7 (1.01%) была отмечена агрегация рака простаты. Это означает, что НРП представляется относительно сайт-специфическим и не проявляется, как часть

другого наследственного ракового синдрома. При этом в другом исследовании было показано, что в семьях больных раком молочной железы, которые несут мутации BRCA1, риск развития НРП может быть повышен [19]. Стратификация подмножества семей НРП, в которых есть появление дополнительных типов рака, позволит сократить выявленное разнообразие локусов неоднородности и, тем самым, повысить эффективность выявления локусов подверженности к РПЖ.

Генетические механизмы, ответственные за предрасположенность к РПЖ, оказались гораздо более сложными, чем первоначально предполагалось. В последние годы Мировая Ассоциация Исследований Генома (GWAS) сообщила более чем о 46 одиночных нуклеотидных полиморфизмах (SNP) на хромосомах 2p11, 3q23, 3q26, 5p12, 6p21, 8q24, 11p11.2-q12.2, 12q13, 17q, 22q11.1, которые связаны с риском возникновения рака простаты [76; 47] и Xq12 [29, 90, 45, 53, 69, 54]. При исследовании 16 SNP в 5 участках хромосом (3 в 18q24 и по 1 в 17q12 и 17q24.3) у 2893 пациентов с раком простаты из Швеции было установлено, что в исследованных регионах сочетания различных SNP и семейной агрегации заболевания выявляются в 46% случаев у мужчин с раком простаты. У мужчин, у которых был выявлен любой из 5 SNP, или более одного из этих факторов, связанных с раком простаты, относительный риск для НРП составил 9,46 по сравнению с мужчинами без каких-либо факторов [89, 90]. Показано, что герминальные мутации HOXB13 G84E (гомеобоксный фактор транскрипции гена) связан со значительным увеличением риска СРЕ [52, 31]. Многие полиморфизмы в генах, таких как HPC1 в районе 1q24-25 [74], PCAP в 1q42-43 [13], HPCX в Xq27-28 [87], CAPB в 1p36 [35], HPC20 в 20q13 [12], ELAC2 (локус HPC2) в 17q12 [79], RNASEL 1q24 -25 [51, 53] были признаны как важные генетические факторы, которые повышают риск развития НРП во многих популяциях. В совокупности эти SNPs составляют лишь около одной четверти семейного риска. При этом величина риска, если отнести к каждому отдельному SNP, является низкой [78, 53]. Вместе с тем следует отметить, что если каждый из обнаруженных SNP в отдельности, лишь умеренно связан с риском НРП, то в совокупности они имеют сильные ассоциации с заболеванием [33, 90, 78, 53]. Однако их роль в предрасположенности к раку простаты остается не до конца ясной. Считается, что существует еще несколько других генов, которые могут также играть роль в наследственной предрасположенности к раку простаты.

Среди генетических факторов, связанных с риском рака простаты, рассматриваются также гены BRCA1 и BRCA2. При клинико-генеалогическом обследовании мужчин с раком простаты, чаще, чем в контрольной сообщают о том, что его брат болен раком простаты или сестра - раком молочной железы (ПМЖ) [10]. Исследования показали, что мужчины, которые несут вредные мутации зародышевой линии BRCA2 имеют примерно от трех до 23-х кратное увеличение относительного риска рака простаты в возрасте 60 лет [1,34,56]. Риск РПЖ для родственников первой и второй степени родства пробандов-женщин с раком молочной железы являющимися носителями мутации гена BRCA2 составляет 4,79 и 2,21, соответственно, в то время как риск для родственников первой и второй степени родства пробандов с раком молочной железы BRCA2-отрицательных – 1.08 и 1.15 [82]. Исходя из предпосылок, что семейный ПМЖ может увеличить риск развития рака простаты, можно предположить что, весьма вероятно, существует связь между развитием рака простаты и ПМЖ [11]. В тоже время другие авторы сообщают, что мутации BRCA1/2 могут объяснить лишь небольшую часть генетической предрасположенности к раку простаты [56] или вообще об отсутствии ассоциации мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациентов с РПЖ (1 et al., 2009). Исходя из выше сказанного, можно предположить, что ФРС является генетически гетерогенным заболеванием, обусловленное многими генными локусами, а не конкретным главным геном восприимчивости предрасполагающим к нему. Поэтому генетические изменения, описанные выше, требуют дальнейшего изучения и не могут быть использованы в повседневной клинической практике в настоящее время.

Риск рака простаты среди пациентов с синдромом HNPCC (Lynch I-II). Синдром Линча является синдром с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку – риск возникновения колоректального рака в течение жизни колеблется в диапазоне от 35% до 80%. Кумулятивный риск внекишечных опухолей для женщин составляет 47,4%, а для мужчин – 26,5% [8]. Ведущей причиной синдрома HNPCC являются мутации в генах репарации (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. У носителей мутаций повышен риск возникновения рака желудка, эндометрия, яичников, мочевого тракта, поджелудочной железы, мозга [8,70,15]. Более 40 лет тому назад Henry Lynch впервые сообщил о наблюдении случаев РПЖ в наследственно отягощенных раковых семьях. В нескольких последующих исследова-

ниях сообщалось, что РПЖ может проявляться как незначительный компонент синдрома HNPCC [9,85]. Авторы включали РПЖ в спектр внекишечных злокачественных опухолей, характерных для синдрома Линча, но данные о распространенности и риске развития НРП были противоречивыми. В тоже время некоторыми авторами РПЖ не был признан как часть синдрома [70]. Тем не менее, новые данные подтверждают, что опухоли предстательной железы являются составной частью синдрома Линча [85,70]. В связи с этим было проведено изучение герминальных мутаций в генах репарации (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2), чтобы выяснить, не связаны ли они и с раком простаты и, следовательно, не является ли РПЖ частью синдрома Линча. Анализ показал, что кумулятивный риск рака простаты в возрасте 60 и 80 лет у носителей мутаций в MMR-генах составляет 6,30% и 30,0%, по сравнению с риском в популяции – 2,59% и 17,84%, соответственно. Иными словами, кумулятивный риск НРП у лиц с синдромом Lynch I-II в два раза выше, чем среди населения в целом и немного выше у больных РПЖ, диагностированный в возрасте до 60 лет (относительный риск – 2,48) [70]. Эти исследования являются первыми, в которых показано, что мутации в MMR генах могут быть одним из редких генетических вариантов, которые придают высокий риск развития рака простаты [85,70]. Эти результаты исследований свидетельствуют о том, что синдром HNPCC должен быть включен в группу наследственных синдромов повышенного риска СРЕ. Хотя, в ряде работ было показано, что у мужчин с мутациями генов MMR повышен риск заболеваемости раком простаты, но вклад HNPCC в развитии НРП окончательно не выяснен.

Рак предстательной железы в структуре первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН). Другим доказательством наличия генетического компонента в этиологии рака простаты является агрегация рака простаты с другими видами рака. Больные, перенесшие некоторые виды рака, подвергаются повышенному риску второго первичного рака [41,42,64]. РПЖ в качестве первичной опухоли встречается в 5.2%, а в качестве второй (синхронной или метакронной опухоли) – в 6.9% [88, 39]. При раке мочевого пузыря и предстательной железы, как первый диагноз, повышен риск развития новообразований второй опухоли – рака простаты или мочевого пузыря, соответственно [48]. Авторы не исключают, что это может быть связано с общими этиологическими факторами. Довольно редко встречаются сочетания (синхронные или

метакронные) рака простаты и молочной железы у мужчин. Следует отметить, что в литературе сравнительно мало данных о степени риска возникновения второй (и/или последующих) злокачественной опухоли у больных, ранее леченных по поводу РПЖ. Понимание ассоциации ПМЗН (одно из которых РПЖ) у одного индивидуума может дать представление об этиологии этой относительно редкой патологии.

Связь между доброкачественной гиперплазией предстательной железы и РПЖ. Сведения о наличии связи между доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ были опубликованы более 60 лет тому назад [75]. Многие исследования (эпидемиологические, гистологические, биохимические, генетические), проведенные за этот период, подтвердили эти первоначальные предположения [65, 72]. В тоже время, широко распространено мнение, что, хотя эти два заболевания часто сосуществуют, ДГПЖ не является предраковым поражением [3]. Эпидемиологические исследования показали, что мужчины с ДГПЖ имеют повышенный риск НРП и связанный с РПЖ более высокий уровень смертности.

В настоящее время широко признано, что РПЖ предшествует простатическая интраэпителиальная неоплазия [62]. Однако остается неясным как развивается простатическая интраэпителиальная неоплазия - прямо из нормальной ткани предстательной железы или на фоне диспластических эпителиальных клеток [25]. ДГПЖ и РПЖ являются общими урологическими заболеваниями у мужчин старшего возраста, и есть большой объем доказательств, подтверждающих связь между этими патологиями [61]. О связи между раком простаты и ДГПЖ могут свидетельствовать присутствие обоих патологий при вскрытии. Более чем у 20% мужчин с раком простаты имеют также ДГПЖ. И, наоборот, в значительном проценте случаев (10%-20%) в образцах удаленной хирургическим путем ДГПЖ обнаруживается РПЖ. В пользу этой гипотезы свидетельствуют также данные эпидемиологических исследований: 1) распространенность как ДГПЖ, так и РПЖ увеличивается параллельно с возрастом; 2) оба заболевания являются андрогензависимыми; 3) факторы риска, такие как воспаление предстательной железы и метаболические нарушения играют ключевую роль в развитии обоих заболеваний и, наконец, 4) ДГПЖ и РПЖ имеют сходные генетические изменения [3,26]. Однако остается неясным, чем обусловлена общность этих двух заболеваний: общими этиологическими факторами риска, результатом

патофизиологических механизмов или просто более тщательным и глубоким обследованием больных с аденомой предстательной железы, что ведет к более ранней диагностике рака простаты у этих пациентов. Несмотря на эти сходства, есть сильные аргументы, свидетельствующие о том, что ДГПЖ и РПЖ патогенетически не связаны. Основными аргументами против этой гипотезы являются: 1) различие в анатомическом расположения этих патологий в пределах простаты. Рак чаще всего развивается в наружной, периферической зоне простаты, в то время как ДГПЖ чаще встречается в периуретральной и переходной зонах этого органа. По данным Guess H.A. (2001) рак простаты возникает в переходной зоне только в 24% случаев, две трети случаев – в периферической, а остальные в центральной зоне; 2) ДГПЖ характеризуется гиперплазией в первую очередь стромальных и, в меньшей степени, эпителиальных клеток, в то время как рак простаты включает в себя комплекс гистопатологических изменений железистого эпителия; 3) различные уровни заболеваемости и смертности при этих заболеваниях. Результаты исследования полученные Schenk J.M. et al. [72] также подтверждают мнение о том, что ДГПЖ не увеличивает риск развития рака простаты. Остается неясным, являются ли эти патологии разными заболеваниями, или это стадии развития одного и того же заболевания. Для разрешения давнего спора относительно того, что ДГПЖ и РПЖ патофизиологически связаны, необходимо продолжение научных исследований этой важной и весьма актуальной проблемы.

Заключение. Вместо заключения, мы возвращаемся к началу, к простому вопросу: «Действительно ли рак предстательной железы является наследуемым?». Результаты проведенных клинико-генеалогических и генетико-эпидемиологических исследований подтверждают, что семейный РПЖ – уникальное клиническое проявления заболевания, имеющее «юридическое право» на самостоятельное существование. Относительный риск РПЖ увеличивается для родственников первой степени родства примерно в два раза при наличии в семье, кроме пробанда, еще одного или нескольких родственников пораженных раком этого органа. Сегодня вполне очевидно, что необходимы дополнительные молекулярно-генетические исследования, основанные на большом клиническом материале, для того, чтобы получить достаточно достоверные данные и таким образом оценить степень «семейного риска» развития РПЖ. Эти данные позволят проводить более точное медико-генетическое консультирование и могут быть ис-

пользованы для целевой программы раннего выявления рака простаты.

Литература

1. Agalliu I., Gern R., Leanza S., Burk R.D. *Associations of High-Grade Prostate Cancer with BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations*, Clin Cancer Res, 2009; 15(3), p.1112-20.
2. Ahn J., Moslehi R., Weinstein S.J. et al. *Family history of prostate cancer and prostate cancer risk in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study*, International Journal of Cancer, 2008;123(5),p.1154-9.
3. Alcaraz A., Hammerer P., Tubaro A. et al. *Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review*, Eur Urol, 2009; 55(4), p.864-3.
4. Altekruse S.F.,Huang L., Cucinelli J.E., McNeel T.S., Wells K.M., Oliver M.N. *Spatial patterns of localized-stage prostate cancer incidence among white and black men in the southeastern United States, 1999–2001*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010; 19, p.1460-7.
5. *American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2013*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. (<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-036845.pdf>)
6. Baffoe-Bonnie A.B., Kiemeny L.A., Beaty T.H. et al. *Segregation analysis of 389 Icelandic pedigrees with Breast and prostate cancer*, Genet Epidemiol, 2002; 23(4), p.349-3.
7. Bai Y., Gao Y.T., Deng J., Sesterhenn I. A. et al. *Risk of prostate cancer and family history of cancer: a population-based study in China*, Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 2005; 8, p.60-5.
8. Barrow E., Robinson L., Alduaij W., et al. *Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: A report of 121 families with proven mutations*, Clin Genet, 2009; 75(2), p.141-9.
9. Bauer C.M., Ray A.M., Halstead-Nussloch B.A., et al.: *Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome*, Fam Cancer, 2011; 10(1), p. 37-42.
10. Beebe-Dimmer J.L., Drake E.A., Dunn R.L. et al. *Association between family history of prostate and breast cancer among African-American men with prostate cancer*, Urology, 2006; 68(5), p.1072-6.
11. Bennett K.E., Howell A., Evans D.G., Birch J.M. *A follow-up study of breast and other cancers in families of an unselected series of breast cancer patients*, Br J Cancer, 2002; 86, p.718–2.
12. Berry R., Schroeder J.J., French A.J. et al. *Evidence for prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20*, Am J Hum Genet, 2000; 67(1), p.82–91.
13. Berthon P., Valeri A., Cohen-Akenine A. et al. *Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43*, Am J Hum Genet, 1998; 62(6), p.1416–4.
14. Bock C.H., Peyser P.A., Montie J.E., Cooney K.A. *Decreasing age at prostate cancer diagnosis over*

- successive generations in prostate cancer families, *The Prostate*, 2005; 64(1), p.60-6.
15. Bonadona V., Bonati B., Olschwang S. et al. *Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome*, *JAMA*, 2011; 305(22), p.2304-10.
 16. Boyle P., Ferlay J. *Cancer incidence and mortality in Europe 2004*, *Ann. Oncol*, 2005; 16(3), p.481-8.
 17. Brandt A., Bermejo J.L., Sundquist J., Hemminki K. *Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members*, *European Urology*, 2010; 58(2), p.275-80.
 18. Bruner D.W., Moore D., Parlanti A., Dorgan J., Engstrom P. *Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis*, *Int J Cancer*, 2003; 107, p.797-03.
 19. Burke W., Daly M., Garber J. et al. *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer*, *JAMA*, 1997; 277(12), p.997-03.
 20. Canby-Hagino E., Hernandez J., Brand T.C. *Prostate Cancer Risk with Positive Family History, Normal Prostate Examination Findings, and PSA Less Than 4.0ng/ml*, *Urology*.-2007; 70(4), p.748-2.
 21. Carter B.S., Steinberg G.D., Beaty T.H. et al. *Familial risk factors for prostate cancer*, *Cancer Surv*, 1991; 11, p.5-13.
 22. Carter B.S., Beaty T.H., Steinberg G.D. et al. *Mendelian inheritance of familial prostate cancer*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; 89(8), p.3367-1.
 23. Carter B.S., Bova G.S., Beaty T.H. et al. *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*, *J Urol*, 1993; 150(3), p.797-2.
 24. Conlon E.M., Goode E.L., Gibbs M. et al. *Oligogenic segregation analysis of hereditary prostate cancer pedigrees: evidence for multiple loci affecting age at onset*, *Int J Cancer*, 2003; 105(5), p.630-5.
 25. De Marzo A.M., Nelson W.G., Bieberich C.J. *Yegnasubramanian S. Prostate cancer: new answers prompt new questions regarding cell of origin*, *Nat. Rev. Urol*, 2010; 7(12), p. 650-2.
 26. De Nunzio C., Kramer G., Marberger M. et al. *The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation*, *Eur. Urol*, 2011; 60(1), p.106-7.
 27. Douglas J.A., Gruber S.B., Meister K.A. et al. *History and Molecular Genetics of Lynch Syndrome in Family GA Century Later*, *JAMA*, 2005; 294(17), p.2195-2.
 28. Drake R. *Prostate cancer: the mire of modifiable risk factors*, *Nat Rev Urol*, 2010; 7(7), p.362.
 29. Eeles R.A., Kote-Jarai Z., Giles G.G. et al. *Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility*, *Nat Genet*, 2008; 40(3), p.316-1.
 30. Eldon B.J., Jonsson E., Tomasson J. et al. *Familial risk of prostate cancer in Iceland*, *BJU International*, 2003; 92(9), p.915-9.
 31. Ewing Ch.M., Ray A.M., Lange E.M. et al. *Germline Mutations in HOXB13 and Prostate-Cancer Risk* // *N Engl J Med*.-2012.-Vol.366, Issue 2.-P.141-149.
 32. Fearon E.R. *Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer* // *Science*.-1997.-Vol.278.-P.1043-1050.
 33. Fitzgerald L.M., Kwon E.M., Koopmeiners J.S. et al. *Analysis of recently identified prostate cancer susceptibility loci in a population-based study: associations with family history and clinical features* // *Clin Cancer Res*.-2009.-Vol.15, Issue 9.-P.3231-3237.
 34. Gallagher D.J., Gaudet M.M., Pal P. et al. *Germline BRCA Mutations Denote a Clinicopathologic Subset of Prostate Cancer* // *Clin Cancer Res*.-2010.-Vol.16, Issue 7.-P.2115-2121.
 35. Gibbs M., Stanford J.L., McIndoe T.A. et al. *Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36* // *Am J Hum Genet*.-1999.-Vol.64, Issue 3. -P. 776-787.
 36. Gong G., Oakley-Girvan I., Wu A.H. et al. *Segregation analysis of prostate cancer in 1,719 white, African-American and Asian-American families in the United States and Canada* // *Cancer Causes Control*.-2002.-Vol.13, Issue 5.-P.471-482.
 37. Gronberg H., Bergh A., Damber J.E., Emanuelsson M. *Cancer risk in families with hereditary prostate carcinoma* // *Cancer*.-2000.-Vol.89, Issue 6.-P. 1315-1321.
 38. Guess H.A. *Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer* // *Epidemiol Rev*.-2001.-Vol.23,N1.-P.152-158.
 39. Gursel B., Meydan D., Ozbek N. et al. *Multiple Primary Malignant Neoplasms from the Black Sea Region of Turkey* // *The Journal of International Medical Research*.-2011.-Vol.39.-P.667-674.
 40. Haiman C.A., Le Marchand L., Yamamoto J. et al: *A common genetic risk factor for colorectal and prostate cancer* // *Nat Genet*.-2007.-Vol. 39. -P. 954-956.
 41. Hemminki K, Li X, Dong C. *Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer* // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.-2001.-Vol.10.-P.793-798.
 42. Huo D., Hetzel J. T., Roy H., Rubin D. T. *Association of Colorectal Cancer and Prostate Cancer and Impact of Radiation Therapy* // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.-2009.-Vol.18, Issue7.-P.1979-1985.
 43. Isom-Batz G., Bianco F.J., Kattan M.W. et al. *Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer* // *J Urol*.-2005;173, Issue 6.-P.1935-1937.
 44. Jaeger E., Webb E., Howarth K. et al. *Common genetic variants at the CRAC1 (HMPS) locus on chromosome 15q13.3 influence colorectal cancer risk* // *Nat Genet*.-2008.-Vol.40.-P. 26-28.
 45. Jarai Z.K., Al Olama A. A., Giles G. G. et al. *Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study* // *Nature Genetics*.-2011.-Vol.43.-P.785-791.
 46. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. *Cancer statistics.-2008 CA* // *Cancer J. Clin*.-2008.-Vol.58, N2.-P.71-96.
 47. Johanneson B., Deutsch K., McIntosh L. et al. *Suggestive genetic linkage to chromosome 11p11.2-q12.2 in hereditary prostate cancer families with primary kidney cancer* // *The Prostate*.-2007.-Vol. 67, Issue 7.-P. 732-742.

48. Kellen E., Zeegers M.P., Dirx M. et al. *The occurrence of both bladder and prostate cancer in five cancer registries in Belgium, The Netherlands and the United Kingdom* //Eur J Cancer.-2007.-Vol.43,N11.-P.1694-1700.
49. Kiemeny L.A.L.M., Broeders M.J.M., Pelger M. et al. *Screening for prostate cancer in Dutch hereditary prostate cancer families* //International Journal of Cancer Urology.-2008.-Vol.122,Issue 4.-P.871-876.
50. Koutros S., Freeman L.E. Beane, Lubin J.H. et al. *Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide Use in the Agricultural Health Study* //Am J Epidemiol.-2013.-Vol.177,N1.-P. 59-74.
51. Kroger S., Silber A.-S., Engel Ch. et al. *Arg462Gln sequence variation in the prostate-cancer-susceptibility gene RNASEL and age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a case-control study* //The Lancet Oncology.-2005.-Vol.6, Issue 8.- P.566-572.
52. Lange E.M., Robbins C.M., Gillanders E.M. et al. *Fine-mapping the putative chromosome 17q21-22 prostate cancer susceptibility gene to a 10 cM region based on linkage analysis* //Hum Genet.-2007.-Vol.121, Issue 1.-P.49-55.
53. Lange E.M., Salinas C.A., Zuhlke K.A. et al. *Early onset prostate cancer has a significant genetic component* //The Prostate.-2012.-Vol. 72, Issue 2.-P.-147-156.
54. Ledet E.M., Oliver S., Rayford W. et al. *Suggestive evidence of linkage identified on chromosomes 12q24 and 2p16 in African American prostate cancer families from Louisiana* //The Prostate.-2012.-Vol.72, Issue 9.-P. 938-947.
55. Lee K.L., Marotte J.B., Ferrari M.K. at al. *Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy* //Urology.-2005.-Vol.65,N2.-P.311-315.
56. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk* //British Journal of Cancer.-2012.-Vol.106, Issue 10.-P.1697-1701.
57. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. et al. *Environmental and heritable factors in the causation of cancer. Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland* //N Engl. J. Med.-2000.-Vol.343,N2.-P.78-85.
58. MacInnis R.J., Antoniou A.C., Eeles R.A. et al. *Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies* //Genet Epidemiol.-2010.-Vol.34,Issue 2.-P.42-50.
59. Madersbacher S., Alcaraz A., Emberton M. et al. *The influence of family history on prostate cancer risk: Implications for clinical management* //BJU International.-2011.-Vol.107, Issue 5.-P.716-721.
60. Matikainen M.P., Pukkala E., Schleutker J. et al. *Relatives of prostate cancer patients have an increased risk of prostate and stomach cancers: a population-based, cancer registry study in Finland* //Cancer Causes Control.-2001.-Vol.12.-P.223-230.
61. McVary K. T. *BPH: epidemiology and comorbidities*. Am. J. Manag. Care.- 2006.-Vol.12, Suppl 5.- S122-S128.
62. Montironi R., Mazzucchelli R., Lopez-Beltran A. et al. *Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance* //BJU Int.-2011.-Vol.108,N9.-P.1394-1401.
63. Murff H. J., Peterson N. B., Greevy R., Zheng W. *Impact of patient age on family cancer history* //Genetics in Medicine.-2006.-Vol.8,N7.-P.438-442.
64. Nielsen S.F., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. *Associations between first and second primary cancers: a population-based study* //CMAJ.-2012.-Vol.184,N1.-P.1-13.
65. Orsted D.D., Bojesen S.E., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. *Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men* // Eur. Urol.-2011.-Vol.60, Issue 4.-P.691-698.
66. Pakkanen S., Baffoe-Bonnie A.B., Matikainen M.P. et al. *Segregation analysis of 1,546 prostate cancer families in Finland shows recessive inheritance* //Hum Genet.-2007.-Vol.121,Issue 2.-P.257-267.
67. Pakkanen S., Pukkala E., Kainulainen H. Et al. *Incidence of Cancer in Finnish Families with Clinically Aggressive and Nonaggressive Prostate* //Cancer Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2009.-Vol. 18, Issue 11.-P.3049-3056.
68. Pakkanen S., Kujala P.M., Ha N. et al. *Clinical and histopathological characteristics of familial prostate cancer in Finland* //BJU International.-2011.-Vol.109, Issue 4.-P.557-563.
69. Penney K.L., Pyne S., Schumacher F.R. *Genome-wide Association Study of Prostate Cancer Mortality* //Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010.-Vol.19,N11.-P.2869-2876.
70. Raymond V. M., Mukherjee B., Wang F. et al. *Elevated Risk of Prostate Cancer Among Men With Lynch Syndrome* //J Clin Oncol.-2013.-Vol.31, Issue 14. -P. 1713-1718.
71. Schaid D.J., McDonnell S.K., Blute M.L., Thibodeau S.N. *Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer* //Am J Hum Genet.-1998.-Vol.62, Issue 6.-P.1425-1438.
72. Schenk J.M., Kristal A.R., Arnold K.B. *Association of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial* //American Journal of Epidemiology.-2011.-Vol.173, Issue 12.-P.1419-1428.
73. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Cancer statistics, 2013* //CA: A Cancer Journal for Clinicians.-2013.-Vol. 63, Issue 1.-P.11-30.
74. Smith J.R., Freije D., Carpten J.D. et al. *A genome wide search reveals a major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1* //Science .-1996. -Vol. 274, N5291.-P. 1371-1374.
75. Sommers S.C. *Endocrine changes with prostatic carcinoma* //Cancer.-1957.-Vol.10,N2.-P.345-58.
76. Stanford J.L., McDonnell S.K., Friedrichsen D.M. *Prostate cancer and genetic susceptibility: a genome scan incorporating disease aggressiveness* //Prostate.-2006.-Vol.66,N3.-P.317-325.

77. Stott-Miller M., Neuhouser M.L., Stanford J.L. *Individuals Regularly Consuming Deep-Fried Foods Found To Have Higher Risk of Prostate Cancer* //Prostate.-2013.-Vol.73, Issue 9.-P.960-969.
78. Sun J., Kader A.K., Hsu F-Ch *Inherited genetic markers discovered to date are able to identify a significant number of men at considerably elevated risk for prostate cancer* //Prostate.-2011.-Vol.71, Issue 4.-P.421-430.
79. Tavtigian S.V., Simard J., Teng D.H.F. et al. *A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p* //Nat Genet.-2001.-Vol.27, Issue 2.-P.172-180.
80. Thomas J.A. II, Gerber L., Moreira D.M. et al. *Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study (R1)* //J Intern Med.-2012.-Vol.272.-Issue 1.-P.85-92.
81. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. *Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial* //J Natl Cancer Inst.-2006.-V.98.-Issue 8.-P.529-534.
82. Tulinius H., Olafsdottir G.H., Sigvaldason H. et al. *The effects of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland* //J Med Genet.-2002.-Vol.39, Issue 7.-P.457-62.
83. Valeri A., Briollais L., Azzouzi R. et al. *Segregation analysis of prostate cancer in France: evidence for autosomal dominant inheritance and residual brother-brother dependence* //Ann Hum Genet.-2003.-Vol.67, Issue 2.-P.125-137.
84. Verhage B.A., Baffoe-Bonnie A.B., Baglietto L. et al. *Autosomal dominant inheritance of prostate cancer: a confirmatory study* //Urology.-2001.-Vol.57, Issue 1.-P.97-101.
85. Win A.K., Lindor N.M., Young J.P. et al. *Risks of Primary Extracolonic Cancers Following Colorectal Cancer in Lynch Syndrome* //JNCI J Natl Cancer Inst.-2012.-Vol.104, Issue -8.-P.1363-1372.
86. Woolf Ch. M. *An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate* //Cancer.-1960.-Vol.13, Issue 4.-P.739-744.
87. Xu J., Mayers D., Freije D. et al. *Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome* //Nat Genet.-1998.-Vol.20, Issue 2.-P.175-179.
88. Zhang H., Bermejo J.L., Sundquist J., et al. *Prostate cancer as a first and second cancer: effect of family history* //Br J Cancer.- 2009.-Vol.101, Issue 6.-P.935-939.
89. Zheng S.L., Sun J., Wiklund F. et al. *Commentary on Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer* //Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.-2009.-Vol. 27, Issue 4.-P.462-463.
90. Zheng S. L., Hsing A. W., Sun J. et al. *An association of 17 Prostate Cancer Susceptibility Loci with Prostate Cancer Risk in Chinese Men* //Prostate.-2010.-Vol.70, Issue4.P.425-432.

PAPILOMATOZA RECIDIVANTĂ A LARINGELUI LA COPIL, ASPECTE EPIDEMIOLOGICE. (Revista literaturii)

Vasile Cabac – doctor în științe medicale, conferențiar universitar
Școala de Management în Sănătate Publică

vasile.cabac@usmf.md, 022205727

Rezumat

Papilomatoza recidivantă a laringelui la copil este esențiala patologie tumorală la acest nivel. Fiind, din punct de vedere patomorfologic, o tumoare benignă, evoluția clinică deseori poate fi dramatică prin caracterul constant recidivant, rezistenței la tratament, predisunerii spre extinderea pe mucoasa căilor respiratorii. Reala incidență și prevalență a papilomatozei recidivante nu sunt cunoscute, și poate fi variabilă în funcție de vârstă, de prezentare, de țară și statutul socio-economic al populației studiate, și doar câteva studii bazate pe populație sunt publicate.

Cuvinte-cheie: papilomatoza respiratorie recidivantă, virusul papilomei umane, incidența, prevalența, traheotomia

Summary. Epidemiological aspects of recurrent laryngeal papillomatosis in children. (A review).

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is the most common benign neoplasm of the larynx in children. Despite its benign histology, RRP has potentially morbid consequences and is often difficult to treat because of its tendency to recur and spread throughout the respiratory tract. The true incidence and prevalence of RRP are unknown, and is likely variable depending on the age of presentation, country and socioeconomic status of the population being studied, and only a few population-based studies are published.

Key words: Recurrent respiratory papillomatosis, human papilloma virus, incidence, prevalence, tracheotomy

Резюме. Эпидемиологические аспекты рецидивирующего папилломатоза гортани у детей. (Обзор литературы).

Рецидивирующий папилломатоз гортани (РПГ) является наиболее распространенным доброкачественным новообразованием на этом уровне у детей. Несмотря на свою доброкачественную патоморфологическую структуру, РПГ иногда клинически протекает тяжело в связи с частым рецидивированием, устойчивости к лечению

и предрасположенности к распространению на нижних дыхательных путях. Истинная заболеваемость и распространенность РПГ неизвестны, и могут варьировать в зависимости от возраста пациента, страны и социально-экономического положения населения, и публикации в этом направлении имеют ограниченный характер.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз, вирус папилломы человека, заболеваемость, распространенность, трахеотомия

Actualitatea temei

Papilomele căilor respiratorii superioare prezintă una din cele mai dificile probleme în laringologia modernă [1, 26]. La copii și adolescenți ele constituie esențiala patologie tumorală la acest nivel [24, 27]. Fiind, din punct de vedere patomorfologic, o tumoră epitelio-conjunctivă benignă și cu o malignizare excepțională la copii [12, 15, 24], evoluția clinică deseori poate fi dramatică, variabilă și imprezvizibil prin caracterul constant recidivant și exuberant, rezistenței la tratamentul atât chirurgical, cât și medicamentos, predisunerii spre extinderea pe mucoasa căilor respiratorii inferioare [6, 19] și localizării în porțiunea cea mai îngustă a tubului respirator. În legătură cu aceasta, papilomatoza recidivantă a laringelui duce deseori la dereglări grave în dezvoltarea fizică și psihică a copilului și la dereglări majore funcționale, îi lipsește de posibilitatea de a frecventa sistematic școala și face dificilă orientarea profesională [4, 13, 14]. Uneori inducând fenomene de obstrucție, pune în pericol viața copilului [6, 8, 21].

Papilomatoza laringelui nedestituită în copilărie ori în adolescență, aproximativ la 15-20% din bolnavi continuă evoluția și în maturitate. La mature are unele particularități, principal fiind pericolul de malignizare [12, 15].

Scopul studiului

Scopul este de a evalua aspectele epidemiologice și problemele de diagnostic ale papilomatozei recidivante a căilor respiratorii superioare după datele literaturii de specialitate.

Etiologie

Cauzele, originea și mecanismul de producere al acestei boli continuă să rămână un capitol controversat [9, 25]. Deși s-au acumulat extrem de numeroase observații clinice și experimentale, cunoașterea etiologiei și patogenezei este lacunară. În prezent, majoritatea autorilor au acceptat teoria etiologiei virale a papilomatozei laringelui, în special la copii. Multiplele lucrări din ultimele decenii demonstrează prezența de antijeni virali – Human Papilloma Virus (AND viral) din grupul Papova Virus în celulele tumorale și în țesuturile sănătoase, care se pronunță ca factor etiologic al acestei patologii [9, 22, 23]. La momentul actual s-au depistat peste 120 de specii ale acestui virus. Însă un rol deosebit de important în apariția multiplelor papilome laringiene îl au HPV de speciile 6 și

11, care se depistează la 90-92% din cazuri și care își iau începutul din candidoamele genitalelor de la mamă în timpul nașterii. Afectarea căilor urogenitale prezintă focarul menținerii virusului în masele largi de oameni. Se presupune că una din subspeciile HPV, cel mai verosimil HPV-11, este corelată cu o evoluție clinică mai gravă a afecțiunii și duce la extinderea procesului tumoral pe mucoasa traheii și a bronhiilor [15, 23]. Alți savanți n-au descoperit o distincție clară între specia virusului și seriozitatea evoluției afecțiunii.

Epidemiologie

Au fost efectuate numeroase studii pentru a elucida incidența reală a papilomatozei laringiene. Au fost raportate în mai multe zone geografice și centre de sănătate. Cu toate acestea, majoritatea ratelor epidemiologice derivă din populații limitate sau de estimări și extrapolări. Inexactitățile în estimările raportate a incidenței și prevalenței papilomatozei laringiene au potențialul de a periclita interpretarea de studii intervenționale și bazate pe costuri.

Omland T., și coaut. [20] între anii 1987 și 2009 au realizat un studiu în două subpopulații norvegiene, cu o populație de 2,6 milioane și 1,1 milioane de locuitori, care au fost investigate pentru forma juvenilă și forma adultă de papilomatoză recidivantă a laringelui, respectiv. Pacienții tratați au fost identificați în toate departamentele de otorinolaringologie situate în cele două arii. Ratele globale de incidență la copii și adulți au fost 0,17 (95% interval de încredere [II], 0,10-0,25) și 0,54 (II, 0,44-0,65 95%) la 100.000, respectiv. Nu s-a stabilit o diferență pe sexe în ambele grupe ($P = .000$ pentru adulți și $P = 0.038$ pentru copii). Nu a fost depistată nici o schimbare semnificativă a ratei de incidență anuală pe parcursul perioadei de studiu, atât pentru adulți cât și pentru copii, inclusiv și în stratificarea pe sexe în fiecare grup. Vârsta medie de debut a fost de 4 ani pentru copii (interval de variație [IQR], 5 ani) și 34 ani pentru adulți (IQR, 15 ani). Vârsta de debut nu a fost diferită semnificativ între sexe, fie pentru copii ($P = 0,942$) sau pentru adulți ($P = 0.514$), cu nici o diferență semnificativă între sexe, nici modificări semnificative pe parcursul anilor de studiu.

Campisii P., și coaut. [4] au contribuit la dezvoltarea unei baze de date naționale a copiilor cu papilomatoză laringiană în Canada. Ei au identificat 243 de cazuri, care au suportat 3021 proceduri chirurgicale.

Incidența națională al papilomatozei laringiene la copii în perioada anilor 1994-2007 a fost de 0,24 la 100.000 de copii în vârstă de până la 14 ani. Prevalența a fost de 1.11 la 100.000 de copii. Vârsta medie la care s-a stabilit diagnosticul a fost de 4,4 ani, cu distribuție egală pe sexe și au fost supuși tratamentului chirurgical în mediu de 7 ori. O vârstă mai tânără a debutului bolii a fost un predictor important de creștere a severității bolii.

Lindeberg și coaut. [17] au raportat că în perioada estimativă 1964-1984, în Danemarca incidența papilomatozei laringiene a fost de 0,362 la 100.000 de copii și 0,394 la 100.000 la adulți. Aceste cifre confirmă publicațiile în perioadele anterioare de Cristensen [7] care au raportat o incidență de 0,2 la 0,7 cazuri la 100.000 de locuitori în Suedia în 1984 și Bomholt și coaut. [3] au raportat o incidență de 0,6 cazuri la 100.000 de locuitori în Danemarca. Aceste serii corespund la o medie de trei cazuri pe an.

Precum și un studiu efectuat în Statele Unite de Armstrong L.R. și coaut. [2] care au studiat incidența și prevalența papilomatozei recidivante a laringelui la copii în vârstă de până la 18 ani estimate în 2 orase Atlanta și Seattle, în anul 1996. Rata de incidență a fost de 1,11/100.000 de locuitori în Atlanta și 0,36/100.000 în Seattle. Rata de prevalență a fost 2,59/100.000 de locuitori în Atlanta și 1,69/100.000 în Seattle. În nici un oraș nu s-a depistat diferențe semnificative după gen. Extrapolarea acestor estimări sugerează că în Statele Unite în cursul anului 1999 va avea loc o incidență de la 80 la 1500 de cazuri și o prevalență de 700-3000 de cazuri predominante de papilomatoză recidivantă a laringelui la copii.

Un studiu din 1995 [10] în Statele Unite realizat de către Derkey C.S. a găsit o rată de incidență mult mai mare în grupul de minori (4,3 la 100.000). Acest studiu, de asemenea, a evidențiat o incidență de patru ori mai mare la copii comparativ cu adulții. Nu pot fi multe explicații pentru aceste diferențe. Studiul s-a bazat pe extrapolări de la chestionare, cu o rată de răspuns de numai 23%.

Cea mai frecventă localizare este laringele (90%), răspândirea extralaringeală a fost identificată la aproximativ 30% dintre copii și în 16% dintre adulți, leziunile se răspândeau, în ordine descrescătoare a frecvenței, cavitatea orală, trahee, bronhii și esofag. Aceasta poate duce la dereglări respiratorii severe și obstrucția progresivă a căilor respiratorii ce pune în pericol viața copilului [10].

Papilomatoza recidivantă a laringelui poate avea debutul în copilărie sau maturitate: cel mai tânăr pacient a fost depistat în prima zi de la naștere, papilomatoză înăscută și cel mai în vârstă a depășit 84 de ani [9, 10].

Campisi P. și coaut. [5] au raportat un studiu despre vârsta medie în care s-a stabilit diagnosticul de 4,4 ani (interval, 1 lună – 14 ani), cu distribuție egală pe sexe (M: F, 1,2:1), și au fost supuși tratamentului chirurgical în mediu de 7 ori (interval 1–134). O vârstă mai tânără a debutului bolii a fost un predictor important de creștere a severității bolii.

Poienaru M., și coaut., [21] între anii 1996-2004, au observat 23 de pacienți diagnosticați cu papilomatoză laringiană, cu vârste cuprinse între 2,9-8 ani, vârsta medie la diagnostic a fost de 4,7 ani.

Lindeberg H. și coaut. [18] au propus o divizare a patologiei în două forme cea juvenilă și a adultului în raport cu apariția primelor simptome ale bolii. Tabloul clinic diferă în raport cu vârsta, cu sediul și cu extinderea tumorii și se caracterizează prin două faze succesive: faza de debut sau disfonică și faza de stare sau disfonică. Disfonia rămâne semnul cardinal în diagnosticul acestei maladii. La început, o voce mai aspră, fără timbru, care greșit se interpretează că ar fi rămas după o infecție respiratorie acută. Ea se accentuează cu trecerea timpului, putând ajunge până la disfonie. Pentru stabilirea precoce a diagnosticului se va lua în considerație orice disfonie persistentă și asociată, uneori, și cu dispneea.

Doyle D.J., și coaut. [11] a propus o clasificare în raport cu evoluția clinică, care o divizează în alte două forme – forma agresivă și forma neagresivă, și este cea mai reală. Termenul de formă agresivă a bolii se folosește atunci când pacientul a fost supus la peste 10 intervenții chirurgicale endolaringiene pentru ameliorarea situației, sau trei și mai multe intervenții anuale sau în cazul când procesul tumoral s-a extins pe căile respiratorii inferioare.

Diagnosticul este adesea întârziat. În cele mai multe cazuri, timpul de la debutul simptomelor până la stabilirea diagnosticului este de aproximativ 1 an, deși durata de la primul simptom până la stabilirea diagnosticului variază. Corzile vocale sunt cel mai frecvent afectate, iar modificarea vocii de lungă durată este principalul simptom. Din păcate, în special, la copiii de vârstă mică, modificările vocii pot trece neobservate, deoarece simptomele de papilomatoză laringiană sunt identice ca la un astm traheobronșic sau laringită persistentă. Evoluția este destul de tipică: copilul prezintă un debut progresiv de disfonie. Stridorul este cel de-al doilea simptom clinic, inițial având un caracter inspirator, apoi trecând în bifazic. Mai puțin frecvente simptome includ tusea cronică, pneumonii recurente, disfagie. Nu este mai puțin frecvent, un diagnostic de astm, crup, alergii, noduli vocale, sau bronșita, înainte de a se stabili diagnosticul definitiv.

Traheotomia

Derkey C. 1995 [10] a raportat necesitatea de traheotomie la 6% din pacienții adulți și 14% dintre copii și adolescenți. Copiii care au necesitat o traheotomie au fost diagnosticați cu papilomatoză la o vârstă mai tânără decât au fost cei care nu au nevoie de o traheotomie (2,7 ani față de 3,9 ani). Aceste rate sunt similare cu cele care au fost raportate de Lindeberg H. și Elbrond O. [16] pentru pacienții danezi care au necesitat traheotomie (4% dintre adulți și 14% dintre copii).

Cole R.R. și coaut., [6] au raportat că la 12 (21%) din 58 de copii și adolescenți, care au au fost trațați timp de 10 ani, au avut nevoie de o traheotomie. Vârstele în momentul traheotomie au variat de la 20 de luni la 9 ani, cu o medie de 5,5 ani, vârsta medie de debut a bolii în acest grup a fost de 11,5 luni 4-19 luni. Necesitatea în traheotomie apare atunci când boala a progresat până la punctul de a provoca insuficiență respiratorie cu o obstrucție semnificativă a căilor respiratorii. La 6 (50%) din cei 12 pacienți traheotomizați papiloamele s-au răspândit spre trahee.

În clinica universitară ORL a spitalului Aristide Le Dantec din Dakar pe perioada 1985-2005, au fost observați 61 de copii cu papilomatoza laringiană. Această serie a cuprins 29 de fete și 32 de băieți cu vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului de 7,5 ani (interval de încredere: 13 luni – 15 ani).

Simptomatologia la momentul internării: 25 (41%) copii au prezentat disfonie de intensitate variabilă până la disfonie, la 33 (54,1%) copii a fost prezentă și dispneea inspiratorie discretă sau accentuată, iar la 3 copii s-a adăugat primelor simptome și tirajul suprasternal de diferite intensități. Traheotomie au necesitat 31 (50,8%) dintre pacienții din această serie. Indicații de urgență sub anestezie locală, în 27 cazuri, în mod repetat, în 8 cazuri: de două ori la 6 pacienți și de 4 ori la 2 pacienți.

Decanulația a fost realizată la 26 (84%) pacienți, după o medie de 6,1 luni (interval de încredere: 1-20 luni) [19].

O revizuire a studiilor arată o rată a traheotomiei între 1,8% și 64% la pacienții, cu o medie incidentă de 30% din populațiile de copii și adulți. O incidență dintre 7% și 76% a fost citat în alte studii.

Indiferent de incidența traheotomiei, majoritatea autorilor recomandă ca traheotomia să fie evitată dacă este posibil, din cauza asocierii sale cu răspândirea pe mucoasa căilor respiratorii inferioare. Din aceleași motive se recomandă decanulația să se realizeze cât mai curând posibil, cu accent de realizare a controlului bolii prin proceduri endoscopice.

Concluzii:

1. Papilomatoza recidivantă a laringelui este o patologie relativ rar întâlnită cu o incidență de la 0,2 la 0,7 la 100.000 copii.

2. Managementul papilomatozei laringiene ridică dificultăți terapeutice majore legate de diverși factori.

3. Incidența și prevalența papilomatozei recidivante pot fi variabile în funcție de vârstă, de prezentare, de țară și statutul socio-economic al populației studiate.

4. Traheotomia este asociată cu o incidență crescută de răspândire traheală la pacienții minori cu papilomatoza laringelui.

Bibliografie

1. Ababii I., Cabac V., Danilov L., Osman V. *Papilomatoza laringelui la copii – experiența Clinicii ORL pentru copii*. Conf. Naț. ORL cu participare internaț. Vol. De rezum. Constanța. 29 apr.-1 mai. 2007. p.41-42.
2. Armstrong L.R., Preston E.J., Reichert M., et.al. *Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle*. Clin Infect Dis., 2000; 31(1):107-9.
3. Bomholt A. *Juvenile laryngeal papillomatosis. An epidemiological study from the Copenhagen region*. Acta Otolaryngol., 1988; 105: 367-371.
4. Campisi P., Hawkes M., Simpson K. *The Epidemiology of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis derived from a population level national Database*. The Laryngoscope, 2010; 120(6):1233-45.
5. Chadha N.K., Allegro J, Barton M, Hawkes M, Harlock H, Campisi P. *The quality of life and health utility burden of recurrent respiratory papillomatosis in children*. Otolaryngol Head Neck Surg., 2010;143(5):685-90.
6. Cole R.R., Myer C.M., Cotton R.T. *Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis*. Head & Neck, 1989; 11:226-230.
7. Cristensen P.H., Jorgensen K., Grontred A. *Juvenile papillomatosis of the larynx, a 45 year follow-up from the country of Funen, Denmark*. Acta Otolaryngol. 1984; 412: 37-39.
8. Derkey C. S. Darrow D. *Recurrent Respiratory Papillomatosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2006; 115:1-11.
9. Derkey C. S. *Recurrent Respiratory Papillomatosis (State of the art review)*. The Laryngoscope, 2001; 111:57-69.
10. Derkey C.S. *Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 1995;121:1386-1391.
11. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H. *Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms*. The Laryngoscope, 1994; 104:523-7.
12. Grøn A.L., Schultz J.H., Abildgaard J. *Malignant degeneration in laryngeal papillomatosis*. Ugeskr Laeger., 2011; 173(7):506-7.
13. Hermann J.S., Pontes P., Weckx L.M., Reginaldo Fujita R., Avelino M., Pignatari S.S.N. *Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children*.

Original article. Rev Assoc.Med. Bras., 2012; 58(2):204-208

14. Ilmarinen T., Nissilä H., Rihkanen H., Roine R.P., Pietarinen-Runtti P., Pitkäranta A., Aaltonen L.M. *Clinical features, health-related quality of life, and adult voice in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis*. The Laryngoscope, 2011; 121(4):846-51.

15. Lin H.W., Richmon J. D., Emerick K.S. et al. *Malignant transformation of a highly aggressive human papillomavirus type 11-associated recurrent respiratory papillomatosis*. American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery, 2010; 3:1291–296.

16. Lindeberg H., Elbrond O. *Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients*. Clin. Otolaryngol., 1989; 14:333–42.

17. Lindeberg H., Elbrond O. *Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984*. Clin. Otolaryngol. Allied. Sci., 1999; 15: 125–131.

18. Lindeberg H., Oster S., Oxlund I., Elbrond O. *Laryngeal papillomatosis: classification and course*. Clin. Otolaryngol., 1986; 11:423-9.

19. Malick Ndiaye, Cheikh Ndiaye Issa et al. *Laryngeal papillomatosis in children*. Fr ORL, 2008; 94: 379-381.

20. Omland T., Akre H., Vardal M., Brøndbo K. *Epidemiological Aspects of Recurrent Respiratory Papillo-*

matosis: A Population-Based Study. The Laryngoscope, 2012; 122:1595–1599.

21. Poenaru Marioara, Cotulbea Stan, Doros Caius, Lupescu Stelian, Valean Mariana, Balica Nicolae. *The use of combined treatment with CO2 LASER microsurgery and interferon α-2 in juvenile recurrent laryngeal papillomatosis*. TMJ, 2006; 56(1):48-54.

22. Stephen J.K., Chen K.M., Shah V., et al. *Consistent DNA hypermethylation patterns in laryngeal papillomas*. Int J Head Neck Surg., 2010 May;1(2):69-77.

23. Weller S.C., Stanberry L.R. *Estimating the population of HPV*. JAMA, 2007; 297: 876-8.

24. Jennifer G. Andrus, Stanley M. Shapshay. *Contemporary Management of Laryngeal Papilloma in Adults and Children*. Otolaryngol. Clin. N. Am., 2006; 39:135–158.

25. Sandul A., Cabac V., Parfeni V., Pojoga L. *Unele aspecte ale papilomatozei laringiene la copil*. Anale științifice ale USMF Nicolae Testemițanu, 2008, ediția IX-a(IV): 218-223.

26. Абабий И., Кабак В., Осман В., и др. *Эндоларингеальная микрохирургия и рецидивирующий папилломатоз гортани у детей*. Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 2008; 3:2-3.

27. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стрыгина Ю.В., Погосов И.Е. *Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы*. Вестник Оториноларингологии, 2009; 4:66-71.

CANCERUL LARINGIAN: MORBIDITATE ȘI ASPECTE DE TRATAMENT (Revista literaturii)

Victor Madan – doctorand,

Laboratorul Științific Tumorile Capului, Gâtului și Microchirurgie
IMSP Institutul Oncologic

Email: madan.victor@yahoo.com Tel: 068151180

Rezumat

Cancerul laringian are o incidență în creștere și cu o mortalitate mare. În stadiul I și II tratamentul este chirurgical cu păstrarea laringelui sau radioterapeutic. Tratamentul cancerului laringian stadiul III și IV este prin metoda combinată: chirurgicală și radioterapie în diferită succesivitate.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, incidența și mortalitatea prin cancer laringian, laringectomie, radioterapie, sutură mecanică

Summary. Laryngeal cancer: morbidity and aspects of treatment. (A review).

Laryngeal cancer has a increasing incidence and high mortality. In stage I and II treatment is surgical with larynx preservation or radiotherapeutic. Treatment of stage III and IV of laryngeal cancer is combined approach surgery and radiotherapy in different succession.

Key words: laryngeal cancer, laryngeal cancer incidence and mortality, laryngectomy, radiation, mechanical suture

Резюме. Рак гортани: заболеваемость и аспекты лечения – (Обзор литературы).

Заболеваемость раком гортани растет и имеет высокую смертность. На I и II стадии лечения является хирургическое с сохранением гортани или радиотерапевтический. Лечение стадии III и IV рака гортани является комбинированный: хирургия и лучевой терапии в различной последовательности.

Ключевые слова: рак гортани, заболеваемости и смертности от рака гортани, ларингэктомия, радиотерапия, механический шов

Conform Registrului European de Cancer (European Journal of Cancer 46(2010)765-781) în 2008, cancerul laringian, după incidență pe organe, se situează pe locul 20, și îi revine 40400 cazuri, din care bărbați – 36600 cazuri și femei – 3800 cazuri, iar mortalitatea a constituit 21100 cazuri; bărbați 19400 cazuri și femei 1700 cazuri.

În Uniunea Europeană 2008 (EU 27), incidența prin cancer laringian a constituit 28900 cazuri (bărbați – 25800 cazuri, femei – 3100 cazuri), iar mortalitatea a constituit 12900 (bărbați – 11600 cazuri, femei – 1300 cazuri).

Cancerul laringian constituie 50% din totalul tumo-

rilor sferei ORL și cuprinde 2-4% dintre toate cazurile de malignizare diagnosticate anual în toată lumea.

Țările cu o incidență mare a cancerului laringian sunt Polonia, Spania, Franța, Italia, Tailanda, Ogoio (SUA), iar cele cu o incidență mai mică de 2/100000 sunt Norvegia, Elveția, Japonia. Țările Europene cu cea mai mare mortalitate sunt Croația, Ungaria, Rusia, Ucraina, Moldova, iar cele cu mortalitate mică sunt Suedia, Norvegia, Finlanda, Irlanda, Marea Britanie.

Conform Cancer Registrului Republicii Moldova incidența și mortalitatea prin cancer laringian este prezentat în tabelul ce urmează.

Incidența și mortalitatea prin cancer laringian în Republica Moldova

Anul	Incidența		Mortalitatea	
	Cazuri noi	%000	Decese	%000
1985	124	3	91	2,2
1986	109	2,6	79	1,9
1987	110	2,6	91	2,2
1988	120	2,8	69	1,6
1989	110	2,5	76	1,7
1990	137	3,1	66	1,5
1991	166	3,8	107	2,5
1992	130	3	118	2,7
1993	163	3,6	130	3
1994	144	3,3	148	3,4
1995	130	3	142	3,3
1996	148	3,4	126	2,9
1997	143	3,3	137	3,7
1998	132	3,1	142	3,9
1999	108	3	124	3,4
2000	92	2,5	109	3
2001	108	3	96	2,6
2002	107	3	117	3,2
2003	117	3,4	3,4	2,8
2004	112	3,1	105	3,1
2005	101	2,8	64	1,8
2006	131	3,7	110	3,1
2007	111	3,1	74	2,1
2008	133	3,7	141	3,9
2009	159	4,5	135	3,8
2010	141	4	138	3,9
2011	169	4,7	130	3,7

În populația Europeană cancerul de laringe este cauzat în mare majoritate de fumat și consumul de alcool cu un efect sinergist în combinarea acestor doi factori etiologici. Deasemenea consumul insuficient de fructe și legume, se asociază cu un risc crescut de apariție a cancerului laringian, îndeosebi în caz de utilizare a alcoolului și tutunului. Pe lângă acești doi factori de risc major, un rol important îl au și factorii profesionali. Mai multe studii au sugerat o asociere între cancerul laringian și expunerea profesională la agenții chimici, cum ar fi: gaz de muștar, coloranți pentru păr, nichel, praf de lemn, produsele de ardere a diesel/benzină, formaldehidă, azbest, solvenți organici, uleiuri minerale și praf de cărbune.

Cu părere de rău în 70-75% din cazuri, diagnosticul se stabilește în stadiile III și IV și, numai 25-30% cazuri în stadiile I și II. Trendul de diagnostic stadijal al cancerului laringian în Republica Moldova anii 2009, 2010, 2011 a fost pozitiv st. I-II constituind, respectiv 14,5%, 18,4% și 26%. În SUA diagnosticarea cancerului laringean în st. I-II este între 40-45%, necătând la toate măsurile interpretate pentru diagnosticul precoce. În Rusia 70% din pacienți cu cancer laringian sunt depistați în st. III și IV.

Din punct de vedere morfologic, aproximativ 95% îl constituie carcinomul pavimentos.

Cel mai frecvent se afectează regiunea supraglotică 50-70%, regiunea glotică 30-40%, regiunea subglotică 3-5%. Mai agresiv decurge cancerul regiunii supraglotice, care are o rată de metastazare de la 40% până la 60%. Un pronostic mai bun îl are cancerul regiunii glotice, unde rata metastazelor constituie 5-12%, o evoluție asemănătoare o au și cancerurile regiunii subglotice.

Laringele are un rol fundamental în respirație, vorbire și deglutiție, astfel pe lângă funcția biologică laringele are și o funcție socială importantă, de aceea determinarea managementului optimal în tratamentul carcinomului laringian trebuie să includă două aspecte:

1. Supraviețuirea pacientului.
2. Păstrarea funcționalității laringelui.

La moment nu sunt date suficiente pentru o determinare globală a tratamentului ideal, a cancerului laringian.

Toți pacienții cu cancer laringian T1 și T2 ca primă abordare trebuie tratați cu metode de păstrare a laringelui. Cancerul laringian T1 și T2 pot fi tratați prin abordarea chirurgicală cu păstrarea laringelui, cât și prin radioterapie, metoda de elecție depinde de factorii caracteristici ai pacientului, localizarea și statusul local, disponibilitatea de sprijin și servicii adecvate de reabilitare.

Avantajele tratamentului chirurgical față de RT pentru cancerul laringian precoce depistat este următorul:

- Cost mai redus.
- Durata mică de tratament 1-2-12 zile vs 6 săptămâni.
- Posibilitatea de a fi repetată.

Chimioterapia nu îmbunătățește rezultatele pentru cancerul laringian T1-T2 NoMo.

Din metodele moderne de tratament face parte și aplicarea laserului. După părerea autorilor această metodă are aproximativ aceleași rezultate oncologice și funcționale ca și RT și metoda chirurgicală. Spre deosebire de chirurgie, metoda este mai rapidă, și nu este nevoie de rezecție a pielii și cartilajului. Folosirea laserului asigură coagularea vaselor, măbind nivelul ablastic. Spre deosebire de RT, tratamentul este mai rapid, reacțiile adverse locale lipsesc, nu micșorează imunitatea. Însă prețul înalt al instalației și întreținerea ei, limitarea accesului la structurile laringiene și imposibilitatea efectuării plastiei difectului după înlăturarea tumorii, reduce posibilitatea utilizării acestei metode. Rezultatele bune după aplicarea tratamentului cu laser sunt dependente de selecția corectă a pacienților pentru această metodă și foarte mult de experiența medicului care o efectuează.

Pentru cancerul laringian avansat st. III și IV metoda de tratament este cea combinată chirurgicală LT (laringectomie totală) + radioterapie în diferită succesivitate.

Însă această abordare implică efectuarea laringectomiei totale, ceea ce duce la invalidizarea pacientului, prin:

- Pierderea vocii.
- Limitarea comunicării.
- Dereglarea deglutiției.
- Izolarea socială.
- Pierderea locului de muncă.
- Depresie.
- Traheostomă permanentă.

Trebuie de menționat că în prezent calitatea vieții ocupă aceeași poziție ca și siguranța oncologică, astfel tratamentul cancerului laringian este orientat în 3 direcții:

1. Supraviețuirea pacientului.
2. Elaborarea și perfecționarea metodelor conservative de tratament, care include tratament radiochimioterapeutic și tratament chirurgical cu păstrarea laringelui, și a funcției lui sau reabilitarea funcției laringiene.
3. Micșorarea ratei complicațiilor postlaringectomie, reabilitarea și integrarea în societate a pacienților laringectomizați.

O rată de supraviețuire mai înaltă se obține prin

metoda combinată (laringectomie și radioterapie) față de tratamentul chimio și radioterapeutic, însă la acești pacienți scade calitatea vieții. În aceste condiții, o informare adecvată a pacientului cu privire la rezultatele potențiale ale celor două variante terapeutice este în prim-plan deoarece aceasta îi va permite pacientului să aleagă varianta care corespunde principiilor și valorilor sale de viață. Scopurile pentru care viața merită trăită și nivelul acceptabil al calității vieții țin în exclusivitate de aprecierea individuală a pacientului.

Activitatea chirurgicală în tratamentul chirurgical al cancerului laringian în Republica Moldova este prezentată în tabelul de mai jos.

Anul	Nr. pacienți diagnosticați	Laringectomie totală	Laringofisură cu rezecții parțiale de laringe
2007	111	34	15
2008	133	28	23
2009	159	40	16
2010	141	30	18
2011	169	23	18

Trebuie de menționat că unii pacienți se abțin de tratament chirurgical, din cauza complicațiilor care pot surveni după laringectomie, și care necesită o perioadă îndelungată de reabilitare.

Astfel, elaborarea unui complex de măsuri, care ar duce la micșorarea ratei complicațiilor postlaringectomie, ar crește complianța pacienților față de laringectomie și, ar duce la creșterea ratei de supraviețuire la pacienții cu cancer laringian avansat.

O etapă importantă și o problemă până astăzi actuală este depistarea unei metode preferențiale de închidere a defectului faringian. Astfel, cerințele de bază pentru rezultate favorabile după închiderea defectului faringian sunt:

1. Închiderea ermetică netensionată.
2. Hemostază adecvată.
3. Păstrarea viabilității mucoasei.

Nerespectarea acestor cerințe duc la apariția com-

plicațiilor de ordin local cum sunt apariția fistulelor faringocutanate, dehiscenta de suturi, supurarea plăgii.

Aplicarea suturii mecanice pentru închiderea defectului faringo-esofagian, include respectarea cerințelor de bază și duce la micșorarea ratei complicațiilor postoperatorii. O problemă actuală rămâne și utilajul prin care se aplică sutura mecanică. Astfel, elaborarea și implementarea unor aparate de sutură mecanică, care ar corespunde cerințelor de bază rămâne și astăzi o prioritate.

Concluzie: Cancerul laringian are o morbiditate în creștere, necătând la toate măsurile întreprinse, diagnosticul precoce este sub nivelul dorit, iar mortalitatea atinge un nivel înalt. Prioritățile în cancerul laringian trebuie direcționate spre: – diagnostic precoce; – elaborarea și perfecționarea metodelor conservative de tratament, care include tratament chirurgical cu păstrarea laringelui, cu păstrarea funcției laringelui sau reabilitarea funcției laringiene și tratament radioterapeutic; – micșorarea ratei complicațiilor postlaringectomie; – reabilitarea și integrarea în societate a pacienților.

Bibliografie

1. Gheorghe Țibîrnă. *Atlas Chirurgia oncologică în imagini. Chișinău 2011.*
2. В.С. Ушаков, С.В. Иванов. *Практическая Онкология Т.4, Nr. 1-2003.*
3. Mark L. Wax, MD. *HEAD & NECK - DOI 10.1002/hed January 2008. „Treatment of Patients with Advanced Laryngeal Cancer”.*
4. Amy Y. Chen, M.D., MPH; Stacey Fedewa, MPH; Jason Zhu, B.A. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURGERY VOL 137, OCT 2011. Temporal Trends in the Treatment of Early and Advanced- Stage Laryngeal Cancer in the United States, 1985- 2007.*
5. Kerry D. Olsen, MD. *HEAD & NECK -DOI 10.1002/hed January 2010. REEXAMINING THE TREATMENT OF ADVANCED LARYNGEAL CANCER.*
6. Cristina Bosetti, Werner Garavello, Fabio Levi, Franca Lucchini, Eva Negri and Carlo LaVecchia. *Int. J. Cancer: 119, 673–681 (2006). Trend in laryngeal cancer mortality in Europe.*

DIVERSE

PROIECT
Protocol clinic național „Cancerul glandei tiroide”, Chișinău 2013



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Cancerul glandei tiroide
Protocol clinic național

Chișinău 2013

Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 05 septembrie 2013 proces-verbal nr. 3

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. din 2013 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul glandei tiroide”

Elaborat de colectivul de autori

Gheorghe Țăbâră	Vicedirector pe probleme de știință a IMSP IO, conducătorul laboratorului științific tumori cap și gât și microchirurgie
Adrian Clipca	Cercetător științific superior, Laboratorul științific tumori cap/gât și microchirurgie al IMSP Institutul Oncologic.
Andrei Țîbîrnă	Asistent Universitar al Catedrei de „Oncologie și Hematologie” a USMF „Nicolae Testemițanu”.
Valentina Darii	Cercetător științific coordonator, Laboratorul științific tumori cap/gât și microchirurgie al IMSP Institutul Oncologic.

Recenzenți oficiali:

Grigore Bivol	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Victor Ghicavii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Alexandru Coman	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Zinaida Anestiadi	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lorina Vudu	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CUPRINS**ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT****PREFAȚĂ****A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**

- A.1. Diagnosticul.....
- A.2. Codul bolii ICD-O
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului.....
- A.6. Data următoarei revizuirii.....
- A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului...
- A.8. Definițiile folosite în document
- A.9. Informație epidemiologică.....

B. PARTEA GENERALĂ

- B.1. Nivel de asistență medicală primară.....
- B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog la nivel raional și municipal - republican, Policlinica IMSP Institutul Oncologic).....
- B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)

C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ

- C 1.1. Algoritm diagnostic în cancerul glandei tiroide
- C 1.2. Algoritm de tratament al cancerului glandei tiroide

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

- C.2.1. Clasificarea
- C.2.2. Factorii de risc
- C.2.3. Profilaxia.....
 - C.2.3.1. Profilaxia primară.....
 - C.2.3.2. Profilaxia secundară
- C.2.4. Conduita pacientului cu cancerul glandei tiroide.....
 - C.2.4.1. Anamneza
 - C.2.4.2. Examenul fizic (datele obiective).....
 - C.2.4.3. Investigații paraclinice.....
 - C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....
 - C.2.4.5. Tratamentul.....
 - C.2.4.6. Evoluția și prognosticul.....
 - C.2.4.7. Supravegherea pacienților
- C.2.5. Stările de urgență
- C.2.6. Complicațiile.....

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

- D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....
- D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulator
- D.3. Instituția de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească: Secția tumori cap/gât al IMSP Institutul Oncologic

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**ANEXE**

- Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu cancerul glandei tiroide

BIBLIOGRAFIE

Abrevierile folosite în document

Cr	Cancer
RT	Radioterapie
PChT	Polichimioterapie
USG	Ultrasonografie
TSH	Hormonul tirostimulator
freeT₄	Tetraiodtironina (tiroxina)
freeT₃	Triiodtironina
TG	Tirioglobulină
TC	Tomografie computerizată
RMN	Rezonanță magnetică nucleară

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind cancerul glandei tiroide și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale și departamentale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**A.1. Diagnosticul:** Cancerul glandei tiroide**Exemple de diagnostic clinice:**

1. Cancerul glandei tiroide T1N0M0 st. Ia.
2. Cancerul glandei tiroide T3N1M0 st. Ib (pentru formele diferențiate și vârsta bolnavului până la 45 de ani).
3. Cancerul glandei tiroide T3N1M0 st. IIIb (pentru formele diferențiate și vârsta bolnavului peste 45 de ani).
4. Cancerul glandei tiroide T3N1M0 st. IIIb (pentru carcinomul medular).
5. Cancerul glandei tiroide T2N0M0 st.IV (pentru carcinomul nediferențiat).

A.2. Codul bolii ICD-O C 73.0**A.3. Utilizatorii:**

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, endocrinologi, oncologi);
- instituțiile/secțiile consultative (endocrinologi, oncologi);
- secțiile specializate ale Institutului Oncologic (oncologi cap/gât, radiologi, chimioterapeuți);
- catedrele de profil ale USMF „Nicolae Testemițanu” (de endocrinologie și oncologie);
- laboratorul științific „Tumori cap/gât și microchirurgie” al Institutului Oncologic.

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita diagnosticul cancerului glandei tiroide.
2. A spori depistarea precoce a pacienților cu cancer tiroidian.
3. A contribui la scăderea ratei malignizării tumorilor benigne și stărilor precanceroase prin depistarea acestora și, tratamentul activ oportun.
4. A elabora algoritmul de diagnostic la bolnavii cu suspecție la cancer tiroidian la nivelul medicinei primare și specializate.
5. A perfecta algoritmul de diagnostic la bolnavii cu cancer tiroidian la nivelul policlinicii IMSP Institutul Oncologic. A elabora algoritmul tratamentului chirurgical, combinat și complex la bolnavii cu cancer tiroidian la nivelul clinicelor IMSP Institutul Oncologic.
6. A spori calitatea tratamentului cancerului glandei tiroide.
7. A majora numărul pacienților cu cancer tiroidian vindecați.



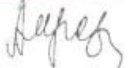



A.5. Data elaborării protocolului: anul 2013

A.6. Data revizuirii următoare: anul 2015

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Dr. Gheorghe Țâbâră, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, academician al AȘM. tel. 852-388	Vicedirector pe probleme de știință a IMSP IO, conducătorul laboratorului științific tumori cap/gât și microchirurgie.
Dr. Adrian Clipca, doctor în medicină, tel. 852-386	Cercetător științific superior, laboratorul științific tumori cap/gât și microchirurgie al IMSP Institutul Oncologic.
Dr. Andrei Țîbîrnă, doctor în medicină, tel. 852-386	Asistent Universitar al Catedrei de „Oncologie și Hematologie” a USMF „Nicolae Testemițanu”.
Dr. Valentina Darii, doctor în medicină, conferențiar cercetător, tel. 852-386	Cercetător științific coordonator, laboratorul științific tumori cap/gât și microchirurgie al IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Comisia științifico-metodică de profil „Hematologie și Oncologie”.	
Asociația medicilor de familie din RM.	
Consiliul de experți al MS.	
Agenția Medicamentului.	
Consiliul Național de Evaluare și Accreditare în Sănătate.	
Compania Națională de Asigurări în Medicină.	
Clinica Endocrinologie.	

A.8. Definițiile folosite în document

Cancerul glandei tiroide – proces malign, care se dezvoltă din epiteliul folicular al glandei tiroide (formele diferențiate și cancerul anaplastic), dar și din celulele parafoliculare (forma medulară de carcinom).

Recomandabil – nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

A.9. Informație epidemiologică

În structura tumorilor maligne endocrine, cancerul glandei tiroide este cel mai frecvent întâlnit și constituie, totodată, aproximativ 2-3% din numărul total al tumorilor maligne umane diagnosticate anual în toată lumea. În ultimii ani se înregistrează o creștere progresivă și continuă a morbidității, atestată de specialiștii în domeniu din întreaga lume. O morbiditate foarte înaltă se înregistrează în Singapore, Israel, Canda, Suedia. Astfel, în SUA morbiditatea prin cancer tiroidian constituie 3,7% la femei și 1,2 la bărbați, în Danemarca 3,7 și 3,5, respectiv. Cea mai înaltă, morbiditate pe glob a fost înregistrată în Islanda și insulele Hawai, unde indicii constituie 18,2% la femei și 6,3% la bărbați (Zote K. et al., 1980; Springel P. et al., 1989, Nikiforov. Y. E. et al., 1987). În Rusia morbiditatea în anul 1998 a constituit 5,3%⁰⁰⁰ la femei și 1,2%⁰⁰⁰ la bărbați, în 2001 acest indice constituia deja 6,8%⁰⁰⁰ și, respectiv, 1,4%⁰⁰⁰.

În R. Moldova indicele morbidității prin cancer al glandei tiroide în 1985 constituia anual 1,35 noi cazuri la 100.000 populație, în 2000 – 2,5 noi cazuri, iar în 2011 – 6,8 noi cazuri de îmbolnăvire la 100.000 populație. Drept factori etiologici ai cancerului glandei tiroide sunt considerați mai mulți factori (factori de risc): deficitul de iod în alimente și mediu, supunerea acțiunii radiațiilor ionizante, stresul, patologiile nodulare cronice a glandei tiroide, în special, asociate cu un nivel sporit al TSH etc. Este un cancer predominant la sexul feminin, raportul femei/bărbați fiind de cca 7:1. Se întâlnește în general la vârsta medie cu un maximum de frecvență la 31-40 și 41-50 de ani.

Cu scopul cercetării influenței factorului radiant asupra incidenței prin cancer al glandei tiroide în R.Moldova s-a efectuat studiul epidemiologic pe parcursul anilor 2005-2010 (dr. A.Clipca și dr.

A.Țîbîrnă), care au relatat un nivel mai sporit în raioanele de nord și centru ale Republicii, dar și în orașe (peste 3,5%), și un nivel mai scăzut în regiunile de sud (Figura 1).

**Repartiția teritorială a bolnavilor cu patologie tiroidiană malignă pe localitățile R. Moldova
(anii 2005-2010)**

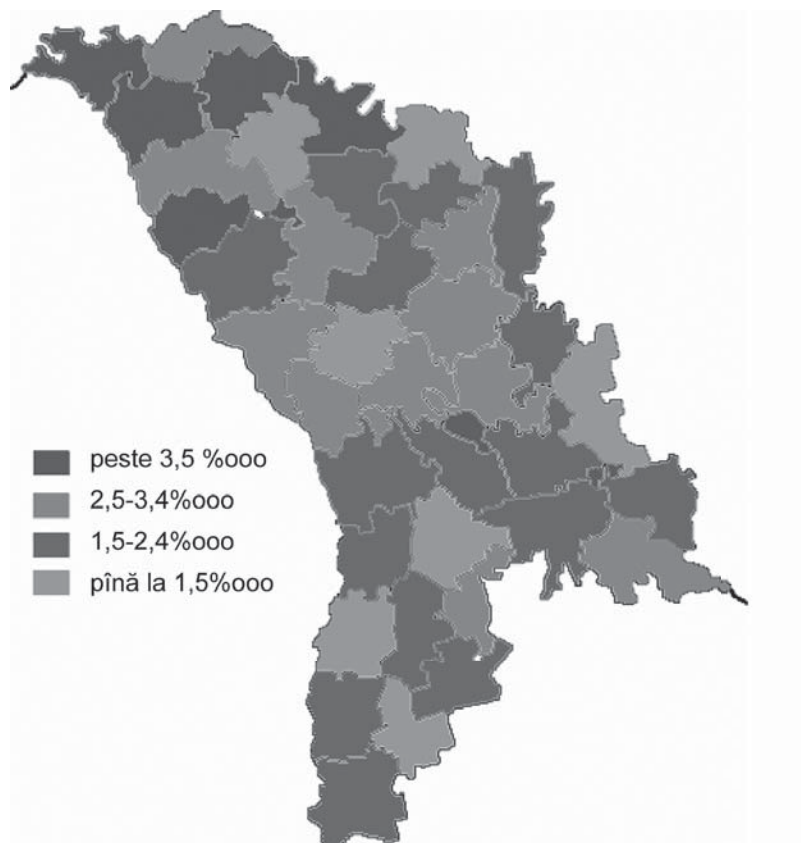


Figura 1

În urma unui studiu efectuat în SUA, (Tekawa Irene S., Friedman Gary, 2001) s-a stabilit, că riscul relativ pentru cancer tiroidian este mai înalt pentru populația feminină, pentru cei iradiați anterior în regiunea cervicală, pentru cei cu gușă nodulară în anamneză, cu alte diverse maladii ale glandei tiroide. Autorii au ajuns la concluzia, că factorii etiologici implicați în cancerul tiroidian sunt: radiația ionizantă, gușa endemică, originea asiatică, studiile superioare și factorul genetic.

Necătând la localizarea vizuală, în cca 30% din cazuri, diagnosticul se stabilește în stadiul tumorii primare corespunzătoare T3, T4; în cca 45% din cazuri, bolnavii sunt depistați cu stadiul tumorii primare corespunzător T2 și doar la 15% de bolnavi diagnosticul se stabilește în stadiul clinic al tumorii primare corespunzător T₁.

Conform statisticii naționale, în 23,7% din cazuri leziunea primară este asociată cu adenopatie cervicală regională (sau a mediastinului superior). Prezența metastazelor regionale impune efectuarea concomitentă a intervențiilor chirurgicale de evidare ganglionară cervicală. De menționat că tratamentul de elecție în cancerul tiroidian este chirurgical, volumul rezecției fiind ajustat în conformitate cu stadiul clinic, localizarea tumorii, prezența maladiei de fond. Metastazele regionale cervicale la fel sunt înlăturate chirurgical. Tratamentul radioterapeutic local se aplică doar la penetrarea de către tumoare a capsulei organului. Metastazele la distanță sunt tratate prin terapie cu iod radioactiv (I¹³¹). Tratamentul chimioterapeutic se aplică doar în formele slab diferențiate.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară

Descriere (măsuri)	Motivale (repere)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară Include măsuri pentru prevenirea dezvoltării cancerului tiroidian C. 2.3.	Deficitului de iod în alimente și mediu. Expunerea către radiațiile ionizante. Stările de stres și disfuncțiile hormonale.	Obligatori: - Respectarea regimului alimentar cu conținut suficient de iod (în concordanță cu recomandările Societății Oncologilor din Republica Moldova și în corespundere cu recomandările OMS) (anexă), - evitarea expunerii radiațiilor ionizante, - combaterea stresului, (în concordanță cu Programul de combatere a stresului elaborat de Societatea Oncologilor din Republica Moldova) (anexă). - Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață (casetă 3).
1.2. Profilaxia secundară Include măsurile care permit depistarea patologiei precanceroase a glandei tiroide, efectuarea tratamentului efectiv, care ar preveni dezvoltarea maladiilor benigne, cât și malignizarea acestora. C.2.3.	Maladiile nodulare benigne și tiriopatiile cronice netratate (în special cele cu un nivel majorat al TSH), sporesc riscul de dezvoltare a unui proces malign.	Obligatori: Îndreptarea activă a pacienților cu patologii benigne și tiriopatii cronice nodulare la specialiștii endocrinolog și oncolog, supravegherea în cadrul tratamentului indicat de acești specialiști. (casetă 4).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de cancer al glandei tiroide C. 1.1. C. 2.4.	Anamneza permite suspectarea cancerului glandei tiroide la persoanele cu acuze de prezența formațiunii nodulare în glanda tiroidă, disconfort la glutiție, disfonie, uneori dureri locale, dispnee.	Obligatori: • Acuzele • Anamneza • Examenul clinic • Investigațiile paraclinice (casetele 6,7,8,9).
2.2. Deciderea consultului specialistului	Orice bolnav cu prezența patologiei tiroidiene nodulare sau suspexie de cancer al tiroidei este necesar de îndreptat la endocrinolog și oncologul raional pentru efectuarea investigațiilor, prevăzute în protocolul clinic național.	• Toți bolnavii, la care se apreciază patologie nodulară a tiroidei sau se suspectă patologia oncologică tiroidiană (clinic sau la USG), se îndreaptă la endocrinolog și oncologul raional, sau direct la Institutul Oncologic (Clinicile „Chirurgie Tumori cap/gât” și „Microchirurgie”).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos C. 2.4.6.	Tratamentul specific se efectuează de către oncolog sau conform recomandărilor oncologului cap și gât	Obligatori: • Tratamentul cancerului tiroidian conform recomandărilor oncologului cap și gât (casetă 13).

4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea pacienţilor care au urmat tratament specializat în clinica oncologică.	Scopul supravegherii este de a monitoriza tratamentul indicat de către oncologul specialist al Institutului Oncologic, efectul lui și depistarea precoce a recidivelor sau metastazelor.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Supravegherea se face în comun cu oncologul raional conform recomandărilor oncologului IMSP Institutului Oncologic (caseta)

B. 2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (oncolog raional și municipal - republican)

Descriere (măsuri)	Motivele (reper)	Pașii (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară Include măsuri pentru prevenirea dezvoltării cancerului tiroidian. C. 2.3.	Deficitului de iod în alimente și mediu. Expunerea către radiațiile ionizante. Stările de stres și disfuncțiile hormonale.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> - Respectarea regimului alimentar cu conținut suficient de iod (în concordanță cu recomandările Societății Oncologilor din Republica Moldova și în corespundere cu recomandările OMS) (anexă 1), - evitarea expunerii radiațiilor ionizante, - combaterea stresului, (în concordanță cu Programul de combatere a Stresului elaborat de Societatea Oncologilor din Republica Moldova) (anexă 2). - Informarea pacienților privitor la respectarea modului sănătos de viață (casetă 3).
1.2. Profilaxia secundară Include măsurile care permit depistarea patologiei nodulare benigne și precanceroase a glandei tiroide, efectuarea tratamentului efectiv, care ar preveni dezvoltarea maladiilor benigne cât și malignizarea acestora. C. 2.3.	Maladiile nodulare benigne și tiriopatiile cronice netratate sporesc riscul de dezvoltare a unui proces malign. În special este defavorabil nivelul sporit al TSH.	Obligatoriu: Examinarea clinică a pacienților cu patologii nodulare tiroidiene, efectuarea investigațiilor paraclinice instrumentale și de laborator necesare, consultul specialistului endocrinolog, depunerea trimiterii pacientului la consultul specialistului oncolog cap și gât (Pol-ca Oncologică). (casetă 4).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea sau confirmarea diagnosticului de cancer tiroidian C. 1.1. C. 2.4.	Pacienții cu acuze de prezența formațiunilor nodulare în proiecția glandei tiroide sau cervicale (anterioare și laterale), disconfort local la glutiție, disfonie sau disfagie, necesită consultația endocrinologului și oncologului, efectuarea explorării paraclinice. Prezența confirmării clinico-instrumentale, de laborator și/ sau citologice a diagnosticului de cancer tiroidian necesită trimiterea obligatorie a pacientului exclusiv la Institutul Oncologic.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Acuzele • Anamneza • Examenul clinic • Investigațiile paraclinice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ USG glandei tiroide ✓ Scintigrafia gl. tiroide ✓ Tomografia computerizată a gl.tiroide ✓ Efectuarea testelor de laborator cu aprecierea statutului hormonal. ✓ Laringoscopia indirectă (casetele 6,7,8,9). • Diagnosticul diferențial (casetele 10-11).

2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării	Prezența formațiunilor tumorose nodulare în glanda tiroidă, manifeste clinic sau apreciate la USG necesită consultația oncologului cap și gât. La fel și pacienții cu adenopatie cervicală de geneză neclară necesită consultul oncologului.	<ul style="list-style-type: none"> • Obligatoriu: Toți pacienții cu formațiuni nodulare tiroidiene (apreciate clinic și/sau ultrasonografic) și pacienții cu adenopatie cervicală de geneză neclară necesită consultația specialistului oncolog cap și gât.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul C. 2.4.6.	Tratamentul se efectuează conform recomandărilor specialistului oncolog cap și gât (IMSP Institutul Oncologic).	Obligatoriu: Tratamentul se efectuează conform recomandărilor specialistului oncolog cap și gât (IMSP Institutul Oncologic). (casetă 13)
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea pacienților care au urmat tratament specializat în clinica oncologică.	Evidența în dinamică a pacienților cu suspiciu de cancer tiroidian și a bolnavilor ce au suportat tratament pentru această maladie.	Supravegherea se va face de rând cu oncologul raional și a medicului de familie conform recomandărilor oncologului cap/gât IMSP Institutul Oncologic (1 dată la 3 luni primul an după tratament; 1 dată la 6 luni – anul 2 și 3 și 1 dată pe an – în următorii ani (pe parcursul vieții).

B. 3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (Centrul Consultativ Diagnostic, IMSP Institutul Oncologic)

Descriere (<i>motive</i>)	Motivete (<i>repere</i>)	Pașii (<i>modalități și condiții de realizare</i>)
1. Diagnostic		
1.1. Diagnosticul de tumoră tiroidiană malignă sau de suspiciu la cancer. C. 1.1. C. 2.4.	Examinarea pacienților cu: <ol style="list-style-type: none"> 1. acuze de prezența formațiunilor nodulare tiroidiene; 2. cu formațiuni depistate în cadrul examenului profilactic, cu scopul de a confirma sau infirma diagnosticul de tumoră malignă; 3. cu suspiciu pentru tumoră malignă sau pentru a depista patologie pretumorală benignă. 	Obligatoriu <ul style="list-style-type: none"> • Acuzele • Anamneza • Examenul clinic Examene paraclinice: USG glandei tiroide. Elastografia (cu evidențierea consistenței form. tumorose). Scintigrafia glandei tiroide. Puncție-aspirație cu ac subțire și examen citologic. Teste serologice (markeri tumorali: TG și Calcitonina). CT sau RMN a gl. tiroide. Angiografia glandei tiroide. Aprecierea statutului hormonal. Metode de apreciere a extinderii leziunii tumorale: Tomografia laringelui și traheei. Tomografia mediastinului. Laringoscopia indirectă. USG regiunii cervicale. R-grafia cutiei toracice (casetele 6,7,8,9) . Diagnosticul diferențial (casetele 10-11) .

2. Tratament		
2.1. Aprecierea tacticii de tratament C. 2.4.6.	Tratamentul cancerului glandei tiroide se efectuează în dependență de forma morfologică și extinderea leziunii tumorale, prezența metastazelor regionale și la distanță.	În cazul formelor diferențiate de cancer (papilar sau folicular), tratamentul de elecție la prima etapă este chirurgical, completat la necesitate cu tratament radioterapic (TGT). Prezența metastazelor regionale impune efectuarea intervențiilor pe colectorii limfatici cervicali. Prezența metastazelor la distanță (pulmoni, oase) – efectuarea tratamentului cu Iod radioactiv (I^{131}). Elaborarea tacticii de tratament. În formele localizate de cancer medular și anaplazic tratamentul va fi complex: va începe tratamentul cu intervenția chirurgicală, urmată ulterior de chimio- sau/și radioterapie. În formele generalizate (cu metastaze la distanță) sau inoperabile – tratamentul este excisiv chimio-radioterapeutic, tratamentul chirurgical fiind aplicat doar în stări de urgență (asfixie, hemoragie). Toate categoriile de pacienți vor urma postoperator tratament hormonal (de supresie) individualizat cu L-Tiroxină (caseta 13).
3. Spitalizarea		
Spitalizarea în clinicile specializate ale IMSP IO: – Laboratorul științific „Tumori cap și gât și microchirurgie”, – secția de radioterapie, – secția de chimioterapie. C. 2.4.5.	După stabilirea diagnozei de cancer al glandei tiroide sau suspiciunii de cancer tiroidian, stabilirea bolilor concomitente, indicilor testelor sanguine și rezultatele examenului paraclinic, în lipsa contraindicațiilor pacienții sunt internați pentru tratament staționar: chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic (în conformitate cu tactica de tratament apreciată anterior). Pacientul poate fi internat și în caz de necesitate de a confirma diagnosticul în condiții de staționar. Pacientul poate fi internat ca excepție și în mod urgent dacă starea este gravă iar diagnosticul clinic este vădit.	Îndreptarea în staționar a pacienților cu cancer al glandei tiroide confirmat se efectuează în secțiile respective, conform tacticii de tratament stabilit de specialistul „cap/gât” sau radioterapeut, chimioterapeut. În cazuri dificile pacientul este discutat la consiliu sau la CMC a specialistului chirurg, chimioterapeut și radioterapeut. În cazuri neclare pacientul va fi prezentat la consiliu comun în secție specializată „Tumori cap și gât” și consultat de acad. Gh.Țîbîrnă. (caseta 12).
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea tratamentului indicat de oncologul specialist cap și gât, inclusiv prin aplicarea metodelor speciale, depistarea precoce a recidivelor și metastazelor Se efectuează împreună cu medicul de familie și oncologul raional pentru depistarea precoce a complicațiilor sau progresării patologiei oncologice și tratamentul lor.	Supravegherea se va face de rând cu oncologul raional și a medicului de familie conform recomandărilor oncologului cap și gât a IMSP Institutul Oncologic (1 dată la 3 luni primul an după tratament; 1 dată la 6 luni – anul 2 și 3 și 1 dată pe an – în următorii ani).

B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (IMSP Institutul Oncologic)		
Descriere (motive)	Motivale (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizarea C. 2.4.5.	Tratamentul corect, conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți cu cancer tiroidian vindecat.	Criterii de spitalizare în secția profil: <ul style="list-style-type: none"> • Prezența formațiunii tumorale în gl.tiroidă. • Starea generală a bolnavului permite efectuarea tratamentului specific: chirurgical, radeoterapeutic, combinat, chimioterapeutic. • Necesitatea efectuării intervenției urgente (caseta 12).
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de cancer tiroidian (clinică, ultrasonografică, radioimagică, citologică, etc.) C. 1.1. C. 2.4.	Prezența unei formațiuni tumorose în regiunea glandei tiroide, de consistență dură, suprafața tuberoasă, cu deformarea capsulei tiroidiene, cu sau fără adenopatie regională cervicală.	Obligatoriu <ul style="list-style-type: none"> • Acuzele (caseta) • Anamneza (caseta) • Examenul clinic (caseta) Examene paraclinice: USG glandei tiroide. Elastografia (cu evidențierea consistenței form.tumoroase). Scintigrafia glandei tiroide. Puncție-aspirație cu ac subțire și examen citologic. Teste serologice (markeri tumorali: TG și Calcitonina). CT sau RMN a gl.tiroide. Angiografia glandei tiroide. Aprecierea statutului hormonal. Metode de apreciere a extinderii leziunii tumorale: Tomografia laringelui și traheei. Tomografia mediastinului. Laringoscopia indirectă. USG regiunii cervicale. R-grafia cutiei toracice (casetele 6,7,8,9). Diagnosticul diferențial. (casetele 10-11).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul chirurgical C. 2.4.6.	Tratamentul chirurgical al cancerului glandei tiroide se efectuează în dependență de extinderea leziunii tumorale	Obligatoriu <ul style="list-style-type: none"> • În stadiile I, II – se efectuează rezecție de glandă tiroidă cu rezecția istmului sau rezecție subtotală a glandei tiroide (la afectarea bilaterală). • În stadiul IIIa – rezecție maximal-subtotală a glandei tiroide. • În stadiul IIIb – rezecție maximal subtotală a glandei tiroide + operație la căile limfatice cervicale. • Stadiul IV – tiroidectomie totală pe una din variante (superioară, laterală, inferioară sau anterioară) + operație la căile limfatice cervicale (anexă). (caseta 13).

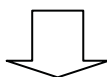
4. Externare		
4.1. Externarea pacientului cu îndreptare la nivelul primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere.	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none">✓ Diagnosticul exact și detaliat;✓ rezultatele investigațiilor;✓ tratamentul efectuat;✓ recomandări explicite pentru pacient;✓ recomandări pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C 1.1. Algoritm diagnostic în cancerul glandei tiroide

I. Suspectarea cancerului glandei tiroide

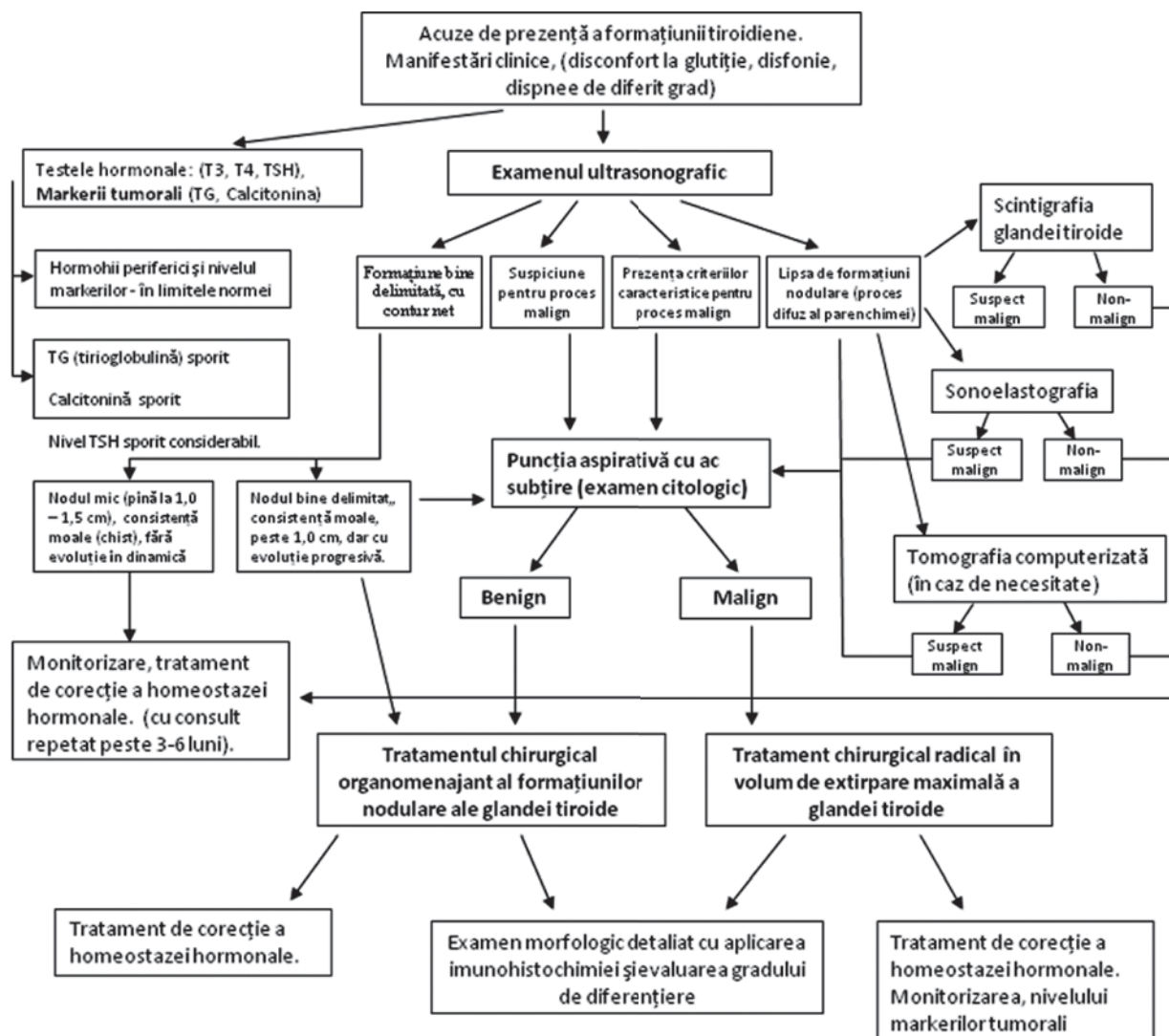
- 1. Acuzele:** (prezența formațiunii nodulare în proiecția glandei tiroide (în special solitară), disconfort la gluțiție, senzație de „corp străin”, modificarea tembrului vocii, prezența nodulilor cervicali patologici, semne clinice de tireotoxicoză (în caz de tumor hormonal activ), apariția durerilor locale (la extinderea extratiroidiană a tumorii) etc.).
- 2. Anamneza:** (creșterea rapidă în dimensiuni a formațiunii nodulare, tratament îndelungat și fără efect la endocrinolog mai mult de 6 luni, prezența la rudele de gradul I-II a patologiei oncologice tiroidiene, evoluția progresivă a simptomelor locale (tumorul devine dur, cu suprafața tuberoasă, apare disconfort la gluțiție, disfonie, apar dureri (la extinderea extratiroidiană a tumorii), apariția adenopatiei cervicale regionale (metastatice) etc.
- 3. Inspectia:** (asimetria regiunii cervicale în proiecția unui lob al glandei tiroide, vizualizarea tumorii nodulare în mișcare în timpul actului de gluțiție, prezența nodulilor limfatici cervicali măriți (în cazuri local-avansate) etc.)
- 4. Palpația:** (tumoarea dură la palpare, tuberoasă, fără dureri esențiale, mobilă în plan vertical în momentul actului de gluțiție, uneori infiltrarea țesuturilor moi și tegumentelor, examinarea ganglionilor limfatici cervicali, axilari și inghinali, palparea glandelor mamare, etc).



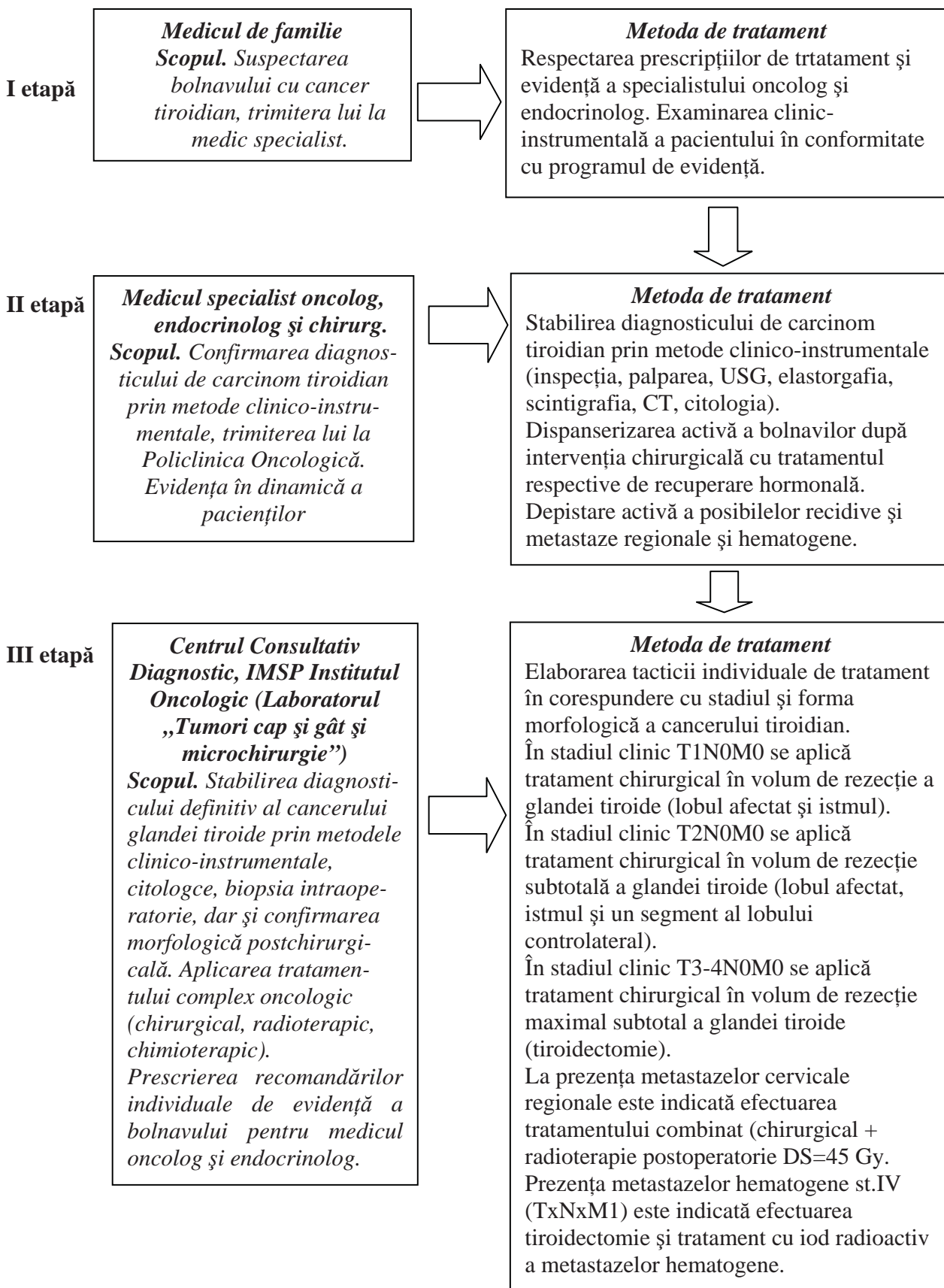
II. Confirmarea diagnosticului de cancer al glandei tiroide

- 1 Manifestări clinice** – prezența formațiunii tumorose cu creștere rapidă, consistență dură, cu suprafața tuberoasă, mobilă, sau cu limitarea mobilității în direcție verticală la gluțiție, disfonia în creștere, disconfort la gluțiție, apariția nodulilor limfatici cervicali patologici.
- 2 Examenul ultrasonografic (USG) al glandei tiroide și regiunii cervicale adiacente** – prezența formațiunii nodulare solitare sau multinodulare în parenchimul lobului sau istmului glandei tiroide cu semne de malignizare: formă neregulată, calcinate, infiltrarea capsulei tiroidiene, zone de necroză, prezența concomitentă a adenopatiei regionale cervicale etc.
- 3 Elastografia glandei tiroide** – permite nu doar depistarea prezenței formațiunii nodulare, dar și a consistenței și durității celei din urmă, corelarea cu parenchima tiroidiană adiacentă.
- 4 Scintigrafia glandei tiroide** – permite aprecierea următorilor parametri: simetria glandei tiroide, structura uniformă sau neuniformă, intensitatea accentuată sau scăzută de absorbție a preparatului radiofarmaceutic, prezența focarelor „reci”, „fierbinți”, zonelor „calde”. Prezența focarelor „reci” atenționează asupra unei posibile malignizări.
- 5 Examenul radiologic** – radiografia cutiei toracice poate evidenția prezența metastazelor pulmonare (sub formă de „fulgi de nea”) în cazul formelor „oculte” de cancer tiroidian. Tomografia mediastinului va evidenția dilatarea mediastinului superior în cazul formei mediastinale de cancer tiroidian.
- 6 Tomografia computerizată** – permite determinarea mai exactă a formațiunii tumorale, dimensiunilor, corelarea cu capsula tiroidiană, țesuturile adiacente (în special în cazurile de afectare a nervilor recurenți, traheei, ezofagului, cartilajelor laringelui).
- 7 Testele serologice (markerii tumorali)** – un marker specific pentru cancerul medular tiroidian este nivelul sporit al calcitoninei serice. Totodată, nivelul sporit al tireoglobulinei (TG) – indică o afectare distructivă a parenchimului tiroidian.
- 8 Examenul citologic** – biopsia aspirativă cu ac subțire permite prelevarea materialului celular cu examen citologic, care permite aprecierea corectă a diagnosticului în 60-70% cazuri. Perfectarea metodei, cu efectuarea puncției ecoghidate, dar și efectuarea unui examen citologic minuțios permite confirmarea diagnosticului de tumor malign în 80-96% cazuri, dar și aprecierea formei morfologice în cca 70% cazuri.

Algoritmul de diagnostic și tratament al cancerului glandei tiroide
 (aprobat la ședința comună a societăților oncologilor și endocrinologilor din Republica Moldova
 28 iunie 2013)



C 1.2. Algoritmul de tratament al cancerului tiroidian



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea cancerului glandei tiroide (Clasificarea UICC, Ediția a VI-ea, 2002)

Clasificarea clinică TNM

- *T – Tumora primară*

T0 - fără semne ale tumorii primare

T1 - tumoră cu diametrul cel mai mare ≤ 2 cm, limitată la tiroidă

(T1a tumoră ≤ 1 cm; T1b tumoră mai mare de 1cm, dar mai mică de 2 cm)

T2 - tumoră cu diametrul cel mai mare peste 2 cm, dar nu mai mare de 4 cm, limitată la tiroidă

T3 - tumoră cu diametrul cel mai mare peste 4 cm, limitată la tiroidă sau orice tumoră cu extensie minimă extratiroidiană

T4 - exclus

T4a - tumoră de orice dimensiune extinsă dincolo de capsula tiroidiană, invadând țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeal recurent

T4b - tumoră invadând fascia prevertebrală sau cuprinzând artera carotidă sau vasele mediastinale. Toate **carcinoamele anaplazice** sunt considerate tumori T4

T4a - carcinom anaplazic intratiroidian- rezecabil chirurgical

T4b - carcinom anaplazic extratiroidian-nerezecabil chirurgical

- *N – Metastazele regionale.*

Nx - nodulii limfatici nu pot fi evaluați

N0 - fără metastaze în nodulii limfatici

N1 - metastaze în nodulii limfatici regionali

N1a - metastaze la nivelul VI (nodulii limfatici pretraheali, paratraheali și prelaringeeni/Delphian)

N1b - metastaze în nodulul/nodulii cervicali bilateral, mijlocii sau controlateral sau nodulii din mediastinul superior

- *M – Metastaze la distanță (hematogene)*

Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate

M0 - fără metastaze la distanță

M1 - prezente metastaze la distanță

Raportarea sistemului TNM la stadii:

		Papilar sau folicular sub 45 de ani	
Stadiul I	orice T	orice N	M0
Stadiul II	orice T	orice N	M1
		Papilar sau folicular ≥ 45 ani	
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III cuprinde tumori cu extensie extratiroidiană minimă.			
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1 – T3	N1a	M0

Stadiul IVA include tumori de orice dimensiuni extinse dincolo de capsula tiroidiană invadând țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeal recurent. Stadiul IVB include tumori care au invadat fascia prevertebrală, artera carotidă sau vasele mediastinale. Stadiul IVC include tumori avansate cu metastaze la distanță.

Stadiul IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1 – T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadiul IVB	T4b	orice N	M0
Stadiul IVC	orice T	orice N	M1

Stadializarea cancerelor medulare

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1 – T3	N1a	M0
Stadiul IVa	T4a,	N0,	M0
	T4a	N1a,	M0
	T1 – T3	N1b	M0
Stadiul IVb	T4b	orice N	M0
Stadiul IVc	orice T,	orice N	M1

Clasificarea histologică a tumorilor glandei tiroide

I. Tumori maligne primare de origine epitelială.

- Carcinom papilar.
- Carcinom folicular.
- Forme mixte de carcinoma papilar-folicular.
- Carcinom din celule Hürthle (frecvent se prezintă ca carcinom folicular).

II. Tumori maligne primare de origine parafoliculară.

- Carcinom medular (din cellule "C").

III. Carcinoame tiroidiene nediferențiate (anaplazice).

IV. Tumori maligne nonepiteliale (limfoame maligne, plasmocitoame), tumori maligne secundare (metastatice) etc.

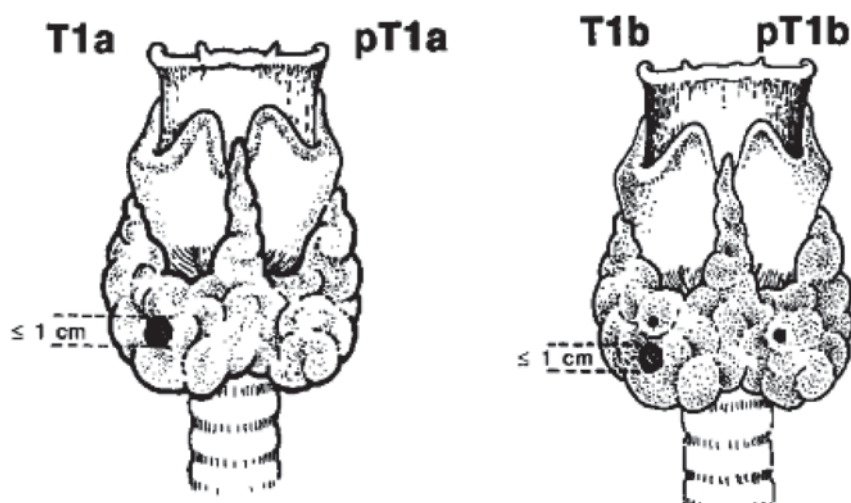


Fig. 2. Tumoră de până la 1 cm în dimensiunea sa cea mai mare în limitele tiroidei

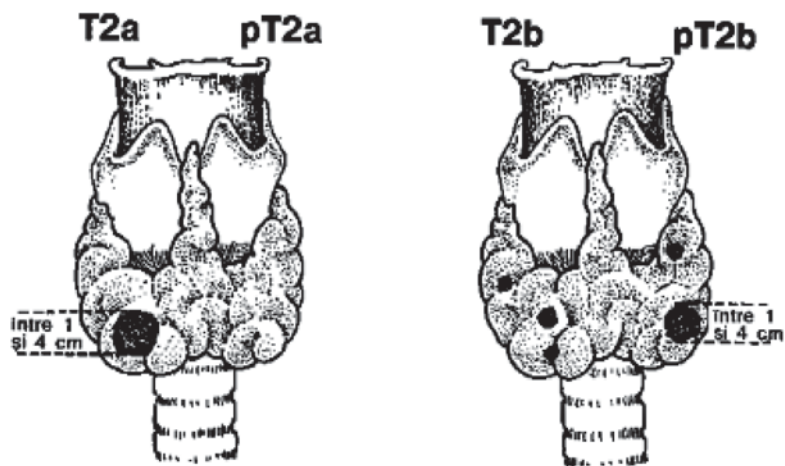


Fig. 3. Tumoră între 1 și 4 cm în dimensiunea sa cea mai mare în limitele tiroidei

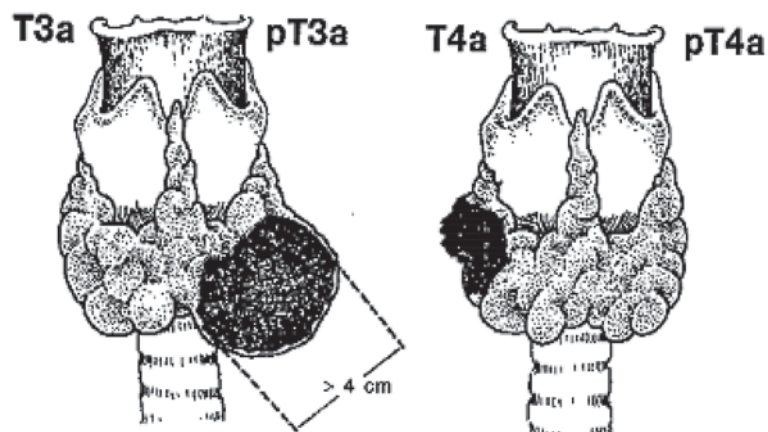


Fig.4. Tumoră mai mare de 4 cm în dimensiunea sa cea mai mare în limitele tiroidei

Fig. 5. Tumoră de orice dimensiuni, cu fixarea capsulei tiroidei

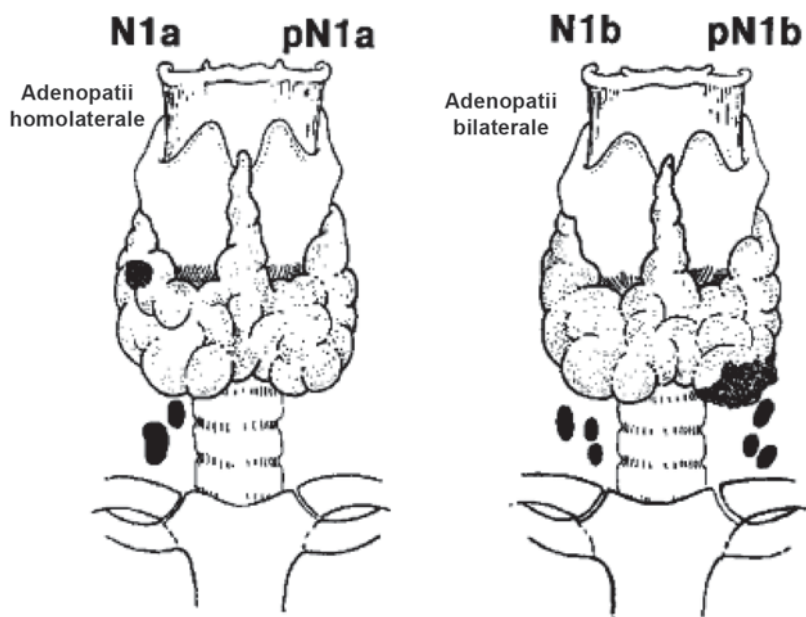


Fig. 6. N1a sunt depistate metastaze regionale cervicale homolaterale

C.2.2. Factorii de risc

Caseta 2. Factori de risc

- Radiația ionizantă.
- Deficitul de iod în mediu (cu frecvență majorată a gușii endemice).
- Tiriopatiile nodulare cronice (și autoimune), cu un nivel crescut al TSH.
- Stresul și diverse tulburări ale homeostazei hormonale.
- Factorul genetic (mutații a protooncogenei RET, PTEN etc.).
- Administrarea excesivă de iod (preponderent pentru carcinom papilar).

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 3. Profilaxia primară

- Respectarea modului sănătos de viață.
- Combaterea deficitului alimentar de iod.
- Tratamentul oportun la endocrinolog al disfuncțiilor hormonale și tiriopatiilor proliferative.
- Examinarea statutului genetic (evaluarea mutațiilor protooncogenei RET, PTEN etc.).
- Evitarea stărilor de stres, radiațiilor ionizante, surmenajului fizic.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4. Profilaxia secundară

- Evidența și tratamentul corespunzător de către specialistul endocrinolog a disfuncțiilor hormonale, tiriopatiilor difuze cronice, dar și a patologiilor nodulare, la adresare primară.
- Îndreptarea pacienților cu patologii proliferative benigne (gușă nodulară solitară, multinodulară sau difuză), ce nu răspund la tratamentul conservativ (mai mult de 3 luni), a pacienților cu formațiuni pretumorale evidente (dure, cu evoluție progresivă etc.), a pacienților cu suspiciu la cancer tiroidian, la consultația specialistului oncolog și tratament activ corespunzător la IMSP Institutul Oncologic.

C.2.4. Conduita pacientului cu cancer al glandei tiroide

Caseta 5. Obiectivele procedurilor de diagnostic în cancerul glandei tiroide

- Depistarea cancerului glandei tiroide
- Aprecierea dinamicii evoluției procesului tumoral
- Determinarea răspândirii procesului tumoral

Caseta 6. Procedurile de diagnostic în cancerul glandei tiroide

- Anamneza.
- Palpația și inspecția vizuală.
- USG glandei tiroide (completată la necesitate cu elastografie).
- Scintigrafia glandei tiroide (cu evidențierea focarelor „reci”, „fierbinți”, zonelor „calde”).
- Examenul radiologic: radiografia pulmonară, tomografia mediastinului.
- Tomografia computerizată, RMN.
- Efectuarea testelor serologice, markerii tumorali (Tg – tireoglobulina, Calcitonina).
- Examenul citologic prin puncție transcutană (ghidată ultrasonografic).
- Biopsia tanscutană cu prelevarea materialului morfologic.

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 7. Întrebările ce trebuie examinate la suspectarea cancerului glandei tiroide

Recomandări pentru evaluarea antecedentelor personale

- Expunerea la radiațiile ionizante.
- Aflarea în zone endemice pentru deficit de iod, nivelul scăzut de iod în alimente.
- Prezența stărilor de stres cronic, ritm de viață alterant.
- Creșterea rapidă în dimensiuni a formațiunii nodulare, tratament îndelungat și fără efect la endocrinolog mai mult de 3 luni.
- Prezența la rudele de gradul I-II a patologiei oncologice tiroidiene,
- Evoluția progresivă a simptomelor locale (tumorul devine dur, cu suprafața tuberoasă, apare disconfort la glutiție, disfonie, apar dureri (la extinderea extratiroidiană a tumorii).
- Apariția adenopatiei cervicale regionale (metastatice) etc.

C.2.4.2. Manifestările clinice

Caseta 8. Manifestările clinice în cancerul glandei tiroide

Simptomica cancerului glandei tiroide este variată și depinde de dimensiunile și localizarea procesului, afectarea sau nu a capsulei tiroidiene, infiltrarea țesuturilor și organelor adiacente prezența metastazelor regionale, prezența metastazelor la distanță:

a) la localizarea într-un singur lob sau multinodular, fără infiltrarea capsule tiroidene ($T_1 - T_2$) – pacientul va acuza doar prezența formațiunii tiroidiene ce poate fi evidentă clinic (în cazul unei constituții subtile sau astenice), sau să nu provoace careva simptome (fiind depistată doar în cadrul unui examen ecografic). În unele cazuri poate fi prezent un disconfort la glutiție.

b) la prezența tumorii dure, cu concreșterea capsulei glandei tiroide ($T_2 - T_3$), pacientul va acuza prezența formațiunii, disconfort la glutiție de diferită intensitate, disfonie moderată.

c) în cazul extinderii extratiroidiene și concreșterii în țesuturile și organele adiacente (T_4), bolnavul va prezenta tumorul rigid, cu mobilitate evident limitată la glutiție sau imobil, disconfort și dureri la glutiție cu disfagie de divers grad, disfonie de divers grad de intensitate (în funcție de gradul de afectare a n.recurent), dispnee de divers grad sau sufocare (la concreșterea laringelui sau traheei), tulburări de vascularizare cerebral etc.

d) prezența metastazelor regionale, pe lângă manifestările tumorului local, pune în evidență semne clinice de prezență a formațiunilor cervicale, supraclaviculare, paratraheale etc., de regulă, fără infiltrarea tegumentelor supradiacente (în cazurile avansate sau formele slab diferențiate pot fi implicate tegumentele și țesuturile adiacente), mobile sau cu mobilitate limitată, cu comprimarea vaselor cervicale magistrale, traheei și/sau laringelui, rareori comprimarea esofagului.

e) prezența metastazelor la distanță se vor manifesta prin semne clinice specifice localizării focarului patologic secundar: la metastaze pulmonare se înregistrează dispnee, inițial la efort fizic, tuse cu expectorare de spută, în cazurile avansate – hemoptizie, dureri toracice locale; la metastaze osoase – dureri locale în proiecția focarului (în special, nocturne, ce nu depind de efortul fizic), fracturi patologice etc.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

Caseta 9. Investigațiile paraclinice în cancerul glandei tiroide

Investigații pentru confirmarea cancerului glandei tiroide

- USG glandei tiroide combinat cu Doppler.
- Examenul USG combinat la necesitate cu Elastografia glandei tiroide.
- Scintigrafia glandei tiroide.
- Radiografia laringelui în 2 proiecții cu vizualizarea cartilajului tiroidian, tomografia mediastinului.
- Tomografia computerizată a glandei tiroide, RMN.
- Testele serologice la markerii specifici (TG – tireoglobulină și Calcitonină).
- Puncția biopsie cu examen citologic.
- Puncția aspirativă cu ac subțire ecoghidată cu examen citologic.
- Puncția transcutană cu prelevarea fragmentului de țesut pentru examen histopatologic preoperator.

Investigații pentru determinarea gradului de extindere a cancerului glandei tiroide (stadiul clinic)

- USG glandei tiroide și a regiunii cervicale.
- Scintigrafia glandei tiroide și regiunii cervicale anterioare cu I¹³¹.
- Examenul laringoscopic indirect.
- Radiografia + tomografia laringelui și traheei.
- Radiografia plămânilor și tomografia mediastinului superior.
- Tomografia computerizată, RMN.
- Scintigrafia scheletului.

Investigații recomandabile

- Analiza generală a sângelui.
- Analiza generală a urinei.
- Biochimia sângelui (proteina totală, bilirubina totală și fracțiile ei, ureea, creatinina, aminotransferazele, fosfataza alcalină).
- Glicemia și calciul seric.
- Coagulograma.
- Ionograma.
- ECG.

USG glandei tiroide este o metodă instrumentală, bazată pe principiul penetrării diferite a semnalului ultrasonor a țesuturilor organice, care permite evaluarea prezenței formațiunilor tisulare de consistență diferită față de stroma tiroidiană. Pe parcursul perfecționării metodei și a cercetărilor ulterioare au fost evidențiate și elaborate criteriile specifice procesului neoplazic cum sunt:

- prezența nodului tumoros;
- conturul neregulat al formațiunii;
- densitatea diferită de țesutul adiacent, cu prezența unei zone fine hipoecogene pe perimetru;
- forma asimetrică a tumorii;
- deformarea conturului capsulei tiroidiene;
- prezența calcinatelor în stroma tumorii.

Fiecare din semnele enumerate are o specificitate diferită în valoarea diagnosticului ultrasonografic de tumor tiroidian malign (teza A. Clipca), dar prezența a două sau mai multe din ele facilitează specialistul imagist în emiterea unui diagnostic corect de formațiune tumoroasă malignă.

C. 2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial al cancerului glandei tiroide cu principalele patologii limitrofe

- Adenomul tiroidian cu eutiroidie
- Adenomul toxic tiroidian
- Gușa endemică
- Gușa multinodulară toxică
- Tiroidita cronică limfocitară Hashimoto
- Tiroidita subacută granulomatoasă de Querverin
- Tiroidita cronică fibroasă Riedl

Caseta 11. Momente cheie în diagnosticul diferențial

Adenomul tiroidian cu eutiroidie. Adenomul tiroidian se prezintă prin hiperplazie benignă a foliculilor glandulari ai glandei tiroide. Are o evoluție de creștere lentă cu eutiroidie. Afecțiunea interesează preponderent femeile (raport 15 : 1). Tabloul clinic este prezentat de un nodul solitar, indolor, mobil la actul de deglutiție. Metodele paraclinice de diagnostic: ecografia – se determină conturul glandei tiroide și a nodulului, dimensiunile, volumul, forma și structura. Nodulul depistat, ca regulă este cu contur regulat. La elastografie – se apreciază un grad înalt de elasticitate a nodulului. Scintigrafia tiroidiană are menirea de a stabili nodulul și nivelul activității nodulului tiroidian, care în acest caz este „rece”. În baza diagnosticului diferențial stă punctia – biopsie aspirativă, la care se apreciază ceule ale epiteliului folicular fără atipie sau semne de malignizare. Tratamentul este chirurgical.

Adenomul toxic tiroidian. Este o hipertiroidie, al cărei substrat este reprezentat de un nodul hipersecretant, ce produce exces de hormoni tiroidieni. Examenul fizic arată o gușă uninodulară, bine delimitată, mobilă la deglutiție. Ecografia tiroidiană determină structura nodulului (densă-mixtă). Scintigrafia tiroidiană pune în evidență prezența unui nodul „cald”, hipercaptant și absența fixării I-131, Tc-99 în restul parenchimului tiroidian. Dozarea TSH poate evidenția parenchimul tiroidian inhibat. Punctia aspirativă – fără patologie malignă. Tratamentul este exclusiv chirurgical.

Gușa endemică (distrofia endemică tireopată). Afecțiunea este răspândită preponderent în regiunile cu deficit geoclimatic de iod. Gușele rezultă din hiperplazia celulelor foliculare ale glandei sub influența diverșilor factori: carență de iod, substanțe gușogene, tulburări de metabolism, factori genetici și individuali, vârsta, sexul, stresul. Procesul patologic este evolutiv, începe cu aspectul de gușă parenchimatoasă, evoluează apoi spre gușă coloidă, nodulară și chistică. Creșterea în volum a gușei reprezintă un criteriu clinic de clasificare a procesului de hiperplazie parenchimatoasă (I,II,III, IV). Ecografia determină formațiunea, care poate fi solidă sau chistică și eventual, dacă este unică sau multinodulară. Diagnosticul diferencial – punctia, biopsia ecoghidată, la care se apreciază celule ale epiteliului folicular fără atipie sau semne de malignizare. Tratamentul chirurgical se efectuează după o pregătire preoperatorie, care include iodoterapia, sedative, normalizarea nivelului sanguin de hormoni tiroidieni.

Gușa difuză toxică. Reprezintă o varietate de hipertiroidie apărută la pacienții din zone endemice cu gușă veche polinodulară, în care paralel de nodulii nefuncționali există cel puțin un nodul hiperfixant, generator de tiriotoxicoză. Tabloul clinic prezintă gușă neomogenă polinodulară, de mărime variabilă între gradul I-IV, cu fenomene compresive, semne de tiriotoxicoză moderată (astenie musculară marcată, tahiaritmii, fibrilație atrială), ecografia și scintigrafia tiroidiană relevă aspect neomogen. Examenul de laborator confirmă tiriotoxicoză.

Tiroidita cronică limfocitară Hashimoto. Este un proces cronic inflamator, deseori însoțit de alte boli autoimune (poliartrită reumatoidă, epulis eritematos, sclerodermă etc.). Incidența este de 3% din populație, preponderent la femei. Glanda tiroidă este mărită difuz sau nodulară, la palpație indolentă, consistență dură, disconfort în regiunea cervicală. Frecvent este însoțită de hipofuncție tiroidiană (oboseală, creștere ponderală) și fenomene de compresie cervicală. Diagnosticul se stabilește în baza datelor clinice și prezența în titruri crescute a autoanticorpilor serici: antiperoxidaza și antitireoglobulina. La examen citologic prin puncție – biopsie ghidată este caracteristic infiltrația țesutului tiroidian cu celule limfoide. Tratamentul este medicamentos, iar la necesitate (dimensiuni mari, fenomene marcate de compresie cervicală) chirurgical.

Tiroidita subacută granulomatoasă de Quervern este o inflamație nonsupurativă a tiroidei de etiologie virală cu evoluție subacută și anumite particularități anatomoclinice. Boala interesează 0,3-1,7% din cazuri, apare preferențial la femei, de obicei după un episod de infecție intercurrentă a căilor respiratorii superioare. Clinic debutează cu febră, adinamie, astenie, mialgii, ulterior apare creșterea rapidă în volum a tiroidei cu dureri violente. Diagnostic pozitiv – clinic VSH mult crescută (68 ml/oră), limfocitoză, captarea I-131 și Tc 99 diminuată la scintigrafie. Puncția-biopsia tiroidiană evidențiază infiltrații cu celule gigantice, polimorfonucleare și macrofage, țesut de granulație (granuloame). Evoluție – 70% vindecare spontană în 1-3 luni, uneori boala recidivează cu constituirea unei tiroidite cronice limfomatoase sau fibroase. Tratamentul medical are drept scop limitarea procesului inflamator.

Tiroidita cronică fibroasă Riedl. Este o patologie rar întâlnită cu incidența de 0,5-1% cazuri. Glanda tiroidă este invadată de țesut fibros sclerizant, dens, care poate să se extindă în organele și țesuturile adiacente. Patologia este considerată și ca stadiul final al unei tiroidite Hashimoto sau granulomatoase de Quervern. Poate însoți alte afecțiuni fibrozante idiopatic (mediastinită fibrozantă, colangită sclerizantă). Apariția tiroiditei Riedl nu se exclude ca rezultat al unui proces generalizat de colagenoză. Diagnosticul se stabilește în baza datelor clinice. Glanda tiroidă mărită, dură (lemnasă). Acuzele principale sunt datorate compresiunii traheii, esofagului (dispnee, dificultăți la deglutiție). La ecografie se vizualizează nodul sau noduli cu contur neregulat, hiperecogeni. La scintigrafie cu I-131, Tc 99 – captare difuză, neomogenă cu valori scăzute. Tratamentul este chirurgical cu indicație de compresie gravă cervicală.

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 12. Criteriile de spitalizare a pacienților cu cancer al glandei tiroide

- Toți pacienții cu cancer al glandei tiroide confirmat citologic sau histologic necesită tratament specific.

C.2.4.6. *Tratamentul*

Caseta 13. Principiile de tratament al cancerului glandei tiroide

Tratamentul cancerului glandei tiroide

Tactica tratamentului cancerului tiroidian diferă în funcție de tipul histologic al tumorii, dar întotdeauna începe cu tratamentul chirurgical, iar în cancerul medular aceasta este unica modalitate de a ameliora pronosticul.

În cancere papilare, foliculare și adeseori în cele nediferențiate în calitate de terapie adjuvantă se aplică radioterapia. Toți pacienții operați, indiferent de tipul histologic al tumorii, sunt supuși unei terapii supresive cu Tiroxină. Telegamaterapia și chimioterapia se aplică doar în scopuri paliative, cu excepția cancerelor anaplastice, care se depistează tardiv, la stadii inoperabile.

Operațiile chirurgicale în cancere tiroidiene sunt indicate în următoarele cazuri:

- dacă la examenul citologic al biopsatului s-au depistat celule canceroase sau suspecte;
- dacă la biopsie s-a depistat cancer folicular într-un nodul tumoral sau în mai mulți;
- dacă nodulul tumoral tiroidian crește în volum pe fond de tratament cu tiroxină, existând totodată și semne clinice și ecografice suspecte la cancer;
- dacă roentghenologic s-au depistat metastaze pulmonare în caz de noduli tumorali în glandă și/sau metastaze regionale, și/sau nivel crescut de markeri tumorali (tiroglobulina, calcitonina).

Volumul operației la focarul primar și la zonele de metastazare se va determina în funcție de tipul histologic al tumorii, gradul de răspândire, de invazie și de caracterul metastazării.

În clinica de chirurgie a tumorilor capului și gâtului al IO la baza tratamentului chirurgical al cancerului tiroidian au fost puse următoarele principii:

- 1) toate operațiile se efectuează sub anestezie generală în combinație cu mioplegie și respirație asistată;
- 2) accesul la glandă se efectuează prin incizie transversală de tip Kocher, modificată în clinica noastră;
- 3) lobul tiroidian este mobilizat prin algoritm clasic: se eliberează polul superior, se efectuează ligaturarea fasciculului vascular, după care se eliberează suprafața laterală a lobului pentru vizualizarea și păstrarea obligatorie a nervului recurent și a glandelor paratiroidiene, astfel se ajunge la eliberarea polului inferior și mobilizarea lobului către trahee;
- 4) se efectuează hemostaza la nivelul glandei;
- 5) operațiile sunt efectuate după principii ablastice stricte prin disecție extracapsulară și rezecția glandei în limitele țesutului sănătos;
- 6) în toate cazurile sunt preferabile operațiile organomenajante, care permit păstrarea parțială a funcției glandei tiroide, a glandelor paratiroidiene și a n.recurent;
- 7) suturarea plăgii se efectuează în straturi, astfel bontul tiroidian păstrându-și mobilitatea și obținându-se un efect cosmetic favorabil.



Fig. 7. Afectarea unui lob al glandei tiroide



Fig. 8. Volumul operației (rezeția lobului afectat al glandei tiroide)

În tratamentul cancerului tiroidian se aplică câteva tipuri de intervenții și anume:

1. Rezeția lobului afectat;
2. Rezeția lobului afectat +istmul glandei;
3. Rezeția subtotală;
4. Rezeția maximal subtotală;
5. Tiroidectomie.

În clinica „Chirurgie Tumori cap și gât” sunt implementate metode mini-invazive în chirurgia cancerului tiroidian

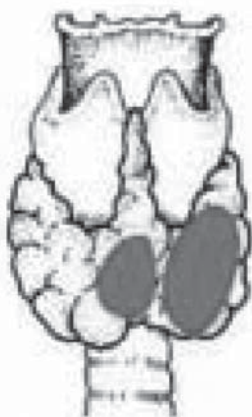


Fig. 9. Afectarea unui lob și a istmului glandei tiroide

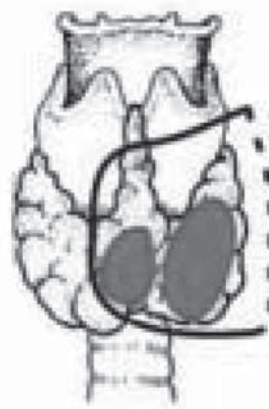


Fig. 10. Volumul operației (rezeția lobului afectat și istmului glandei tiroide)

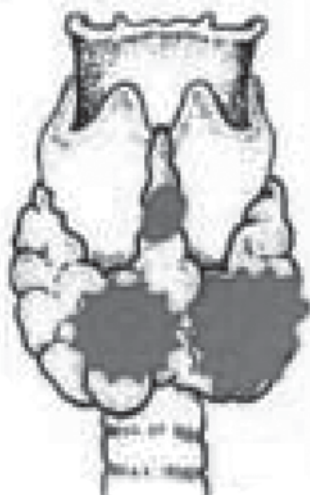


Fig. 11. Afectarea ambilor lobi și a istmului glandei tiroide



Fig. 12. Volumul operației – rezecția maximal subtotală a glandei tiroide (lobul afectat + istmul + segment al lobului controlateral afectat)

În efectuarea intervenției mini-invazive se ține cont de: starea fizică a pacientului, localizarea tumorii, existența tulburărilor hormonale, stadiul procesului tumoral. Examinarea pacientului înainte de operație este identică cu cea în intervențiile clasice.

Acest tip de operație este contraindicat în: afectarea ambilor lobi;

- noduli mai mari de 3 cm;
- hiperfuncția glandei tiroide;
- tiroidite severe.

Incizia de 3-4 cm se efectuează la distanța de 0,5 cm de incizura jugulară, pe linia mediană. Prin această incizie minimală se introduce un troacar de 5 mm, prin care se insuflă Co₂ sub presiune maximă de 10 mm. În acest spațiu creat se introduc 2 troacare a câte 5 mm, unul pentru a trage lateral m. sternocleidomastoidian, al doilea pentru a proteja artera și vena carotidă, se vizualizează suprafața laterală a lobului tiroidian. Din acest moment se efectuează operația ca atare: ligaturarea și secționarea venei tiroidiene externe, vizualizarea nervului recurent, arterei tiroidiene inferioare, glandelor paratiroidiene și a pediculului superior, după care se extirpează piesa operatorie.

Avantajele acestei metode sunt următoarele:

nu este traumatizantă;

- se reduce termenul de spitalizare;
- se reduce riscul complicațiilor inflamatorii;
- se obțin rezultate cosmetice și funcționale mult mai favorabile comparativ cu metoda chirurgicală clasică;
- se reduce la minim tratamentul cu analgetice, antibiotice;
- aduce un beneficiu economic considerabil.

Metoda miniinvazivă în tratamentul patologiilor nodulare al glandei tiroide este o metodă nouă, care necesită cercetări în continuare și pregătirea cadrelor calificate.

Intervențiile chirurgicale în metastazele regionale. În tratamentul chirurgical al cancerului glandei tiroide un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă mai ales la cancer avansat, mai frecvent papilar, cu un potențial de metastazare locală mai

înalt. Se efectuează două tipuri de intervenții chirurgicale: excizia celulară în teacă și, rareori, operația Cryle.

Excizie celulară cervicală în teacă facială este indicată în cazurile de metastazare: 1) ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; 2) ganglionii modificați, suspecti; 3) excizia preventivă a țesutului celular.

Operația Cryle este indicată în caz de invazie în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze imobile, intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale. La baza acestei operații este principiul exciziei unimomentale a țesutului celular în limitele: linia mediană a gâtului, clavicula, marginea anterioară a mușchiului trapezoidal, polul inferior al glandei parotide, marginea inferioară a mandibulei. Se extirpează într-un bloc țesutul celular cu ganglionii limfatici regionali, mușchiul sternocleidomastoidian, vena jugulară internă, glanda salivară submandibulară cu țesutul celular submentonian și submaxilar, polul inferior al glandei parotide.

Tratamentul chimioterapeutic și telegamaterapie.

În ultimii ani se practică tratamentul combinat: chimioterapie + iradiere. Sunt elaborate două variante:

I. Schema AC

1. DCI-Doxorubicinum - 60 mg/m² i/v în 1-a zi;

2. DCI-Cisplatinum - 40 mg/m² i/v în 1-a zi;

- Curele se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Peste 2-3 săptămâni – telegamaterapie fracționată:

Dacă la doza de 40Gy regresia este mai mică de 50% - se recurge la operație, dacă regresia e mai mare de 50% - iradiere până la 70Gy.

II. Schema CAB

1. DCI-Cisplatinum - 20 mg/m² i/v în 1-4^a zi;

2. DCI-Doxorubicinum - 20 mg/m² i/v în 1-3^{ea} zi;

3. Bleomicină - 10 mg/m² i/v în 1-4^a zi;

- Curele se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Se evaluează regresia.

Schemele de polichimioterapie pentru cancerul medular tiroidian:

I. Schema Doxorubicină – monoterapie.

- DCI-Doxorubicinum - 75mg/m² i/v în 1-a zi.

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

II. Schema Paclitaxel – monoterapie.

- Paclitaxel - 225mg/m² i/v în 1-a zi.

Se repetă la fiecare 3 săptămâni.

III. Schema AC.

- DCI-Doxorubicinum - 60mg/m² i/v în 1^a zi,

- DCI-Cisplatinum - 40mg/m² i/v în 1^a zi.

Se repetă la 3 săptămâni.

IV. Schema CVD.

- Ciclofosamidă - 750mg/m² i/v în 1^a zi,

- Vincristină - 1,4mg/m i/v în 1^a zi.

- Dacarbazină - 600mg/m² i/v în 1-2^a zi

Se repetă la 3 săptămâni.

Metoda polichimioterapeutică este în continuă cercetare.

Tehnica administrării iodului radioactiv

Decizia pentru administrare se va lua de către o echipă formată din endocrinolog și specialistul în medicină nucleară. Va exista o asistentă medicală specializată.

Pacientul va fi informat în detaliu (de preferință și în scris) asupra motivului administrării, efectelor secundare, procedurii, radioprotecției.

Recomandări pentru aplicarea procedurii de radioiodoterapie:

- se efectuează numai în spitale cu unități nucleare adecvat echipate. În prezent în IMSP Institutul Oncologic nu sunt disponibile asemenea saloane echipate cât și preparatul necesar (Republica Moldova fiind parte a moratoriului ce interzice intrarea pe teritoriul său a iodului radioactiv (I^{131}). Tratamentul poate fi efectuat în unitățile medicale din țările vecine: România - Institut. Național de Endocrinologie București, Institut. Național de Oncologie București, Institut. de Oncologie Cluj Napoca; Ucraina – Institutul de Medicină Radiologică și Renghenologie din Kiev, dispanserele oncologice regionale; Rusia – Centrul Științific de Medicină Radiologică din or. Obninsk etc.
- ablația eficientă se realizează numai cu condiția unei bune stimulări prin TSH. Nivelul TSH determinat înainte de ablație trebuie să fie ≥ 30 mUI/l
- creșterea TSH peste acest prag stabilit empiric se poate realiza pe mai multe căi:
 - întreruperea terapiei cu levotiroxină timp de 4-5 săptămâni;
 - administrarea de rhTSH (tirotropin alpha, recombinant), fără a se opri terapia cu levotiroxină. Pacientul va primi 0,9 mg rhTSH 2 zile consecutiv și va primi iod radioactiv la 24 ore după a doua injecție. Se recomandă de către EMEA (European Medicine Agency) pentru cancerle tiroidiene cu risc scăzut și la subiecții care nu tolerează oprirea tratamentului cu tiroxină;
 - pacientul poate fi trecut de pe tratament cu levotiroxină pe triiodotironină, timp de 3 săptămâni, după care triiodotironina se oprește pentru 2 săptămâni. Această variantă va reduce durata și efectele hipotiroidiei (se poate realiza doar dacă centrele nominalizate mai sus fac un import propriu de triiodotironină).
- scintigrafia cu scop diagnostic (simplă sau a întregului corp) înainte de radioiodoterapie trebuie evitată și înlocuită cu efectuarea “scintigramei corp întregului corp” (whole body scan, WBS) la 3-5 zile după administrarea dozei de ^{131}I de ablație. WBS este utilă înainte de ablație – ^{131}I , cu scop diagnostic, dacă nu suntem siguri cât de completă a fost tiroidectomia; în acest caz vom folosi doze mici de ^{131}I respectiv 3,7 MBq \equiv 100 microCi pentru a nu produce un fenomen de umbrire (“stunning”). Resturi mari de țesut tiroidian impun reintervenția chirurgicală sau asocierea corticoterapiei pentru a evita tiroidita de iradiere;
- tiroglobulina (Tg) serică se va măsura imediat înainte de administrarea dozei de ablație ^{131}I în caz de întrerupere a tratamentului cu tiroxină sau în a treia zi după a doua administrare de rhTSH. Un nivel scăzut de Tg indică un prognostic favorabil;
- sarcina trebuie exclusă înainte de administrarea de ^{131}I ;
- dieta va avea un conținut cât mai redus de iod 3 săptămâni înainte de administrarea de iod radioactiv. Excesul de iod trebuie evitat. În caz de contaminare cu produse iodate (exemplu medii de contrast utilizate în imagistică) procedura se amână pentru 3 luni;
- scintigrama de corp întreg efectuată la 3-5 zile după doza de ablație demonstrează o intervenție eficientă și ablație de succes dacă doza reținută este $< 2\%$ din cea administrată;
- înainte de externarea pacientului se va măsura retenția de iod radioactiv și nivelul de radiații externe conform normelor de radioprotecție în vigoare;
- pacientul va relua tratamentul substitutiv cu levotiroxină în a doua sau a treia zi de la administrarea ^{131}I .

Efecte secundare ale iodului radioactiv**Efecte precoce:**

- tiroidita de iradiere – glucocorticoizi;
- grețuri, vărsături;
- sialodenita;
- expunerea vezicii urinare la I131 poate fi redusă prin hidratare intensă;
- hipospermia este tranzitorie la subiecții la care se anticipează multiple doze de I131 se propune crioprezervarea spermei sau concepția la 4 luni după ultima doză;
- la femei concepția poate avea loc la minim 6 luni după ultima doză de I131. Există un risc puțin mai crescut de avort.

Efecte tardive:

- la doze de I131 de peste 600 mCi este riscul de leucemie și cancere secundare;
- la pacienții cu metastaze pulmonare tratamentul cu I131 poate induce fibroză.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistența medicului de familie • medic de laborator sau/și laborant cu studii medii <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • stetoscop • electrocardiograf • laborator clinic standard <p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic Preparate ale hormonilor tiroidieni</p>
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic endocrinolog • medic oncolog • medic de laborator clinic și biochimic • medic patomorfolog/citolog • medic imagist • asistente medicale • laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • alți specialiști (la necesitate) <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • stetoscop • electrocardiograf • ultrasonograf cu dopler • laborator clinic standard • laborator imunologic • laborator pentru determinarea hormonilor serici <p>Medicamente: Preparate ale hormonilor tiroidieni Preparate de iod Preparate de calciu</p>
D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale	<p>Personal: Medic endocrinolog Medic oncolog Medic de laborator clinic și biochimic Medic patomorfolog/citolog Medic imagist Asistente medicale Laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic Alți specialiști la necesitate Acces la consultații calificate (cardiolog, neurolog, chirurg ș.a.)</p>

	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • stetoscop • glucometru • electrocardiograf portabil • electrocardiograf cu Doppler • ultrasonograf cu dopler • laborator clinic standard • laborator imunologic • laborator pentru determinarea hormonilor serici și a markerilor responsabili de procesele autoimune tiroidiene
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ preparate ale hormonilor tiroidieni ✓ preparate de iod ✓ preparate de calciu
<p>D.4. IMSP Institutul Oncologic</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic oncolog cap/gât • medici imagiști • medici endoscopiști • medici specialiști în diagnostic funcțional • medici morfologi/citologi • medici chirurgi oncologi cap/gât • medici anesteziologi • medici radioterapeuți • medici chimioterapeuți • medici reanimatologi • asistente medicale • laboranți cu studii medii în laboratorul patomorfologic • laboranți cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic • laboranți cu studii medii în laboratorul bacteriologic • alți specialiști (la necesitate) <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • stetoscop • glucometru • electrocardiograf portabil • electrocardiograf cu Doppler • ultrasonograf cu Doppler • laborator clinic standard • laborator imunologic • laborator pentru determinarea hormonilor serici, a markerilor responsabili de procesele autoimune tiroidiene și a markerilor tumorali • secție de medicină nucleară pentru efectuarea scintigrafiei glandei tiroide • complex RMN • tomograf computerizat spiralat • serviciu morfologic și citologic <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ preparate ale hormonilor tiroidieni ✓ antidiotice ✓ analgetice ✓ preparate de calciu ✓ preparate de iod ✓ preparate chimioterapeutice

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea precoce a CGT și maladiilor de fond/ precanceroase prin implementarea diagnosticului în grupurile de persoane cu risc sporit pentru dezvoltarea CGT.	1.1. Proporția persoanelor/ pacienților cu factori de risc crescut pentru dezvoltarea CGT care prin metoda USG, TC a fost depistat CGT și maladii de fond.	Numărul pacienților cu factori de risc crescut pentru dezvoltarea CGT la care prin metoda USG a fost depistat CGT și maladii de fond/ precanceroase	Numărul total de persoane/pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea CGT la care s-a efectuat USG, TC pe parcursul ultimului an.
2.	A spori depistarea precoce a CGT.	2.1. Proporția pacienților cu CGT depistat în stadiile terapeutice utile (stadiile I și II)	Numărul pacienților cu CGT depistat în stadiile terapeutice utile (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CGT depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.
3.	A majora operabilitatea și rezecabilitatea tumorilor maligne tiroidiene.	3.1. Proporția pacienților cu CGT la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale.	Numărul pacienților cu CGT la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CGT la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacienților cu CGT.	4.1. Proporția pacienților tratați radical de CGT ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CGT ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CGT ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacienților cu CGT.	5.1. Proporția pacienților tratați paliativ de CGT ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CGT ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CGT ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
6.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacienților cu CGT.	6.1. Prevalența / Proporția pacienților ce sunt în viață cu diagnosticul de CGT la 100 000 populație.	Numărul pacienților cu diagnosticul de CGT ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu cancer al glandei tiroide

(ghid pentru pacient)

Cuprins

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați.

Diagnosticul cancerului glandei tiroide.

Tratamentul cancerului glandei tiroide.

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu cancer al glandei tiroide în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu cancer al glandei tiroide, dar poate fi util și pentru membrii familiilor acestora, care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană este afectată de cancer al glandei tiroide;
- ✓ tratamentul cancerului glandei tiroide;
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu cancer al glandei tiroide;
- ✓ reabilitarea chirurgicală și psihologică a pacientului cu cancer al glandei tiroide.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este cancerul glandei tiroide și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Cancerul glandei tiroide

Cancerul glandei tiroide este o afecțiune tumorală a glandei tiroide și constituie aprocsimativ 2% din totalul tumorilor maligne. Această maladie este în centrul atenției oncologilor de specialitate, fiindcă conform statistici, maladia are tendință de creștere a morbidității. Cancerul tiroidian afectează cu predilecție sexul feminin în raport de 6 la 1, comparativ cu sexul feminin. Maladia afectează toate grupele de vârstă, mai frecvent fiind depistată în decadele a 3-a și a 4-a de vârstă, mai rar la copii și persoanele de vârstă înaintată. În declanșarea cancerului tiroidian contribuie mai mulți factori (factori de risc): radiația ionizantă, deficitul de iod alimentar, majorarea poluării mediului, stresul, factorul genetic, maladiile proliferative cronice ale glandei tiroide. Cataclismul de la Cernobîl a demonstrat o creștere sporită a morbidității prin cancer tiroidian la persoanele din regiunile adiacente, astfel, confirmând importanța iradierii în etiologia acestui tip de cancer. S-a observat și manifestarea mai tardivă a semnelor clinice a maladiiei (peste 2-10 ani), la populația iradiată (în special la copii). Un alt factor important este deficitul alimentar de iod, fapt dovedit prin sporirea în ultimii ani a morbidității prin cancer tiroidian pe fond de gușe endemice și nodulare, la persoanele din regiunile „sărace” în iod. Stresul este la fel un factor important în apariția tulburărilor hormonale, care la rândul lor sporesc frecvența atât a maladiilor proliferative, cât și a cancerului tiroidian. Acest fapt este confirmat prin nivelul mai înalt al morbidității la populația din orașe, comparativ cu zonele rurale. La fel este

importantă și influența factorului genetic în apariția anumitor forme de cancer (cancer medular, cancerul nonmedular familial etc.).

Necesită menționată importanța diagnosticării la timp și tratamentului la specialistul endocrinolog a proceselor inflamatorii și proliferative cronice (Tiroiditele autoimune: Hashimoto, Riedel etc.; Gușa nodulară, Gușa endemică, Adenom și Chist-adenom al glandei tiroide). Tratamentul activ al acestor patologii va permite diminuarea apariției pe fondalul lor a unei eventuale tumori maligne.

Manifestările clinice ale cancerului glandei tiroide

Cancerul glandei tiroide *se manifestă* prin simptome locale și generale.

1. Simptome locale:
 - prezența formațiunii nodulare în proiecția glandei tiroide (în special solitară);
 - disconfort la glutiție, senzație de „corp străin”;
 - modificarea tembrului vocii;
 - prezența palpitațiilor cardiace în repaos (în caz de tumor hormonal activ);
 - apariția durerilor locale (la extinderea extratiroidiană a tumorii) etc.;
 - apariția nodulilor cervicali patologici (metastaze cervicale);
 - respirație stenozaată (ca urmare a avansării locale a procesului).
2. Simptome generale:
 - prezența palpitațiilor caridace în repaos (în caz de tumor hormonal activ);
 - osalgii și/sau fracturi patologice (la metastaze osoase);
 - sindrom diareic (în unele forme de cancer medular);
 - sindromul intoxicației tumorale (în formele avansate) etc.

Diagnosticul de carcinom tiroidian se suspectă inițial clinic, de către medicul specialist, ce urmează să fie confirmat prin investigații instrumentale și de laborator (după cum urmează):

- Ultrasonografia glandei tiroide.
- Elastografia glandei tiroide (la necesitate).
- Tomografia computerizată a regiunii cervicale (la necesitate).
- Scintigrafia glandei tiroide (la necesitate).
- Puncția tumorii glandei tiroide cu examen citologic.
- Radiografia pulmonară și tomografia mediastinului etc.
- Testele de laborator a markerilor tumorali (TG-tirioglobulina și Calcitonina).
- Scintigrafia scheletului (la necesitate).

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul cancerului tiroidian

Tratamentul formelor diferențiate de cancer tiroidian este în exclusivitate chirurgical la I etapă (indiferent de gradul de avansare a procesului). Volumul operației este apreciat în concordanță cu stadiul maladiei și gradul de afectare a organului (de la hemitiroidectomie până la tiroidectomie cu rezecția structurilor și organelor adiacente afectate). La implicarea în proces a capsulei tiroidiene, postoperator, se indică cura de telegamaterapie în doză 40 Gy. La avansarea extratiroidiană a procesului se aplică diverse tipuri de intervenții extinse și combinate de tiroidectomie. Avansarea în pulmoni, oase și alte organe se recurge la tratamentul sistemic cu iod radioactiv (I^{131}).

În cancerele medulare se efectuează tratamentul combinat chirurgical și radioterapeutic, urmat la necesitate de tratament polichimioterapeutic (conform schemelor prezentate în protocol).

În cancerul nediferențiat al glandei tiroide tratamentul este de la bun început sistemic –

polichimioterapeutic și radioterapeutic, tratamentul chirurgical fiind aplicat doar în forme incipiente și în caz de compresie a traheei și laringelui.

În caz de insuficiență respiratorie la prima etapă a tratamentului combinat se efectuează intervenția chirurgicală și la etapa a doua – radioterapie postoperatorie. În dependență de extinderea leziunii tumorale se efectuează laringectomii tipice, extinse sau combinate.

Tratamentul chimioterapeutic

În ultimii ani se practică tratamentul combinat: chimioterapie + iradiere. Sunt elaborate două variante:

I. Schema AC

1. Doxorubicină (Adriamicină) 60 mg/m² i/v în 1-a zi.

2. Cis-Platinum – 40 mg/m² i/v în 1-a zi.

– Curele se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Peste 2-3 săptămâni – telegamaterapie fracționată:

Dacă la doza de 40Gy regresia este mai mică de 50% – se recurge la operație, dacă regresia e mai mare de 50% – iradiere până la 70Gy.

II. Schema CAB

1. Cisplatin – 20 mg/m² i/v în 1-4^a zi.

2. Adriamicină – 20 mg/m² i/v în 1-3^{ea} zi.

3. Bleomicină – 10 mg/m² i/v în 1-4^a zi.

– Curele se repetă la fiecare 3-4 săptămâni.

Se evaluează regresia.

Metoda polichimioterapeutică este în continuă cercetare.

Anexa 2. Recomandările Societății Oncologilor din Republica Moldova în ce privește „Un mod sănătos de alimentare”

1. Profilaxia obezității prin consumul alimentelor cu valoare calorică scăzută și combaterea adinamiei.
2. Micșorarea consumului de grăsimi, mai ales, animalice (ce au un rol confirmat în dezvoltarea cancerului mamar, de colon, de prostată).
3. Consumul zilnic al unor cantități suficiente de legume și fructe, care scad riscul de a face un cancer.
4. Consumul alimentelor cu cantități mari de fibre celulozice (cereale, legume, fructe).
5. Reducerea consumului de alcool.
6. Limitarea consumului de mezeluri și afumături, și de alimente cu un conținut mare de nitrați.
7. Consumul de vitamina „A” și „β-carotină” (morcov, spanac, dovleac, unt, untură de pește, ficat).
8. Consumul de vitamina „C”.
9. Consumul de varză, mai ales „Conopidă”, varză de „Buxelles” și „Brokkole”.
10. Consumul de usturoi (ca profilaxie a cancerului gastric).

**Anexa 3. Recomandările Societății Oncologilor din Republica Moldova
în ce privește
„Combaterea stresului”**

1. Omul trebuie întotdeauna să-și raporteze corect dorințele, aspirațiile și posibilitățile, punându-și scopuri majore, de nerealizat, omul din start se programează pentru nereușită, și, deci, pentru stres.
2. Fiecare trebuie să-și alcătuiască un program bine chibzuit al zilei sau al săptămânii. Un program mare, nerealizat, î-l va stresa prin eșec, iar cel realizat, î-i va provoca stres prin suprasolicitare, epuizare fizică și psihică.
3. Omul trebuie să facă ceva din plăcere, cel puțin o dată pe săptămână (zi).
4. Este necesar ca în fiecare zi omul să aibă un moment de liniște.
5. A obține și a realiza un echilibru între muncă-odihnă, muncă-familie.
6. A dormi 7-8 ore cel puțin de 2 ori pe săptămână.
7. În zilele încărcate a folosi procedee de relaxare.
8. A oferi și a primi afecțiune, dragoste, căldură sufletească.
9. A recurge la umor în situații grele.
10. A avea prieteni cu care și-ar putea discuta problemele dificile.
11. A practica exerciții fizice dinamice (mersul pe jos, ciclismul, tenisul, badmintonul).

BIBLIOGRAFIE

1. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е. *Клиническая онкология*. М., Медицина. 1979.
2. *Онкология*. Под ред. Трапезникова Н.Н. М., Медицина, 1981.
3. Пачес А.И. *Опухоли головы и шеи*. М., 1995.
4. Пачес А.И., Огольцова Е.С., Цыбырнэ Г.Г. *Актуальные вопросы хирургического лечения рака гортани*. Кишинев, Штиинца, 1976.
5. Цыбырнэ Г.А. *Лечение местно-распространенного рака головы и шеи*. Кишинев, Штиинца, 1987.
6. Ghilezan N. *Oncologie generală*. Editura medicală. București, 1992.
7. Gh. Țîbîrnă. *Ghid clinic de oncologie*. Editura „Universul”, 2003.
8. Clipca A. Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și incipient”. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2008, p. 27.
9. Țîbîrnă A. Particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și cancerului glandei tiroide. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2010.
10. Mîndruța Rodika. Aspecte clinico-genetice ale cancerului tiroidian. Autoref. tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2012.

ARGUMENTE ÎN FAVOAREA IMPLEMENTĂRII SERVICIULUI DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORING AL PACIENȚILOR CU DIVERSE PATOLOGII TIROIDIENE ÎN CADRUL IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC REPUBLICA MOLDOVA UTILIZÂND IODUL RADIOACTIV

Sofia Topală – medic oncolog, imagist – medicină nucleară, Laboratorul Medicină Nucleară Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova,
Victor Cernat – director general, IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova, doctor habilitat în medicină, profesor cercetător, medic criochirurg, categorie superioară,
Rodica Mîndruța-Stratan – m. sc., doctor în medicină, chirurg oncolog, Responsabil Serviciul de Protezare Oromaxilofacială, Departamentul Chirurgia Tumorilor Capului și Gâtului IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova,
Liliana Prodan – șef-sectie Reabilitare Medicală și Medicină Fizică, Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova, medic internist cu competență în fizioterapie, categorie superioară,
Olga Golovata – medic oncolog, Laboratorul Medicină Nucleară Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic, secundar clinic “Imagistică-Medicină Nucleară”,
Victor Madan – medic oncolog, Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova, doctorand,
Cristina Botnariuc-Madan – medic radioterapeut, secția Radioterapie nr. 2 IMSP Institutul Oncologic Republica Moldova

Rezumat

În prezent, în Europa și SUA tratamentul cu iod radioactiv este una dintre metodele de bază în tratamentul radical al cancerului tiroidian înalt diferențiat și gușă difuză toxică. Această metodă poate fi, de asemenea, folosită în tratarea copiilor. IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova (IMSP IO RM) la fel și multe alte instituții medicale de același profil din Europa, este în căutarea de noi soluții, proiecte pentru diagnosticarea și tratamentul precoce al patologiilor oncologice. IMSP IO RM este singura instituție abilitată în diagnosticul și tratamentul cancerului tiroidian din RM. Echipa noastră de cinci medici și-a stabilit obiectivul de a dezvolta și implementa un proiect în diagnosticul și tratamentul cancerului tiroidian cât și a altor patologii tiroidiene, utilizând iodul radioactiv. RM – este o zonă endemică, cu incidență crescută de diverse patologii tiroidiene, care apar la diferite vârste, sexe. Având în vedere incidența crescută a patologiilor tiroidiene în țară, implementarea în practică a proiectului propus, va asigura diagnosticarea precoce, tratamentul și monitorizarea ulterioară a acestor pacienți prin obținerea de indicatori calitativi și cantitativi mult așteptați. La elaborarea acestui proiect, ne-am consultat cu specialistul din acest domeniu al dispanserului oncologic clinic orașenesc din Mînc, Belarusia, d-ul Oleg Baranovski, medic radiolog. Noi îi aducem sincere mulțumiri pentru colaborare în cadrul acestui proiect.

Cuvinte-cheie: cancer tiroidian, patologii tiroidiene, tratament cu iod radioactiv, proiect de dezvoltare, IMSP IO RM

Summary. Arguments in the favor of implementation of diagnostic, treatment and monitoring of patients with various thyroid diseases in the Republic of Moldova, Institute of Oncology PMSI using radioactive iodine.

Currently, in Europe and U.S. radioactive iodine therapy is one of the basic methods of radical treatment of highly differentiated thyroid cancer and diffuse toxic goiter. This method can also be used in the treatment of children. Oncology Institute of the Republic Moldova (RM) as well as many other medical institutions of the same kind in Europe, is looking for new solutions and projects for early diagnosis and treatment of oncology pathologies. Oncology Institute of the Republic of Moldova is the only institution authorized in the diagnosis and treatment of thyroid cancer in the country. Our team of five doctors has set the goal to develop and implement a project in the diagnosis and treatment of thyroid cancer and other thyroid pathologies using radioactive iodine. RM – is an endemic area with a high incidence of various thyroid pathologies that occur at different ages, genders. Given the high incidence of thyroid pathologies in the country, the practical implementation of the proposed project will provide early diagnosis, treatment and follow-up of these patients by obtaining qualitative and quantitative indicators than wait. In developing this project, we consulted with the expert in the field of Urban Clinical oncology of Minsk, Belarus, Mr. Oleg Baranovsky, radiologist. We express him our sincere thanks for his cooperation in this project.

Key words: thyroid cancer, thyroid diseases, radioactive iodine treatment, project development, Oncology Institute of the Republic Moldova

Rezюме. Аргументы в пользу осуществления диагностических услуг, лечения и наблюдения за пациентами с различными заболеваниями щитовидной железы в медико-санитарное Публичное Учреждение Институт Онкологии Республики Молдовы (РМ), с использованием радиоактивного йода.

В настоящее время в Европе и США йод терапия является одним из основных методов радикального лечения высоко дифференцированного рака щитовидной железы и диффузным токсическим зобом. Этот метод может быть также использован при лечении детей. Медико-Санитарное Публичное Учреждение Институт Онкологии Республики Молдовы (РМ), а также многие других медицинских учреждения такого же рода в Европе, ищет новые решения и проекты для ранней диагностики и лечения онкопатологии. Медико-Санитарное Публичное Учреждение Институт Онкологии РМ, является единственным учреждением, уполномоченным в области диагностики и лечения рака щитовидной железы в стране. Наша команда из пяти врачей поставила перед собой цель разработать и реализовать проект в диагностике и лечении рака щитовидной железы и других патологий щитовидной железы, с использованием радиоактивного йода. РМ – является эндемичной зоной с высоким уровнем заболеваемости различных патологий щитовидной железы, которые встречаются у разных возрастов, полов. Учитывая высокую заболеваемость патологией щитовидной железы в стране, практическая реализация предлагаемого проекта, позволит обеспечить раннюю диагностику, лечение с последующими мерами для этих пациентов путем получения качественных и количественных ожидаемых показателей. При разработке этого проекта, мы консультировались с специалистом в данной области Мнского Городского Клинического Онкологического диспансера Беларуси, г-н Олег Барановский, врач радиолог. Мы выражаем нашу искреннюю благодарность за сотрудничество в этом проекте.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, заболевания щитовидной железы, лечение радиоактивным йодом, проект развития, МСПУ Институт Онкологии РМ

Acest proiect a fost elaborat în cursul a 12 săptămâni în cadrul “**Project Development and Management Training Course at the Institute of oncology in Chisinau, Moldova**” cu suportul voluntarilor Corpului Păcii SUA.

Course Instructors: Anton Breuning, Conrad Mapp, Lindsay McDaniel, Michael Houdyshell, Stuart Krohn.

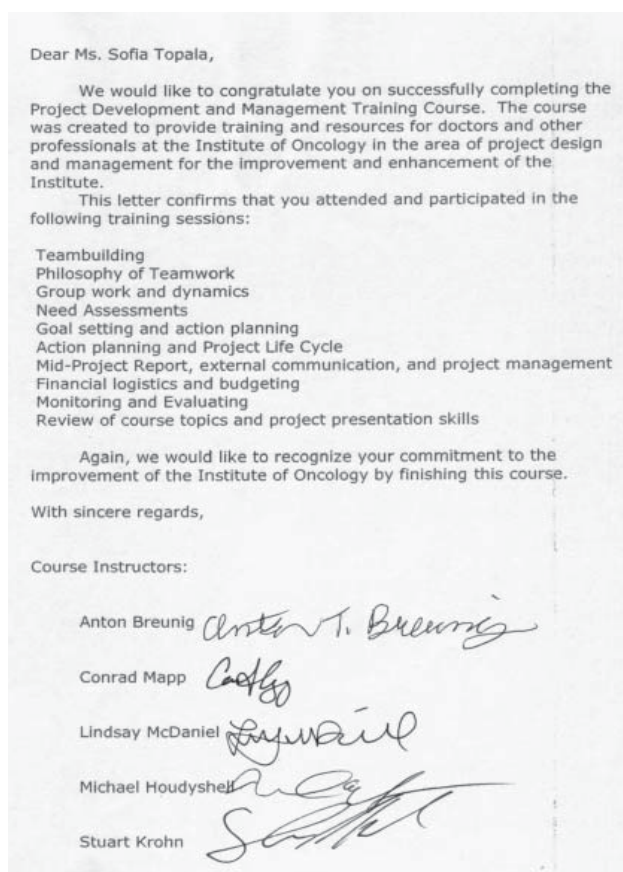


Scopul proiectului:

Asigurarea diagnosticului și tratamentului eficient al pacienților cu cancer tiroidian înalt diferențiat (papilar, folicular) și a celor cu gușă toxică difuză printr-o metodă relativ simplă, eficientă, economic rentabilă având efect radioiodablativ complet, comparabil cu cel al intervenției chirurgicale radicale.

Material și metode:

Aprecierea experienței din trecut, identificarea problemelor, evaluarea necesităților, analiza factorilor interni și externi, stabilirea scopului și obiectivelor, stabilirea unui plan de lucru/acțiune, estimarea



bugetului, stabilirea unui plan de monitorizare și evaluare legate de realizarea acestui proiect, concluzii.

Aprecierea experienței din trecut:

IMSP IO RM la fel ca multe alte instituții similare din Europa, este în căutarea de noi soluții, proiecte pentru diagnosticarea și tratamentul precoce al patologiilor oncologice.

Echipa noastră de cinci medici și-a stabilit obiectivul de a dezvolta și implementa un proiect în diagnosticul și tratamentul cancerului tiroidian cât și a altor patologii tiroidiene, utilizând iodul radioactiv.

Identificarea problemelor:

- Incidența crescută a cazurilor noi de cancer tiroidian și gușilor difuze toxice, este în creștere, fapt ce necesită o abordare complexă pentru diagnostic și tratament al acestor patologii.

- În prezent, în Europa și SUA tratamentul cu iod radioactiv este una dintre metodele de bază în tratamentul radical al cancerului tiroidian înalt diferențiat și gușilor difuze toxice. Această metodă poate fi utilizată și în tratarea copiilor.

- La moment, astfel de metode de diagnostic și tratament al patologiilor tiroidiene cu utilizarea iodului radioactiv în IMSP Institutul Oncologic, dar și în țară – nu există, ceea ce creează unele dezavantaje pentru pacienții cu patologii tiroidiene cu limitări ale posibilităților eficacității tratamentului aplicat.

Evaluarea necesităților:

1. Obținerea avizului pozitiv de la autoritățile împuternicite cu dreptul de control și supraveghere de stat a activităților nucleare și radiologice din țară în baza Hotărârii pentru "Argumente în favoarea implementării serviciului de diagnostic, tratament și monitorizare a pacienților cu patologii tiroidiene în cadrul IMSP Institutul Oncologic, utilizând iodul radioactiv".

2. Construcția departamentului special pentru tratamentul pacienților cu iod radioactiv.

3. Pregătirea personalului, instruirea în domeniul activității de diagnostic și tratament cu iod radioactiv.

4. Achiziționarea și instalarea echipamentelor necesare în departamentul special pentru tratamentul pacienților cu iod radioactiv.

Analiza factorilor interni:

1. Demografic: RM – este o zonă endemică cu incidență crescută a diverselor patologii tiroidiene, care apar la diferite vârste și sexe a populației.

- În RM 10 persoane din 100.000 sunt diagnosticate în fiecare an cu cancer tiroidian (334 de cazuri noi în 2012 vizavi de 224 în anul 2011) și aproximativ 30 de cazuri noi de pacienți cu gușă toxică difuză.

- Cancerul tiroidian are o frecvență mai mare la femei, comparativ cu bărbații 6:1.

- Cancerul tiroidian afectează tinerii (20-30 de ani), vârsta celor apti de muncă, care devine o problemă socială.

2. Competențele curente în domeniu: Existența

specialiștilor instruiți inițial în domeniul medicinei nucleare privind diagnosticul și tratamentul patologiilor tiroidiene, inclusiv cancerului tiroidian.

Analiza factorilor externi:

1. Informații geografice:

- IMSP IO RM este una dintre instituțiile de bază în sistemul sănătății și unica instituție curativ-profilactică și științifică în republică, ce acordă asistență medicală de profil oncologic întregii țări.

- Amplasarea geografică a IMSP IO RM în centrul țării, este accesibilă prin deplasarea facilitată din toate regiunile RM cât și instituțiile medicale situate în apropiere nemijlocită.

2. Condițiile economice:

- Materialele deja existente și tehnicile de bază funcționale, recent puse în funcțiune la deschiderea festivă a activității Laboratorului Medicină Nucleară în incinta Centrului Consultativ Diagnostic (CCD) al IMSP IO în cadrul proiectului: MOL/6/007 Upgrading the Nuclear Medicine Laboratory in the Institute of Oncology 2009 – 2011 (3 ani), cu pregătirea specialiștilor în Sankt Petersburg spațiul necesar ~ 30% din cel estimat;

- În prezent, tratamentul combinat al cancerului tiroidian în IMSP IO RM este realizat prin tratamentele: chirurgical, hormonal și radioterapeutic fiind estimat la ~ 20 000 lei.

- Tratamentul cu iod radioactiv este estimat la ~ 10 000 lei – beneficiu / cost fiind de ~50%.

- Durata de spitalizare în tratamentul cu iod radioactiv este de 5-6 zile față de 35 zile la tratamentul radioterapeutic utilizat – beneficiu / timp ~ 30 zile.

- În prezent, pacienții cărora li s-ar fi putut aplica tratamentul cu iod radioactiv, trebuie să se deplaseze în străinătate (Ucraina, Belarusia, România etc.) costul căruia variază în limite ~ de la 800 la 2 500 de dolari, plus cheltuielile de transport și cazare.

Stabilirea scopului:

Argumentarea implementării serviciului de diagnostic, tratament și monitoring al pacienților cu diverse patologii tiroidiene în cadrul IMSP IO RM utilizând iodul radioactiv, creșterea eficienței tratamentului radical, scăderea costului și perioadei de spitalizare a acestor pacienți în proces de diagnostic și tratament cu iod radioactiv.

Obiective:

1. Pregătirea materialelor necesare, bazei tehnice și specialiștilor.

2. Evaluarea beneficiului în tratamentul și diagnosticarea patologiilor tiroidiene cu iod radioactiv I¹³¹.

Stabilirea unui plan de lucru/acţiune:

Work/Action Plan

Objective	Project phase	Task	Action Poin	Persoan responsible	Dead line
Obiective 1: Pregătirea bazei tehnico-materiale si a specialistilor	Phase "0" Preparation Stage	0.1 Aprobarea cladirii a planului de reconstrucție a cladirii.	0.1.1. Aviz de instalare si monitorizare a LMN la CMSP si ANRAR 0.1.2. Adeverinta de inregistrare a LMN pentru lucru I ¹³¹ in tratament si diagnostic. 0.1.3. Adeverinta de pastrare adeseurilor. 0.1.4. Determinarea marketingului firmei importatoare si procurarea echipamentului.		
		0.2 Pregătirea specialiștilor	0.2.2. Aprecierea centrului de specializare in domeniu cu determinarea conditiilor (costul , termenul, cazare)		
	Phase 1 instalarea echipamentului	1.1 Efectuarea reparatiei.	1.1.1. Determinarea firmei(studiul pietii), stabilirea costului si termenului. 1.1.2. Procesul de reparatie, distribuirea materialelor la fiecare echipa de instalare. 1.1.3. Finisarea reparatiei.		
		1.2 Instalarea completa a boxelor			
		1.3 Stagiarea personalului	1.3.1. Procesul de stagiare. 1.3.2. Finisarea stagiului.		
		1.4 Adunarea generala a echipei de proiectanti.			

Objective	Project phase	Task	Action Poin	Persoan responsible	Dead line
	Phase 2 Reevaluarea lucrului efectuat. Testare	2.1. Instrucțiunile de lucru cu I ¹³¹ atât în tratament cât și în diagnostic. Organigrama. Fișa de post	2.1.1. Elaborarea si adaptarea la actele normative a instructiunilor privind lucru cu I ¹³¹ . 2.1.2. Finisarea		
		2.2. Monitorizarea lucrului echipamentului instalat (proba-test)	2.2.1. Initierea monitorizarii. 2.2.2. Finalizarea monitorizarii.		
		2.3. Determinarea normelor de radioprotecție în timpul testării.	2.3.1. Dozimetria la locul de lucru. 2.3.2. Inregistrarea datelor dozimetrice.		
		2.4. Aprobarea ANRAR si CNăP.	2.4.1. Autorizatia sanitara CNăP. 2.4.2. Certificat de securitate ANRAR.		
Obiectivul2: Aprecierea beneficiului in tratamentul si diagnosticul cu I ¹³¹	Phase 3.	3.1. Implementarea în practică cu respectarea NRP	3.1.1. Diagnosticarea și tratamentul cu I ¹³¹ a pacienților		
	Phase 4. Alcătuirea raportului final.	4.1. Elaborarea raportului tehnico-material	4.1.1. Colectarea datelor din timpul instalarii echipamentului. 4.1.2. Elaborarea raportului		
		4.2. Aprecierea beneficiului in tratamentul și diagnosticul pacienților cu I ¹³¹	4.2.1. Colectarea datelor privind lucrul cu un generator cu I ¹³¹ 4.2.2. Elaborarea raportului		
		Phase 5. Publicarea și prezentarea raportului final	5.1.1. Publicarea raportului final online. 5.1.2. Prezentarea raportului final la reuniunea lunară de personal.		

Estimarea bugetului:

Analiza Cost/Beneficiu

Costul total al echipamentelor noi ----- 450 000 €

Construcții ----- 200 000 €

Training specialiști-----100 000 €

Costul iodului radioactiv ----- 200 de doze de ~ 30 000 €

Cost total estimativ al proiectului ----- ~ 780 000 €

Stabilirea unui plan de monitorizare și evaluare legate de realizarea acestui proiect

Nr. d/o	Obiectiv	Indicatori Cum veți ști că obiectivul este atins? Descrieți scopurile propuse (i.e., indicatori de scurtă și lungă durată).	Cine va colecta informația p/u a determina rata succesului în comparație cu indicatorul?	Când și cât de des se va colecta informația? Ce instrumente de colectare a datelor vor fi utilizate?	
1					
1.2	Aprobarea planului de construcție / reconstrucție a clădirii și obținerea actelor normative necesare pentru diagnosticul și tratamentul cu iod radioactiv.	1. Aviz de instalare și monitorizare a LMN în diagnosticare și tratament cu iod radioactiv în IMSP IO de la CNMP și ANRAR.	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator – Olga Golovataia 2. Consultant – șeful serviciului radioprotecție Galina Rusnac	Depunerea cererii cu pachetul de documente privind parametrii tehnici (certIFICATE, planul încăperii). Interviu telefonic, internet. Lunar.	Obținerea actelor normative necesare cu permisiunea pentru activitatea de diagnostic și tratament cu iod radioactiv în LMN.
1.3		2. Determinarea marketingului firmei importatoare și procurarea echipamentului	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator – Olga Golovataia 2. Consultant – șeful serviciului radioprotecție Galina Rusnac	Depunerea cererii cu pachetul de documente necesare. Lunar.	
1.4		3. Adeverința de înregistrare a LMN pentru lucru cu I^{131} în tratament și diagnostic.	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator – Olga Golovataia 2. Consultant – șeful serviciului radioprotecție Galina Rusnac	Depunerea cererii. Lunar.	
2.		4. Adeverința de păstrare a deșeurilor radioactive.	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator – Olga Golovataia 2. Consultant – șeful serviciului radioprotecție Galina Rusnac	Depunerea cererii. Lunar.	

Scop 1

2.1	Pregătirea specialiștilor					
2.2		Aprecierea centrelor de pregătire profesională în domeniu, numărul specialiștilor (medici, asistente medicale, fizician medical și inginer de deservire), costul și durata cursurilor.	Leader – Rodica Mîndruța-Stratan Recorder–Liliana Prodan Team Coach-Cristina Botnariuc-Madan	Internet, telefon Săptămănal.	Obținerea certificatului de specialist în domeniu.	Scop 2
3.		Stagierea specialiștilor	Leader-Rodica Mîndruța -Stratan Consultanți-Serviciul resurse umane Olga Mardari	La finisarea stagerii-raporturi finale a specialiștilor.		
3.1	Construcția clădirii și instalarea echipamentului necesar .	Marchetingul pieții de construcție în domeniu .	Manager-Victor Madan Consultant-serviciu administrarea patrimoniului Ion Rangu	Săptămănal.		
3.2		Efectuarea construcției/reconstrucției clădirii pentru diagnosticul și tratamentul cu iod radioactiv.	Manager-Victor Madan Consultant-serviciu administrarea patrimoniului Ion Rangu	Săptămănal. Durata de 9 luni.	Pregătirea bazei tehnico-materiale	Scop 3
3.3		Finisarea lucrărilor de construcție și instalare a echipamentului necesar.	Leader – Rodica Mîndruța-Stratan Manager – Victor Madan Consultant-serviciu administrarea patrimoniului Ion Rangu Serviciu de radioprotecție Galina Rusnac. Inginer de deservire	La sfârșitul lucrărilor de construcții și instalare a echipamentului necesar N.B. Se obțin aviz N-3-4 din Obiectivul 1, Certificat de securitate de la ANRAR. Actele interne+instrucțiuni, program de control și asigurarea calității lucrului.		
3.4		Asigurarea cu inventar medical	Membrii echipei. Personalul secției. Asistenta șefă a IMSP IO Aliona Grecu Secția de evidență contabilă planificare și economie Olga Seruc	Lunar Telefoane		
		Adunarea generală a echipei de proiect cu rapoartele membrilor responsabili	Recorder-Liliana Prodan	Lunar cu rapoarte individuale ale membrilor echipei de proiect.		

4.	Planificarea activității secției.					
4.1		Elaborarea regulamentului, organigramei și fișelor de post a personalului LMN în diagnosticul și tratamentul cu iod radioactiv.	Task Master - Sofia Topală Recorder-Liliana Prodan. Serviciu resurse umane Olga Mardari	Lunar.	Organizarea activității calitative în diagnostic și tratament cu iod radioactiv a LMN.	Scop 1
4.2		Elaborarea actelor interne și protocoalelor de activitate cu iod radioactiv în scop de diagnostic și tratament.	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator – Olga Golovataia Cristina Botnariuc-Madan Consultant Serviciul radioprotecție Galina Rusnac; Deservirea tehnica (fizician și inginer)	Lunar.		
4.3		Instruirea personalului în lucrul cu echipamentul instalat.	1. Membrii echipei 2. Firma care a dispus aparatul 3. Inginer de deservire	Act de evaluare la finisarea lucrărilor efectuate.		
5.	Implimentarea în practică a proiectului.					
5.1		Elaborarea raportului tehnico-material	Manager-Victor Madan Team Coach-Cristina Botnariuc -Madan Consultant- economist Jurist- Dinu Enache		Pacienții vor beneficia de servicii de diagnostic și tratament cu iod radioactiv în maladiile glandei tiroide conform standardelor mondiale	Scop 2
5.2		Aprecierea beneficiului de diagnostic și tratament cu iod radioactiv	1. Task Master – Sofia Topală și Communication Coordinator- Olga Golovataia			
5.3		Elaborarea raportului final.	Leader- Rodica Mîndruța -Stratan	Prezentare online către sponsorii proiectului		

Concluzii:

Luând în considerație incidența crescută a afecțiunilor tiroidiene în RM, implementarea în practică a proiectului va asigura diagnosticul precoce, tratamentul și monitoringul ulterior al acestor pacienți prin obținerea unor indici cantitativi și calitativi privind:

- reducerea timpului diagnosticării și a tratamentului;
- creșterea eficacității tratamentului prin ablație totală echivalentă cu cea a tratamentului complex (chirurgical, radioterapeutic, hormonoterapie);
- reducerea cheltuielilor pentru un caz tratat;
- creșterea ratei de supraviețuire a pacienților

după radioiodterapie (RIT) mai mult de 10 ani cu posibilitatea revenirii la tratamentul RIT în caz de recidivă, ceea ce nu e posibil de efectuat prin alte metode de tratament;

- beneficiul primordial pentru însăși pacienții cu patologii tiroidiene diagnosticate, tratate, monitorizate în acest centru fiind: accesibilitatea deplasării facilitate din toate regiunile RM cât și instituțiile situate în apropiere către IMSP IO; supravegherea continuă a diverșilor specialiști calificați în oncologie și endocrinologie; factorul economic – economiile vizavi de cheltuielile pe care le-ar suporta utilizând serviciile date peste hotare – Ucraina, Belarusia, Rusia – mai

mult de 10 mii lei pentru RIT plus cheltuielile suplimentare – transport, cazare etc.

La elaborarea acestui proiect, ne-am consultat cu specialistul din acest domeniu al Dispanserului Oncologic Clinic Orăşenesc din Mînc, Belarusia, d-ul Oleg Baranovski, medic radiolog. Noi îi aducem sincere mulţumiri pentru colaborare în cadrul acestui proiect.

Sperăm, că aceasă experienţă valoroasă căpătată în rezultatul acestui proiect şi, poate nu ultima, să fie apreciată nu numai de echipa medicilor care l-au elaborat împreună cu instructorii cursului de la Corpul Păcii, dar să fie trăită prin prisma relatărilor aduse de acei pacienţi, care vor beneficia de asemenea servicii în cadrul IMSP IO RM.

Bibliografie

http://www.eanm.org/publications/guidelines/2013_published_DC_SOP_Benign_Thyroid_Diseases.pdf

http://www.eanm.org/publications/guidelines/2013_published_DC_SOP_Benign_Thyroid_Diseases_suppl.pdf

http://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_dosi_standards1.pdf

<http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailed-guide/thyroid-cancer-treating-radioactive-iodine>

<http://www.thyroid.ca/e12a.php>

<http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?PG=radioiodine>

<http://www.cancer.org/cancer/thyroidcancer/detailed-guide/thyroid-cancer-treating-radioactive-iodine>

<http://www.everydayhealth.com/thyroid-conditions/radioiodine-therapy-for-thyroid-problems.aspx>

http://www.ehow.com/about_5305880_side-effects-radioiodine-therapy.html

<http://www.dundee.ac.uk/medther/tayendoweb/images/radioiodine.htm>

<http://www.news-medical.net/health/Iodine-131-Medical-Use.aspx>

OPERAŢIILE ORGANOMENAJANTE ÎN CHIRURGIA ONCOLOGICĂ TORACICĂ (Caz clinic)

Sergiu Brenișter – cercetător științific superior,

Sergiu Salomatov – doctor în medicină,

Corneliu Prepelița – doctor în medicină,

Vladimir Șutkin – doctor habilitat în medicină,

Valentin Martalog – doctor în medicină,

Victor Eftodii – doctor habilitat în medicină,

Sergiu Doruc – cercetător științific,

Valeriu Bîlba – doctor în medicină, conferențiar cercetător,

Tamara Prisacari – doctor

Laboratorul Științific Chirurgie Gastrică și Toracică,

IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

email: brenister@mail.ru, tel. 069218326

Rezumat

Acest caz demonstrează aplicarea chirurgiei bronhoplastice la localizarea tumorilor benigne de la gura bronhiilor lobului superior. În chirurgia cancerului pulmonar devin tot mai mult aplicate rezecțiile de organ parțiale cu reconstrucția plastică a bronhiilor. Acest lucru va permite să se extindă indicațiile pentru lobectomie la pacienții cu cancer pulmonar central cu leziuni a bronhiilor lobare, cu performanțe funcționale scăzute în care pneumonectomia poartă un risc ridicat sau chiar imposibilă.

Cuvinte-cheie: intervenții bronhoplastice; tumori benigne pulmonare

Summary. Bronchial plastic surgery on lung (Clinical case).

This case demonstrates the bronchial plastic surgery at the location at the estuary of benign tumour of upper lobe bronchus. In lung cancer surgery more and more are applicated partial organ resections with bronchi reconstructive plastic. This allows you to expand the indications for lobectomy in patients with central lung cancer with lesions estuary lobe bronchus with low functional performance in which pneumonectomy carries a high risk or even impossible.

Key words: bronchial plastic surgery, benign tumors of the lung

Резюме. Органопластические операции на легком (Клинический случай).

Данный случай наглядно демонстрирует бронхопластическую операцию при расположении доброкачественной опухоли в устье верхнедолевого бронха. В хирургии рака легкого все большее применение находят частичные резекции органа с реконструктивной пластикой бронхов. Это позволяет значительно расширить показания к лобэктомии у больных центральным раком легкого с поражением устья долевого бронха при низких функциональных показателях, у которых пневмонэктомия сопряжена с большим риском или вообще невыполнима.

Ключевые слова: бронхопластические операции, доброкачественной опухоли легкого

Introducere. Relevanța implementării în practica clinică a operațiilor traheo-bronhoplastice este subliniată în mod repetat în publicațiile savanților – H. Grillo (2004), H. Soon-Hyun (2004), N. Tsubota (2003), M.I. Davydov et al. (1994, 2003, 2011), B. Polotskii et al. (2005), A. Tatur (2008) etc. [2,5,6,9,10,11,12,13,14].

La ora actuală operațiile traheo-bronhoplastice sunt efectuate în cancerul pulmonar nonmicrocелular, tumorile primare ale traheei, bifurcației, tumorile benigne ale bronhiilor și traheei [1,3].

Tendința înlăturării deminuate a țesutului pulmonar funcțional neafectat, poate fi acceptată nu numai în formațiunile periferice, dar, de asemenea și în tumorile centrale. Aceasta a devenit posibil cu implementarea operațiilor reconstructive pe bronhii [7,8].

În 1950, S. J. Mac Hale a efectuat lobectomia superioară dreaptă cu rezecția unui fragment al bronhului principal la un pacient cu cancer bronhopulmonar lob superior în loc de pneumonectomie. D. L. Paulson la fel în noiembrie 1952 a efectuat lobectomia superioară pe dreapta cu rezecție în pană a bifurcării bronhului principal. În același an, R. R. Allison la reuniunea Asociației de Chirurgie Toracică pentru prima dată a raportat o lobectomie cu succes cu rezecție circulară în manșon a bronhiilor principale în cancerul pulmonar cu aplicarea de anastomoză directă între bronhia principală și intermediară. În același timp, a fost rezecat peretele arterei pulmonare din cauza invaziei tumorii. [4,11].

În Uniunea Sovietică pionierii operațiilor reconstructive pe bronhii au fost E.N. Meshalkin și O.I. Avilova (1967) care au înlăturat adenomul bronhiei lobului superior dextra fără pneumonectomie. [4]

Pentru efectuarea operațiilor econom menajante trebuie respectate unele principii de tehnică modernă atât în chirurgie, cât și asistența anesteziologică, având la dispoziție material modern de suturare, dispozitive respiratorii, tuburi endotraheale și, nu în ultimul rând, specialiști profesioniști, care posedă aceste tehnici de operație.

Pilkevich prezintă operațiile econom menajante cu traheo-bronhoplastii 2011 [10]:

1. Rezecția circulară a traheei partea cervicală (inclusiv o parte a laringelui).

2. Rezecția circulară a traheei toracice.

3. Rezecția fenestrată a traheei și bronhiilor principale.

4. Pneumonectomie cu rezecție în „manșon” a traheei și bronhiilor principale.

5. Pneumonectomie cu rezecție în pană a traheei și bronhiilor principale.

6. Lobectomie cu rezecția în „manșon” dintre bronhiile principale și lobare.

7. Lobectomie cu rezecție în „pană” a bronhiilor principale și lobare.

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală [11].

1. Tumorile maligne ale plămânilor, a traheei și bronhiilor.

2. Tumori benigne ale traheei și bronhiilor.

3. Stenoza cicatricială a traheei și bronhiilor.

4. Tuberculoza pulmonară.

Material și metode

Se prezintă cazul pacientului M. anul nașterii 1972, domiciliat în r-n Căușeni, internat în secția toracală pe 21 ianuarie 2008. **Acuzele la internare:** dispnee la un mic efort fizic, tusă periodică cu expectorații muco-purulente, astenie moderată, subfebrilitatea, pierderea ponderală 5 kg în ultimele 3 luni. **Anamneză:** Se consideră bolnav din ianuarie 2007, când a apărut tusea. S-a adresat la medic în aceeași lună 2007. A fost investigat radiologic, consultat de fiziopulmonolog (investigații endoscopice nu a efectuat). A urmat ambulator la locul de trai tratament antituberculos timp de 7 luni fără efect. Consultat la IFP unde la fibrobronhoscopie se determină o formațiune exofitică a bronhului lobului superior al plămânului stâng. Trimis la policlinica IOM, unde radiologic, endoscopic și morfologic (polip fibros) a fost stabilit diagnosticul de Fibrom? Carcinoid? al bronhului lobului superior al plămânului stâng. Spitalizat în secția toracală pentru tratament chirurgical.

Obiectiv: fără particularități

Analizele în limitele normei.

Spirometria: CV – 55%, VEMS – 69%, VEM 25/75 – 68%, Proba Tifnaut – 91%. **Concluzie:** Dereglări pronunțate de caracter restrictiv. La urcarea scăriilor se oprește la etajul 3 din cauza apariției dispneei.

În policlinică: **Radiografia:** 17.01.08 Infiltrația

țesutului pulmonar lob superior plămân stâng. Micșorarea în volum din contul S1-2. În dinamică infiltrația se reabsoarbe. Pe dreapta transparent. **Concluzie:** luând în considerație dinamica pozitivă – pneumonia lobului superior plămânului stâng.

FBS 17.I.2007: Lumenul traheei și bronșiilor pe dreapta e liber. Carina e ascuțită. Pe stânga lumenul bronhului principal mai jos de carina $\approx 4,0$ cm, e obturat de o formațiune exofitică pe picior lat, care proiemina din orificiul bronhului lobului superior. Prin forțare cu aparatul s-a trecut în lobul inferior, lumenul caruia e liber. **Biopsia.** În timpul biopsiei materialul se fragmentează foarte greu. **Concluzia:** Formațiune exofitică Carcinoid? Fibrom? a bronhului superior pe stânga cu obstrucția bronhului principal.

În secție: **Rö scopia cutiei toracice + tomografia mediastinului:** Pneumofibroza difuză bilaterală. Hilii pulmonari fibrozați. Diafragma localizat obișnuit. Sinusurile pleurale libere. Cordul și aorta în normă. Pe tomogramă – bronhul lobului superior stâng "amputat". În lumenul bronhului principal stâng mai jos de carină cu $\approx 4,0$ cm se determină o formațiune adăugătoare rotundă $\approx 2,0$ cm în diametru cu contur clar, bine determinată, neomogenă. În hilul pulmonar stâng opacități adăugătoare. Spațiul paratraheal liber. V. azigos se determină clar. Fereastra aortală opacifiată.

Concluzie: Cr. central al bronhului lobului superior stâng cu afectarea bronhului principal stâng, cu Mt în ggl hilari pe stânga și a ferestrei aortale. În legătură cu consistența dură a formațiunii, ce obturează lumenul bronhului principal pe stânga, baza lată a formațiunii, înlăturarea endoscopică a tumorii este imposibilă. Luând în considerație vârsta tânără a pacientului și suspiciune la caracterul benign al procesului s-a

luat decizia de a efectua intervenție reconstructivă cu păstrarea (pe măsura posibilităților) lobului inferior al plămânului stâng. Protocolul intervenției chirurgicale: Prin anestezie generală s-a efectuat toracotomia laterală în spațiul intercostal IV pe stânga. S-a constat proces aderent moderat. **Aderoliză.** La revizie intrabronhial se determină o formațiune tumorală de consistență dură în regiunea orificiului bronhului lobului superior ce prolabează în bronhul principal. Se determină ganglionii limfatici ai hilului pulmonar și ai ligamentului pulmonar măriți în volum. Alte compartimente ale plămânului, pleura și ganglionii limfatici mediastinali nu sunt afectați. S-a luat decizia de a efectua lobectomie superioară cu rezecția cuneiformă a bronhului principal. Limfodiseția ganglionilor limfatici ai ligamentului pulmonar. Prelucrare, ligaturare, suturare și disecare a arterei pulmonare superioare, A1,3; A2; A4,5. Fisura interlobară a fost separată. Lobul superior ridicat în sus. Bronhul principal stâng a fost mobilizat și fixat. În jurul orificiului bronhului superior stâng s-a efectuat rezecția cuneiformă a bronhului principal. Lobul superior cu formațiunea tumorală ce obtura bronhul principal, ganglionii limfatici ai hilului pulmonar au fost înlăturați. La revizia preparatului a fost depistată tumora exofită a bronhului lobului superior cu baza lată ce implica peretele anterior al acestui bronh, de consistență dură, cu suprafața netedă, de culoare cenușie, 40 mm în lungime și 15 mm în lățime, ce prolaba pe lungime de 20 mm din lumenul bronhului lobului superior în lumenul bronhului principal. S-a efectuat asanarea bronhului lobului inferior și bronhului principal. Defectul bronhului principal și al orificiului bronhului lobului inferior au fost suture manual. Linia de sutură a fost pleurizată. Toracografia. Pansament.

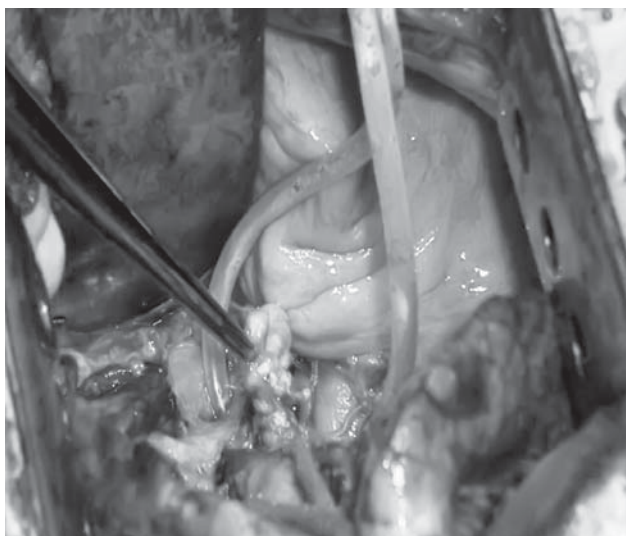


Fig. 1. Secvență din timpul operației. Cu pensa arătată tumoarea

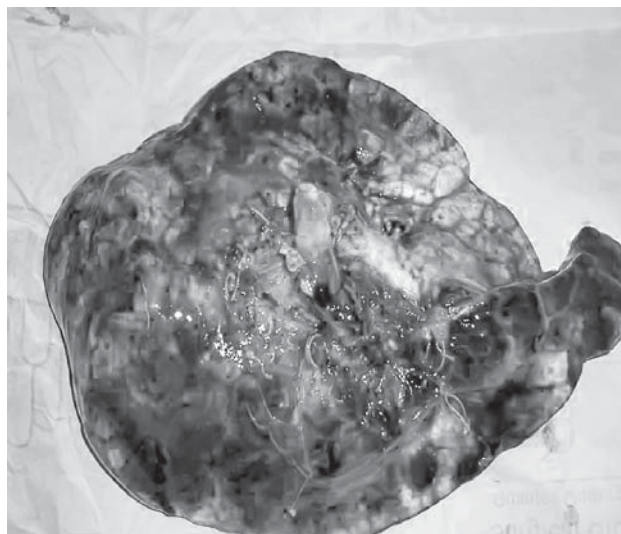


Fig. 2. Preparatul postoperator

Analiza patomorfologică postoperatorie: Nr. 5846-52/08 Hamartom hondromatos fără afectarea ganglionilor limfatici.

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Se efectua asanarea endoscopică a arborelui bronșic și gimnastica respiratorie. Lobul inferior pe stânga a reexpansionat total. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare. Diagnoza la externare: Hamartom la emergența bronhului lobului superior al plămânului stâng.

Concluzie: Operațiile bronhoplastice, extind capacitatea de abord chirurgical și contribuie la mărirea rezecabilității, în valoare totală de mai mult de 20% dintre pacienții nou diagnosticați cu cancer în această localizare. Alegerea volumului și caracterului intervenției chirurgicale depind de localizarea și stadiul tumorii primare, relația sa cu organele și structurile din jur, starea ganglionilor limfatici intratoracici.

Bibliografie

1. Aidonis, A., A. Nikolaou, Z. Bourikas, I. Aidonis *Management of tracheal stenosis with a titanium ring and nasal septal cartilage*; Eur Arch Otorhinolaryngol., 2002; 259: 404-408.
2. Grillo, H.C. *Surgery of the Trachea and Bronchi*. BC Decker Inc. Hamilton-London. 2004; 882 p.
3. Hasegawa S., Bando T., Isowa N. et al. *The use of cardiopulmonary bypass during extended resection of non-small cell lung cancer*. Int. Cardiovas. Thorac. Surg., 2004: 676-679.
4. Hosch S.B, Scheunemann P., Izbicki J.R. *Limits of surgery in non-small cell lung cancer*. European Resp. Review. 2002; 12: 177-181.
5. Soon-Hyun A., Myung-Whun S., Kwang Hyun, K. *Factors associated with staged reconstruction and successful stoma closure in tracheal resection end, end-to-end anastomosis* Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004; 130 : 57-62.
6. Tsubota N. Atlas of Pulmonary and Upper Airway Resection (in Japanese). Tokyo: Igaku-Shoin, 2003; 80-90.
7. Van Meerbeeck J.P., Damhuis RAM., Vos de Wael M. *High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer*. Eur. Respir. J., 2002; 19:141-145.
8. Westeel V., Choma D., Clement F. et al. *Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer*. Ann. Thorac. Surg. 2000; 70(4): 1185-1190.
9. М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий. *Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого*. Сборник "Новое в терапии рака легкого" 2003; 23-33.
10. М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, Е.Г. Матякин, В.Л. Любаев, Е.С. Горобец, С.П. Свиридова, Б.К. Поддубный, Г.В. Унгиадзе, С.С. Герасимов, И.М. Шестопалова (РОНЦ имени Н.Н. Блохина) *Доклад, демонстрация видеофильма: Заседание московского онкологического общества; тема опухоли трахеи*, 2011.
11. Давыдов М.И., Полоцкий-Б.Е. *Рак легкого*. М., Медицина, 1994; 198 с.
12. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. *Современные принципы выбора лечебной тактики Невозможности оперативного лечения, немелкоклеточного рака легкого*. Новое в терапии рака легкого/ Под ред. Н.И. Переводчикова. -М.: Изд. группа РОНЦ, 2003: 41-53.
13. Полоцкий Б.Е., Тёр-Ованесов М.Д.: *Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения* // Русский медицинский журнал. – 2005; 13(23): 2-11.
14. Татур, А. А., Леонович, С. И., Недзведзь, М. К. и др. *Междисциплинарный подход к классификации приобретенных рубцовых стенозов трахеи* // Здравоохран. 2008,7: 44-48.

CANCERUL OVARIAN CU AFECTAREA SPLINEI (Cazuri clinice)

**Angela Stratulat – colaborator științific stagiar, Institutul Oncologic,
Alexandru Gudima – dr. hab. în șt. med., conf. univ., Institutul Oncologic,
Lilian Antoci – dr. în șt. med., Institutul Oncologic**

gingilica@yahoo.com, tel. 022 852412, gudimaalexandu@gmail.com, tel. 022 852413,
antocilian@mail.ru, tel. 022 852401

Rezumat

Introducere: Carcinoamele metastatice în splină sunt rare. Metastazele viscerale la pacienții cu cancer ovarian prezintă răspândirea hematogenă a bolii; implicarea capsulară rezultată din înseminarea seroasei și peritoneului este mai frecventă. Noi prezentăm două paciente cu metastaze ale cancerului ovarian în parenchimul splinei. **Prezentarea cazurilor:** Primul caz prezintă o pacientă de 50 de ani, cu acuze de dureri în abdomenul inferior și inapetență. La evaluarea ultrasonografică s-a depistat o masă tumorală pelvină, sugestivă pentru cancerul ovarian; CT a relevat suplimentar 2 formațiuni intraparenchimotoase lienale. A fost efectuată histerectomie totală, cu anexectomie bilaterală, extirpare de oment și splenectomie, urmată de 5 cure de PCT. Pacienta este în stare stabilă și continuă tratamentul. Al doilea caz

prezintă o pacientă de 36 de ani, în remisie completă timp de 4 ani, după tratament combinat pentru cancer ovarian st. IIIc. În timpul unei examinări de rutină s-a depistat creşterea nivelului CA-125, iar CT a relevat tumoare în parenchimul splinei şi afectarea ganglionilor limfatici paraaortali. A fost efectuată relaparatomie cu splenectomie şi limfadenectomie paraaortală, cu excizia metastazelor, urmată de 6 cure de PCT. La moment pacienta se află în remisie completă timp de 3 ani. În ambele cazuri, capsula lienală nu a fost implicată prin raspândirea directă a tumorii, cum se întâmplă de obicei în cancerul ovarian, metastazarea fiind numai intraparenchimotoasă. Acest mod de metastazare a fost descris, dar este destul de rar. **Concluzie:** Metastazele splenice reprezintă un eveniment relativ rar, frecvent asimptomatice şi descoperite ca parte a unui proces metastatic multiorgan. Splenectomia în cadrul citoreducţiei primare sau secundare reprezintă o procedură sigură şi fezabilă, care poate facilita debulking-ul optimal al tumorii. Aceste cazuri reprezintă un apel de a conştientiza posibilitatea unui diagnostic diferenţial mai puţin probabil în cazul tumorilor solide intraparenchimotoase lienale.

Cuvinte-cheie: metastaze, cancer ovarian, splina

Summary. Ovarian cancer with lienal involmment (Clinical cases).

Introduction: Splenic tumors are rare and present a diagnostic dilemma. Metastatic carcinoma to the spleen is unusual. Visceral metastases in patients with ovarian cancer represent hematogenous spread of the disease; capsular involvement resulting from serosal and peritoneal seeding is more common. We present two patients with intraparenchymal splenic metastasis from ovarian carcinoma. These cases demonstrate a rare etiology of an intraparenchymal solid splenic mass. **Case presentation:** First case presents an 50-year-old woman accusing lower abdomen pain and inapetence. During her evaluation, an ultrasound examination revealed pelvic mass, suggesting ovarian cancer; computed tomography scan additionally revealed two intraparenchymal splenic masses. A total hysterectomy, with bilateral adnexectomy, omentum extirpation and splenectomy has been performed, followed by 5 courses of polychemotherapy. The patient is stable and still undergoing treatment. The second case present s a 36-years-old patient in complete remission during 4 years, after combined treatment for stage IIIc ovarian cancer. During a routine examination an elevated level of CA-125 has been detected, followed by a CT scan that revealed intraparenchymal splenic solid mass, with the involvement of paraaortic lymph nodes. This patient undergone relaparatomy with splenectomy, paraaortic lymphadenectomy with the excision of the metastases, followed by 6 courses of polychemotherapy and is currently in complete remission for the third year. In both cases, there was no involvement of the splenic capsule by direct extension of the tumor, as is usually the case for ovarian cancer, but only intraparenchymal metastases. This mode of metastasis to the spleen has been described but is quite rare. **Conclusion:** Splenic metastasis is a relatively rare event. It is often asymptomatic and is usually detected as part of multiorgan metastases. Splenectomy at the time of primary or secondary cytoreduction is a safe and feasible procedure that can facilitate optimal tumor debulking. These cases are a reminder to be cognizant of one of the less likely differential diagnoses of an intraparenchymal solid splenic mass.

Key words: ovarian cancer, metastases, splenic

Резюме. Краткое содержание статьи: Рак яичников с поражением селезенки (Клинические наблюдения).

Введение: Метастатические злокачественные опухоли селезенки встречаются достаточно редко. Висцеральные метастазы у пациенток с раком яичников появляются при его гематогенной диссеминации; чаще отмечается вовлечение в процесс капсулы, которое происходит из-за обсеменения на протяжении серозной оболочки и брюшины. В данном исследовании представлены два клинических наблюдения рака яичников с метастазами в паренхиму селезенки. **Клинические наблюдения:** В первом наблюдении описана пациентка 50 лет, обратилась к врачу с жалобами на боли в нижней части живота и потерю аппетита. Во время ультразвукового обследования выявилось объемное образование в малом тазу, предположительно рак яичников. На КТ обнаружилось 2 новообразования в паренхиме селезенки. Проведена экстирпация матки с придатками, экстирпация большого сальника и спленэктомия, впоследствии проведены 5 курсов полихимиотерапии. Пациентка стабильна, продолжает лечение. Во втором наблюдении описана пациентка 36 лет, у которой наблюдалась полная ремиссия в течение 4 лет после комбинированного лечения рака яичников стадии IIIc. Во время профилактического осмотра отмечалось повышение уровня маркера СА-125, а на КТ обнаружилось новообразование в паренхиме селезенки и поражение парааортальных лимфатических узлов. Проведена релaparatomия со спленэктомией и парааортальной лимфаденэктомией, иссечением метастазов, после чего проведены 6 курсов полихимиотерапии. На сегодняшний день у пациентки наблюдается полная ремиссия в течение трех лет. В обоих наблюдениях капсула селезенки не была поражена распространением опухоли, что происходит обычно при раке яичников, метастазирование произошло исключительно в паренхиму селезенки. Этот вид метастазирования описан в литературе, но встречается довольно редко. **Вывод:** Метастазы в селезенку представляют собой сравнительно редкое явление, часто протекают асимптоматично и обнаруживаются в течение полиорганного метастатического процесса. Splenectomy во время операции первичной или вторичной циторедукции представляет собой надежную и осуществимую процедуру, которая может облегчить выполнение оптимального уровня циторедукции опухоли. Эти наблюдения представляют собой напоминание для рассмотрения возможности дифференциальной диагностики более редких случаев селезеночных паренхиматозных солидных новообразований.

Ключевые слова: метастазы, яичники, селезенка

Cancerul ovarian ocupă al 3-lea loc în structura morbidității ginecologice în R. Moldova. Majoritatea pacientelor se prezintă în stadiul III-IV, boala însă fiind limitată la cavitatea peritoneală. Dezvoltarea metastazelor (Mt.) la distanță (hepatice, cerebrale, lienale etc.) este rară [3].

Metastazele viscerale la pacientele cu cancer ovarian reprezintă raspândirea hematogenă a bolii și se întâlnesc în 2-3% din cazuri. Implicarea capsulară rezultată din implantare seroasă și peritoneală este mult mai frecventă [1].

Metastazele splenice solitare parenchimotoase sunt extrem de rare, în literatură fiind raportate aprox. 30 din cazuri. În general, acestea vorbesc despre o diseminare și un stadiu avansat al bolii [2].

Frecvența metastazelor splenice oscilează între 2.3 și 7,1% la necropsiile pacienților cu cancer a tuturor localizărilor. În literatură au fost raportate metastaze splenice din ovare, uter, cervix, plămâni, sân, stomac, piele și colon, dintre acestea cancerul ovarian cuprinzând 2/3 din cazurile cu Mt unice (solitare) [2].

Raritatea metastazelor splenice posibil, se explică prin faptul că splina este un organ "privilegiat", în virtutea următorilor factori: a) rolul de barieră al capsulei; b) lipsa aferențelor limfaticice în parenchim c) unghiul ascuțit la origine și tortuozitatea arterei splenice (embolii tumorale nu pot pătrunde); d) contractilitatea ritmică a splinei; e) competența imună locală și posibil natura antineoplazică a țesutului lienal în sine [1], [2].

Formațiunile metastatice în splină sunt mai frecvent asimptomatice [2]. Diagnosticul diferențial al acestora se efectuează cu următoarele patologii: hemangiom, limfangiom, hamartom, hemangiosarcom, limfomul malign.

Incidența metastazelor lienale la pacienții cu tumori solide variază între 9-16%, nefiind influențată de sex, dar fiind depistate mai frecvent la vârstnici [1].

CAZUL 1:

Pacienta C., 50 de ani, internată în luna aprilie 2013 în secție cu următoarele acuze: dureri moderate, periodice, în regiunea suprapubiană, preponderent pe dreapta, cu iradiere în regiunea sacrală; vertije, inapetență, slăbiciune generală, fatigabilitate, astenie.

Se consideră bolnavă de aproximativ o lună, când s-a instalat inapetență. Ulterior au apărut durerile în regiunea suprapubiană. A primit tratament conservator fără efect. În cadrul USG s-a depistat tumoare ~ 10x11 cm, ce includea uterul și anexele. La examinarea CT, suplimentar au fost descoperite 2 focare tumorale în parenchimul splinei (~3x2 și 3x3 cm). A fost îndreptată la IO pentru diagnostic și tratament.

La internare Hb=83 g/l; CA-125= 256 UI/ml.

Diagnosticul la internare: Ca ovarian st. IIIC, T3cNxMx?

Pe 23.04.13 s-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de: Histerectomie totală, cu anexectomie bilaterală și rezecție de oment. Splenectomie.

Rezultatul examenului histologic: Adenocarcinom slab diferențiat, al ambelor ovare (V, VI). Omentul fără modificări patologice. În splină – Mt de adenocarcinom cu arii de necroză.

Diagnosticul clinic definitiv: Ca ovarian st. IV, T4NxM1 (Ca primar multiplu?)

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, cu excepția subfebrilității (37,3-37,7°C; plaga cicatrizată per primam), care a dispărut peste o lună de la intervenție. Postoperator pacienta a primit 4 cure PCT după shema CAF și continuă tratamentul chimioterapic.

CA125 (17.07.13): 2,1 UI/ml.

CAZUL 2:

Pacienta T., 36 de ani, anterior operată pentru Ca ovarian st. IIIC, T3CNxMx, în volum de *Histerectomie totală cu anexectomie bilaterală și rezecție de oment*. Examen histologic: Cancer seros papilar

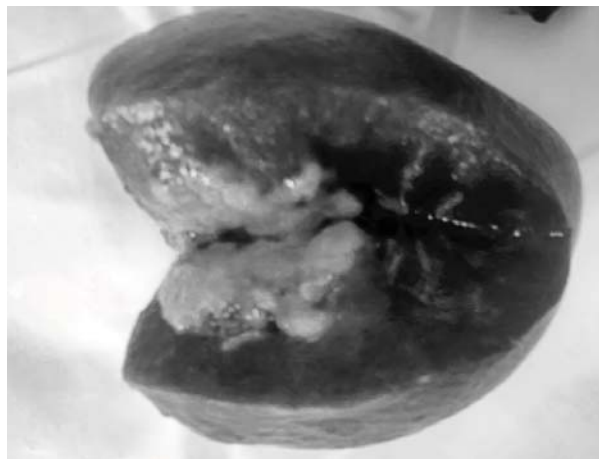
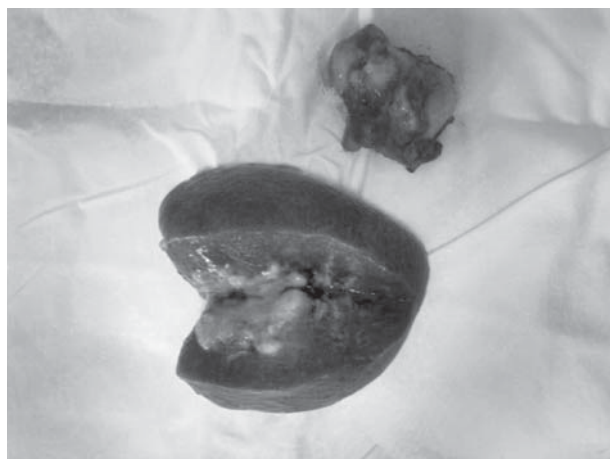


Figura 1, 2. Afectarea splinei (în cancer ovarian)

al ovarelor. Postoperator s-a administrat 6 cure PCT după schema CAP. Pe parcursul a 4 ani s-a înregistrat remisie completă.

În octombrie 2010 la vizita de control s-a determinat creşterea nivelului CA-125=150 UI/ml.

La examenul CT se determină *afectarea ganglionilor limfatici paraaortali 3x4 cm și tumoare în parenchimul splinei 5x5 cm.*

A fost efectuată intervenția chirurgicală în volum de: *Splenectomie +limfadenectomie paraaortală, cu excizia metastazelor.* În timpul limfadenectomiei a fost lezată parțial v. renală stângă. Peretele venei a fost suturat.

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități.

Rezultatul examinării histologice: Cancer seros papilar al ovarelor.

Postoperator pacienta a administrat 6 cure PCT, conform schemei Taxol+Carboplatini.

La examinarea din septembrie 2013 se atestă remisie completă.

Concluzie

Metastazele splenice reprezintă un eveniment relativ rar. Ele sunt frecvent asimptomatice și sunt de obicei descoperite ca parte a unui proces metastatic multiorganic. Splenectomia în cadrul citoreducției primare sau secundare reprezintă o procedură sigură și fezabilă, care poate facilita debulking-ul optimal al tumorii. Aceste cazuri reprezintă un apel de a conștientiza posibilitatea unui diagnostic diferențial mai puțin probabil în cazul tumorilor solide intraparenchimatose lienale.

Bibliografie

1. Abdul A Ghani et al., *Intraparenchymal metastases to the spleen from ovarian cancer*, Journal of Medical Case Reports, 2010; 4:30.
2. Yang Seok Koh et al., *Splenectomy for solitary splenic metastasis of ovarian cancer*, BMC Cancer, 2004, Vol. 4, p96.
3. Anil K. Sood et al., *Distant metastases in ovarian cancer: association with p53 mutations*, Clinical Cancer Research, 1999, 5:2485–90.

DINAMICA INDICATORILOR DE PEROXIDARE A LIPIDELOR, ENZIMELOR SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI ENZIMELOR LIZOZOMALE ÎN FUNCȚIE DE TRATAMENTUL MODIFICĂRILOR CRONOLOGICE CUTANATE

Irina Tcaei – doctorand,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

sectiamed@asm.md, tel.: 069995060

Rezumat

Estimarea parametrilor peroxidării lipidelor, enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale a constat, peste 14 zile de tratament a pacientelor cu modificări cutanate cronologice, o creștere semnificativ statistică a catepsinei G și hidroxiprolinei în lotul de bază. În lotul-martor nu s-au determinat diferențe statistice semnificative. Pentru realizarea scopului propus sunt necesare studii prospective pe eșantioane relativ mari de pacienți.

Cuvinte-cheie: îmbătrânirea pielii, modificări cutanate cronologice, peroxidarea lipidelor, enzime ale sistemului antioxidant, enzime lizozomale

Summary. Dynamics of the indicators of lipid peroxidation, antioxidant system enzymes and lysosomal enzymes according to the treatment of chronological skin changes.

Estimation of the parameter of lipid peroxidation, antioxidant system enzymes and lysosomal enzymes found over 14 days of treatment of patients from main group with chronological cutaneous changes statistically significant increases of cathepsin G and hydroxyproline. In the control group were not determined statistically significant differences. To achieve the aim are needed prospective studies with relatively large samples of patients.

Key words: ageing skin, chronological skin changes, lipid peroxidation, antioxidant system enzymes, lysosomal enzymes

Резюме. Динамика показателей перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы и лизосомальных ферментов в зависимости от лечения хронологических изменений кожи.

Изучение параметров перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной системы и лизосомальных ферментов обнаружило на 14 день лечения больных основной группы с хронологическими изменениями кожи статистически значимое увеличение катепсина G и гидроксипролина. В контрольной группе статистически значимых различий не выявлено. Для достижения поставленной цели необходимы проспективные исследования на относительно больших группах пациентов.

Ключевые слова: старение кожи, хронологические изменения кожи, перекисное окисление липидов, ферменты антиоксидантной системы, лизосомальные ферменты

Actualitatea temei. Radicalii liberi provoacă deteriorare oxidativă a lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici. Speciile reactive de oxigen atacă/deteriorează toate componentele celulare, și, în primul rând, lipidele membranelor. Lipidele (colesterolul, acizii grași polinesaturați), componenta principală a membranelor celulare, situate în imediata apropiere de mitocondrii, sunt ținta principală de atac oxidativ cu formarea și acumularea produselor de peroxidare lipidică (POL), în special hidroperoxizi, oxisteroli și endoperoxizi [1, 2]. Speciile reactive de oxigen și produsele POL modifică permeabilitatea și fluiditatea membranei lipidice și deteriorează semnificativ funcția membranei și integritatea celulelor [2, 3]. Toate aceste modificări duc la producția și eliberarea crescută a speciilor reactive de oxigen [4], dereglarea integrității membranei celulare și moartea celulelor [5].

POL, concomitent cu stresul oxidativ și leziunile oxidative moleculare, este o cauză importantă de disfuncție tisulară și celulară, cu un rol semnificativ în procesul de îmbătrânire, dezvoltarea majorității stărilor patologice și afecțiunilor determinate de vârstă și de stresul oxidativ (inflamația, ateroscleroza, bolile neurodegenerative și cancerul) [1, 6].

Scopul studiului prezent constă în estimarea dinamicii proceselor de peroxidare a lipidelor, activității enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale în funcție de tratamentul pacientelor cu modificărilor cronologice cutanate.

Material și metode de cercetare. În scopul evaluării și analizei particularităților manifestărilor biochimice am examinat 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (vârsta medie $43,29 \pm 1,2$ ani), cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant al feței, gâtului și decolteului – riduri profunde și/sau brazde, de exemplu, riduri glabelare de încruntare, riduri frontale, riduri fine periorbitale, falduri naso-labiale și riduri periorale). Pacientele nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență).

În funcție de metoda de tratament, pacientele au fost divizate în 2 loturi a câte 45 de persoane:

1. Lotul-martor – tratament complex tradițional: vitamina E (DL- α -tocoferol acetat) – capsule 400 mg 1 dată/zi și acid ascorbic (L-acid ascorbic) – comprimate 0,5 mg 1 dată/zi plus mezoterapie (vitamina C 20% 1 ml și silorgamine 1 dată/5 zile) o perioadă de 20 de zile.

2. Lotul de bază – tratament complex tradițional plus mezoterapie, plus acid hialuronic injectabil (preparatul SkinFill Meso), administrat intracutanat multiplu o perioadă de 20 de zile.

Studiul a constat din trei vizite: screening și tratament, combinate într-o singură vizită sau două vizite, și evaluarea la 14 zile după tratament. Randomizarea pacientelor în funcție de medicația aplicată s-a efectuat la vizita de tratament.

În scopul constatării tipului, stării și cauzelor modificărilor cutanate faciale și pentru determinarea parametrilor biochimici am folosit următoarele metode de investigații:

1. Analiza acuzelor (subiective, obiective), istoricului vieții, istoricului medical, condițiilor de muncă și de viață a pacientei.

2. Examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual și, examenul cutanat prin utilizarea echipamentelor de diagnostic: lampa-lentilă, lampa Wood, videomicroscopia digitală.

3. Examenul biochimic complex în serul sanguin prin micrometode spectrofotometrice, efectuat conform metodelor perfecționate de colaboratorii Secției Biochimie a Laboratorului Central de Cercetări Științifice a USMF „Nicolae Testemițanu” [7]:

a. parametrii POL – hidroperoxizii lipidici (HPL) timpurii, intermediari și tardivi (ng/ml), dialdehida malonică (DAM, nmol/l);

b. enzimele sistemului antioxidant (SAO) – superoxid-dismutaza (SOD, pg/ml), ceruloplasmina (pg/ml), glutation-s-transferaza (GST, nmol/l), glutation-reductaza (GR, ng/ml), activitatea antioxidantă totală (AAT, pg/ml);

c. enzimele lizozomale: fosfataza alcalină (pg/ml), β -glucuronidaza (ng/ml), β -galactozidaza (nmol/l), arilsulfatazele AB (pg/ml), elastaza (ng/ml), catepsina G și D (nmol/l), activitatea colagenolitică (ACL, ng/ml);

d. hidroxiprolina (nmol/l).

Rezultate obținute și discuții. HPL, oxisterolii și endoperoxizii sunt produse primare ale POL și substanțe instabile care, prin fragmentare, produc o gamă largă de compuși intermediari, mai stabili și extrem de reactivi: α - și β -aldehidele nesaturate, dialdehidele (inclusiv, dialdehida malonică) și cheto-aldehidele [1, 8, 9].

Estimarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL în lotul de bază în funcție de tratamentul administrat a constatat o creștere semnificativ statistică a HPL intermediari (hexan) (de la $4,41 \pm 0,2$ ng/ml până la tratament la $4,94 \pm 0,1$ ng/ml după tratament; $p < 0,05$) și DAM (de la $15,90 \pm 1,2$ nmol/l până la tratament la $18,68 \pm 0,6$ nmol/l după tratament; $p < 0,05$) la pacientele în vârstă de 25-34 de ani (tabelul 1).

Nu s-au constatat diferențe autentice a activității enzimelor SAO până și după tratament în toate grupele de vârstă.

Evaluarea activității enzimelor lizozomale a determinat o creștere statistic semnificativă după tratament a două enzime. Catepsina G se majorează veridic în lotul general de studiu (de la $33,65 \pm 1,6$ nmol/l până la tratament la $38,36 \pm 1,5$ nmol/l după tratament; $p < 0,01$) și la pacientele în vârstă de 51-60 de ani (de la $32,33 \pm 1,7$ nmol/l până la tratament la $37,78 \pm 2,7$ nmol/l după tratament; $p < 0,05$).

Catepsinele, aparținând proteinazelor lizozomale, sunt clasificate în proteaza serin (catepsina G), proteaza aspartat (catepsina D) și proteaza cistein (catepsinele B, K) [10]. Catepsinele lizozomale, incluse în lizozomi, ajută la menținerea homeostaziei metabolismului celular prin participarea la degradarea materialului heterofagic și autofagic [11].

Catepsina G activează metaloproteinazele matriceale 1, 2, și 3. Suprareglarea catespinei G în pielea foto-îmbătrânită și fibroblaști poate duce la apariția tulburărilor matriceale cutanate, condiționate de metaloproteinazele matriceale activate și, digestia componentelor matricei cu formarea ridurilor [10].

Hidroxiprolina, de asemenea, creștere semnificativ statistic în lotul general de studiu (de la $71,89 \pm 1,8$ nmol/l până la tratament la $75,11 \pm 1,6$ nmol/l după tratament; $p < 0,05$) și la pacientele în vârstă de 25-34 de ani (de la $63,89 \pm 1,3$ nmol/l până la tratament la $70,76 \pm 2,3$ nmol/l după tratament; $p < 0,05$).

Hidroxiprolina este o peptidă care se află în stare liberă în sânge. În general, se consideră că hidroxiprolina din sânge provine de la descompunerea colagenului în țesuturi [12].

Conținutul de hidroxiprolină în serul sanguin sca-

de cu vârsta. Acest fapt sugerează că formarea intramoleculară și intermoleculară de legături încrucișate a colagenului în țesuturi este accelerat de îmbătrânire. Posibil, proporția de colagen insolubil crește în țesuturile ființelor umane cu vârsta [12].

Valorile hidroxiprolinei serice, determinate de adulții normali, conform examenelor de laborator și fizic, depind de vârstă și sex: cresc cu vârsta și sunt mai mari printre bărbați [13].

Ceilalți parametri ai POL, valori medii ale enzimelor SAO și enzimelor lizozomale nu au determinat modificări statistic semnificative în funcție de tratament. Totuși, comparativ cu lotul-martor, în lotul de bază sunt unele tendințe favorabile de reducere a parametrilor POL și o rată mai mică de reducere a enzimelor SAO.

Evaluarea dinamicii valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor protecției antioxidante și enzimelor lizozomale în lotul-martor până și după tratamentul administrat nu a constatat diferențe statistic semnificative (tabelul 2). Însă, în linii generale, s-a constatat o tendință ne semnificativă de creștere a indicatorilor POL, o tendință ne semnificativă de reducere a valorilor medii a enzimelor SAO și o variabilitate ne semnificativă a valorilor medii a enzimelor lizozomale.

Având în vedere că modificarea semnificativă a parametrilor biochimici în serul sanguin necesită o perioadă mai îndelungată de timp, obținerea rezultatelor favorabile și semnificative în studiul nostru poate fi mai tardivă. Astfel, eficiența tratamentului pacientelor cu modificărilor cronologice la nivelul proceselor de peroxidare a lipidelor, enzimelor SAO și enzimelor lizozomale trebuie confirmată în studii prospective pe eșantioane relativ mari.

În concluzie, estimarea valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale peste 14 zile de tratament a pacientelor cu modificărilor cutanate cronologice din lotul de bază a constatat o creștere semnificativ statistică a hidroperoxidizilor lipidici intermediari (hexan) și dialdehidei malonice în grupul de vârstă 25-34 de ani, a catepsinei G în grupele de vârstă 25-60 de ani și 51-60 de ani, a hidroxiprolinei în grupele de vârstă 25-60 de ani și 25-34 de ani. În lotul martor nu s-au constatat diferențe statistic semnificative.

Pentru confirmarea eficienței tratamentului pacientelor cu modificări cronologice la nivel biochimic sunt necesare studii prospective pe eșantioane relativ mari de pacienți.

Tabelul 1

Dinamica valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale în lotul de bază în funcție de tratamentul administrat

Parametrul	Tratament	Grupul de vârstă			
		25-64 de ani	25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani
Parametrii POL					
HPL timpurii, (hexan), ng/ml	Până	21,23±0,2	21,06±0,3	20,95±0,5	21,68±0,4
	După	21,43±0,1	21,36±0,2	21,36±0,3	21,57±0,3
HPL intermediari (hexan), ng/ml	Până	4,89±0,1	4,41±0,2*	4,95±0,2	5,31±0,2
	După	5,15±0,1	4,94±0,1	5,06±0,1	5,44±0,4
HPL tardivi (hexan), ng/ml	Până	0,64±0,05	0,57±0,05	0,61±0,05	0,75±0,14
	După	0,69±0,1	0,50±0,04	0,59±0,04	1,00±0,4
HPL timpurii (izopropil), ng/ml	Până	12,30±0,1	12,51±0,3	12,04±0,2	12,35±0,3
	După	12,15±0,2	12,66±0,3	11,52±0,3	12,28±0,2
HPL intermediari (izopropil), ng/ml	Până	3,06±0,1	3,03±0,2	3,15±0,3	3,00±0,2
	După	3,01±0,1	2,70±0,1	3,09±0,3	3,23±0,2
HPL tardivi (izopropil), ng/ml	Până	1,10±0,1	1,03±0,2	1,29±0,3	1,00±0,2
	După	1,10±0,1	0,77±0,1	1,33±0,2	1,19±0,2
DAM (nmol/l)	Până	11,72±0,9	15,90±1,2*	13,48±1,6	5,77±0,3
	După	12,31±1,0	18,68±0,6	13,00±1,7	5,26±0,3
Enzimele SAO					
SOD (pg/ml)	Până	1223,13±27,1	1246,71±68,1	1232,43±41,3	1190,25±21,3
	După	1205,52±15,7	1209,75±34,0	1218,59±23,5	1188,21±24,2
Ceruloplasmina (pg/ml)	Până	442,24±7,9	415,58±12,6	462,34±11,2	448,79±15,1
	După	430,08±8,8	415,38±12,7	450,60±19,0	424,26±13,0
Glutationreductaza (ng/ml)	Până	96,91±13,3	92,44±12,4	76,37±6,1	121,92±37,5
	După	79,34±5,9	79,49±7,8	79,05±6,5	79,49±15,0
Glutation-s-transferaza (nmol/l)	Până	114,19±5,3	82,17±4,9	116,12±7,5	144,28±6,8
	După	109,56±4,5	78,70±4,9	113,80±5,3	136,18±4,2
AAT (hexan), (pg/ml)	Până	2,70±0,06	2,81±0,1	2,68±0,1	2,60±0,1
	După	2,67±0,05	2,74±0,07	2,68±0,1	2,60±0,1
AAT (izopropil), (pg/ml)	Până	6,56±0,3	5,92±0,6	6,47±0,6	7,30±0,5
	După	6,91±0,3	5,64±0,5	6,40±0,5	8,70±0,5
Enzimele lizozomale					
Fosfataza acidă (pg/ml)	Până	44,92±2,4	45,30±5,9	42,36±3,7	47,10±2,4
	După	46,62±2,5	44,66±5,4	41,62±3,6	53,59±3,6
β-glucuronidaza (ng/ml)	Până	4,81±0,2	5,54±0,4	4,60±0,4	4,30±0,3
	După	4,70±0,3	5,72±0,7	4,31±0,3	4,08±0,3
β-galactozidaza (nmol/l)	Până	6,34±0,4	7,80±0,6	5,94±0,7	5,29±0,5
	După	6,07±0,4	7,54±0,7	4,82±0,4	5,84±0,7
Ariilsulfatazele AB (pg/ml)	Până	1,76±0,1	1,95±0,3	1,45±0,1	1,91±0,3
	După	1,82±0,1	2,09±0,4	1,76±0,1	1,62±0,09
Elastaza (ng/ml)	Până	68,66±2,7	66,07±4,0	71,33±6,1	68,58±3,9
	După	70,66±3,8	70,58±4,8	67,58±5,7	73,83±7,0
Catepsina G (nmol/l)	Până	33,65±1,6**	33,66±3,1	34,95±3,3	32,33±1,7*
	După	38,36±1,5	39,98±3,2	37,34±1,8	37,78±2,7
Catepsina D (nmol/l)	Până	6,24±0,4	6,60±0,4	6,24±0,6	5,89±1,1
	După	6,56±0,4	7,41±0,4	6,05±0,5	6,21±1,1
ACL (ng/ml)	Până	14,11±0,3	14,80±0,4	13,66±0,4	13,88±0,5
	După	13,72±0,3	14,13±0,4	13,56±0,3	13,49±0,5
Hidroxirolina (nmol/l)	Până	71,89±1,8*	63,89±1,3*	74,90±3,5	76,88±3,0
	După	75,11±1,6	70,76±2,3	77,90±3,6	76,68±1,8

* - p<0,05, ** - p<0,01 - diferențe statistic semnificative până și după tratament în grupul respectiv de vârstă

Tabelul 2

**Dinamica valorilor medii ale parametrilor POL, enzimelor sistemului antioxidant
şi enzimelor lizozomale în lotul-martor în funcţie de tratamentul administrat**

Parametrul	Tratament	Grupul de vârstă			
		25-64 de ani	25-34 de ani	35-50 de ani	51-60 de ani
Parametrii POL					
HPL timpurii, (hexan), <i>ng/ml</i>	Până	20,85±0,2	20,63±0,3	20,22±0,5	21,71±0,3
	După	21,27±0,1	21,17±0,2	21,14±0,3	21,49±0,2
HPL intermediari (hexan), <i>ng/ml</i>	Până	4,98±0,1	4,69±0,1	4,94±0,2	5,30±0,2
	După	5,14±0,1	4,93±0,08	5,03±0,1	5,46±0,4
HPL tardivi (hexan), <i>ng/ml</i>	Până	0,62±0,03	0,56±0,05	0,60±0,04	0,71±0,05
	După	0,62±0,02	0,62±0,03	0,57±0,04	0,68±0,04
HPL timpurii (izopropil), <i>ng/ml</i>	Până	11,95±0,2	12,50±0,3	11,80±0,3	11,90±0,2
	După	12,15±0,2	12,65±0,3	11,69±0,3	12,11±0,2
HPL intermediari (izopropil), <i>ng/ml</i>	Până	2,82±0,1	2,78±0,2	2,73±0,2	2,95±0,2
	După	3,01±0,1	2,70±0,2	3,15±0,2	3,19±0,2
HPL tardivi (izopropil), <i>ng/ml</i>	Până	1,11±0,1	1,03±0,2	1,08±0,3	1,20±0,2
	După	1,10±0,1	0,77±0,1	1,31±0,2	1,22±0,2
DAM (<i>nmol/l</i>)	Până	11,82±0,9	15,95±1,1	12,47±1,4	7,05±1,2
	După	11,88±1,0	18,12±0,7	11,43±1,7	6,10±1,2
Enzimele protecţiei antioxidante					
SOD (<i>pg/ml</i>)	Până	1246,90±24,7	1290,04±60,75	1251,38±34,9	1199,30±23,6
	După	1212,61±15,2	1231,06±31,0	1207,48±19,1	1199,29±28,3
Ceruleplasma (<i>pg/ml</i>)	Până	442,20±7,9	415,54±12,6	467,48±11,5	443,60±14,3
	După	430,07±8,8	415,37±12,7	444,37±19,6	430,47±12,8
Glutationreductaza (<i>ng/ml</i>)	Până	96,87±13,3	92,39±12,4	71,87±6,8	126,35±37,0
	După	79,31±5,9	79,44±7,8	80,38±6,2	78,12±15,2
Glutation-s-trans- feraza (<i>nmol/l</i>)	Până	114,18±5,3	82,16±4,9	119,78±7,6	140,61±7,5
	După	109,54±4,5	78,66±4,9	117,45±5,7	132,50±4,9
AAT (hexan), (<i>pg/ml</i>)	Până	2,69±0,06	2,80±0,1	2,70±0,1	2,59±0,1
	După	2,67±0,05	2,74±0,07	2,71±0,1	2,57±0,1
AAT (izopropil), (<i>pg/ml</i>)	Până	6,56±0,3	5,92±0,6	6,33±0,7	7,45±0,4
	După	6,91±0,3	5,64±0,5	6,80±0,7	8,30±0,4
Enzimele lizozomale					
Fosfataza acidă (<i>pg/ml</i>)	Până	44,91±2,4	45,29±5,9	46,02±4,0	43,43±2,0
	După	46,13±2,5	44,65±5,4	42,20±3,5	51,53±3,8
β-glucuronidaza (<i>ng/ml</i>)	Până	4,80±0,2	5,54±0,4	4,43±0,4	4,46±0,3
	După	4,70±0,3	5,72±0,7	4,32±0,3	4,06±0,3
β-galactozidaza (<i>nmol/l</i>)	Până	6,33±0,4	7,80±0,6	5,81±0,7	5,41±0,6
	După	6,06±0,4	7,54±0,7	5,11±0,4	5,54±0,7
Ariilsulfatazele AB (<i>pg/ml</i>)	Până	1,77±0,1	1,95±0,3	1,49±0,1	1,87±0,3
	După	1,81±0,1	2,08±0,4	1,75±0,1	1,61±0,09
Elastaza (<i>ng/ml</i>)	Până	68,65±2,7	66,07±4,0	72,32±6,0	67,57±4,0
	După	70,65±3,8	70,57±4,8	66,32±6,1	75,08±8,3
Catepsina G (<i>nmol/l</i>)	Până	34,71±1,5	35,06±3,0	37,74±3,0	31,34±1,7
	După	31,14±1,5	39,57±3,3	36,92±2,0	34,90±2,5
Catepsina D (<i>nmol/l</i>)	Până	6,24±0,4	6,60±0,4	5,93±0,5	6,20±1,2
	După	6,55±0,4	7,40±0,4	5,71±0,6	6,54±1,1
ACL (<i>ng/ml</i>)	Până	14,10±0,3	14,79±0,4	13,71±0,4	13,81±0,5
	După	13,72±0,3	14,12±0,4	13,44±0,3	13,59±0,6
Hidroxi prolina (<i>nmol/l</i>)	Până	72,23±1,8	64,17±1,3	72,57±2,9	79,95±3,5
	După	74,04±1,6	69,75±2,4	74,45±2,8	77,93±2,6

Bibliografie

1. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V. et al. *Pathological aspects of lipid peroxidation*. Free Radic. Res. 2010, vol. 44, no. 10, p. 1125-1171.
2. Barrera G. *Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy*. ISRN Oncol. 2012, vol. 2012, no. 137289.
3. Anderson E.J., Katunga L.A., Willis M.S. *Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2012, vol. 39, no. 2, p. 179-193.
4. Butterfield D., Bader Lange M., Sultana R. *Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease*. Biochim. Biophys. Acta. 2010, vol. 1801, no. 8, p. 924-929.
5. Avery S.V. *Molecular targets of oxidative stress*. Biochem. J. 2011, vol. 434, no. 2, p. 201-210.
6. Baraibar M., Liu L., Ahmed E. et al. *Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases*. Oxid. Med. Cell. Longev. 2012, vol. 2012, no. 919832.
7. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. *Investigații biochimice: Elaborare metodică*. Chișinău: Tipografia „Elena-VI”. Volumul II. Micrometode. 2010, 97 p.
8. Gueraud F., Atalay M., Bresgen N. et al. *Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products*. Free Radic. Res. 2010, vol. 44, no. 10, p. 1098-1124.
9. Gil L., Siems W., Mazurek B. et al. *Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes*. Free Radic. Res. 2006, vol. 40, no. 5, p. 495-505.
10. Zheng Y., Lai W., Wan M. et al. *Expression of cathepsins in human skin photoaging*. Skin. Pharmacol. Physiol. 2011, vol. 24, no. 1, p. 10-21.
11. Repnik U., Stoka V., Turk V. et al. *Lysosomes and lysosomal cathepsins in cell death*. Biochim. Biophys. Acta. 2012, vol. 1824, no. 1, p. 22-33.
12. Koyama K., Sato T., Omichi N. et al. *Relationship between aging and hydroxyproline content of serum in human being*. Ann. Physiol. Anthropol. 1993, vol. 12, no. 4, p. 243-249.
13. Gilbertson T.J., Brunden M.N., Gruszczyk S.B. et al. *Serum total hydroxyproline assay: effects of age, sex and Paget's bone disease*. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1983, vol. 21, no. 3, p. 129-132.

MANIFESTĂRILE BIOCHIMICE ALE MODIFICĂRILOR CRONOLOGICE CUTANATE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ

¹Anatol Vișnevschi – dr. hab. în med., prof. univ.,

¹Irina Tcaci – doctorand,

²Leonid Chișlaru – dr. în med., conf. cerc.

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²Academia de Științe a Moldovei

sectiamed@asm.md, tel.: 069995060

Rezumat

Estimarea parametrilor de peroxidare lipidică, activității enzimelor sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale la pacientele cu modificări cronologice cutanate a constatat o creștere semnificativ statistică cu vârsta a hidroperoxidilor lipidici timpurii (hexan), hidroperoxidilor lipidici intermediari (hexan), ceruloplasminei, glutation-s-transferazei, activității antioxidante totale (izopropil) și hidroxiprolinei, o reducere autentică a dialdehidei malonice, β-glucuronidazei, β-galactozidazei și activității colagenolitice.

Cuvinte-cheie: îmbătrânirea pielii, modificări cutanate cronologice, peroxidarea lipidelor, sistem antioxidant, enzime lizozomale

Summary. Biochemical manifestations of cutaneous chronological changes by age.

Estimation parameter of lipid peroxidation, activity of the antioxidant system enzymes and lysosomal enzymes in patients with cutaneous chronological changes found statistically significant increases by age in early lipid hydroperoxides (hexane), intermediate lipid hydroperoxides (hexane), ceruloplasmin, glutathione-S-transferase, total antioxidant activity (isopropyl) and hydroxyproline, statistically significant reduction in malonic dialdehyde, β-glucuronidase, β-galactosidase and collagenolytic activity.

Key words: ageing skin, chronological skin changes, lipid peroxidation, antioxidant system, lysosomal enzymes

Резюме. Биохимические проявления хронологических изменений кожи в зависимости от возраста.

Изучение параметров перекисного окисления липидов, активности ферментов антиоксидантной системы и лизосомальных ферментов у пациентов с хронологическими изменениями кожи показало статистически значимое увеличение ранних и промежуточных гидроперекисей липидов (гексан), церулоплазмينا, глутатион-S-трансферазы, общей антиоксидантной активности (изопропил) и гидроксипролина, статистиче-

ски значимое уменьшение малонового диальдегида, β -глюкуронидазы, β -галактозидазы и коллагенолитической активности.

Ключевые слова: старение кожи, хронологические изменения кожи, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, лизосомальные ферменты

Actualitatea temei. Peroxidarea lipidică (POL) este cea mai studiată și biologic relevantă reacție în lanț a radicalilor liberi, care sunt un rezultat natural al metabolismului aerob. POL, concomitent cu stresul oxidativ și leziunile oxidative moleculare, este o cauză importantă de disfuncție tisulară și celulară, cu un rol semnificativ în procesul de îmbătrânire, dezvoltarea majorității stărilor patologice și afecțiunilor determinate de vârstă și de stresul oxidativ (inflamația, ateroscleroza, bolile neurodegenerative și cancerul) [1, 2]. Mitocondriile sunt sursa principală a radicalilor liberi de oxigen și produselor POL, legate de vârstă [1, 3].

Rezultatele primelor studii privind nivelul metaboliților POL în timpul îmbătrânirii erau contradictorii. Acest fapt este determinat de lipsa unei metode simple, exacte și reproductibile pentru măsurarea metaboliților POL în serul sanguin sau în țesuturi, chiar în pofida studierii acestui proces de biochimisti o perioadă de peste 60 de ani. În literatura de specialitate există o multitudine de studii care au investigat concentrația diferitor produși de POL și activitatea antioxidantă enzimatică în diferite țesuturi la om și organisme model [1, 4].

Scopul studiului prezent constă în estimarea proceselor de peroxidare a lipidelor, activității sistemului antioxidant și enzimelor lizozomale la pacientele cu pielea îmbătrânită intrinsec.

Material și metode de cercetare. În scopul evaluării și analizei particularităților manifestărilor biochimice am examinat 90 de femei cu vârsta cuprinsă între 25 și 60 de ani (vârsta medie $43,29 \pm 1,2$ ani), cu modificări cutanate cronologice bilaterale (aspect ridat și deformant al feței, gâtului și decolteului – riduri profunde și/sau brazde, de exemplu, riduri glabelare de încruntare, riduri frontale, riduri fine periorbitale, falduri naso-labiale și riduri periorale). Pacientele nu au fost supuse anterior unor proceduri cosmetice sau estetice (tratamentului facial estetic, de augmentare tisulară, chirurgical, cu laser ablativ, non-ablativ sau cu radiofrecvență).

Femeile au fost divizate în 3 grupuri de vârstă: 30 de femei în vârstă de 25-34 de ani, 30 de femei în vârstă de 35-50 de ani și 30 de femei în vârstă de 51-60 de ani.

În scopul determinării tipului, stării și cauzelor problemelor cutanate faciale și pentru determinarea modificărilor biochimice am folosit următoarele metode de investigații:

1. Analiza acuzelor (subiective, obiective), istori-

cului vieții, istoricului medical, condițiilor de muncă și de viață a pacientei.

2. Examenul clinic, inclusiv examenul dermatologic vizual și, examenul cutanat prin utilizarea echipamentelor de diagnostic: lampa-lentilă, lampa Wood, videomicroscopia digitală.

3. Examenul biochimic complex în serul sanguin prin micrometode spectrofotometrice, efectuat conform metodelor perfecționate de colaboratorii Secției Biochimie a Laboratorului Central de Cercetări Științifice a USMF „Nicolae Testemițanu” [5]:

a. parametrii POL – hidroperoxidii lipidici (HPL) timpurii, intermediari și tardivi (ng/ml), dialdehida malonică (DAM, nmol/l);

b. activitatea enzimelor sistemului antioxidant (SAO) – superoxid-dismutaza (SOD, pg/ml), ceruloplasmina (pg/ml), glutation-s-transferaza (GST, nmol/l), glutation-reductaza (GR, ng/ml), activitatea antioxidantă totală (AAT, pg/ml);

c. fosfataza alcalină (pg/ml);

d. β -glucuronidaza (ng/ml);

e. β -galactozidaza (nmol/l);

f. arilsulfatazele AB (pg/ml);

g. elastaza (ng/ml);

h. catepsina G și D (nmol/l);

i. activitatea colagenolitică (ACL, ng/ml);

j. hidroxiprolina (nmol/l).

Rezultate obținute și discuții. HPL sunt principalele produse ale POL. Au fost depistate circa 120-150 tipuri de HPL [6]. Deși, rezultatele sunt contradictorii [1, 8], în general s-a constatat o creștere a produselor de POL concomitent cu vârsta și în multe afecțiuni legate de vârstă (de exemplu, boala Alzheimer), în sindromul metabolic și obezitate [1, 9, 10]. Modificările markerilor de stres oxidativ în sângele uman includ creșterea valorilor plasmaticice ale DAM și metaboliților POL, reducerea activității enzimelor SAO sanguin (SOD, glutation peroxidaza, GST și catalaza) [1, 6, 9].

Estimarea modificărilor parametrilor POL în studiul nostru a constatat o creștere semnificativă statistic a HPL timpurii (hexan): de la $20,59 \pm 0,4$ ng/ml la vârsta de 35-50 de ani până la $21,70 \pm 0,2$ ng/ml la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,05$) și HPL intermediari (hexan): de la $4,55 \pm 0,1$ ng/ml la vârsta de 25-34 de ani până la $5,31 \pm 0,1$ ng/ml la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$) (tabelul 1).

Celelalte produse ale POL – HPL tardivi (hexan),

Tabelul 1

Valorile medii ale parametrilor POL, enzimelor SAO și enzimelor lizozomale în funcție de vârstă

Parametrul	Grupul de vârstă			p	
	Total	25-34 de ani 1	35-50 de ani 2		51-60 de ani 3
Parametrii POL					
HPL timpurii (hexan), ng/ml	21,04±0,2	20,85±0,2	20,59±0,4	21,70±0,2	2-3*
HPL intermediari (hexan), ng/ml	4,93±0,07	4,55±0,1	4,94±0,1	5,31±0,1	1-3***
HPL tardivi (hexan), ng/ml	0,63±0,03	0,56±0,03	0,60±0,03	0,73±0,07	
HPL timpurii (izopropil), ng/ml	12,12±0,1	12,32±0,2	11,92±0,2	12,12±0,2	
HPL intermediari (izopropil), ng/ml	2,94±0,09	2,91±0,1	2,94±0,2	2,98±0,1	
HPL tardivi (izopropil), ng/ml	1,11±0,09	1,03±0,1	1,19±0,2	1,10±0,1	
DAM (nmol/l)	11,77±0,6	15,92±0,8	12,98±1,1	6,41±0,6	1-2* 1-3*** 2-3***
Enzimele SAO					
SOD (pg/ml)	1235,02±18,3	1268,38±45,0	1241,90±26,7	1194,77±15,6	
Ceruloplasmina (pg/ml)	442,22±5,6	415,56±8,8	464,91±7,9	446,20±10,2	1-2**
Glutacionreductaza (ng/ml)	96,89±9,4	92,42±8,6	74,12±4,5	124,14±25,9	
Glutacion-s-transferaza (nmol/l)	114,19±3,7	82,17±3,4	117,95±5,3	142,45±5,0	1-2*** 1-3*** 2-3**
AAT (hexan), pg/ml	2,70±0,04	2,80±0,08	2,69±0,08	2,59±0,07	
AAT (izopropil), pg/ml	6,56±0,2	5,92±0,4	6,40±0,5	7,38±0,3	1-3*
Enzimele lizozomale					
Fosfataza acidă (pg/ml)	44,92±1,7	45,29±4,1	44,19±2,7	45,27±1,6	
β-glucuronidaza (ng/ml)	4,81±0,2	5,54±0,3	4,51±0,3	4,38±0,2	1-2* 1-3**
β-galactozidaza (nmol/l)	6,34±0,3	7,81±0,4	5,88±0,5	5,35±0,4	1-2** 1-3***
Arilsulfatazele AB (pg/ml)	1,77±0,1	1,95±0,2	1,47±0,08	1,89±0,2	
Elastaza (ng/ml)	68,66±1,9	66,07±2,8	71,83±4,2	68,07±2,8	
Catepsina G (nmol/l)	34,18±1,1	34,36±2,1	36,34±2,2	31,83±1,2	
Catepsina D (nmol/l)	6,24±0,3	6,60±0,3	6,09±0,4	6,04±0,8	
ACL (ng/ml)	14,11±0,2	14,79±0,3	13,69±0,3	13,84±0,3	1-2*
Hidroxirolina (nmol/l)	72,06±1,3	64,03±0,9	73,73±2,2	78,42±2,3	1-2** 1-3***

HPL timpurii (izopropil), HPL intermediari (izopropil) și HPL tardivi (izopropil) – prezintă doar o tendință nesemnificativă de creștere concomitent cu vârsta.

Activitatea DAM se reduce autentic de la 15,92±0,8 nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la 12,98±1,1 nmol/l la vârsta de 35-50 de ani ($p<0,05$), de la 15,92±0,8 nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la 6,41±0,6 nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p<0,001$) și de la 12,98±1,1 nmol/l la vârsta de 35-50 de ani până la 6,41±0,6 nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p<0,001$).

Cresc statistic semnificativ unele enzime ale SAO. Ceruloplasmina se majorează de la 415,56±8,8 pg/ml la vârsta de 25-34 de ani până la 464,91±7,9 pg/ml la vârsta de 35-50 de ani ($p<0,01$). GST creș-

te de la 82,17±3,4 nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la 117,95±5,3 nmol/l la vârsta de 35-50 de ani ($p<0,001$), de la 82,17±3,4 nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la 142,45±5,0 nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p<0,001$) și de la 117,95±5,3 nmol/l la vârsta de 35-50 de ani până la 142,45±5,0 nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p<0,01$). AAT (izopropil) se majorează de la 5,92±0,4 pg/ml la vârsta de 25-34 de ani până la 7,38±0,3 pg/ml la vârsta de 51-60 de ani ($p<0,05$).

Conform datelor din literatura de specialitate, nivelurile serice de ceruloplasmină cresc semnificativ cu vârsta [16] – o manifestare a reacției compensatorii și de adaptare a organismului la activarea radicalilor liberi și proceselor de peroxidare [17]. Creșterea ceruloplasminei este un mecanism important antioxidant și de apărare de radicalii liberi [17].

Modificările legate de vârstă în activitatea unor enzime ale SAO sunt controversate. A fost constatată o activitate eritocitară mai mare, ca răspuns adaptiv la stres oxidativ legat de vârstă, o activitate mai mică sau lipsa modificărilor SOD [7, 10, 11]. Activitatea GR în unele studii scade cu vârsta [11], iar în altele crește la persoanele cu cele mai bune capacități funcționale [12]. AAT a plasmei sanguine umane crește cu vârsta în unele studii și scade în alte studii [9].

În studiul nostru, SOD și AAT (hexan) au o tendință de reducere, iar GR – o tendință de creștere. Reducerea activității SOD cu vârsta este determinată, probabil, de cererea redusă pentru enzimă la rata metabolică scăzută și consumul de oxigen mai mic [12]. Majorarea activității GR cu vârsta este definită, probabil, de supraviețuirea selectivă mai bună a acestor persoane [12].

Activitatea enzimelor lizozomale scade cu vârsta, fapt care corespunde cu reducerea intensității degradării proteinelor cu îmbătrânirea [13, 14]. Expunerea cronică a celulelor la stresul oxidativ provoacă acumularea materialului non-biodegradabil în lizozomi cu diminuarea activității lizozomale [15].

În studiul nostru, printre enzimele lizozomale examinate se reduce statistic semnificativ activitatea β -glucuronidazei: de la $5,54 \pm 0,3$ ng/ml la vârsta de 25-34 de ani până la $4,51 \pm 0,3$ ng/ml la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,05$) și de la $5,54 \pm 0,3$ ng/ml la vârsta de 25-34 de ani până la $4,38 \pm 0,2$ ng/ml la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,01$); β -galactozidazei: de la $7,81 \pm 0,4$ nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la $5,88 \pm 0,5$ nmol/l la vârsta de 25-34 de ani ($p < 0,01$) și de la $7,81 \pm 0,4$ nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la $5,35 \pm 0,4$ nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$); ACL de la $14,79 \pm 0,3$ ng/ml la vârsta de 25-34 de ani până la $13,69 \pm 0,3$ ng/ml la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,05$).

Valorile hidroxiprolinei serice la adulții normali, conform examenelor de laborator și fizic, depind de vârstă și sex: cresc cu vârsta și sunt mai mari printre bărbați [18]. În studiul nostru, de asemenea, crește statistic semnificativ cu vârsta activitatea hidroxiprolinei: de la $64,03 \pm 0,9$ nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la $73,73 \pm 2,2$ nmol/l la vârsta de 35-50 de ani ($p < 0,01$) și de la $64,03 \pm 0,9$ nmol/l la vârsta de 25-34 de ani până la $78,42 \pm 2,3$ nmol/l la vârsta de 51-60 de ani ($p < 0,001$).

Ceilalți fermenți lizozomali examinați variază nesemnificativ în funcție de vârstă: în unele cazuri cu o tendință de creștere și în alte cazuri cu o tendință de reducere.

Așadar, discrepanțele observate în studiul nostru și datele din literatura de specialitate privind activitatea enzimelor SAO se pot datora mai multor factori:

a) diferențele de gen pot fi legate cu diferite obiceiuri dietetice între bărbați și femei, b) dimensiunea relativ mică a eșantionului poate fi un aspect critic în determinarea semnificației statistice a diferențelor observate, c) nici un studiu nu a utilizat eșantioane aleatorii ale populației, nu a studiat rolul fundalului genetic, obiceiurilor alimentare și consumului de micronutrienți [7].

Concluzii:

1. Estimarea parametrilor de peroxidare lipidică la pacientele cu modificări cutanate a constatat o creștere semnificativ statistică cu vârsta a hidroperoxidizilor lipidici timpurii (hexan), hidroperoxidizilor lipidici intermediari (hexan) și o reducere semnificativ statistică a dialdehidei malonice.

2. Cresc statistic semnificativ cu vârsta unele enzime ale sistemului antioxidant: ceruloplasmina, glutathion-s-transferaza și activitatea antioxidantă totală (izopropil).

3. Printre enzimele lizozomale examinate se reduce statistic semnificativ cu vârsta activitatea β -glucuronidazei, β -galactozidazei și activitatea collagenolitică și crește autentic cu vârsta activitatea hidroxiprolinei.

Bibliografie

1. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V. et al. *Pathological aspects of lipid peroxidation*. Free Radic. Res. 2010, vol. 44, no. 10, p. 1125-1171.
2. Baraibar M., Liu L., Ahmed E. et al. *Protein oxidative damage at the crossroads of cellular senescence, aging, and age-related diseases*. Oxid. Med. Cell. Longev. 2012, vol. 2012, no. 919832.
3. Anderson E.J., Katunga L.A., Willis M.S. *Mitochondria as a source and target of lipid peroxidation products in healthy and diseased heart*. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2012, vol. 39, no. 2, p. 179-193.
4. Rho K.A., Kim M.K. *Effects of different grape formulations on antioxidative capacity, lipid peroxidation and oxidative DNA damage in aged rats*. J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2006, vol. 52, no. 1, p. 33-46.
5. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. *Investigații biochimice: Elaborare metodică*. Chișinău: Tipografia „Elena-VI”. Volumul II. Micrometode. 2010, 97 p.
6. Gueraud F., Atalay M., Bresgen N. et al. *Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products*. Free Radic. Res. 2010, vol. 44, no. 10, p. 1098-1124.
7. Mariani E., Cornacchiola V., Polidori M. et al. *Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: influence of age, gender and zinc status: results from the Zincage Project*. Biogerontology. 2006, vol. 7, no. 5-6, p. 391-398.
8. Suzuki M., Willcox D., Rosenbaum M. et al. *Oxidative stress and longevity in okinawa: an investigation of blood lipid peroxidation and tocopherol in okinawan centenarians*. Curr. Gerontol. Geriatr. Res. 2010, vol. 2010, no. 380460.

9. Gil L., Siems W., Mazurek B. et al. *Age-associated analysis of oxidative stress parameters in human plasma and erythrocytes*. Free Radic. Res. 2006, vol. 40, no. 5, p. 495-505.
10. Mendoza-Nunez V., Ruiz-Ramos M., Sanchez-Rodriguez M. et al. *Aging-related oxidative stress in healthy humans*. Tohoku. J. Exp. Med. 2007, vol. 213, no. 3, p. 261-268.
11. Andersen H., Nielsen J., Nielsen F. et al. *Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes*. Clin. Chem. 1997, vol. 43, no. 4, p. 562-568.
12. Andersen H., Jeune B., Nybo H. et al. *Low activity of superoxide dismutase and high activity of glutathione reductase in erythrocytes from centenarians*. Age Ageing. 1998, vol. 27, no. 5, p. 643-648.
13. Gromakova I.A., Konovalenko O.A. *Lysosomal proteolysis: effects of aging and insulin*. Biochemistry (Mosc). 2003, vol. 68, no. 7, p. 772-775.
14. Nixon R.A., Yang D.S., Lee J.H. *Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age*. Autophagy. 2008, vol. 4, no. 5, p. 590-599. (de omis)
15. Liton P., Lin Y., Luna C. et al. *Cultured porcine trabecular meshwork cells display altered lysosomal function when subjected to chronic oxidative stress*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008, vol. 49, no. 9, p. 3961-3969.
16. Wiggins J., Goyal M., Wharram B. et al. *Antioxidant ceruloplasmin is expressed by glomerular parietal epithelial cells and secreted into urine in association with glomerular aging and high-calorie diet*. J. Am. Soc. Nephrol. 2006, vol. 17, no. 5, p. 1382-1387.
17. Kim L.B. *Age-related changes in ceruloplasmin content in W/SSM rats*. Bull. Exp. Biol. Med. 2008, vol. 146, no. 6, p. 680-681.
18. Gilbertson T.J., Brunden M.N., Gruszczyk S.B. et al. *Serum total hydroxyproline assay: effects of age, sex and Paget's bone disease*. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1983, vol. 21, no. 3, p. 129-132.

ANIVERSĂRI

Профессору Ираиде Александровне Яковлевой



В 2014 г. в январе, профессору Ираиде Александровне Яковлевой исполняется 90 лет.

Каждая эпоха, каждый период истории рожают новые имена знаменитых медиков. Одним из них является уникальная личность, Ираида Александровна Яковлева. Уникальная потому что несмотря на все невзгоды, болезни и утраты сумела прожить долго и сохранить светлый ум.

Родилась 5 января 1924 г. в Москве, где в 1941 г. окончила среднюю школу.

В 1946 г. окончила II Московский Медицинский Институт. В этом же году всвязи с замужеством приехала в Молдову. До 1948 г. работала городским судмедэкспертом Кишинева.

С 1948 г. по 1963 г. преподавала на кафедре Патологической анатомии Кишиневского Медицинского Института ассистентом, затем – доцентом кафедры.

Свою диссертацию на степень кандидата медицинских наук, посвященную «Изменениям центральной нервной системы при туберкулезе», защитила в 1953 г., ее руководителем был прекрасный патологоанатом, прошедший всю войну с 1941 по 1945 г., проф. Ф.Е. Агейченко.

В 1960 г. в Молдове был организован Институт Онкологии на базе Республиканского онкологического диспансера. Для института требовались

научные кадры. В 1963 г. Ираида Александровна по приказу Министра Здравоохранения Молдавии была переведена на должность заведующей патоморфологической лаборатории в Научно-Исследовательский Институт Онкологии. К тому времени она закончила диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, посвященную вопросам онкологии.

С 1964 по 1988 г. она стала заместителем директора по научной работе, в то же время возглавляя параллельно патоморфологический отдел.

В 1965 г. г-жа Яковлева защитила диссертацию на степени доктора медицинских наук на тему «Эпителий шейки матки при некоторых физиологических и патологических состояниях» и в 1967 г. ей было присвоено ученое звание профессор.

Благодаря усилиям в области исследований и науки, в 1968 г. проф. И. Яковлевой присуждается звание заслуженного деятеля науки Молдавской ССР.

В настоящее время является главным научным сотрудником лаборатории морфологии опухолей человека Института Онкологии, которую с 1988 г. возглавлял ее ученик проф. А.П. Черный.

Главные темы научных исследований проф. И. А. Яковлевой посвящены изучению различных

гистологических форм предраковых состояний, но наиболее полно были исследованы гисто- и морфогенез предраковых процессов и рак женского полового тракта – шейка и тела матки, в связи с этим была основана новая классификация предопухолевых состояний, предрака и рака шейки матки.

Очень интересные касались так называемых стыковых эпителий различных по гистогенезу, изучение их в области половых путей, кишечника, носоглотки дало возможность определить патоморфоз опухолей шейки и тела матки в процессе гормонального и лучевого лечения; гистогенез дисплазий и крауроза вульвы.

Морфологические особенности ранних форм рака желудка и предшествующих процессов. Наряду с этими исследованиями были изучены лимфатические опухоли, особенно Ходжкинские и Неходжкинские лимфомы.

Последние годы И. А. Яковлева приняла активное участие в внедрение новых иммуногистохимических методов как для научных исследований, так и для практических целей при определении вопросов гистогенеза опухолей. Данной работе был посвящен ряд исследований кроме стромальных процессов и ангиогенеза в процессе метастазирования различных форм рака молочной железы.

И. А. Яковлева обладает высокой принципиальностью, доброжелательностью и чутким отношением к сотрудникам и больным. Постоянно добивалась создания здорового психологического микроклимата в коллективе. В воспитательной работе использует метод убеждения, и чувство ответственности за правильную диагностику. Никогда не боится признать свои ошибки и требует это от других. Широко консультирует обращающихся к ней с гистологическими препаратами своих коллег и больных.

Под руководством проф. И. А. Яковлева были подготовлены и защищены 25 диссертаций кандидата медицинских наук и 6 диссертаций доктора медицинских наук.

Професору И. А. Яковлевой принадлежит более 300 научных работ, среди которых 19 монографий и глав в руководствах по цитологии и патолого-анатомической диагностике опухолей человека.

Г-жа Яковлева вела обширную общественную работу, долгое время являлась председателем Республиканского научного общества онкологов Молдавии, членом Всесоюзной (ССР) проблемной комиссии по ранней диагностике злокачественных новообразований и комиссии по морфологии опухолей, избиралась депутатом Кишиневского и районного Совета депутатов и депутатом Верховного Совета МССР 9 созыва, является членом редакционных советов журнала: „Вопросы онкологии” (Россия, СЭВ).

За заслуги в области здравоохранения и медицинской науки, за высокий профессионализм Ираида Александровна награждена несколькими правительственными наград: орденом „Трудового Красного Знамени (1971 г.)”, грамоту Президиума Верховного Совета Молдавской ССР (1974), медаль „За доблестный труд”, орден Gloria Muncii, грамоту Правительства Республики Молдова (2005).

Многоуважаемая Ираида Александровна.

Вы один из тех людей, с которыми ассоциируются научные достижения нашего государства. Вам присуще умение мыслить творчески и на перспективу вовлекают в орбиту многогранной деятельности талантливых учеников и последователей.

Нам очень приятно Вас поздравить! Хочется отметить, что Вы очень многое сделали для науки, а Ваши труды являются бесценным вкладом в развитие общества! Мы верим, что еще долгие годы вы будете радовать нас новыми открытиями, смелыми решениями и интересными работами! Искренне желаем Вам огромных успехов, добра, благополучия, здоровья и долгих лет жизни вам!