
ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

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

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

3(48)/2015

**Acest număr este consacrat Congresului IV Național de Oncologie,
Republica Moldova**

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 a Societății Științifico-Practică a Oncologilor din Moldova, IMSP Institutul Oncologic

CHIȘINĂU 2015

REDACTOR-ȘEF

Gheorghe Țibîrnă, prof., academician
AȘ, Moldova

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

Ion Ababii, prof., academician
AȘ, Moldova

Stanislav Groppa, prof., academician
AȘ, Moldova

SECRETAR RESPONSABIL

Olga Tagadiuc, doctor habilitat în șt. med.,
conf. univ., Moldova

COLEGIUL DE REDACȚIE

Gheorghe Ghidirim, prof., academician AȘ,
Moldova

Teodor Furdui, prof., academician AȘ, Moldova
Vladimir Hotineanu, prof., membru coresp. AȘ,
Moldova

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

Victor Ghicavii, prof., membr. coresp. AȘ,
Moldova

Mihail Davîdov, prof., academician AȘMR,
Moscova

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

Eugen Cioinzonov, prof., academician AȘMR,
Tomsk

Igori Șepotin, doctor habilitat, prof., Kiev
Nicolai Brico, prof., academician AȘMR, Moscova

Valeriu Prostomolotov, doctor habilitat, prof.,
Odessa, 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

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 Vove, doctor habilitat, profesor, Moldova

Mihai Ciocan, doctor habilitat, conferențiar,
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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик
АН, Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО**РЕДАКТОРА**

Абабий Ион, проф., академик АН, Молдова
Станислав Гроппа, проф., академик
АН, Молдова

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Гидирим Георге, академик АН, проф., Молдова
Фурдуй Теодор, академик АН, проф., Молдова
Хотиняну Владимир, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова

Палади Георге, академик АН, проф., Молдова
Гудумак Ева, академик АН, проф., Молдова
Попович Михай, академик АН, проф.,
Молдова

Опопол Николай, чл.-корр. АН, проф.,
Молдова
Зота Еремия, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Корчмару Ион, чл.-корр. АН, проф., Молдова
Ецко Константин, д.м.н., проф., Молдова

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

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

Поляков Владимир, чл.-корр. РАМН, проф.,
Москва, Россия
Чойзонов Евгений, академик РАМН, проф.,
Томск, Россия

Щепотин Игорь, д.м.н., проф., Киев, Украина
Брико Николай, академик РАМН, профессор,
Москва, Россия
Простомолотов Валерий, д.м.н., проф.,
Одесса, Украина

Роберт Пиет ванн Оорт, проф., Гронинген,
Голландия
Попеску Иринел, 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
Ботнару Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Яворски Константин, д.м.н., проф., Молдова
Гросу Аурел, д.м.н., проф., Молдова
Спыну Константин, д.м.н., проф., Молдова
Цыбырнэ Ион, д.м.н., проф., Молдова
Молдовану Ион, д.м.н., проф., Молдова
Гладун Николай, д.м.н., проф., Молдова
Вовк Виктор, д.м.н., проф., Молдова
Чекану Михай, д.м.н., Молдова
Кишлару Леонид, к.м.н., Молдова
Тарнаруцкая Родика, науч. сотрудник,
Молдова

EDITOR-IN-CHIEF
Gheorghe Țibîrnă, MASci
academician, prof., Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF
Ion Ababii, MASci academician, prof.,
Moldova
Stanislav Groppa, MASci academician, prof.,
Moldova

EXECUTIVE EDITOR
Olga Tagadiuc, MD, DMSci, Moldova

EDITORIAL BOARD
Gheorghe Ghidirim, prof., ASci academician,
Moldova
Teodor Furdui, prof., ASci academician, Mol-
dova
Vladimir Hotineanu, prof., MD, DMSci,
Moldova
Gheorghe Paladi prof., ASci academician,
Moldova
Eva Gudumac, prof., ASci academician, Mol-
dova
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., Mol-
dova
Constantin Ețco, prof., MD, DMSci, Moldova
Viorel Prisacari, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova
Victor Ghicavâi, prof, ASci Corr.Membr.,
Moldova
Mihail Davâdov, prof., RAMSci academician,
Moscow
Mamed Aliiev, prof., RAMSci academician,
Moscow
Vladimir Poleacov, prof., RAMSci Corr. Membr.,
Moscow
Choynzov Evgheny, prof., RAMSci academi-
cian, Tomsk
Igor Schepotin, prof., MD, DMSci, Ukrain
Nicolai Brico, academician PAMSci, prof.,
Moscow, Rusia
Valeriy Prostomolotov, prof. MD, DM Sci
Odessa, Ukrain
Robert Piet van Oort, prof. Groningen, Olanda
Irinel Popescu, prof. Bucuresti, Romania
Nicolae Costin, prof. Bucuresti, Romania
Grigore Băciuț, prof. Cluj-Napoca, Romania
Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania
Aurel Ivan, profesor, doctor, Iași, Romania
Norina Consuela Fornă, prof., doctor, Iași,
Romania
Valentina Stratan, MD, CMSci, Moldova
Victor Cernat, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Bahnarel, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Lupan, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Botnaru, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Iavorschi, MD, DMSci, Moldova
Aurel Grosu, prof., MD, DMSci, Moldova
Constantin Spânu, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Țăbărnă, prof., MD, DMSci, Moldova
Ion Moldovanu, prof., MD, DMSci, Moldova
Nicolae Gladun, prof., MD, DMSci, Moldova
Victor Vove, prof., MD, DMSci, Moldova
Mihai Ciocan, MD, DMSci, Moldova
Leonid Chislaru, MD, CMSci, Moldova
Rodica Tarnaruțcaia, researcher, intern, Mol-
dova

СOPERTĂ: 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

Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă. Aniversarea de 55 de ani ai Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Laureați ai Premiului Național conform Hotărîrii Guvernului nr. 569 din 19 august 2015 pentru lucrarea științifică. Teoria ereditară a cancerului pulmonar.

Laureaților Premiului Național, ediția 2015, le-a fost înmănată înalta distincție de stat!

DIAGNOSTIC ȘI
MANAGEMENT

Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă, Valeriu Bîlba, Vadim Ghervas. Particularități noi în managementul serviciului oncologic și modernizarea Institutului Oncologic la 55 ani de la fondare.

Victor Cernat, Anna Donscaia, Valeriu Bîlba, Natalia Coșciug, Diana Prepeleța, Diana Brega, Victoria Monul, Petru Tuzlucov, Natalia Lisița, Virgil Ureche. Managementul depistării precoce a cancerului glandei mamare și de col uterin în Republica Moldova.

Gheorghe Țibîrnă, Valentina Stratan, Valentina Darii, Adrian Clipca, Constantin Clim, Andrei Doruc, Andrei Țibîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Cornel Cojocar, Rodica Tarnaruțaia. Managementul științific în tratamentul complex al cancerului regiunii capului și gâtului.

SUMMARY

Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă. Celebrating 55 years of the Institute of Oncology Moldova.

National laureates, According to the Government Decision no. 569 of 19 August 2015 for scientific works The Hereditary Theory of lung cancer.

National Prize laureates, edition 2015 has been handed high state distinction!

DIAGNOSTIC AND
MANAGEMENT

Victor Cernat, Gheorghe Țibîrnă, Valeriu Bîlba, Vadim Ghervas. The knew features in management of oncology service and modernization of the Institute Oncology at the 55th years of establishment.

Victor Cernat, Anna Donscaia, Valeriu Bîlba, Natalia Coșciug, Diana Prepeleța, Diana Brega, Victoria Monul, Petru Tuzlucov, Natalia Lisița, Virgil Ureche. The management of the early cancer diagnosis in breast and uterine neck cancer.

Gheorghe Țibîrnă, Valentina Stratan, Valentina Darii, Adrian Clipca, Constantin Clim, Andrei Doruc, Andrei Țibîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Cornel Cojocar, Rodica Tarnaruțaia. Scientific management in complex treatment of head and neck cancer region.

СОДЕРЖАНИЕ

Чернат Виктор, Цыбырнэ Георгий. 55-летний юбилей Института Онкологии, Республика Молдова. 17

Лауреаты Национальной премии в соответствии с решением правительства номер 569, 19 августа 2015 года, для научной работы. Наследственная теория рака легких. 19

Лауреатам Национальной премии 2015-го года были вручены высокие государственные знаки отличия. 21

ДИАГНОЗ И
МЕНЕДЖМЕНТ

Чернат Виктор, Цыбырнэ Георгий, Бълба Валерий, Гервас Вадим. Новые особенности в менеджменте онкологической службы и модернизация Института Онкологии к 55-летию основания. 23

Чернат Виктор, Донская Анна, Бълба Валерий, Кошчюг Наталия, Препелица Диана, Брега Диана, Монул Виктория, Тузлуков Петру, Лисица Наталия, Уреке Виржил. Менеджмент раннего выявления рака молочной железы и рака шейки матки в Республике Молдова. 38

Цыбырнэ Георгий, Стратан Валентина, Дарий Валентина, Клипка Адриан, Клим Константин, Дорук Андрей, Цыбырнэ Андрей, Мындруца-Стратан Родика, Кожокару Корнел, Тарнаруцкая Родика. Научный менеджмент комплексного лечения рака области головы и шеи. 43

- Valentina Stratan, Vladimir Şutkin, Sergiu Brenișter, Valeriu Bîlba, Iurie Țurcanu.** Epidemiologia cancerului pulmonar în Republica Moldova. **Valentina Stratan, Vladimir Şutkin, Sergiu Brenișter, Valeriu Bîlba, Iurie Țurcanu.** Epidemiology of lung cancer in Republic of Moldova. **Стратан Валентина, Шуткин Владимир, Бреништер Сергей, Бълба Валерий, Цуркан Юрий.** Эпидемиология рака легких в Республике Молдова. 50
- Teodor Furdui.** Problema sănătății și sanocreatologia. **Teodor Furdui.** Health problem and sanocreatology. **Фурдуй Ф.И.** Проблема здоровья и санокреатология. 56
- Janna Punga.** Unele aspecte epidemiologice ale cancerului mamar la bărbați în Republica Moldova. **Janna Punga.** Same epidemiological aspects of male Breast cancer in Republic of Moldova. **Пунга Жанна.** Эпидемиологические аспекты рака молочной железы у мужчин в Республике Молдова. 60
- Eva Gudumac, Irina Livșiț, Jana Bernic.** În căutarea managementului optim al complicațiilor tumorilor abdominale la copil. **Eva Gudumac, Irina Livșiț, Jana Bernic.** The optimal management of complications in abdominal tumors in children. **Гудумак Ева, Лившиц Диана, Берник Жана.** Выбор оптимальной тактики ведения осложнений опухолей брюшной полости у детей. 65
- Rodica Mîndruța, Valentina Luca, Ivan Vîlcu, Vadim Pogoneț, Harry Reintsema, Anton Strabbing, Victor Cernat, Gheorge Țibîrnă, Robert van Oort.** Inițierea Serviciului de Protezare Oromaxilofacială în IMSP Institutul Oncologic. **Rodica Mindruta, Valentina Luca, Ivan Vilcu, Vadim Pogonet, Harry Reintsema, Anton Strabbing, Victor Cernat, Gheorge Tibirna, Robert van Oort.** The initiation of an outreach Service for Oromaxillofacial Prosthetics in PMSI Institute of Oncology. **Мындруца Родика, Лука Валентина, Вылку Иван, Погонец Вадим, Реинтсема Гари, Страбинг Антон, Чернат Виктор, Цыбырнэ Георгий, Роберт Ван Оорт.** Инициирование челюстно-лицевого протезирования в Институте онкологии. 69
- Valeriu Palade, Victor Cernat, Iulian Țurcanu, Anastasia Monastârscăia.** Managementul tratamentului melanomului malign localizat. **Valeriu Palade, Victor Cernat, Iulian Țurcanu, Anastasia Monastârscăia.** Management of local malignant melanoma. **Паладе Валерий, Чернат Виктор, Цуркан Юлиан, Монастырская Анастасия.** Менеджмент лечения локализованных злокачественных меланом. 77
- Anatol Mustea, Ivan Vladanov.** Dinamica incidenței cancerului sistemului urogenital în Republica Moldova. **Anatol Mustea, Ivan Vladanov.** The dynamics of urogenital system cancer incidence in Moldova. **Мустя Анато́л, Владанов Иван.** Динамика заболеваемости раком мочеполовой системы в Республике Молдова. 85
- Irina Tripac, Dumitru Sofroni, Eugen Ancuța, Lilian Guțu, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Nicolae Eșanu, Eugeniu Gorosenco.** Principiile organizării screeningului în familiile cu risc oncologic sporit. **Irina Tripac, Dumitru Sofroni, Eugen Ancuta, Lilian Gutu, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Nicolae Esanu, Eugeniu Gorosenco.** Principles of organizing of screening in families with high oncology risk. **Трипак Ирина, Софрони Дмитрий, Анкуца Евгений, Гуцу Лилиан, Чобану Вероника, Балан Роман, Ешану Николай, Горошенко Евгений.** Принципы организации скрининга в семьях высокого онкологического риска. 88

- Lilian Guțu, Dumitru Sofroni, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Nina Sameț, Ludmila Manastirli, Virgil Ureche, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța.** Managementul cancerului cervical în baza protocolului clinic național. 93
- Lilian Gutu, Dumitru Sofroni, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Nina Samet, Ludmila Manastirli, Virgil Ureche, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța.** Cervical cancer management of protocol national clinic.
- Guțu Лилян, Софрони Дмитрий, Чобану Вероника, Балан Рома, Трипак Ирина, Касиян Неонила, Семец Нина, Манастырли Людмила, Уреке Виржил, Карданюк Корина, Анкуца Евгений.** Менеджмент рака шейки матки на основе Национального клинического протокола.
- Neonila Casian.** Analiza situației oncoginecologice în Republica Moldova pe parcursul anilor 2010 – 2014. 101
- Neonila Casian.** Analysis of the situation in the Republic of Moldova oncology gynecology during the years 2010 -2014.
- Касиян Неонила.** Анализ ситуации онкогинекологической службы в Республике Молдова в периоде 2010-2014 г.
- Simona Chiaburu, Victor Cernat, Ion Mereuța, Valentina Stratan.** Argumentarea științifică și legislativ-normativă a Programului de endoprotezare a bolnavelor cu cancer al glandelor mamare. 106
- Simona Chiaburu, Victor Cernat, Ion Mereuța, Valentina Stratan.** Scientific and normative legal argumentation of Endoprosthesis Programme of patients suffering from breast cancer.
- Кябуру Симона, Чернат Виктор, Мереуцэ Ион, Стратан Валентина.** Научная аргументация законодательных актов и Программы эндопротезирования больных раком молочной железы.
- Diana Prepeșița, Janna Punga.** Diagnosticul precoce al cancerului mamar în asistența medicală ambulatorie (analiza SWOT). 111
- Diana Prepeșița, Janna Punga.** Early diagnosis of breast cancer that outpatient (SWOT analysis).
- Препелица Диана, Пунга Жанна.** Ранняя диагностика рака молочной железы амбулаторной помощи (SWOT анализ).
- Diana Prepeșița, Vadim Ghervas.** Analiza la distanță a diagnosticului în stadiul I și II al cancerului glandei mamare în baza datelor Cancer Registru. 113
- Diana Prepeșița, Vadim Ghervas.** The analysis at distance of diagnosis of stage I and II breast cancer based on Cancer Registry data.
- Препелица Диана, Гервас Вадим.** Анализ на расстоянии диагностики рака молочной железы в I и II стадии, на основе данных Канцер регистр.
- Corneliu Iurcu, Alexandru Piterschii, Ghenadie Gorincioi.** Unele aspecte de diagnostic diferențiat în cancer de prostată. 115
- Corneliu Iurcu, Alexandru Piterschii, Ghenadie Gorincioi.** Some aspects of early diagnosis in prostate cancer.
- Юрку Корнелиу, Питерски Александру, Горинчой Геннадий.** Некоторые аспекты дифференциальной диагностики рака простатальной железы.
- Ion Mereuță.** Formarea și educația medicală continue a cadrelor specialităților oncologice: corelații RM – UE. 119
- Ion Mereuță.** Training and continuing medical education of oncology specialists RM-EU correlations.
- Мереуцэ Ион.** Подготовка и усовершенствование врачей онкологического профиля: корелация РМ-ЕС.

Vadim Ghervas. Standardizarea datelor Cancer Registru în contextul monitorizării eficiente a tumorilor maligne în Republica Moldova.

Diana Eftodii. Sarcoamele cutanate: tendințe epidemiologice.

Simion Marga. Corelări ale investigațiilor imagistice prin rezonanță magnetică pre/post chimioradioterapie neoadjuvantă.

Vadim Ghervas. Data standardization for Cancer Registry in the context of effective monitoring of malignant tumors in Republic of Moldova.

Diana Eftodii. Cutaneous sarcomas: epidemiological trends.

Simion Marga. Correlation of mri investigations pre and post neoadjuvant chemoradiotherapy.

Гервас Вадим. Стандартизация данных Канцер регистра в контексте эффективного мониторинга злокачественных новообразований в Республике Молдова. 124

Ефтодий Диана. Кожные саркомы: эпидемиологические тенденции. 126

Марга Симион. Корреляция магнитно-резонансного исследования до/после химиолучевой неoadъювантной терапии. 128

STUDII ȘI SINTEZE

STUDIES AND SYNTHESIS

ИССЛЕДОВАНИЕ И СИНТЕЗ

Dumitru Sofroni, Lilian Guțu, Nina Sameț, Sergiu Roșca, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Virgil Ureche, Valentina Stratan, Valeriu Rudic, Aurelian Gulea, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța, Anton Emil. Tratamentul complex al cancerului cervical local-avansat asociat terapiei imunomodulatoare cu BioR.

Dumitru Sofroni, Eugen Ancuța, Lilian Guțu, Irina Tripac, Veronica Ciobanu, Roman Balan. Aprecierea complexă a factorilor ce influențează asupra metastazării cancerului endometrial.

Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Nadejda Corobcean, Victor Catrinici, Lorena Mednicov, Vitalie Godoroja, Mircea Cernat, Liliana Bacalîm, Oxana Melega, Boris Duda. Greșeli comise în profilaxia și tratamentul incomplet al pancreatitei acute postoperatorii.

Dumitru Sofroni, Lilian Gutu, Nina Samet, Sergiu Rosca, Veronica Ciobanu, Roman Balan, Irina Tripac, Neonila Casian, Virgil Ureche, Valentina Stratan, Valeriu Rudic, Aurelian Gulea, Corina Cardaniuc, Eugen Ancuța, Anton Emil. The complex treatment of locally-advanced cervical cancer in association with BioR immune treatment.

Dumitru Sofroni, Eugen Ancuta, Lilian Gutu, Irina Tripac, Veronica Ciobanu, Roman Balan. Findings complex factors influencing the endometrial cancer metastasis.

Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Nadejda Corobcean, Victor Catrinici, Lorena Mednicov, Vitalie Godoroja, Mircea Cernat, Liliana Bacalîm, Oxana Melega, Boris Duda. Committed mistakes in the incomplete prophylaxis and treatment of postoperative acute pancreatitis.

Софрони Дмитрий, Гуцу Лилиан, Семец Нина, Рошка Сергей, Чобану Вероника, Балан Роман, Трипак Ирина, Касиян Неонила, Уреке Виржил, Стратан Валентина, Рудик Валериу, Гуля Aurelian, Карданиук Корина, Анкуца Евгений, Емил Антон. Комплексное лечение местно-распространенного рака шейки матки в ассоциации с иммунным лечением БиоРом. 133

Софрони Дмитрий, Анкуца Евгений, Гуцу Лилиан, Трипак Ирина, Чобану Вероника, Балан Роман. Комплексная оценка факторов, влияющих на метастазирование рака эндометрия. 138

Гидирим Николай, Антоц Лилиан, Коробчян Надежда, Катринич Виктор, Медников Лорена, Годорожа Виталий, Чернат Мирча, Бакалым Лилиана, Мелега Оксана, Дуда Борис. Ошибки при неадекватном объеме профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита. 144

- Nicolae Ghidirim, Larisa Sofroni, Lilia Bacalîm, Ionela Clipca, Nadejda Corobcean, Oxana Odobescu, Inga Chemencendji.** Evaluările prealabile către ovariectomie ale bolnavelor de cancer al glandelor mamare faza reproductivă în perioada preoperatorie. 150
- Nicolae Ghidirim, Larisa Sofroni, Lilia Bacalîm, Ionela Clipca, Nadejda Corobcean, Oxana Odobescu, Inga Chemencendji.** Preventiv assessment for oophorectomy in reproductive breast cancer patients in the before surgery period.
- Гидирим Николай, Софрони Лариса, Бакалым Лилия, Клипка Ивана, Коробчан Надежда, Одобеску Оксана, Кеменченджи Инга.** Предварительная предоперационная оценка показаний к овариэктомии у больных раком грудной железы в репродуктивной фазе женщин.
- Ion Mereuță, Simona Chiaburu, Veronica Șveț, Eugeniu Darii.** Cancerul mamar bilateral-simultan, sincron, metacron și metastatic (aspecte teoretice, practice și metodologice). 154
- Ion Mereuță, Simona Chiaburu, Veronica Șveț, Eugeniu Darii.** Simultaneous, synchronous metachronous, and metastatic bilateral breast cancer (theoretical, practical and methodological aspects).
- Мереуцэ Ион, Кябуру Симона, Швец Вероника, Дарий Еужен.** Двухсторонний рак молочной железы одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический (теоретико-практические и методологические аспекты).
- Lorena Vudu.** Particularitățile clinice, metabolice și neuropsihice la bolnavii cu hipotiroidie primară. 158
- Lorena Vudu.** Clinical, metabolic and neuropsychiatric features in patients with primary hypothyroidism.
- Вуду Лорена.** Клинические, метаболические, невропсихические особенности у пациентов с первичным гипотиреозом.
- Simona Chiaburu.** Reabilitarea terapeutică a bolnavelor cu cancer mamar în perioada postoperatorie. 162
- Simona Chiaburu.** Therapeutic rehabilitation of breast cancer patients in postoperative period.
- Кябуру Симона.** Терапевтическая реабилитация маммологических больных в послеоперационном периоде.
- Simona Chiaburu.** Reabilitarea fizică a bolnavelor cu cancer al glandelor mamare după mastectomie. 170
- Simona Chiaburu.** Physical rehabilitation of the breast cancer patients suffering after mastectomy.
- Кябуру Симона.** Физическая реабилитация больных раком молочной железы после мастэктомий.
- Larisa Sofroni, Valentina Stratan, Diana Tcaciuc.** Statusul hormonal al pacientelor cu tumori maligne primar-multiple ale organelor hormonal dependente. 173
- Larisa Sofroni, Valentina Stratan, Diana Tcaciuc.** Hormonal status of patients with primary multiple cancer of hormone dependent organs of women.
- Софрони Лариса, Стратан Валентина, Ткачюк Диана.** Гормональный статус пациенток с первично-множественными злокачественными опухолями гормонозависимых органов.
- Larisa Sofroni, Diana Tcaciuc, Andrei Badan, Vasile Jovmir, Vitalie Machidon, Elena Cudina, Alexandru Cotruță, Natalia Botnariuc, Lilia Bacalîm.** Conduita perioperatorie la pacientele cu cancer al glandei mamare și Diabet Zaharat tip II. 178
- Larisa Sofroni, Diana Tcaciuc, Andrei Badan, Vasile Jovmir, Vitalie Machidon, Elena Cudina, Alexandru Cotruta, Natalia Botnariuc, Lilia Bacalîm.** Tactics perioperative at patients with breast cancer and diabetes mellitus.
- Софрони Лариса, Ткачюк Диана, Бадан Андрей, Жовмир Василий, Макидон Виталий, Кудина Елена, Котруцэ Александр, Ботнарюк Наталия, Бакалым Лилия.** Тактика ведения пациенток с раком молочной железы и сахарным диабетом II типа в периоперационный период.

- Larisa Sofroni, Valentina Stratan, Diana Tcaciuc.* Imunodepresia – potențial factor de risc în cancerul primar-multiplu al organelor hormonodependente.
- Larisa Sofroni, Valentina Stratan, Diana Tcaciuc.* Immunosuppression – potential risk factor of primary multiple cancer of hormone dependent organs of women.
- Софрони Лариса, Стратан Валентина, Ткачюк Диана.* Иммунодепрессия – потенциальный фактор риска в развитие первично-множественного рака гормонозависящих органов. 182
- Constantin Iavorschi, Nicolai Nalivaico, Victor Eftodii, Valentina Bolotnicova, Ana Moscovciuc, Iurie Simionică, Albina Brumaru.* Tuberculoza și tumorile organelor toracelui: concepția fiziopneumologului și oncologului (aspecte interdisciplinare).
- Constantin Iavorschi, Nicolai Nalivaico, Victor Eftodii, Valentina Bolotnicova, Ana Moscovciuc, Iurie Simionică, Albina Brumaru.* Tuberculosis and the chest wall tumors: phtisiopneumologist and oncologist outlook (interdisciplinary aspects).
- Яворски Константин, Наливайко Николай, Ефтодий Виктор, Болотникова Валентина, Московчюк Анна, Симионикэ Юрие, Брумару Албина.* Туберкулез и опухоли органов грудной клетки: взгляд фтизиопульмонолога и онколога (междисциплинарные аспекты). 186
- Diana Tcaciuc.* Corelația indicilor imunității celulare și ale genei BRCA1 5382 insC la pacientele cu cancer mamar și Diabet Zaharat tip II.
- Diana Tcaciuc.* Correlation indices of cellular immunity and gene BRCA1 at patients with breast cancer and diabetes melitus type 2.
- Ткачюк Диана.* Корреляционные показатели клеточного иммунитета и мутации гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы и сахарным диабетом 2 типа. 189
- Vitalie Machidon, Larisa Sofroni, Vasile Jovmir, Diana Tcaciuc, Anastasia Stanislav.* Recurența cancerului mamar în stadiul II.
- Vitalie Machidon, Larisa Sofroni, Vasile Jovmir, Diana Tcaciuc, Anastasia Stanislav.* Recurrent Breast cancer, II stage.
- Макидон Виталий, Софрони Лариса, Жовмир Василий, Ткачюк Диана, Станислов Анастасия.* Особенность рака молочной железы при II-ой стадии заболевания. 195
- Valerian Cucieru, Valeria Baraliuc, Veaceslav Robu, Cristina Cucieru.* Caracteristica dizabilității primare a pacienților cu cancer mamar.
- Valerian Cucieru, Valeria Baraliuc, Veaceslav Robu, Cristina Cucieru.* Primary disability characteristic at patients with breast cancer.
- Кучиеру Валериан, Баралюк Валерия, Робу Вячеслав, Кучиеру Кристина.* Характеристика ограничения возможности и трудоспособности больных раком молочной железы. 197
- Alexandru Cotruță, Larisa Sofroni, Elena Cudina, Simona Chiaburu, Liudmila Damir.* Rolul markerilor tumorali în cancerul glandei mamar.
- Alexandru Cotruță, Larisa Sofroni, Elena Cudina, Simona Chiaburu, Liudmila Damir.* The importance of breast cancer tumor markers.
- Котруцэ Александр, Софрони Лариса, Кудина Елена, Кябуру Симона, Дамир Людмила.* Роль опухолевых маркеров при рака молочной железы. 200

Victor Eftodii, Cornel Prepelița, Vladimir Șutchin, Serghei Salamatov, Valentin Martalog, Sergiu Brenișter, Valeriu Bîlba, Serghei Doruc, Tamara Prisacari. Evoluția depistării cancerului bronhopulmonar în Republica Moldova.

Victor Eftodii, Cornel Prepelița, Vladimir Șutchin, Serghei Salamatov, Valentin Martalog, Sergiu Brenișter, Valeriu Bîlba, Serghei Doruc, Tamara Prisacari. The evolution of lung cancer screening in Moldova.

Ефтодий Виктор, Препелица Корнел, Шуткин Владимир, Саламатов Сергей, Марталог Валентин, Бреништер Сергей, Былба Валерий, Дорук Сергей, Присакару Тамара. Эволюция скрининга рака легких в Молдове. 202

E. N. Imyanitov, N. V. Mitiușkina, V. Șutkin, Valentina Stratan, Serghei Brenișter, A.V. Togo, Valeriu Bîlba. Detectarea mutațiilor în gena EGFR și translocației EML4-ALK în adenocarcinomul pulmonar, utilizând arhiva morfologică.

E. N. Imyanitov, N. V. Mitiușkina, V. Șutkin, Valentina Stratan, Serghei Brenișter, A.V. Togo, Valeriu Bîlba. EGFR mutation and EML4-ALK translocation in lung adenocarcinomas morphopattological archive.

Иманитов Е. Н., Митюшкина Н. В., Шуткин В., Стратан Валентина, Бреништер Сергей, Того А. В., Былба Валериу. Влияние мутаций EGFR и транслокаций EML 4-ALK в аденокарционных легких, используя морфологический архив. 206

Ion Mereuță, Iuliana Fornea, Veronica Șveț. Evaluarea psihodiagnostică a medicilor oncologi.

Ion Mereuța, Iuliana Fornea, Veronica Șveț. Psychodiagnostic assessment of surgical oncologists.

Мереуцэ Ион, Форня Юлиана, Швец Вероника. Психодиагностическая оценка у врачей онкологов-хирургов. 214

Veronica Șveț. Factorii de risc profesional și controlul lor în activitatea medicilor oncologi.

Veronica Șveț. Professional risk factors and their control in the work of oncologist.

Швец Вероника. Профессиональные факторы риска и их контроль у врачей онкологического профиля. 220

Diana Eftodii, Ion Mereuță, Victor Eftodii. Dermatooncologia – domeniu de actualitate și perspectivă în Republica Moldova.

Diana Eftodii, Ion Mereuță, Victor Eftodii. Dermatooncology – an actual and perspective domain in the Republic of Moldova.

Ефтодий Диана, Мереуцэ Ион, Ефтодий Виктор. Дерматоонкология – актуальная и перспективная область в Республике Молдова. 225

Aliona Nicorici. Evoluția schimbărilor imunologice în limfoamele non-Hodgkin și influența acestor schimbări în tratamentul imunoterapic al acestor bolnavi.

Aliona Nicorici. Developments immunological changes in non-Hodgkin's lymphomas and influence these changes in immunotherapy treatment in these patients.

Никорич Алеона. Эволюция иммунологических изменений в неходжкинских лимфомах и влияние этих изменений в лечении иммунотерапией этих больных. 228

CHIRURGIE

Adrian Clipca, Gheorghe Țibirnă, Valentina Darii, Vasile Ciorici, Andrei Doruc, Andrei Țibirnă, Constantin Clim, Rodica Mîndruța, Ivana Clipca, Corneliu Cojocar, Alexandru Marandiuc, Viorel Ureche, Rodica Tarnaruțcaia. Rezultatele tratamentului chirurgical la I etapă al cancerului mucoasei cavității bucale.

SURGERY

Adrian Clipca, Gheorghe Țibirna, Valentina Darii, Vasile Ciorici, Andrei Doruc, Andrei Țibirna, Constantin Clim, Rodica Mindruta, Ivana Clipca, Corneliu Cojocar, Alexandru Marandiuc, Viorel Ureche, Rodica Tarnarutcaia. The results of surgical intervention as first stage of oral mucosa cancer treatment.

ХИРУРГИЯ

Клипка Адриан, Цыбырнэ Георгий, Дарий Валентина, Чорич Василий, Цыбырнэ Андрей, Клим Константин, Мындруца Родика, Клипка Ивана, Кожокару Корнелиу, Марандюк Александр, Уреке Виорел, Тарнаруцкая Родика. Результаты хирургического этапа лечения рака слизистой полости рта. 232

- Valentina Darii, Gheorghe Țibîrnă, Valentina Stratan, Adrian Clipca, Andrei Doruc, Constantin Clim, Rodica Mîndruța, Cornel Cojocaru, Andrei Țibîrnă, Rodica Tarnaruțaia.** Aspecte imunologice în tratamentul chirurgical al cancerului laringian. **Valentina Darii, Gheorghe Țibîrnă, Valentina Stratan, Adrian Clipca, Andrei Doruc, Constantin Clim, Rodica Mîndruța, Cornel Cojocaru, Andrei Țibîrnă, Rodica Tarnaruțaia.** Immunological aspects of surgical treatment in laryngeal cancer. **Дарий Валентина, Цыбырнэ Георгий, Стратан Валентина, Клипка Адриан, Дорук Андрей, Клим Константин, Мындруца Родика, Кожокару Корнелиу, Цыбырнэ Андрей, Тарнаруцкая Родика.** Иммунологические аспекты в хирургическом лечении рака гортани. 242
- Andrei Țibîrnă.** Chirurgia cancerului tiroidian cu metastaze ganglionare în regiunea cervicală. **Andrei Tibirna.** Surgery in thyroid gland cancer with metastasis of cervical lymph nodes. **Цыбырнэ Андрей.** Хирургия рака щитовидной железы с метастазами цервикальной области. 248
- Andrei Doruc.** Aspecte noi în tratamentul cancerului buzei, pielii local-avansat ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). **Andrei Doruc.** The combined method with application of physical factors in treatment of local advanced cancer of low lip of skin st. III-IV, ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)ю **Дорук Андрей.** Комбинированный метод лечения с применением физического фактора в лечение местного распространенного рака нижней губы, кожи головы и шеи III-IV ст. ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). 253
- Sergiu Vetricean.** Maladia urechii operate. 3. Caracteristica, cauzele și complicațiile. **Sergiu Vetricean.** Operated ear disease. 3. Characteristics, causes and complications. **Ветричан Сергей.** Болезнь оперированного уха. 3. Характеристика, причины и осложнения. 260
- Sergiu Vetricean.** Maladia urechii operate. Tratamentul chirurgical. **Sergiu Vetricean.** Chronic ear disease. Surgery treatment. **Ветричан Сергей.** Болезнь оперированного уха. Хирургическое лечение. 265
- Constantin Clim, Ina Popa, Natalia Doicov.** Tratamentul modern al cancerului cutanat în stadii precoce. **Constantin Clim, Ina Popa, Natalia Doicov.** Modern treatment of skin cancer in early stage. **Клим Константин, Попа Инна, Дойков Наталия.** Современное лечение рака кожи на ранней стадии. 270
- Constantin Clim, Adrian Clipca, Valentina Darii, Ina Popa.** Particularitățile traheostomiei în tratamentul chirurgical radical al cancerului laringian. **Constantin Clim, Adrian Clipca, Valentina Darii, Ina Popa.** Particulars of traheostomy in radical surgical treatment of laryngeal cancer. **Клим Константин, Адриан Клипка, Валентина Дарий, Попа Инна.** Особенности трахеостомии при радикальных операциях по поводу рака гортани. 273
- Viorel Ureche.** Tehnologii noi în tratamentul chirurgical cu fixarea protezei la maxilarul superior, la pacienți oncologici, cu defect osos al maxilei. **Viorel Ureche.** New surgical technologies in the upper jaw prosthesis fixation at oncological patients with bone defect of the maxilla. **Уреке Виорел.** Новые технологии в хирургическом фиксации протеза онко больным с дефектом кости верхней челюсти. 277

- Ion Mereuță, Nicolae Dolganiuc.** Tratatamentul chirurgical al defectelor osoase provocate de tumori benigne și afecțiuni pseudotumorale. **Ion Mereuță, Nicolae Dolganiuc.** Contemporary methods of treatment of bone defects and disorders caused by benign tumors pseudotumoral. **Мереуцэ Ион, Долганюк Николай.** Современные методы лечения костных дефектов и нарушений, вызванных доброкачественных опухолей. 281
- Ion Mereuță, Ion Dascaluic, Dumitru Butucel, Sergiu Mura, Diana Eftodii, Nicolae Dolganiuc.** Tehnologii moderne în diagnosticul și tratamentul tumorilor aparatului locomotor și pielii. **Ion Mereuța, Ion Dascaluic, Dumitru Butucel, Sergiu Mura, Diana Eftodii, Nicolae Dolganiuc.** Modern technologies in the diagnosis and treatment of musculoskeletal and skin tumors. **Мереуцэ Ион, Даскалюк Ион, Бутучел Дмитрий, Мура Сергей, Ефтодий Диана, Долганюк Николай.** Современные методы диагностики и лечения опухолей опорнодвигательного аппарата и кожи. 284
- Ion Mereuță, Diana Borovic.** Recidivele tumorilor țesuturilor moi după diferite metode de tratament. **Ion Mereuță, Diana Borovic.** The aim of the study is to identify the frequency of the recidives of soft tissue malignancy depending of the method of the treatment. **Мереуцэ Ион, Боровик Диана.** Рецидивы опухоли мягких тканей после разных методов лечения. 291
- Anna Donscaia, Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Nicolae Buruian, Victor Catrinici, Mircea Cernat, Nadejda Corobcean, V. Godoroja, Lorena Mednicov, Mihaela Gherasim.** Rezultatele imediate și la distanță în tratamentul chirurgical radical al bolnavilor de cancer gastric. **Anna Donscaia, Nicolae Ghidirim, Lilian Antoci, Nicolae Buruian, Victor Catrinici, Mircea Cernat, Nadejda Corobcean, V. Godoroja, Lorena Mednicov, Mihaela Gherasim.** The nearest and remote results in the surgical radical treatment of the stomach cancer patients. **Донская Анна, Гидирим Николай, Анточ Лилиан, Буруян Николай, Катринич Виктор, Чернат Мирча, Коробчян Надежда, Годорожа Виталий, Медников Лорена, Герасим Михаела.** Ближайшие и отдаленные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка. 294
- Roman Balan, Dumitru, Sofroni, Irina Tripac, Lilian Guțu, Veronica Ciobanu, Sergiu Roșca, Nicolae Eșanu.** Hiperplaziile endometrului și două tipuri patogenice ale cancerului endometrial și aspectele tratamentului. **Roman Balan, Dumitru, Sofroni, Irina Tripac, Lilian Gutu, Veronica Ciobanu, Sergiu Roșca, Nicolae Eșanu.** Endometrial hyperplasia and two pathogenic types of endometrial cancer and treatment aspects. **Балан Роман, Софрони Дмитрий, Трипак Ирина, Гуцу Лилиан, Чобану Вероника, Рошка Сергей, Ешану Николае.** Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия два патогенные и лечения вопросы. 298
- Veronica Ciobanu, Dumitru Sofroni, Alexandru Gudima, Iraida Iacovlev, Anatol Cernîi, Roman Balan, Sergiu Roșca, Lilian Guțu, Irina Tripac, Nicolae Eșanu.** Aspecte clinico-morfologice de diagnostic și tratament ale precursorilor cancerului vulvar. **Veronica Ciobanu, Dumitru Sofroni, Alexandru Gudima, Iraida Iacovlev, Anatol Cernîi, Roman Balan, Sergiu Roșca, Lilian Guțu, Irina Tripac, Nicolae Eșanu.** Clinico-morphological aspects of diagnosis and treatment pretumour illnesses of vulvar cancer. **Чобану Вероника, Софрони Дмитрий, Гудима Александр, Яковлев Ираида, Чорный Анатолий, Балан Роман, Рошка Сергей, Гуцу Лилиан, Трипак Ирина, Ешану Николае.** Клинико-морфологические аспекты в диагностики и лечения предопухолевых заболевания рака вульвы. 304

- Tudor Rotaru, Olga Eremia, Ludmila Balan, Ludmila Rotaru, Mariana Vîrlan.** Aspectele tratamentului stărilor precanceroase ale endometrului. **Tudor Rotaru, Olga Eremia, Ludmila Balan, Ludmila Rotaru, Mariana Vîrlan.** The aspects treatment of precancerous condition of the endometrium. **Ротару Тудор, Еремия Олга, Валан Людмила, Ротару Людмила, Вырлан Марианна.** Аспекты лечения предраковых состояния эндометрия. 313
- Anatol Cucieru, Simona Chiaburu, Valerian Cucieru, Alexandru Cotruță, Cristina Cucieru, Natalia Botnariuc.** Rezultatele la distanță după operațiile organomenajante în tratamentul cancerului glandei mamare în stadiile I-II. **Anatol Cucieru, Simona Chiaburu, Valerian Cucieru, Alexandru Cotruță, Cristina Cucieru, Natalia Botnariuc.** Long-term results after breast-conserving surgery in treatment of breast cancer in I-II stages. **Кучиеру Анатол, Кябуру Симона, Кучиеру Валериан, Котруцэ Александр, Кучиеру Кристина, Ботнарюк Наталия.** Отдаленные результаты органосохраняющих операций в лечении рака молочной железы в I-II стадии. 317
- Oxana Odobescu, Nicolae Ghidirim, Nina Bogdanscaia, Nadejda Corobcean, Lilia Bacalîm.** Particularități clinice în diagnosticul tumorilor filoide ale sânului. **Oxana Odobescu, Nicolae Ghidirim, Nina Bogdanscaia, Nadejda Corobcean, Lilia Bacalîm.** Radioimaging particularities of the filoide tumors. **Одобеску Оксана, Гидирим Николай, Богданская Нина, Коробчан Надежда, Бакалым Лилия.** Клинические особенности в диагностике листовидных опухолей молочной железы. 321
- Ghenadie Gorincioi, Vadim Ghervas, Irina Guidea, Corneliu Iurcu.** Dinamica diagnosticului cancerului de prostată în stadii precoce eligibile pentru prostatectomia radicală retropubică conform datelor Cancer Registru pentru anii 2010-2014. **Ghenadie Gorincioi, Vadim Ghervas, Irina Guidea, Corneliu Iurcu.** Dynamics of prostatecancer diagnosis in early stages eligible for radical retropubic prostatectomy according to Cancer Register for the years 2010-2014. **Горинчой Генадие, Гервас Вадим, Гуйдя Ирина, Юрку Корнелиу.** Динамика диагностики рака простаты на ранних стадиях при возможности радикальной простатэктомии по данным Канчер регистра за 2010-2014 годов. 323
- Anatolie Mustea.** Ileoplastia de substituție a vezicii urinare. **Anatolie Mustea.** Substitution ileoplasty for bladder cancer. **Мустя Анатолий.** Замещение мочевого пузыря подвздошно-кишечным сегментом при раке мочевого пузыря. 326
- Anatolie Mustea, Alexandru Piterschi, Corneliu Iurcu.** Aspecte generale de diagnostic și tratament a angiomiolipomului renal. **Anatolie Mustea, Alexandru Piterschi, Corneliu Iurcu.** General aspects in diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma. **Мустя Анатолий, Питерский Александр, Юрку Корнел.** Опыт в диагностике и лечении почечной ангиомиолипомой. 329
- Marcel Balagura.** Aspecte contemporane în diagnosticul cancerului de prostată (CP). **Marcel Balagura.** Current issues on the diagnosis of prostate cancer (PC). **Балагура Марчел.** Современные вопросы о диагностике рака предстательной железы (РП). 332

Constantin Popescu, Vitalie Țurcan, Ivan Vladanov. Tratatamentul cancerului vezicii urinare superficial.

Ciprian Levca. Reabilitarea chirurgicală a pacienților oncoproctologici cu stome intestinale temporare.

Veaceslav Laur. Particularități în cancerul colorectal local extins.

Valentin Martalog. Managementul diagnosticului și tratamentului chirurgical al tumorilor mediastinale cu sindromul respirator.

MORFOLOGIA TUMORILOR

Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov, Inga Chemencedji. Starea reacției stromale și angiogeneza în carcinomul de diferită localizare.

Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov. Melanom malign metastatic în stomac.

Nina Bogdanscaia, Iraida Iacovlev, Natalia Doicov, Inga Chemencedji. Particularitățile angiogenezei în carcinomul invaziv non-specific al glandei mamare.

HEMATOLOGIE

Maria Robu, Ion Corcimaru, Larisa Musteață, Maria Popescu, Valentina Gladâș, Vasile Musteață, Sanda Buruiiană, Maria Chiu, Victor Munteanu, Cristina Catan, Olga Chilaru. Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți.

Constantin Popescu Vitalie Țurcan, Ivan Vladanov. Treatment and prevention of recurrence in patients with superficial bladder cancer.

Ciprian Levca. Surgical rehabilitation of patients with temporary intestinal stoma due to colorectal cancer.

Veaceslav Laur. Features extensive local I colorectal cancer.

Valentin Martalog. Management, diagnosis and surgical treatment of mediastinal tumors with respiratory syndrome.

TUMOR MORPHOLOGY

Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov, Inga Chemencedji. Status stromal reaction and angiogenesis in carcinomas of different localization.

Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov. Metastatic gastric malignant melanoma.

Nina Bogdanscaia, Iraida Iacovlev, Natalia Doicov, Inga Chemencedji. Peculiarities of angiogenesis in invasive non-specific carcinomas of the breast.

HEMATOLOGY

Maria Robu, Ion Corcimaru, Larisa Musteață, Maria Popescu, Valentina Gladâș, Vasile Musteață, Sanda Buruiiană, Maria Chiu, Victor Munteanu, Cristina Catan, Olga Chilaru. Clinical manifestations and treatment of mediastinum non-Hodgkin lymphomas in adults.

Попеску Константин, Цуркан Виталие, Владанов Иван. Лечения и профилактика рецидивов у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. 336

Левка Чиприян. Хирургическая реабилитация онкопроктологических больных с временными кишечными стомами. 339

Лаур Вячеслав. Особенности местнораспространенного колоректального рака. 347

Марталог Валентин. Менеджмент диагностики и хирургического лечения опухолей средостения с респираторным синдромом. 352

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛИ

Яковлев Ираида, Богданская Нина, Дойков Наталья, Кеменчеджи Инга. Состояние стромальной реакции и ангиогенез при раках разной локализации. 358

Богданская Нина, Дойков Наталья. Метастатическая злокачественная меланома желудка. 361

Богданская Нина, Яковлева Ираида, Дойков Наталья, Кеменчеджи Инга. Особенности ангиогенеза в инвазивных карциномах неспецифического типа молочной железы. 364

ГЕМАТОЛОГИЯ

Робу Мария, Корчимару Ион, Мустьяцэ Лариса, Попеску Мария, Гладыш Валентина, Мустьяцэ Василий, Буруянэ Санда, Киу Мария, Мунтяну Виктор, Катан Кристина, Килару Олга. Клиническое проявление и лечение медиастинальных неходжкинских лимфом у взрослых. 366

- Vasile Musteața.** Practica clinică perfecționată și managementul actualizat în leucemia mieloidă cronică.
- Vasile Musteața.** Improved clinical practice and updated management in chronic myeloid leukemia.
- Мустяцэ Василий.** Усовершенствованная клиническая практика и современный менеджмент при хроническом миелолейкозе. 371
- Larisa Musteață, Ion Corcimar, Maria Robu, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiană, Natalia Sporiș, Stela Pînzari, Irina Mocanu, Galina Durbailova.** Aspectele clinice și de tratament ale eritremiei: experiența de 25 de ani a Centrului Hematologic din Republica Moldova.
- Larisa Musteață, Ion Corcimar, Maria Robu, Vasile Musteață, Elena Oleinicova, Sanda Buruiană, Natalia Sporiș, Stela Pînzari, Irina Mocanu, Galina Durbailova.** Clinical and treatment aspects of polycythemia vera: 25 years' experience of the Hematology Department of the Institute of Oncology from Moldova.
- Мустяцэ Лариса, Корчимару Ион, Робу Мария, Мустяцэ Василий, Олейникова Елена, Буруянэ Санда, Спорыш Наталия, Пынзари Стела, Мокану Ирина, Дурбайлова Галина.** Клинические аспекты и лечение эритремии: 25-летний опыт Гематологического центра Молдовы. 376
- Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Victor Munteanu, Maria Chiu, Irina Plaschevici.** Frecvența și manifestările clinice ale sindromului de diferențiere în tratamentul pacienților cu leucemie acută promielocitară în funcție de vârstă.
- Valentina Gladîș, Ion Corcimar, Maria Robu, Victor Munteanu, Maria Chiu, Irina Plaschevici.** Frequency and clinical features of differentiation syndrome in the treatment of acute promyelocytic leukemia in patients in different ages.
- Гладыш Валентина, Корчимару Ион, Робу Мария, Мунтяну Виктор, Киу Мария, Пласкевич Ирина.** Частота и клиника синдрома дифференцировки при лечении острого промиелоцитарного лейкоза в различных возрастных группах. 379
- Sanda Buruiană.** Aspecte clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului Non-Hodgkin din celulele zonei marginale.
- Sanda Buruiana.** Clinical, hematologic and immunohistochemical aspects of marginal zone non-Hodgkin's lymphomas.
- Буруянэ Санда.** Клиническое, гематологическое и иммуногистохимические аспекты неходжкинских лимфом из клеток маргинальной зоны. 383
- Elena Oleinicova, Ion Corcimar, Iraida Iacovleva, Larisa Musteață, Maria Robu, Vasile Musteață, Maria Popescu, Aliona Danila, Natalia Sporiș.** Evoluția limfomului Hodgkin după sarcina și naștere.
- Elena Oleinicova, Ion Corcimar, Iraida Iacovleva, Larisa Musteață, Maria Robu, Vasile Musteață, Maria Popescu, Aliona Danila, Natalia Sporiș.** Clinical evolution of Hodgkin lymphoma after pregnancy and delivery.
- Олейникова Елена, Корчимару Ион, Яковлев Ираида, Мустяцэ Лариса, Робу Мария, Мустяцэ Василий, Попеску Мария, Данила Алёна, Спорыш Наталия.** Клиническое течение лимфомы Ходжкина после беременности и родов. 388
- Aliona Danila.** Tratamentul recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin.
- Aliona Danila.** Treatment of recurrences in patients of the I and II stages of Hodgkin lymphomas.
- Данила Алёна.** Лечение больных с рецидивами лимфомы Ходжкина I-II стадии. 392

CHIMIOTERAPIE

Victoria Monul, Iurie Bulat, Natalia Coșciug, Mariana Rogojinaru, Aurelia Cazacu, Elena Feghiu, Tatiana Ursachi, Valeriu Bîlba, Olga Comacenco. Calitatea vieții pacienților cu cancer avansat supuși tratamentului chimioterapic ambulatoriu.

Victoria Monul. Tratatamentul chimioterapic ambulatoriu al pacienților cu cancer bronhopulmonar non-microcelular avansat.

CHIMIOThERAPY

Victoria Monul, Iurie Bulat, Natalia Coșciug, Mariana Rogojinaru, Aurelia Cazacu, Elena Feghiu, Tatiana Ursachi, Valeriu Bîlba, Olga Comacenco. The quality of life of patients with advanced cancer undergoing outpatient chemotherapy.

Victoria Monul. Out-Patient Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.

КИМИОТЕРАПИЯ

Монул Виктория, Булат Юрий, Кошчюг Наталия, Рогожинару Мариана, Казаку Аурелия, Фегю Елена, Урсаки Татияна, Былба Валерий, Комаченко Олга. Качество жизни онкологических больных получающих амбулаторную химиотерапию. 397

Монул Виктория. Амбулаторное химиотерапевтическое лечение больных с распространенным не мелко-клеточным раком легкого. 403

RADIOTERAPIE

Alexandru Marandiuc, Petru Tuzlucov, Larisa Cotoneț, Angela Arîcu, Gheorghe Țibîrnă, Valentina Darii, Alexandru Postolache. Radioterapie postoperatorie a cancerului laringian. Toxicitatea și reacții adverse imediate.

CAZ CLINIC

Sergiu Roșca, Alexandru Gudima, Iurie Bulat, Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Mariana Vîrlan, Tudor Rotaru, Neonila Casian, Zinaida Caisîn, Valentina Leșan. Evoluția clinică și paraclinică a disgerminomului ovarian la vârsta reproductivă.

Tudor Rotaru, Mariana Vîrlan, Alexandru Gudima, Sergiu Roșca, Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Zinaida Caisîn, Valentina Leșan. Fibromul uterin gigant la femeile de vârstă tânără, caz clinic.

RADIOTERAPY

Alexandru Marandiuc, Petru Tuzlucov, Larisa Cotoneț, Angela Arîcu, Gheorghe Țibîrnă, Valentina Darii, Alexandru Postolache. Postoperativ radioterapy of larynx cancers. The study of acute and late toxicities.

CLINICAL CASE

Sergiu Roșca, Alexandru Gudima, Iurie Bulat, Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Mariana Vîrlan, Tudor Rotaru, Neonila Casian, Zinaida Caisîn, Valentina Leșan. The clinical and paraclinical evolution dysgerminoma of the ovary at reproductive age, clinical case presentation.

Tudor Rotaru, Mariana Vîrlan, Alexandru Gudima, Sergiu Rosca, Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Zinaida Caisin, Valentina Leșan. Uterine fibroids giant at younger age patients, clinical case presentation.

РАДИОТЕРАПИЯ

Марандюк Александр, Тузлуков Петру, Котонец Лариса, Арыку Анжела, Цыбырнэ Георгий, Дарий Валентина, Постолаке Александр. Послеоперационная лучевая терапия рака гортани. Непосредственные лучевые реакции и токсичность. 413

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Рошка Сергей, Гудима Александр, Булат Юрий, Джуромски Геннадий, Стратулат Анжела, Вырлан Марианна, Ротару Тудор, Касиан Неонила, Каисын Зинаида, Лешан Валентина. Клиническая и параклиническая эволюция дисгерминомы яичников в репродуктивном возрасте, клинический случай. 420

Ротару Тудор, Вырлан Марианна, Гудима Александр, Рошка Сергей, Джуромски Геннадий, Стратулат Анжела, Каисын Зинаида, Лешан Валентина. Миома матки больших размеров в раннем возрасте, клинический случай. 422

Lorena Mednicov, Nicolae Burian, Mihaela Gherasim, Inga Chemencedji. Caz clinic rar întâlnit: Angiosarcom al splinei.

Anatolie Mustea, Alexandru Piterschi, Corneliu Iurcu. Nefrectomia parțială în tratamentul angiomiolipomului renal voluminos. Prezentare de caz.

REVISTA LITERATURII

Mircea Cernat. Tumorile gastrointestinale stromale ale duodenului. Revista literaturii.

Lorena Mednicov, Nicolae Burian, Mihaela Gherasim, Inga Chemencedji. Spleen angiosarcoma – clinical case.

Anatolie Mustea, Alexandru Piterschi, Corneliu Iurcu. Partial nephrectomy in the treatment of massive angiomyolipoma. Case report.

LITERATURE REVIEW

Mircea Cernat. Duodenal gastrointestinal stromal tumors – literature review.

Медников Лорена, Буриян Николай, Герасим Михаела, Кеменчеджи Инга. Ангиосаркома селезенки – клинический случай. 426

Мустя Анатолий, Питерский Александр, Юрку Корнел. Парциальная нефрэктомия в лечении ангиомиолипомы больших размеров. Клинический случай. 429

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Чернат Мирча. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки. Обзор литературы. 432

ANIVERSAREA DE 55 DE ANI AI INSTITUTULUI ONCOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA



În repetate rânduri s-a vorbit și s-a scris despre așa-zisa „maladie a secolului” – cancerul, care afectează anual cca 40 mln de oameni de pe glob, iar 10 mln decedează anual. În țările dezvoltate cancerul ocupă locul II după mortalitate cu o evidentă tendință de a-și păstra întâietatea.

Savanții și medicii din toate timpurile au depus și continuă să depună eforturi enorme în lupta cu această maladie severă.

Istoria serviciului oncologic din Republica Moldova începe în îndepărtatul an 1945, când au fost create primele instituții de asistență oncologică specializată, care urmau să organizeze consultații profilactice pentru diagnosticare.

În anii '50 a fost organizat Dispensarul Republican Oncologic de pe str. 28 iunie (astăzi str. Vlaicu Pârcălab) care prezenta un staționar de 80 de paturi, bloc operatoriu, registratură, 2 cabinete de ambulatoriu, 2 cabinete de radioterapie.

Medic-șef al acestei instituții a fost Ipatii Sorocean personalitate istorică în medicina autohtonă. Împreună cu un colectiv nu prea mare de medici a reușit să pună o bază trainică a serviciului oncologic din republică.

În octombrie 1960 a fost înființat Institutul de cercetări clinico-științifice în domeniul Oncologiei, care pe parcurs a avut diferite denumiri, dar esența rămân-

nând aceeași – lupta împotriva cancerului. În fruntea acestei instituții de prestigiu a fost numit G. B. Honehidze, chirurg și organizator talentat.

La pregătirea cadrelor specializate înalt calificate a contribuit în mare măsură ministrul Sănătății de atunci „Nicolae Testemițanu”, care în anii '68-'69 a trimis la studii în doctoratură în diverse instituții din fosta URSS un număr mare de absolvenți ai ISM din Chișinău.

Printre aceștia s-au numărat și doctoranzi în domeniul oncologiei, ca: F. Monul, I. Corcimaru, I. Bideac, I. Moiş, Gh. Țîbîrnă, A. Ciornâi ș.a.

Se implementau pe larg metode performante de diagnostic și tratament, ca endoscopia, lazero- și crio-destrucția, a fost reorganizată secția de Radioterapie, fiind dotată cu aparataj de ultimă oră, printre care și un accelerator liniar.

A fost constituit un pansionat pentru 240 de locuri, iar în 1990 a fost dat în exploatare un bloc chirurgical unicat cu 9 etaje, 20 săli de operație, cu o capacitate de 500 de paturi.

În anul 1990 director al Institutului a fost numit dr.șt.med., prof. Gh. Țîbîrnă. În același an a fost finalizat și dat în exploatare blocul nou chirurgical cu 9 etaje, 20 săli de operație, cu o capacitate de 500 de paturi. A fost fondat Centrul de Hematologie cu aportul ministrului Sănătății Gh. Ghidirim, rectorului USMF

„Nicolae Testemițanu” L. Cobâleanski, director fiind numit prof. I. Corcimaru.

A luat amploare și activitatea științifică a Institutului. În 1990 a fost organizată I-a Conferință Internațională de Oncologie din Moldova, la care au participat savanți din mai multe țări (România, Rusia, Ucraina, Georgia ș.a.). În 1993 a fost organizată Conferința bilaterală de Oncologie cu participarea Institutului Oncologic din Chișinău (director – prof. Gh. Țîbîrnă) și Institutul Oncologic din Cluj-Napoca (director – prof. S. Bologa).

Din anul 2009 la conducerea Institutului Oncologic, care recent a devenit și instituție publică se află dr. hab., prof. V. Cernat, care într-un timp relativ scurt a reușit să realizeze câteva proiecte importante:

- Crearea Centrului Educațional, proiectul “Hope for children in Moldova” („Speranța pentru copiii din Moldova”), finanțat de Agenția Austriacă de Dezvoltare și UNESCO Moldova, care prevede crearea la Institutul Oncologic al Centrului Educațional pentru copiii bolnavi de cancer în faza a doua, a Centrului de Transplant Medular, în faza a III-a. Costul proiectului este de 2,2 mln dolari SUA.

- Fondarea serviciului de protezare și reabilitare complexă – „Protezare și Îngrijire Paliativă - a pacienților după operații extinse pentru tumori și leziuni traumatice în regiunea capului și gâtului”. Proiectul s-a realizat în baza laboratorului științific „Chirurgia tumorilor capului și gâtului și microchirurgie” (conducător acad. Gh. Țîbîrnă) și Clinica Universitară din Groningen, Olanda (Dr. Robert van Oort).

- Proiect bilateral cu Corporația Americană Elbee International, LLC în scopul cercetărilor științifice în domeniul morfopatologiei și oncologiei moderne.

- Asigurarea Centrului metodologic de diagnostic endoscopic a patologiei oncologice a regiunii colorectale cu echipament videoendoscopic. Proiect cu Fondul de dezvoltare a CNAM.

- Dotarea laboratorului imunogenetic și dotarea acestuia la nivel european.

Pe parcursul a 55 de ani Institutul Oncologic a devenit o instituție publică științifico-practică în care activează 1600 colaboratori, dintre care 25 doctori habilitați, 7 profesori universitari, 65 doctori în medicină, 2 membri corespondenți ai AȘM.

În componența Institutului intră clinica cu 1000 de paturi și Policlinica cu 760 vizite pe zi.

Sectorul științific la momentul actual este format

din 9 laboratoare științifice și un grup științific de radiologie.

Direcția prioritară de activitate științifică este: epidemiologia, diagnosticul precoce, tratamentul cancerului în RM.

Pe parcurs savanții institutului au elaborat un Program Național de Combatere a Cancerului, în componența căruia sunt 2 direcții de activitate: profilaxia primară și cea secundară a cancerului.

Rezultatele științifice a savanților Institutului au fost înalt apreciate de conducerea de vârf a Republicii Moldova. Această apreciere s-a materializat prin acordarea în anul 2008 a Premiului de Stat unui grup de cercetători (acad. Gh. Țîbîrnă, acad. I. Corcimaru ș.a.).

Trebuie menționat faptul, că în toți anii existenței sale Institutul Oncologic a contribuit în cel mai activ mod la pregătirea cadrelor, fiind baza clinică a catedrei de Oncologie și Radioterapie a USMF “Nicolae Testemițanu”. Și astăzi, această catedră, condusă în prezent de dr. hab. med., prof. I. Mereuță își aduce aportul managerial, științific, curativ și educațional a cadrelor oncologice.

În august 2015, pentru implementarea noilor factori de cancerogeneză în maladia pulmonară (factorul genetic) unui grup de savanți li s-a acordat Premiul Național (Valentina Stratan, Vladimir Șutkin, Valeriu Bîlba), pentru implementarea noilor tehnologii de transfer tehnologic în diagnosticul precoce și tratamentul cancerului glandei mamare (V. Jovmir).

Succesele și performanțele obținute nu trebuie nicidecum să ne facă să dormim pe lauri. Sunt încă atâtea de rezolvat, atâtea pacienți sunt în așteptarea dezlegării acestui blestem, care se numește cancer.

Nici o zi, nici o oră, nici un minut nu trebuie să pierdem noi, medicii, în lupta cu această maladie.

55 de ani pentru un om este o vârstă onorabilă, pe când o instituție la 55 de ani este abia la vârsta adolescenței, de la care începe calea spre maturitate.

Sperăm ca la centenarul Institutului să ne ocupăm doar de oamenii sănătoși pentru a nu le permite să se îmbolnăvească.

Directorul General al Institutului Oncologic,
prof. Victor CERNAT

Vice-director pe problemele științei ale
Institutului Oncologic,
prof. univ., academician Gheorghe ȚÎBÎRNĂ

**LAUREAȚI AI PREMIULUI NAȚIONAL
CONFORM HOTĂRÎRII GUVERNULUI Nr. 569 din 19 august 2015
PENTRU LUCRAREA ȘTIINȚIFICĂ**

TEORIA EREDITARĂ A CANCERULUI PULMONAR

Colectivului de autori STRATAN Valentina, doctor în biologie, conferențiar cercetător, ȘUTCHIN Vladimir, doctor habilitat în medicină și BÎLBA

Valeriu, doctor în medicină, conferențiar cercetător în cadrul Galei Premiului Național, ediția 2015, la Palatul Republicii la 26 august a fost înmănată înalta distincție.



Cancerul pulmonar, este o problemă actuală de ordin social și biologic, nu se dezvoltă la toți oamenii expuși la agenții cancerigeni, inclusiv la cele conținute în fumul de tutun. Acest fapt sugerează prezența unor factori de risc genetic și existența predispoziției individuale pentru cancer pulmonar. O asemenea predispoziție individuală este legată de polimorfismul genelor ale căror produse sunt implicate în metabolismul cancerigenelor fumului de tutun. În baza studiilor clinice, clinico-genealogice și a celor molecularo-genetice, a fost înaintat și teoretic argumentat, conceptul existenței celor două variante patogenetice principale ale cancerului pulmonar: ereditar și ecologic. Cu un grad înalt al veridicității, este demonstrat că varianta patogenetică ereditară a cancerului pulmonar decur-

ge mai agresiv în comparație cu cea ecologică și se caracterizează printr-o frecvență sporită a invazivității în structurile și organele anatomice învecinate, printr-un potențial foarte înalt de metastazare, atât în ganglionii limfatici regionali, cât și în organele și structurile la distanță.

Studierea polimorfismului genetic și a rolului acestuia în patogeneza maladiilor la om, este în prezent una din direcțiile cele mai importante din domeniul biologiei moleculare.

Identificarea genelor determinante a riscului de dezvoltare a cancerului, reprezintă cea mai atractivă sarcină a geneticii moleculare.

Datele obținute în rezultatul cercetărilor servesc la aprofundarea conceptului privind etiologia și pa-

togeneza cancerului pulmonar și are o importanță nu doar teoretică dar și, științifico-practică pentru interpretarea mecanismelor concrete ale cancerogenezei.

Identificarea variantelor patogenetice ale evoluției cancerului pulmonar ne-a apropiat considerabil de problema diagnosticării lui precoce, precum și de posibilitatea efectuării unui tratament patogenetic mai eficace. A fost elaborat programul de screening în scopul identificării persoanelor cu predispoziție la boli maligne în familiile bolnavilor de cancer pulmonar, fiind elaborate recomandări practice privind formarea grupurilor cu risc genetic în aceste familii. Acest lucru permite reducerea semnificativă a numărului de persoane care necesită o investigație complexă în instituțiile medicale specializate, sporirea detectării patologiei tumorale, precum și efectuarea unei dispensarizări active de familie a persoanelor cu

predispoziție ereditară pentru această boală. În condiții practice, stabilirea diagnosticului de cancer pulmonar cu diferite variante patogenetice de evoluție a îmbolnăvirii la fiecare bolnav va ajuta medicul curant să evalueze particularitățile organismului și să aleagă un plan de tratament rațional – tratament personalizat.

Rezultatele studiului corespund nivelului internațional de cercetare. Acest lucru îl confirmă publicațiile în reviste științifice recenzate precum: *International Journal of Cancer*, *European Journal of Cancer*, *Cancer letters*, *J.Cancer Res.Clin.Oncologie* etc. Acestea au fost prezentate la congrese și simpozioane în domeniul oncologiei din CSI, Moldova, România, Marea Britanie, Grecia, Franța, Brazilia, Japonia, Norvegia, Malazia, China, Australia etc. În așa fel, **”Teoria ereditară a cancerului pulmonar”** a fost recunoscută la nivel internațional.

Laureaților Premiului Național, ediția 2015, le-a fost înmănată înalta distincție de stat!

La 26 august în cadrul Galei Premiului Național, ediția 2015, la Palatul Republicii a avut loc Ceremonia de înmânare a înaltei distincții. Printre premianții în domeniile știință, tehnologii, cultură și artă a fost și dl Ion Bahnarel – doctor habilitat în medicină, profesor universitar și dna Liuba Corețchi – doctor habilitat în biologie, conferențiar cercetător, în echi-

pă cu dnii Oleg Lozan – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Vasile Jovmir – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Leonid Voloșciuc – doctor habilitat în biologie, profesor cercetător dna Victoria Ivanov – doctor habilitat în medicină, profesor cercetător, pentru aportul considerabil în „**IMPLEMENTAREA CONCEPTULUI NOII SĂNĂȚĂȚI PUBLICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA**”.



Premizele inițierii activității de cercetare, inovare și transfer tehnologic în implementarea noii sănătăți publice. Trecerea la Noua Sănătate Publică a fost condiționată, în timp și spațiu, de noile probleme politice, economice, sociale, științifice, medicale și de altă natură în legătură cu dobândirea independenței țării, trecerea la alt sistem politic, economic și social, procesul de integrare Europeană a țării, experiență avansată a țărilor dezvoltate și, bine înțeles, situația reală din Republica Moldova. În acest sens, colectivul de autori a evaluat prin prisma celor 10 acțiuni esențiale de sănătate publică activitatea lor comună și individuală pentru aprecierea eforturilor și rezultatelor în zidirea Noii Sănătăți Publice în Republica Moldova. Eforturile echipei de autori au fost axate pe elaborarea, promovarea și implementarea documentelor legislative, normative, metodice și didactice în protecția sănătății, profilaxia bolilor și promovarea sănătății, în contextul implementării Noii Sănătăți Publice în Republica Moldova.

Luând în considerație impactul considerabil al bolilor nontransmisibile în morbiditatea, mortalitatea și invaliditatea populației Republicii Moldova, a fost efectuată ierarhizarea atât a bolilor, cât și a factorilor de risc. Ca rezultat autorii au participat activ la elaborarea conceptelor, proiectelor de acte normative privind combaterea și controlul principalilor factori de risc, cum ar fi tabagismul, alcoolismul, obezitatea și sedentarismul, alimentația nesănătoasă și nerațională, tradițiile și obiceiurile nesănătoase etc. Astfel, autorii au inițiat/participat la elaborarea, promovarea și implementarea unui set complex de acte normative, care vizează atât controlul, cât și monitorizarea, contracararea și diminuarea acestor factori de risc pentru bolile nontransmisibile, cât și elaborarea recomandărilor privind eforturile intersectoriale în protecția sănătății, profilaxia bolilor și promovarea sănătății. Principalele eforturi au fost îndreptate în domeniul utilizării apei de calitate garantată, alimentelor sănătoase, efortului fizic sistematic,

combaterea tabagismului, alcoolismului, stresului, deprinderilor dăunătoare, educației pentru sănătate etc. Concomitent a fost implementat un complex de măsuri, menit să reducă din impactul maladiilor non-transmisibile.

Formele și căile de valorificare a rezultatelor obținute: Principalele rezultate științifice ale autorilor sunt reflectate în peste **1316 lucrări științifice, inclusiv 116 monografii și ghiduri; 16 manuale și îndrumări metodico-didactice; 4 capitole în monografii, inclusiv 1 în culegere peste hotare; 12 articole în reviste cu impact factor, 57 brevete de invenții**

și 35 certificate de inovare. Ciclul de lucrări, prezentat la concurs, a fost apreciat la Simpozioane, Târguri, Expoziții, Congrese cu 89 mențiuni, inclusiv **24 diplome de mențiune, 42 medalii de aur, 20 de argint, 4 de bronz și 7 premii speciale.** Autorii au participat la multiple reuniuni de nivel european cu diverse rapoarte ce țin de sănătatea publică, radioprotecție și securitate nucleară. Autorii sunt experți ai OMS, AIEA, Asociația Europeană a Școlilor de Sănătate Publică, Instituția Publică Consiliul Consultativ de Expertiză a proiectelor din sfera științei și inovării naționale și internaționale.

DIAGNOSTIC ȘI MANAGEMENT

PARTICULARITĂȚI NOI ÎN MANAGEMENTUL SERVICIULUI ONCOLOGIC ȘI MODERNIZAREA INSTITUTULUI ONCOLOGIC LA 55 ANI DE LA FONDARE

Victor Cernat, prof. cercet., Gheorghe Țibîrnă, academician AȘM, Valeriu Bîlba, conf. cercet., Vadim Ghervas, doctorand

Institutul Oncologic din Republica Moldova, ca structură de bază în serviciul de sănătate a populației, a fost fondat în octombrie 1960. Directorul-fondator al Institutului Oncologic a fost ilustrul chirurg Ghivi Honelidze, care a dirijat activitatea managerială a instituției 30 de ani.

La ora actuală, IMSP Institutul Oncologic din Moldova, sub căma actualului director general, profesor cercetător, doctor habilitat în medicină, medic crio chirurg, Victor Cernat, își desfășoară activitatea bazându-se pe o misiune crucială - tratamentul specific și la un nivel înalt al pacienților diagnosticați cu tumori și prevenirea eficientă a maladiilor oncologice din Moldova prin profilaxia primară și profilaxia secundară a cancerului.

STATISTICA

Conform datelor publicate, în Republica Moldova, incidența cancerului înregistrează o tendință ascendentă, relativ constantă, pe parcursul anilor prezentați. Astfel, făcând referință la anul 2000 incidența este +37,3% în anul 2014. O prezentare detaliată a datelor incidenței și mortalității este prezentată în tabelul 1 și Diagrama 1.

Tabelul 1

Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în R. Moldova (2000-2014)

Incidența			Mortalitatea		
Anii	Abs.	per 100 mii	Anii	Abs.	per 100 mii
2000	5553	152,6	2000	4546	124,9
2001	5952	163,9	2001	4679	128,9
2002	6080	167,8	2002	4801	132,5
2003	6379	187,7	2003	4938	136,7
2004	6851	190,1	2004	5037	139,8
2005	6952	193,4	2005	5172	143,9
2006	7361	205,3	2006	5438	151,7
2007	7501	209,7	2007	5387	150,6
2008	7607	213,1	2008	5539	155,1
2009	8043	225,6	2009	5658	158,7
2010	7852	220,4	2010	5632	158,1
2011	8080	227,0	2011	5635	158,3
2012	8204	230,5	2012	5734	161,1
2013	8441	237,2	2013	5835	164,0
2014	8860	249,2	2014	6049	170,1

Tabelul 2

Incidența prin tumori maligne a populației R.Moldova (conform genului)

Anii	Bărbați		Femei	
	c.a	per 100 mii	c.a	per 100 mii
2009	4005	233,1	4038	217,9
2010	3890	227,1	3962	214,2
2011	4017	234,6	4063	219,8
2012	4035	235,7	4169	225,6
2013	4058	237,1	4383	237,2
2014	4433	259,6	4427	239,8

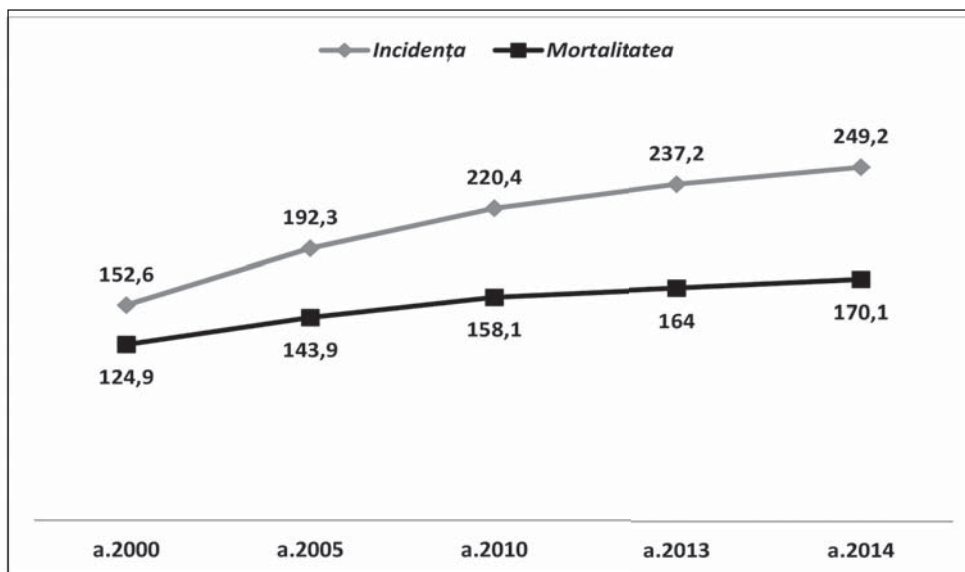


Diagrama 1. Incidența și mortalitatea prin tumori maligne în R. Moldova (2000-2014)

Astfel, pe parcursul perioadei vizate, se observă o curbă ascendentă atât a incidenței, cât și a mortalității prin cancer în R. Moldova. La finele anului 2014, incidența +96,6/100 mii (față de anul 2000), iar mortalitatea +45,2/100 mii (față de anul 2000).

Conform genului, dinamica incidenței tumorilor maligne este prezentată în tabelul 2. Astfel, pentru ultimii ani, atât pentru bărbați, cât și pentru femei s-a înregistrat o creștere stabilită la nivelul anului 2014 de 259,6/100 mii (bărbați), +22,5 puncte față de anul precedent și de 239,8//100 mii (femei), + 2,6 față de aceeași perioadă de referință.

Conform mediului de proveniență (rural sau

urban) dinamica incidenței tumorilor maligne este prezentată în tabelul 3. Astfel, pentru ultimii ani, numărul persoanelor din mediul urban a crescut de 2,5 ori (110 per 100 mii în 1999 față de 272,2 per 100 mii în 2014).

Pentru mediul rural, același indicator a crescut de 1,34 ori (180,9 per 100 mii în 1999 față de 242,4 per 100 mii în 2014).

Indicatorii prevalenței și incidenței conform regiunilor de dezvoltare a Republicii Moldova, diferă de la o regiune la alta, astfel aceste date sunt prezentate în diagrama 2 și tabelul 4 (per 100 mii locuitori, 2013-2014).

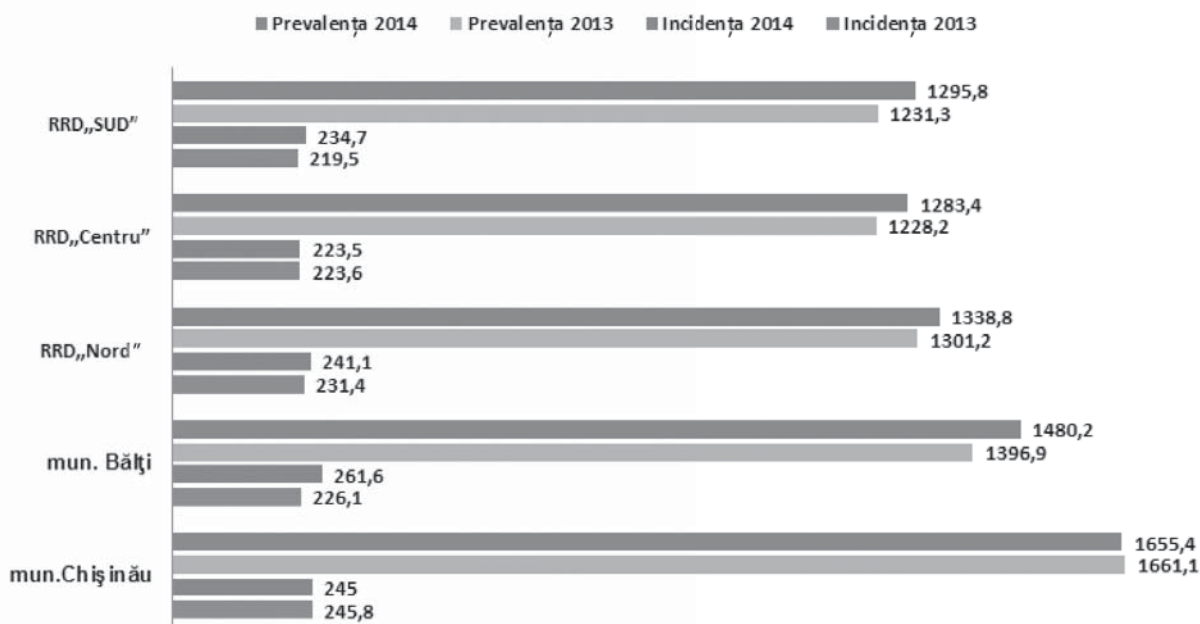


Diagrama 2. Incidența și prevalența prin tumori maligne conform regiunii de dezvoltare și municipii (la 100 mii)

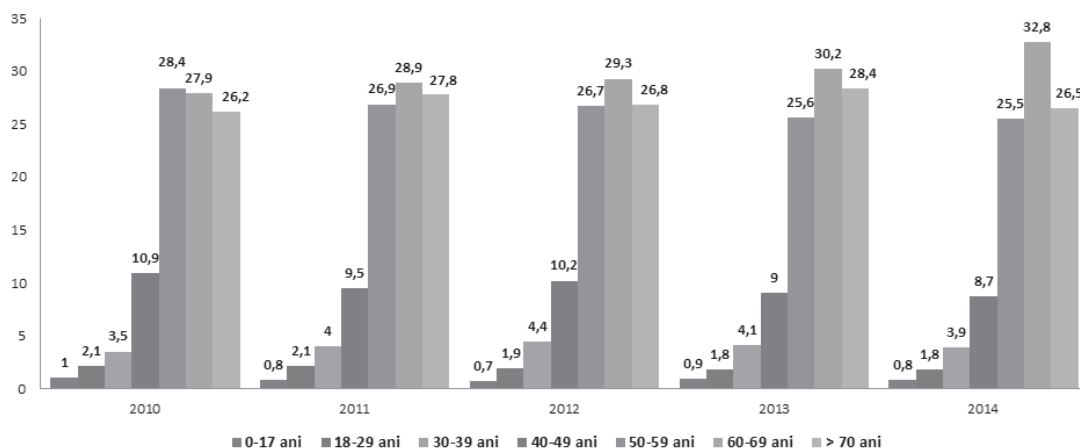


Diagrama 3. Structura incidenței prin tumori maligne pe grupe de vârstă în R. Moldova (%)

Tabelul 3

Incidența prin tumori maligne a populației R. Moldova (urban, rural)

Anii	URBAN per 100 mii	RURAL per 100 mii
1999	110,0	180,9
2010	158,5	263,6
2011	145,1	284,5
2012	149,5	284,9
2013	157,8	287,3
2014	272,2	242,4

Astfel indicatorul prevalenței pentru perioada indicată, înregistrează prima poziție în municipiul Chișinău, 1655,4 la 100 mii locuitori (2014) și 1661,1 la 100 mii locuitori (2013). Incidența pentru același interval, rămâne deasemenea pe primul loc în municipiul Chișinău - 245,0 la 100 mii locuitori (2014) și 245,8 la 100 mii locuitori (2013). Cea mai mică valoare a incidenței în 2014 este în RDD Centru (223,5 la 100 mii locuitori, iar în 2013 este în RDD Sud 219,5 la 100 mii locuitori. La o analiză pe grupe de vârstă, incidența prin cancer, la populația R. Moldova, predomină pe parcursul ultimilor ani în intervalul 60-69 ani (circa 1/3 din numărul total), pe locul secund se palsează persoanele cu vârsta mai mare de 70 ani (26,2-28,4%), iar persoanele de 50-59 ani ocupă locul trei, cu circa 1/4 din numărul total de cazuri. Pentru copii (0-17 ani 11 luni și 30 zile) valoarea înregistrată nu depășește 1%.

În anul 2014 la populația masculină prevalează cancerul pulmonar cu 15,4%, cancerul colorectal – 13,2%, cancerul prostatei cu – 8,6%. În anul 2013, la populația masculină prevalează aceleasi localizări, iar valorile procentuale sunt următoarele: cancerul pulmonar cu 16,1%, cancerul colorectal – 13%, cancerul prostatei cu – 9,6%, (vezi tabelul B).

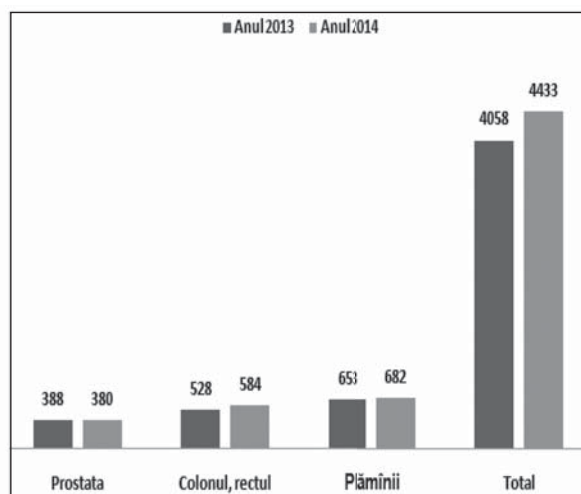


Diagrama 4. Incidența cancerului pe localizări în rândul bărbaților (valori absolute)

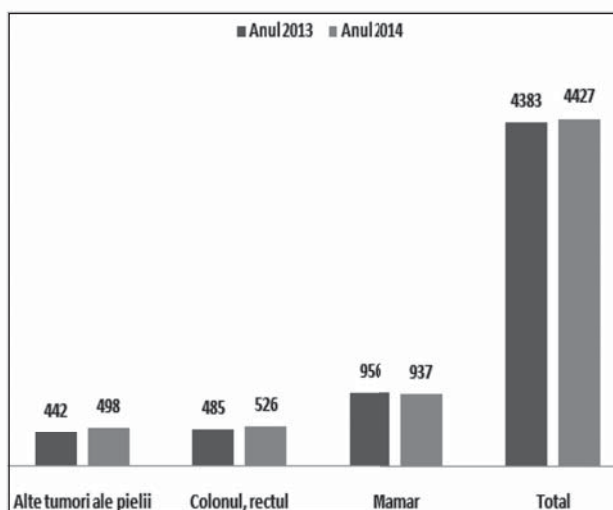


Diagrama 5. Incidența cancerului pe localizări în rândul femeilor (valori absolute)

Tabelul 4

Incidența și prevalența prin tumori maligne conform regiunilor teritorial administrative

	Incidența				Prevalența			
	abs.		la 100 mii loc.		abs.		la 100 mii loc.	
	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014
RDD mun. Chișinău	1898	2204	236,5	272.2	11176	11099	1392,6	1370.9
RDD “Nord”	2414	2439	242,1	246.1	13403	13496	1344,3	1361.6
mun. Bălți	391	368	261,1	245.0	2212	2391	1477,2	1645.6
Briceni	189	152	254,9	207.1	979	961	1320,3	1309.3
Dondușeni	137	124	311,3	286.4	741	733	1683,5	1692.8
Drochia	226	214	254,8	243.2	1406	1440	1584,9	1636.4
Edineț	189	205	231,0	252.5	990	1047	1209,9	1289.4
Fălești	200	189	217,3	205.9	1105	1064	1200,8	1159.0
Florești	223	266	251,0	301.9	1039	1145	1169,6	1299.6
Glodeni	124	153	204,4	255.0	1150	867	1895,4	1445.0
Ocnîța	144	140	261,0	257.8	701	719	1270,4	1324.1
Rîșcani	175	189	254,0	276.3	830	873	1204,7	1276.3
Sîngerei	188	183	202,4	198.1	1000	1033	1076,8	1117.9
Soroca	228	256	227,7	255.7	1250	1223	1248,6	1221.7
RDD “Centru”	2381	2473	224,5	233.6	13622	14530	1284,4	1372.4
Anenii Noi	199	199	239,0	238.6	1099	1163	1319,6	1394.5
Călărași	167	158	212,7	202.3	740	945	942,3	1210.0
Criuleni	166	173	225,8	235.1	1094	1328	1487,8	1804.3
Dubăsari	68	71	193,0	201.1	519	563	1473,1	1594.9
Hîncești	261	273	215,3	226.2	1342	1365	1107,0	1130.9
Ialoveni	239	247	238,0	244.8	1149	1226	1144,2	1215.1
Nisporeni	114	130	172,2	197.3	615	639	929,2	969.7
Orhei	317	334	252,7	266.8	2115	2216	1685,7	1770.0
Rezina	92	109	178,4	213.7	558	595	1081,9	1166.7
Strășeni	229	252	249,1	273.3	1263	1280	1374,0	1388.3
Șoldănești	91	93	213,7	220.9	504	494	1183,3	1173.4
Telenești	150	150	217,0	205.8	913	890	1245,9	1220.8
Ungheni	279	284	237,8	241.9	1711	1826	1458,4	1555.4
RDD “Sud”	1265	1253	235,7	234.7	7084	7337	1320,2	1374.2
Basarabesca	74	67	257,3	234.2	344	364	1195,9	1272.7
Cahul	264	272	211,5	218.3	1768	1880	1416,5	1508.8
Cantemir	126	133	202,4	214.2	893	919	1434,3	1479.9
Căușeni	228	216	249,2	237.9	1130	1106	1235,3	1218.1
Cimișlia	154	133	253,2	220.2	786	780	1292,6	1291.4
Leova	113	141	212,1	266.0	666	731	1250,2	1379.2
Ștefan Vodă	194	160	272,7	226.3	870	892	1222,7	1261.7
Taraclia	112	131	254,3	299.8	627	665	1423,7	1521.7
RDD “UTA Găgăuzia”	400	453	247,2	279.9	2165	2291	1337,9	1415.9
Comrat	191	208	268,7	292.6	1095	1165	1540,6	1639.1
Ceadâr-Lunga	148	185	225,6	282.0	715	772	1090,0	1176.9
Vulcănești	61	60	242,5	238.6	355	354	1411,5	1407.6

În anul 2014, printre localizările de bază ale tumorilor maligne la populația feminină a RM prevalează cancerul sânelui cu 21,2%, cancerul colorectal – 11,9%, tumori ale pielii -11,2%. În anul 2013, la populația feminină prevalează aceleași localizări, iar valorile procentuale sunt următoarele: cancerul sânelui cu 21,8%, cancerul colorectal – 11%, tumori ale pielii - 10% (vezi tabelul F).

Tabelul B

Incidența prin tumori maligne în Republica Moldova la populația masculină anii 2013 – 2014

Nr.	Localizările	2013		2014	
		c.a.	%	c.a.	%
1	Buza	60	1.1	58	1.3
2	Cavitatea bucală	104	2.6	111	2.5
3	Faringele și alte localizări ale cavității bucale	171	4.2	225	5.1
4	Esofagul	55	1.2	66	1.5
5	Stomacul	262	6.5	271	6.1
6	Colonul, rectul	528	13.0	584	13.2
7	Ficatul	183	4.5	189	4.3
8	Pancreasul	149	3.7	143	3.2
9	Cavitatea nazală și sinusurile nazale	11	0.2	11	0.2
10	Laringele	104	2.6	135	3.0
11	Plămâni	653	16.1	682	15.4
12	Oaselor	17	0.4	22	0.5
13	Melanoma pielii	42	1.0	52	1.2
14	Alte tumori ale pielii	323	7.9	368	8.3
15	Țesutul mesotelial	43	1.0	47	1.1
16	Penisului	23	0.6	15	0.3
17	Prostata	388	9.6	380	8.6
18	Testiculul	24	0.6	20	0.4
19	Rinichii	125	3.1	141	3.2
20	Vizica urinară	212	5.2	221	4.9
21	Creierul	49	1.2	75	1.7
22	Gl. tiroidă	42	1.0	51	1.2
23	Hemoblastoze	268	6.6	259	5,8
24	Sânul	13	0.3	17	0.4
24	Alte	209	5.2	290	6,5
25	Total	4058	100,0	4433	100.0

Tabelul F

Incidența prin tumori maligne în Republica Moldova la populația feminină anii 2013 – 2014

Nr.	Localizările	2013		2014	
		c.a.	%	c.a.	%
1	Buza	7	0.16	21	0.5
2	Cavitatea bucală	21	0.47	19	0.4
3	Faringele și alte localizări ale cavității bucale	29	0.66	13	0.3
4	Esofagul	11	0.25	12	0.3
5	Stomacul	172	3.92	169	3.8
6	Colonul, rectul	485	11.06	526	11,9
7	Ficatul	95	2.16	103	2.3
8	Pancreasul	90	2.05	101	2.3
	Cavitatea și sinusurile nazale	11	0.25	6	0.2
9	Laringele	8	0.18	8	0.2
10	Plămâni	205	4.67	176	4.0
11	Oaselor	14	0.32	13	0.3
12	Melanoma pielii	55	1.25	66	1.5
13	Alte tumori ale pielii	442	10.08	498	11.2
14	Țesutul mezotelial	42	0.95	34	0.8
15	Sânul	956	21.81	937	21,2
16	Colul uterin	302	6.89	305	6.9
17	Corpul uterin	279	6.36	290	6.5
18	Ovarelor	162	3.69	131	2,9
19	Rinichii	104	2.37	108	2.4
20	Vizica urinară	63	1.43	49	1.1
20	Creierul	48	1.09	63	1.4
21	Gl. tiroidă	315	7.18	335	7.6
22	Hemoblastoze	260	5.93	246	5.6
23	Alte	200	4.56	198	4,5
24	Total	4383	100,0	4427	100.0

Structura morbidității prin tumori maligne la copii în RM, pentru perioada analizată, este reprezentată în *Diagrama nr. 6* din care se remarcă că, pe parcursul anului 2013 pe *I-ul loc* se situează - hemoblastozele, *locul II* – tumori ale creierului, *locul III* – tumori ale oaselor și țesuturilor moi. Pentru anul 2014 în structura morbidității prin tumori maligne prevalează hemoblastozele circa 40%, tumorile creierului circa 15%, ale țesuturilor moi și oase circa 12%.

Pentru perioada analizată, departamentul cap și gât, indică o activitate considerabilă în procesul curativ și diagnostic în IMSP Institutul Oncologic. Astfel, din totalitatea generală, peste 11% cazuri revin acestui departament. Valorile respective cresc de la an la an, fapt ce denotă o activitate sporită a specialiștilor în domeniu. Pe parcursul anilor, s-a înregistrat în mediu un spor anual de 138,6 cazuri (diagrama 7).

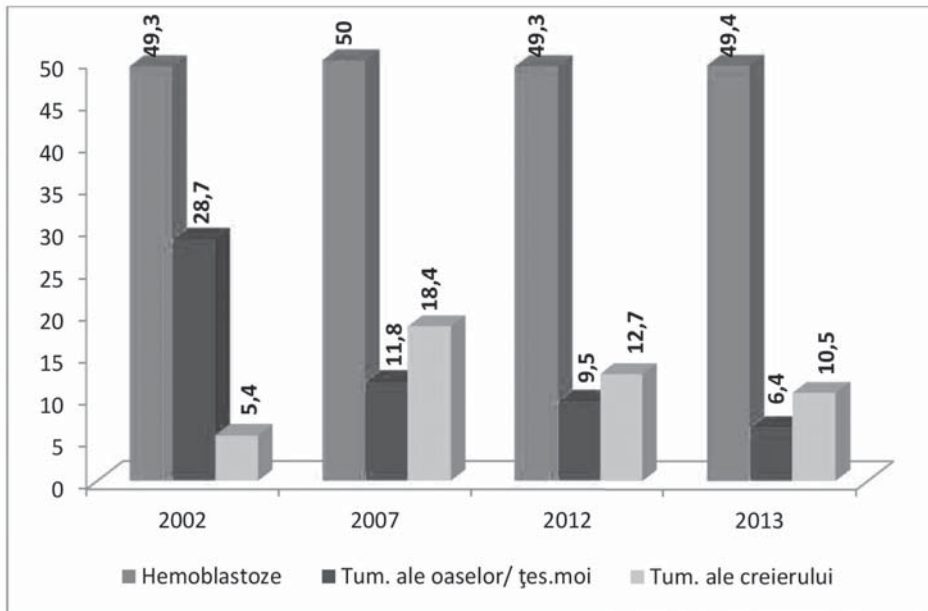


Diagrama 6. Structura incidenței prin tumori maligne la copii în RM (%)

Tabelul 5

Dinamica incidenței prin tumori maligne, regiunea capului și gâtului în Republica Moldova
(abs. și la 100 mii populație)

Localizări	2009		2011		2012		2013		2014	
	Abs.	la 100 mii	Abs.	la 100 mii	Abs.	la 100 mii	Abs.	la 100 mii	Abs.	la 100 mii
Buza	79	2,2	94	2,6	68	1,9	67	1,9	79	2,2
Cav.bucală/faringe	299	8,4	287	8,1	324	9,1	325	9,1	368	10,3
Laringe	159	4,5	169	4,7	134	3,8	112	3,1	143	4,0
Gl.tirodă	269	7,7	242	6,8	333	9,4	357	10,0	386	10,8

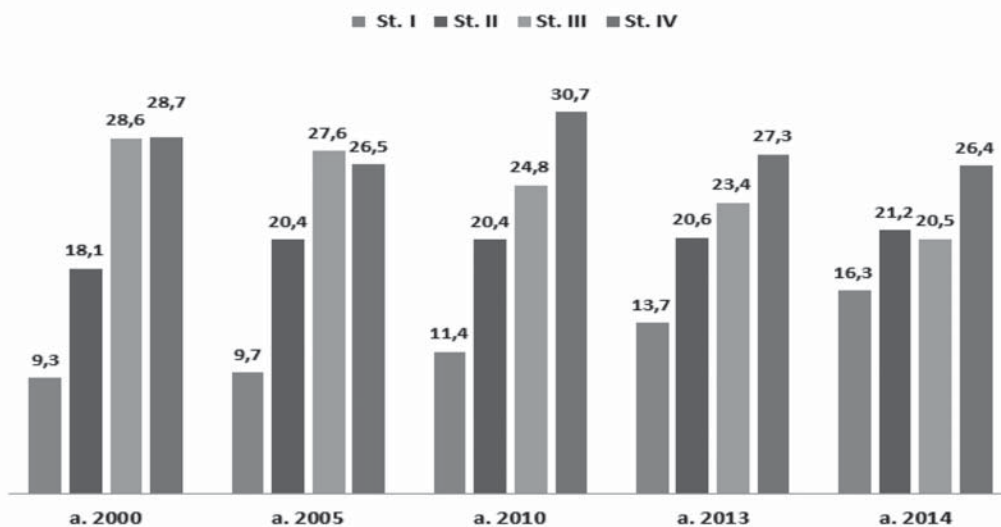


Diagrama 7. Dinamica incidenței prin tumori maligne, regiunea capului și gâtului

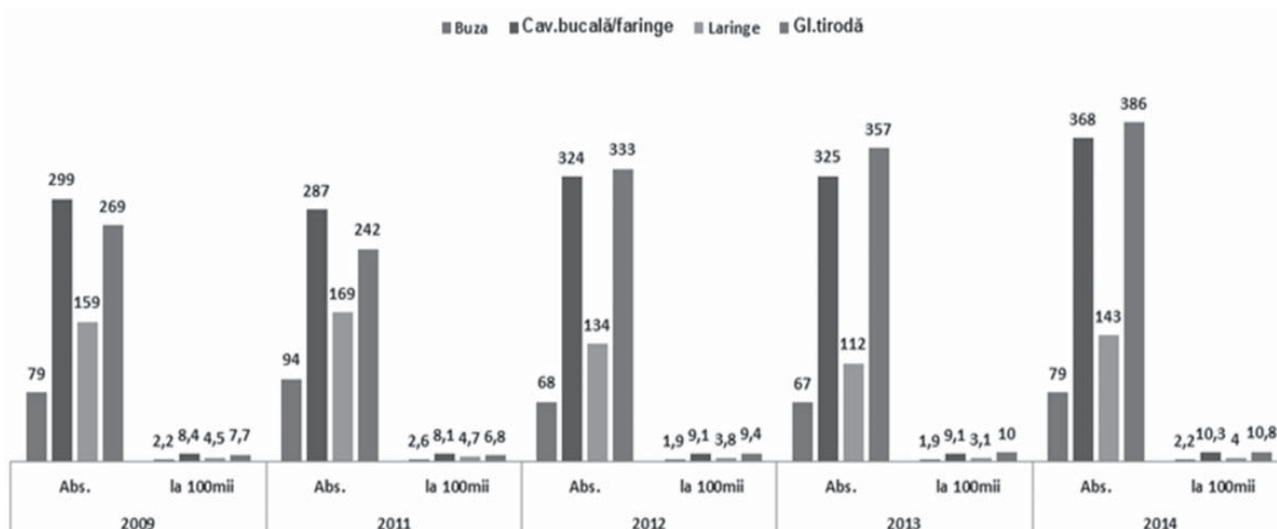


Diagrama 8. Distribuția pe stadii a tumorilor maligne (%)

Grație activității zilnice a specialiștilor din cadrul serviciului oncologic, pe parcursul anilor se atestă o scădere certă a diagnosticului în stadiile avansate III și IV. Astfel, față de anul de referință 2010 a scăzut de la 30,7% la 26,4% (- 4,3 puncte procentuale), iar stadiul III de la 24,8% (2010) la 20,5% (2014). Pe de altă parte, stadiile precoce au înregistrat o creștere de la 9,3% în anul 2000 până la 16,3% în anul 2014 (+ 7 puncte procentuale), iar stadiul II pentru aceeași ani de referință a prezentat o creștere de +3,1 %. Acest fapt denotă importanța și meritul serviciului specialiștilor din domeniul asistenței medicale oncologice și justifică meritul motivațional al acestora din partea autorităților.

La o analiză retrospectivă amplă, pentru ultimii ani (2010 - 2015) activitatea IMSP Institutului

Oncologic din Moldova înregistrează următoarea dinamică a mortalității și morbidității.

Astfel pe parcursul anilor indicați, se atestă o tentă de creștere practică a cazurilor înregistrate ce vizează mortalitatea prin tumori maligne din cadrul IMSP Institutul Oncologic. Aceasta constituie, comparativ pentru anul 2000 raportat la 2014, un spor de 1503 cazuri (procentual un adaos de circa +25%).

Indicatorul respectiv, raportat la 100.000 pentru anul 2014 este de 170,1 ceea ce de asemenea comparativ cu anul de referință 2000 (124,9/100.000) a crescut cu 45,2 puncte.

La capitolul incidență, pentru aceeași perioadă, s-au înregistrat două curbe ascendente certe. Prima de la 5553 cazuri (anul 2000) până la 8043 cazuri (anul 2009), iar a doua, la fel de dinamică de la 7852 cazuri

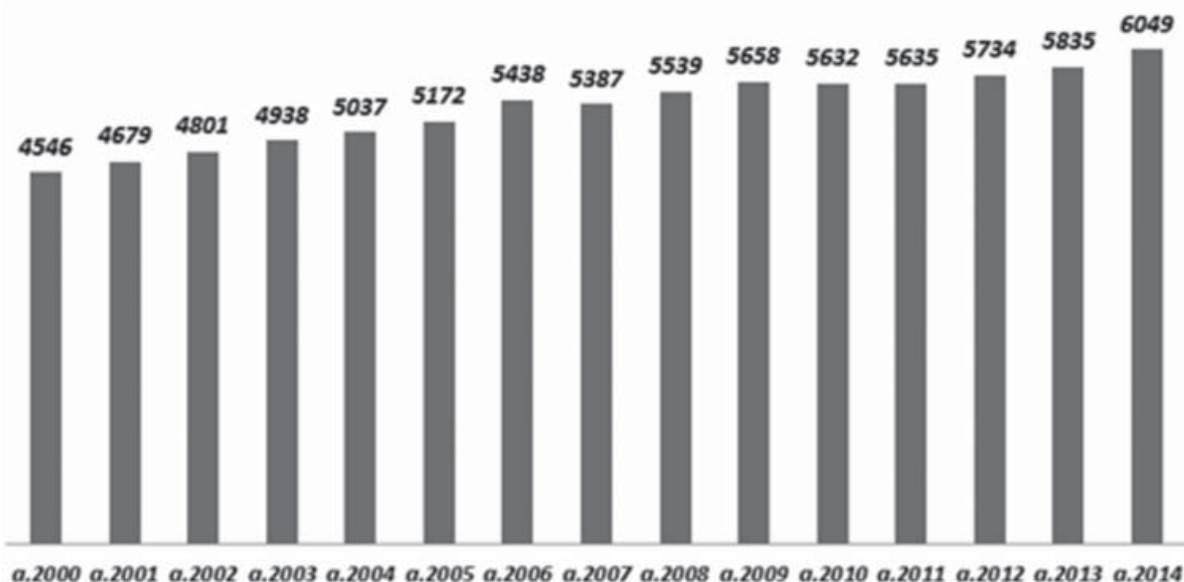


Diagrama 9. Dinamica mortalității prin tumori maligne în Republica Moldova (abs., 2000-2014)

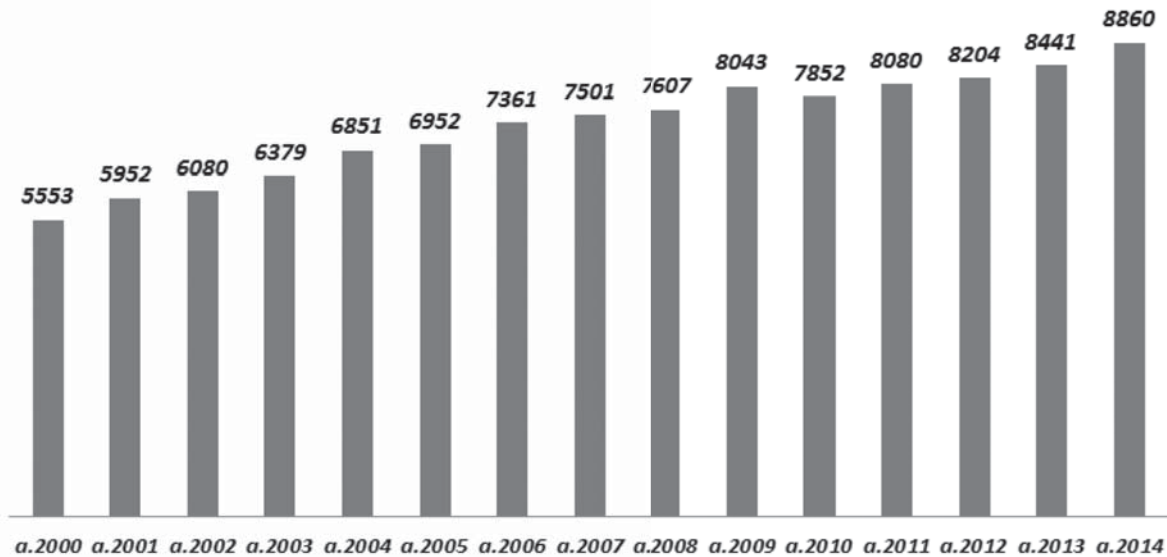


Diagrama 10. *Dinamica incidenței prin tumori maligne în Republica Moldova (abs., 2000-2014)*

(anul 2010) până la 8860 cazuri (anul 2014). Aceste date, raportate la anul de referință 2000, au înregistrat un spor de circa 31% în anul 2009 și unul de 37,2% pentru anul 2014.

Indicatorul respectiv, raportat la 100.000 pentru anul 2014 este de 249,2 ceea ce comparativ cu anul de referință 2000 (152,6/100.000) a crescut cu 96,6 puncte.

O repartizare desfășurată a incidenței pe stadii, pentru perioada analizată, este prezentată în tabelul 6.

În anul 2014, incidența a fost de 8860 cazuri,

dintre care pentru stadiul I - 1432 cazuri (16,1%), stadiul II – 1868 cazuri (21,08%), stadiul III – 1786 cazuri (20,1%), stadiul IV – 2273 cazuri (25,6%). Analiza comparativă directă, la anul de referință 2000 arată o creștere sumară cu 9,18% a diagnosticului în stadiile precoce I și II, și o scădere raportată la aceeași ani, de circa 14% pentru stadiile avansate III și IV.

Aceste date sunt obținute datorită unui program eficient de optimizare a măsurilor întreprinse în cadrul IMSP Institutul Oncologic de diagnostic în stadii precoce a tumorilor în rândul populației țării noastre.

Tabelul 6

Dinamica pe stadii a tumorilor maligne (abs., %, 2010 – 2013, Republica Moldova)

Anii	stadii							
	I		II		III		IV	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2000	517	9,3	1040	18,7	1558	28,1	1772	31,9
2001	533	9,0	1133	19,0	1614	27,1	1766	29,7
2002	606	10,0	1233	20,3	1718	28,3	1805	29,7
2003	624	9,8	1233	19,3	1718	26,9	1805	28,3
2004	687	10,0	1352	19,7	1891	27,6	1838	26,8
2005	672	9,7	1415	20,4	1922	27,6	1839	26,5
2006	747	10,1	1447	19,7	2092	28,4	1990	27,0
2007	779	10,4	1386	18,5	2035	27,1	2098	28,0
2008	865	11,4	1572	20,7	1965	25,8	2129	28,0
2009	917	11,4	1684	20,9	2121	26,4	2267	28,2
2010	892	11,4	1598	20,4	1947	24,8	2410	30,7
2011	1123	13,9	1651	20,4	1926	23,8	2083	25,8
2012	1283	15,6	1795	21,9	1983	24,2	2077	25,3
2013	1153	13,7	1738	20,6	1977	23,4	2301	27,3

Tabelul 7
Distribuția pe localizări și stadii a tumorilor maligne înregistrate în Republica Moldova (abs., 2014)

Localizarea tumorii maligne	Total	St. I și II	St. III	St. IV
Buzei	79	51	19	4
Cavității bucale și faringelui	368	57	186	104
Esofagului	78	12	27	28
Stomacului	440	42	75	271
Colonului	565	191	141	181
Rectului, joncțiunii rectosigmoide, anusului	545	291	107	109
Ficatului și căilor biliare intrahepatice	292	13	16	217
Pancreasului	244	3	26	178
Foselor nazale, urechii medii și sinusurilor paranasale	17		4	11
Laringelui	143	24	84	27
Traheei, bronhiilor, pulmonului	858	115	221	457
Oaselor și cartilajelor articulare	35	1	6	3
Melanomul pielii	118	42	6	10
Localizarea tumorii maligne	Total	St. I și II	St. III	St. IV
Alte tumori maligne ale pielii	866	685	45	17
Țesutului mesotelial și țesuturilor moi	81	6	2	13
Sânului	954	606	138	161
Colului uterin	305	136	139	19
Corpului uterin	290	167	43	8
Ovarelor	131	31	61	19
Penisului	15	5	6	2
Prostatei	380	97	181	85
Testiculului	20	4	3	8

Rinichiului și bazinetului renal	239	112	58	53
Veziicii urinare	270	197	36	21
Creierului și ale altor părți ale SNC	138	7	3	11
Glandei tiroide	386	249	89	15
Altor localizări	456	99	46	196
Hemoblastoze	505	73	41	93
Cu localizări multiple	42	10	9	19

Pentru localizările indicate, primele trei poziții în rândul tumorilor maligne la bărbați sunt distribuite în felul următor:

- I cancerul pulmonar – 15,4%
- II cancerul colorectal – 13,5%
- III cancerul prostatei – 8,5%

Pentru localizările indicate, primele trei poziții în rândul tumorilor maligne la femei sunt distribuite în felul următor:

- I cancerul mamar – 20,7%
- II cancerul colorectal – 12,2%
- III cancerul pielii – 11,3%

O repartizare pe vârste a pacienților oncologici, pentru ultimii ani, înregistrați în cadrul IMSp Institutul Oncologic, sunt prezentați în tabelul 8.

Tabelul 8
Repartizarea bolnavilor cu tumori maligne conform grupelor de vârstă (abs.)

Grupe de vârstă	2010	2011	2012	2013	2014
0-17	74	62	63	81	75
18-29	168	166	158	156	163
30-39	279	324	358	347	343
40-49	852	770	822	762	768
50-59	2229	2173	2195	2158	2260
60-69	2192	2339	2408	2551	2906
70...	2058	2246	2200	2386	2345

Astfel, pe parcursul ultimilor ani se observă o constantă relativă, în ceea ce privește diagnosticarea tumorilor maligne la copii în Republica Moldova. Acesta constituie maxim 1% (anul 2010) iar pe parcursul perioadei analizate nu a depășit această valoare procentuală. În structura morbidității prin tumori maligne prevalează hemoblastozele circa 40%, tumorile creierului circa 15%, ale țesuturilor moi și oase circa 12%.

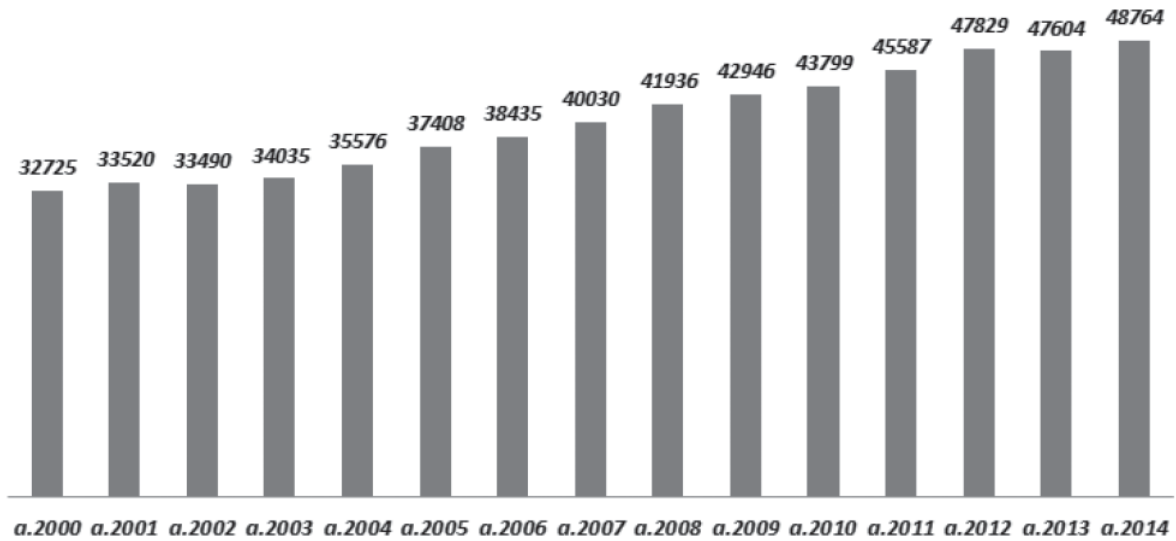


Diagrama 11. *Dinamica prevalenței prin tumori maligne în Republica Moldova (abs., 2000-2014)*

Pentru populația adultă, pe ultimii ani, tumorile maligne înregistrate domină în rândul grupei de vârstă cuprins în intervalul 60-69 ani.

Prevalența prin tumori maligne, a înregistrat pe parcursul ultimilor ani (2000-2014), are o tentă ascendentă certă până la 2012, cu o fluctuație neesențială în anul 2013 și o creștere clară pentru anul 2014. Astfel o creștere fixă în 2014 de 32,8% față de anul de referință 2000. Indicatorul respectiv, raportat la 100.000 pentru anul 2014 este de 1371,6 ceea ce comparativ cu anul de referință 2000 (898,7/100.000) a crescut cu 472,9 puncte.

Un indicator important în serviciul oncologic cum este supraviețuirea de 5 și mai mulți ani, este indicată în tabelul 4. Astfel pe parcursul perioadei analizate, se atestă o creștere constantă a datelor cu privire la supraviețuirea minimă de cinci ani.

La un raport fix, pentru anul 2014 față de 2010 s-a înregistrat o creștere de 14,8%, de altfel aceasta este prezentă indiferent de anul de referință a perioadei analizate.

Tabelul 9

Dinamica supraviețuirii de 5 și mai mulți ani a bolnavilor diagnosticați cu tumori maligne în Republica Moldova

Anii	Abs.
2010	19807
2011	21210
2012	21478
2013	21729
2014	23248

Pentru o detalizare a principalilor indicatori (prevalența, supraviețuirea la >5 ani și mortalitatea) este prezentată în tabelul 10.

Analizând indicii de prevalență, supraviețuire la >5 ani și mortalitate prin tumori maligne în RM anul 2014 (tabelul 9), se observă o prevalență crescută la un șir de localizări a tumorilor maligne în rândul femeilor precum: cancerul glandei mamare (f), corpului uterin (f). La populația generală - cancerul colorectal, hemoblastoze, cancer pulmonar, cancerul glandei tiroide. La bărbați - cancerul prostatei. Totodată, o supraviețuire bună se remarcă practic la aceleași localizări, precum și tumorile osoase, tumorile buzei. Indicii sporți de mortalitate, țin de aceleași localizări cât și cancerul gastric.

În structura serviciului oncologic, IMSP Institutul Oncologic din Moldova, are un rol fundamental, fiind o instituție de prim rang în domeniul pentru acordarea asistenței medicale la cel mai înalt nivel. Modernizarea activității acesteia, sub conducerea directorului general, profesor Victor Cernat, a cunoscut un șir remarcabil de realizări manageriale reușite pe parcursul ultimilor ani:

Pe parcursul anului 2010:

- a elaborat noi tehnologii în diagnostic, tratamentul criochirurgical în condiții de ambulator. Implementarea acestor noi tehnologii în practică a permis o îmbunătățire a tratamentului patologiilor oncologice vizuale cu 15%;

- a creat cu sprijinul olandezilor un laborator de protezare complicată a defectelor după operații de cancer din regiunea capului și gâtului; un Centru voluntar, de susținere psiho-terapeutică a bolnavilor după operații, obiectiv lansat tot cu contribuția olandezilor;

- a inaugurat Centrul de nanotehnologii în oncologie, care prevede executarea unor intervenții chirurgicale atât în regiunea capului și gâtului, cât și la glanda tiroidă la nivelul cancerului *in situ*, adică la nivelul de celulă;

Tabelul 10

Prevalența, supraviețuirea la 5 ani și mortalitatea prin tumori maligne în R. Moldova (anul 2014)

Localizarea	Prevalența		Supraviețuirea de 5 ani		Mortalitatea	
	c.a.	La 100 mii	c.a.	La 100 mii	c.a.	La 100 mii
TOTAL	48 764	1371,6	23 248	47,7	6049	170,1
Cl. Mamară	92 15	499,0	5056	54,9	605	32,8
Piele	57 69	162,1	2412	41,8	81	2,3
Colul uterin (f)	4016	217,5	2297	57,2	149	8,0
Hemoblastoze	3149	88,5	1524	48,4	385	10,8
Corpul uterin (f)	2563	138,8	1387	54,1	171	9,3
Buza	1156	32,5	811	70,2	29	0,9
Plămâni	1810	50,9	493	27,2	774	21,8
Rectul	2529	71,1	1127	44,6	425	11,9
Colonul	2711	76,2	1122	41,4	348	9,8
Stomacul	1314	36,9	509	38,7	409	11,5
Ovare (f)	1017	55,1	469	46,1	115	6,2
Cavitatea bucală	938	26,4	373	39,8	306	8,6
Gl. teroidă	2774	77,9	1621	58,4	71	2,0
Vizica urinară	1558	43,8	713	45,8	192	5,4
Laringe	631	17,7	280	44,4	130	3,6
Melanom	766	21,5	311	40,6	79	2,3
Prostata (b)	1455	85,0	498	34,2	247	14,4
Oase	376	10,6	230	61,2	23	0,6
Țesuturi moi	509	14,3	234	46,0	64	1,8
Ficat	294	8,3	66	22,4	320	8,9
Esofag	102	2,9	26	25,5	52	1,5

- a câștigat un grant din partea Guvernului Japoniei, donație de 5 mln de dolari, care prevede dotarea Institutului Oncologic cu baterii solare și fixarea acestora pe acoperișul clădirilor disponibile precum și alte câteva proiecte valoroase de viitor ce vor favoriza acordarea asistenței specializate bolnavilor oncologici conform rigorilor europene.

Pe parcursul anului 2011:

- Vizita Patriarhului Kiril la Institutul Oncologic. Donarea unui aparat radiodiagnostic performant în valoare de 11 mln. ruble rusești;
- Donație a Fundației „Pro Moldavia” pentru procurarea unei ambulanțe cu reanimator;
- Reparația Cantinei pentru colaboratori;
- Blocul alimentar finanțat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova în sumă de 800.000 lei (cu suportul Dl. ministru A. Usatâi) reparat și renovat;
- Dotarea cu utilaj și reparația Laboratorului Imunogenetic;
- Reparația capitală a Secțiilor Tumori Cap și Gât și Ginecologie;
- Renovarea spălătoriei din cadrul IO.

Pe parcursul anului 2012:

- au fost inaugurate două centre diagnostice clinice: Centrul de Imagistică Medicală și Centrul de Vi-

deoendoscopie care oferă posibilitatea de a diagnostica tumorile la stadiile incipiente în sistemul 4D și respectiv pentru diagnosticarea tumorilor întregului tract digestiv și mai ales a stomacului și intestinului.

Pe parcursul anului 2013:

- Finalizarea proiectului de asigurare IO cu un sistem automatizat de gaze curative în cadrul proiectului cu ONG “Urgentă”, Olanda.

- S-a inițiat pregătirea infrastructurii și bazei tehnice pentru amplasarea utilajului și echipamentului medical în cadrul proiectului JICA, Japonia.

- S-a organizat licitația și s-a aprobat contractul de renovare și dotare cu echipament a secției ATI 1.

- S-au inițiat reparații capitale cu renovarea și modernizarea Centrului de Hematologie și Centrului de Transplant Medular. S-a finalizat Proiectul adițional cu HOOPE 87.

- S-a dat în exploatare Sistemul de Energie Fotovoltaică cu costul total al proiectului circa 5 mln dolari. S-a obținut Premiul “Moldova Eco-Energetica” pentru cel mai bun proiect.

- S-a elaborat ordinul și Regulamentul Centrelor de Screening Colonoscopic (Sud, Centru, Nord) și s-au început lucrările de proiectare și amplasare a acestora.

Tabelul 5

Dinamica incidenţei prin cancer în R. Moldova (valoare absolută, la 100 mii locuitori)

Incidenţa (Generală)			Melanomul pielii		
anii	Abs.	Per 100 mii	2000	64	1,8
2000	5553	152,6	2005	80	2,2
2005	6952	193,4	2010	107	3
2010	7852	220,4	2013	79	2,2
2013	8441	237,2	2014	118	3,3
2014	8860	249,2	Tum. malign. a pielii		
Buza			2000	542	14,9
2000	112	3,1	2005	709	19,7
2005	85	2,4	2010	707	19,8
2010	67	1,9	2013	765	21,5
2013	67	1,9	2014	866	24,3
2014	79	2,2	Oase		
Cavitatea bucală / faringe			2000	26	0,7
2000	258	7,1	2005	25	0,7
2005	271	7,5	2010	27	0,8
2010	277	7,8	2013	31	0,9
2013	325	9,1	2014	35	1
2014	368	10,3	Țesuturi moi		
Laringe			anii	Abs.	Per 100 mii
2000	92	2,5	2000	57	1,6
2005	101	2,8	2005	92	2,6
2010	141	4,0	2010	85	2,4
2013	112	3,1	2013	85	2,4
2014	143	4	2014	81	2,3
Gl. tiroidă			Gl.mamară (f)		
2000	78	2,1	2000	668	35,4
2005	184	5,1	2005	783	41,8
2010	237	6,7	2010	834	45,0
2013	357	10	2013	969	52,2
2014	386	10,8	2014	954	51,6
Stomac			Col uterin (f)		
2000	421	11,6	2000	323	17,1
2005	454	12,6	2005	330	17,6
2010	492	13,8	2010	287	15,5
2013	434	12,2	2013	302	16,3
2014	440	12,4	2014	305	16,5
Colon			Corp uterin (f)		
2000	299	8,2	2000	156	8,2
2005	423	11,8	2005	221	11,8
2010	487	13,7	2010	226	12,2
2013	548	15,4	2013	279	15
2014	565	15,9	2014	290	15,7
Rectul			Ovare (f)		
anii	Abs.	Per 100 mii	anii	Abs.	Per 100 mii
2000	300	8,2	2000	102	5,4
2005	440	12,2	2005	118	6,3
2010	540	15,2	2010	132	7,1
2013	548	15,4	2013	162	8,7
2014	545	15,3	2014	131	7,1
Hepatic			Prostată (b)		
2000	167	4,6	2000	85	4,9
2005	267	7,4	2005	184	10,7
2010	263	7,4	2010	288	16,8
2013	278	7,8	2013	388	22,6
2014	292	8,2	2014	380	22,2
Esofag			Vezica urinară		
2000	64	1,8	2000	166	4,6
2005	70	1,9	2005	192	5,3
2010	57	1,6	2010	255	7,2
2013	66	1,9	2013	275	7,7
2014	78	2,2	2014	270	7,6
Pulmonar			Hemoblastoze		
2000	633	17,4	2000	396	10,9
2005	696	19,4	2005	421	11,7
2010	854	24,0	2010	459	12,9
2013	858	24,1	2013	528	14,8
2014	858	24,1	2014	505	14,2

- S-a aplicat și s-a obținut finanțarea proiectului Agenției de Eficiență Energetică de conservare a energiei termice prin schimbarea în totalmente a frestrelor în IMSP IOM (4,2 mln. lei).

Pe parcursul anului 2014:

- S-a aprobat Programul Național de Control al Cancerului - 2020 la Colegiul MS al RM și a fost înaintat către Cancelaria de Stat.

- A fost finalizată renovarea Centrului Hematologic, reformarea organizatorică și darea oficială în exploatare [iunie 2014].

- A fost primit și amplasat echipament și utilaj medical din proiectul japonez JICA.

- A fost inaugurat Centrul de screening Colonoscopic în Chișinău, incinta IMSP IO.

- IMSP IO a primit cu succes Certificatul de Acreditare.

- Au fost proiectate și identificate sursele de finanțare pentru modernizarea Blocului de operații [15 Săli operatorii standardizate].

ROLUL ȘTIINȚEI (V. BÎLBA)

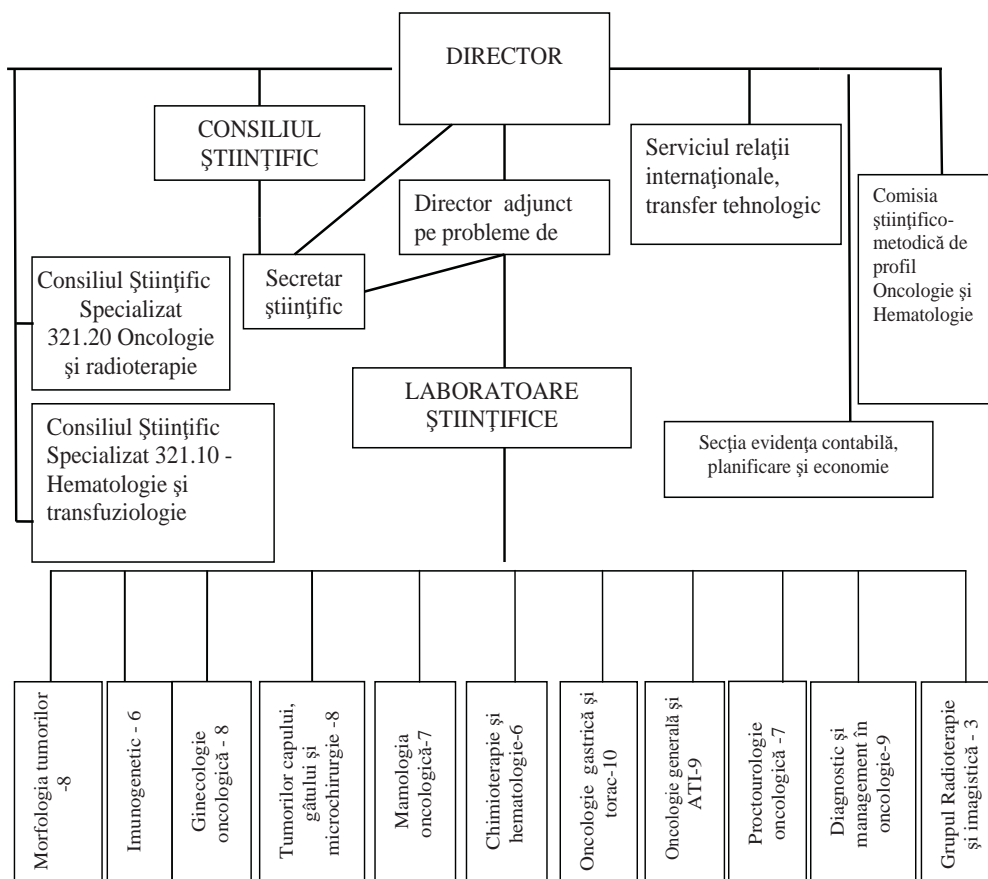
Din momentul aprobării Codului cu privire la știință și inovare a Republicii Moldova nr.259-XV din 15 iulie 2004 (Monitorul oficial Nr.125-129 (1479-1483) din 30 iulie 2004), IMSP Institutul Oncologic

devine instituție de profil al Academiei de Științe a Moldovei.

Actualmente în IMSP Institutul Oncologic, Sectorul Științific include 10 laboratoare științifice și un grup științific, organigrama IMSP Institutul Oncologic coordonată cu Secția Științe ale Naturii și Vieții ale Academiei de Științe a Moldovei și aprobată de Ministerul Sănătății.

Din momentul fondării Institutului Oncologic au fost inițiate cercetări științifice fundamentale și aplicative în domeniul oncologiei, diagnosticului precoce, profilaxiei, metodelor contemporane de tratament combinat, complex, reabilitării și reintegrării bolnavilor oncologici în societate. IMSP IO a devenit unica instituție curativ-profilactică specializată care acordă asistență medicală oncologică științifică, practică, organizator-metodologic în toate raioanele și orașele republicii. Ca centru științific și metodologic IMSP IO servește drept bază clinico-științifică pentru USMF „Nicolae Testemițanu” pentru studenți, medici practicieni și lucrători medicali cu studii medii speciale.

Direcția principală de activitate științifică a IMSP Institutul Oncologic “Epidemiologia bolilor oncologice, elaborarea tehnologiilor noi în profilaxie, diagnostic și tratament”.



Obiectivele de activitate științifică:

Managementul depistării precoce a maladiilor oncologice și optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova;

Perfecționarea unor tehnologii în tratamentul chirurgical, radiologic și chimioterapic al cancerului.

În perioada anilor 2011 – 2014 în sectorul științific IMSP IO au fost efectuate cercetări științifice în cadrul direcției strategice 03 „Biomedicină, farmaceutică, menținerea și fortificarea sănătății” în direcția profilaxiei primare și secundare, diagnosticării precoce, tratamentului complex contemporan și reabilitării bolnavilor oncologici, în 9 proiecte instituționale și 1 proiect internațional FP7, 1 proiect bilateral moldo-român, 2 proiecte de transfer tehnologic.

Potențialul științific încadrat în efectuarea cercetărilor constituie 85 colaboratori, din care: cercetători științifici – 81, de bază 58, inclusiv – 12 doctori habilitați, 26 – doctori în științe, 10 – cercetători științifici până la 35 de ani.

Rezultate

Studiul angiogenezei în carcinoamele de diferită structură histologică arată că numărul microvaselor sanguine crește semnificativ în funcție de severitatea neoplaziei. În regiunea frontului de invazie tumorală, angiogeneza este deosebit de pronunțată. Pentru prima dată în studiile carcinoamelor pavimentoase ale pielii au fost identificate două tipuri diferite de creștere: primul - compact și al doilea – difuz-infiltrativ. Aceste tipuri diferă prin mărimea și densitatea straturilor canceroase, gradul de pronunțare și caracterul stromei tumorii, prin severitatea infiltrării celulare și densitatea microvaselor. Deasemenea au fost obținute rezultate ce demonstrează că angiogeneza are o legătură cu potențialul invaziv de carcinom, cel mai pronunțat în zona frontului de invazie la periferia tumorii. Neovascularizarea tumorii, care oferă posibilitatea de creștere și progresie a acesteia, este un proces complicat și multistadial, în care participă celulele tumorale, elementele stromale (fibroblaste, miofibroblaste), infiltrate celulare, fibre de colagen și un șir întreg de factori de stimulare a angiogenezei. Identificarea particularităților angiogenezei în diferite forme de carcinom va permite prognosticul evoluției tumorale și personalizării metodelor de tratament.

S-a elaborat și implementat „Rezecția segmentară orizontală a mandibulei” – procedeu optimal în tratamentul chirurgical al tumorilor mucoasei cavității bucale cu infiltrarea minimă a osului rebordului alveolar. Confirmarea radiologică și morfologică de distrucție a suprafeței corticale a osului mandibulei necesită neapărat realizarea rezecției tumorii primare în bloc cu rezecția orizontală segmentară a rebordului alveolar + plastia imediată a defectului cu țesuturi locale sau lam-

bou musculo-cutanat. Distrucția osoasă a mandibulei mai mult de 0.5 - 1.0 cm în profunzime necesită rezecție segmentară verticală a osului mandibulei.

S-a elaborat și implementat „Procedeu de recuperare primară unimomentană a continuității arcului mandibular după intervenții de volum în oncologie”. Implementarea tehnicii de intervenție chirurgicală și recuperare unimomentană a defectului cu șină metalică cu sau fără suprafață articulară îmbunătățește reabilitarea precoce a bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale. Aplicarea în practica clinică permite nu doar obținerea unui efect funcțional și cosmetic benefic, dar reduce durata tratamentului și respectiv – costul său.

A fost elaborat Managementul clinico-diagnostic al depistării precoce a tumorilor țesuturilor moi, au fost determinate Criteriile de stabilire a rezectabilității tumorilor țesuturilor moi, a fost elaborată Metoda de amputație a gambei în cazurile tumorilor pielii T4N0M0 cu concreșterea oaselor metatarsiene, Metoda de plastie după amputarea anterioară a labei piciorului, Metoda de protezare a osului ischion și pubis după tratamentul chirurgical al tumorilor osoase a semiinelului bazinului mic, Metodă de tratament a tumorilor țesuturilor moi ale peretelui abdominal și profilaxie a recidivelor și metastazelor - avantajul metodelor elaborate și implementate constă în păstrarea radicalismului intervențiilor chirurgicale efectuate, reabilitarea precoce a bolnavilor, ameliorarea calității și duratei vieții lor.

S-a elaborat și implementat Metoda de plastie după amputarea anterioară a labei piciorului, avantajul căreia constă în păstrarea funcției de sprijin a piciorului, micșorarea perioadei de reabilitare și sporirea calității vieții bolnavilor.

S-a elaborat un algoritm, care conține măsuri de pregătire perioperatorie a pacientelor cu cancer mamar și diabet zaharat tip 2. Pacientelor se vor aprecia: nivelul glicemiei în sânge și urină, indicii metabolici, imunologici și hormionali ai organismului. Acești indici se vor determina și în limfa din plăgile postmastectomice cu scopul de a micșora cantitatea acesteia în perioada postoperatorie.

S-au elaborat criteriile de determinare a volumului optim al intervenției chirurgicale la pacientele cu cancer mamar și diabet zaharat tip 2. Ca rezultat ce va minimaliza numărul pacientelor cărora li se refuză efectuarea mastectomiilor radicale în legătură cu prezența diabetului. În rezultatul cercetărilor imuno-histochimice am stabilit că aceste paciente prezintă fenotipuri nefavorabile pentru tratament, fiind deseori rezistente la chimioterapie și hormonoterapie. Această categorie de pacienți vor necesita tratament mai agresiv și individualizat.

S-a elaborat și implementat Algoritmul de diagnostic precoce al CGM la diferite nivele de acordare a asistenței medicale, care a contribuit la ameliorarea diagnosticării precoce a CGM în 2014 cu 4,2% în condiții de ambulatoriu. A fost elaborat algoritmul de diagnostic precoce în cancerul de prostată și etapele de monitorizare a bolnavilor cu cancerul de prostată la diferite nivele de acordare a asistenței medicale. S-au analizat indicii morbidității și mortalității prin cancer în Republica Moldova în perioada anilor 1985 – 2013, s-a efectuat screening-ul citologic în cancerul de col uterin în populația feminină de vârstă 25 – 59 ani în baza testului Babeș - Papanicolau (16915 femei), s-a efectuat screening-ul mamografic (13167 femei) pentru depistarea cancerului mamar, s-a efectuat screening-ul cancerului de prostată (2094 bărbați) cu aplicarea testului PSA, examen TRUS și tușeul rectal.

Au fost elaborate și implementate 3 programe - metode de tratament polichimioterapic după programele CP (Capecitabina, Paclitaxel), EAP (Etopozid, Doxorubicină, Cisplatin) și CAMF (Cyclophosphamid, Doxorubicină, Methotrexate, 5 - Fluorouracil) în cancerul de prostată metastatic hormono-rezistent – aplicarea acestor metode au contribuit la mărirea efectului obiectiv, stabilizarea proceselor și mărirea duratei medii a remisiunii proceselor.

S-a elaborat și implementat metoda de tratament al cancerului cervical local-avansat stadiile II-III - standardele anterioare de tratament al cancerului cervical local-avansat nu includeau chimioterapie, anume 50 mg Cisplatin săptămânal – 4 săptămâni concomitent cu radioterapia. Supraviețuirea la 36 luni în grupul cu chemoradiație a fost de 68% versus 48% în cea doar cu radioterapie. De asemenea, a fost constatat că efectele adverse complimentare radioterapiei și chimioterapiei au fost cu 38-40% mai mici în grupul BioR+, ceea ce a permis înlăturarea cazurilor de suspendare a tratamentului din cauza toxicității terapiei administrate.

Prin implementarea algoritmului de tratament perioperator medicamentos și individualizarea intervențiilor chirurgicale pacienților cu cancer colorectal ocluziv în dependență de gradul manifestării ocluziei intestinale s-a obținut reducerea frecvenței de două ori a complicațiilor și deceselor perioperatorii.

S-a elaborat „Metoda de detecție și inhibare a cancerului glandei mamare la nivel molecular”, implementarea căreia permite depistarea cancerului glandei mamare în stadii preclinice. Această metodă a fost menționată cu medalia de aur la Expoziția Internațională din Belgia în 2012.

A fost elaborată „Aprecierea statutului HER2/neu prin biopsie aspirativă transcutană cu ac subțire la pacienți cu cancer mamar”, implementarea metodei

permite stabilirea indicațiilor administrării tratamentului “țintă” a cancerului mamar cu Herceptină.

Implementarea „Determinării D-dimerilor pentru aprecierea riscului de coagulopatie la pacienții cu cancer mamar” permite detectarea precoce a dereglărilor hemostazice, precum și aplicarea profilaxiei și tratamentului individualizat a complicațiilor tromboembolice la pacienții cu cancer mamar.

Lucrarea „Dispozitiv chirurgical de suturare”, autori Gh. Țibîrnă, Iu. Nica, V. Darii, A. Doruc, A. Postolache, V. Ciorici; a fost apreciată cu Medalia de Argint la Expoziția Internațională Specializată „In-foinvent”, Chișinău, Republica Moldova, 22 - 25 noiembrie 2011.

A fost obținută medalia de bronz la Expoziția internațională “Expo Invent 2013” din Bruxell cu lucrarea “Mechanical suture in laryngectomy surgery”.

Pentru opera științifică „Teoria ereditară a cancerului” a fost obținută Medalia de AUR la Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT, ediția 2014.

Conform Hotărârii Guvernului RM Nr. 569 din 19 august 2015, pentru lucrarea științifică TEORIA EREDITARĂ A CANCERULUI PULMONAR, colectivul de autori: Stratan Valentina, doctor în biologie, conferențiar cercetător, Șutchin Vladimir, doctor habilitat în medicină, Bîlba Valeriu, doctor în medicină, conferențiar cercetător sunt LAUREAȚII AI PREMIULUI NAȚIONAL.

Sarcinile de perspectivă stabilite drept obiective principale în activitatea institutului sunt următoarele:

- Continuarea acordării serviciilor de asistență medicală specializată în domeniul tratamentului și diagnosticului maladiilor oncologice populației Republicii Moldova la un nivel foarte înalt atât calitativ, cât și cantitativ.
- Modernizarea tuturor direcțiilor și subdiviziunilor Institutului Oncologic, cu trasarea activității acestora la standarde recunoscute de calitate.
- Conlucrarea de succes și reciproc avantajoasă cu forul științific atât din Republica Moldova, cât și din străinătate în vederea actualizării rezultatelor și datelor cu privire la noi tactici de diagnostic și tratament.
- Implementarea unui proiect de monitorizare și evaluare standardizat și modern al datelor cu privire la cancer din Republica Moldova, care să fie raportabil și comparabil cu datele similare ale altor sisteme cu renume mondial (Franța, Germania, SUA).

MANAGEMENTUL DEPISTĂRII PRECOCE A CANCERULUI GLANDEI MAMARE ȘI DE COL UTERIN ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Cernat – dr. hab. med., prof. cercet., Anna Donscaia – dr. hab. med., conf. cercet., Valeriu Bîlba – dr. med., conf. cercet., Natalia Coșciug – dr. psih., Diana Prepelița – dr. med., Diana Brega – dr. med., Victoria Monul – doctorand, Petru Tuzlucoș – doctorand, Natalia Lisița – doctorand, Virgil Ureche – doctorand,
IMSP Institutul Oncologic
 079502429, v.bilba@mail.ru

Rezumat

Morbiditatea înaltă prin cancerul de col uterin și glanda mamară, rezultatele modeste la distanță ale tratamentului, cauzate de depistare tardivă a proceselor maligne au solicitat efectuarea unei cercetări științifice înaintate spre elaborarea managementului depistării precoce a cancerului la localizările menționate. Scopul cercetării propuse a constat în optimizarea serviciului oncologic în RM în baza elaborării programului de screening și aprecierii eficacității lui.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin, cancer a glandei mamare, managementul depistării precoce, optimizarea serviciului oncologic

Summary. The management of the early cancer diagnosis in breast and uterine neck cancer

The high level cancer morbidity and the middle treatment remote results in the uterine and breast cancer need the scientific research fulfilling directed to the early cancer diagnosis. The aim of the research to optimize the Cancer Service basing on the early cancer diagnosis management. The efficiency of the population prophylaxis examination with the screening elements has been appreciated. The early cancer diagnosis algorithm in uterine and breast cancer has been elaborated.

Key word: the uterine neck cancer, the breast cancer, management of the early cancer diagnosis, the cancer service optimizations

Резюме. Менеджмент раннего выявления рака молочной железы и рака шейки матки в Республике Молдова

Высокий уровень заболеваемости раком шейки матки и молочной железы и малоутешительные результаты отдаленного лечения, связанные с поздним выявлением заболеваний, явились основанием для проведения научного исследования, направленного на разработку программы раннего выявления рака указанных локализаций. Цель исследования состояла в оптимизации онкологической службы республики на основании разработки Программы раннего выявления рака шейки матки и молочной железы. Исследование предусматривало оценку эффективности профилактических осмотров с элементами скрининга в ранней диагностике рака шейки матки и молочных желез.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак молочной железы, менеджмент раннего выявления, оптимизация онкологической службы

Introducere

Cancerul reprezintă una dintre cele mai groaznice maladii. Mortalitatea și invaliditatea oncologică în Republica Moldova ocupă permanent locurile II – III cu tendință de creștere. Rezultatele tratamentului sunt în corelație directă cu depistarea precoce a proceselor neoplazice.

Elaborarea managementului depistării precoce a unor localizări de maladii oncologice (cancerul de col uterin, cancerul glandei mamare) cu elaborarea algoritmului de diagnostic la diferite etape, dă posibilitatea de a modifica situația cu depistarea tardivă a cancerului în localizările menționate.

Scopul investigației a constat în optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova în baza elaborării managementului depistării precoce a cancerului de col uterin, cancerul mamar.

Sarcini:

1. A studia dinamica morbidității, invalidității și mortalității oncologice în Republica Moldova.
2. A aprecia rolul screening-ului în depistarea precoce a cancerului de col uterin și glandei mamare.
3. A aprecia eficacitatea examenului citologic în depistarea precoce a cancerului de col uterin.
4. A elabora algoritmul de diagnostic la nivelul serviciului oncologic raional.

5. A optimiza serviciul oncologic prin concretizarea sarcinilor diferitor verigi ale serviciului în depistarea precoce a cancerului de col uterin și glandei mamare.

Diagnosticarea precoce a proceselor maligne este o problemă actuală în oncologia contemporană.

Morbiditatea oncologică în Republica Moldova reflectă situația din majoritatea țărilor europene și este în permanentă creștere. La fel sunt în creștere și indicii mortalității oncologice. Structura morbidității ultimii ani rămâne constantă: primul loc deține cancerul glandei mamare 45,2% populație feminină, al II-lea – cancerul pulmonar. La femei cancerul de col uterin ocupă locul III. Morbiditatea înaltă prin cancer și rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului, cauzate de depistarea tardivă a procesului malign, este problema actuală nu numai în Republica Moldova, dar și în țările economic dezvoltate.

Progresele înregistrate în ultimele decenii în elaborarea metodelor noi de diagnostic și tratament n-au influențat esențial asupra indicelui depistării tardive a cancerului.

Cele menționate confirmă actualitatea investigației științifice propuse, înaintată spre optimizarea diagnosticului precoce a cancerului de col uterin și glandei mamare. Elaborarea strategiei depistării precoce a

cancerului în localizările menționate prezintă nu numai importanța științifică, dar are valoarea practică.

Material și metode:

1) s-au analizat indicii morbidității și mortalității prin cancer în Republica Moldova în perioada anilor 1985 - 2013;

2) screening-ul citologic în populația feminină de vârstă 25 – 59 de ani în baza testului Babeș - Papanicolau (16915 femei);

3) screening-ul mamografic (13167 femei);

4) aprecierea eficacității algoritmului diagnosticului etapizat al cancerului de glanda mamară.

Rezultate obținute

Studierea indicilor morbidității și mortalității prin tumori maligne în perioada anilor 1985-2013 a demonstrat tendință de creștere lentă, dar progresivă a îmbolnăvirilor și a mortalității prin cancer și întinerirea cancerului (fig. 1).

Structura morbidității oncologice în ultimii ani rămâne constantă: primul loc deține cancerul colorectal cu 12%, locul II – cancerul mamar cu 11,5%, pe locul III cancerul pulmonar cu 10,2% urmat de cancerul pilei – 9,1%, hemoblastoze – 6,3%, cancer gastric – 5,1%, prostată – 4,6%, glandă tiroidă – 4,2%, cancer de col uterin -3,6% și ficat – 3,3% (fig. 2).

Ponderea proceselor maligne depistate în stadii

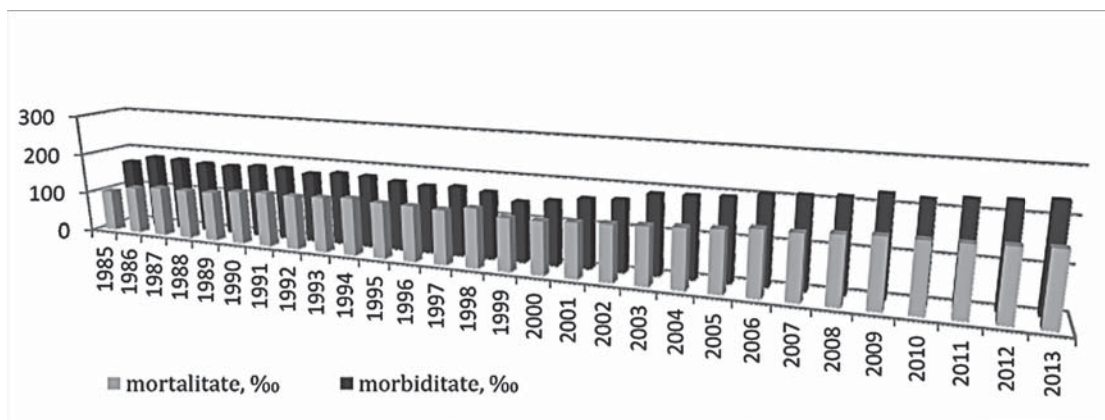


Fig. 1. Dinamica morbidității și mortalității oncologice în Republica Moldova

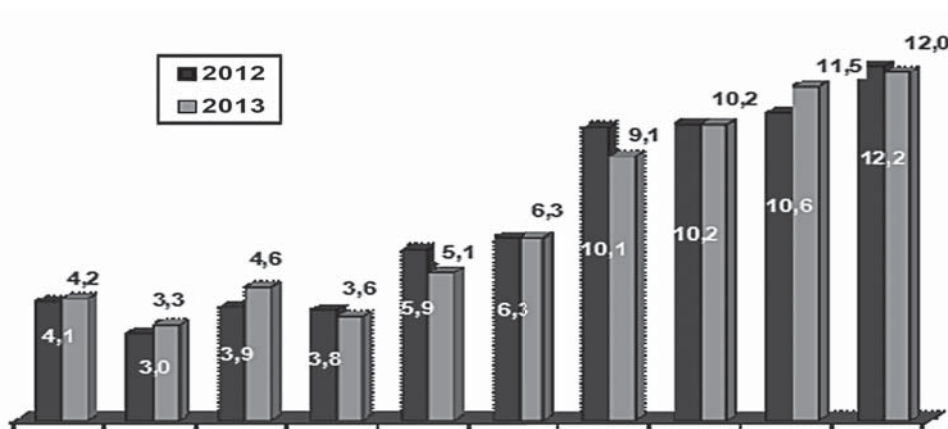


Fig. 2. 10 tumori maligne mai des depistate în Republica Moldova, 2012-2013 (%)

tardive rămâne înaltă în pofida progreselor înregistrate în metodele de diagnostic în ultimii ani (fig. 3).

Screening-ul cancerului de col uterin

În anul 2011 Compania Națională de Asigurări în Medicină a finanțat deplin în premieră pentru RM un proiect de „Screening complex clinico-instrumental pentru depistarea proceselor precanceroase și a cancerului de col uterin” în trei raioane ale Republicii – Strășeni, Fălești și Cahul.

A fost examinată populația feminină asimptomatică de vârstă cuprinsă între 25-59 de ani. Acoperirea populației prin servicii de screening a fost de 90%. Screening-ul s-a efectuat în baza testului citologic Babeș-Papanicolau. Acest test se colecta de către asistentele medicale din cadrul cabinetelor de profilaxie la nivel de AMP din regiunile sus-menționate unde se desfășurau proiectele. Rezultatele screening-ului cancerului de col uterin sunt prezentate în figurile 4, 5 și 6.

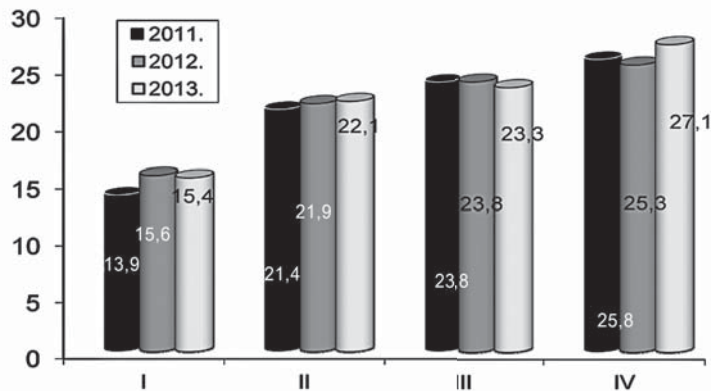


Fig. 3. Depistarea bolnavilor cu tumori maligne pe stadii (%), R.M. (2011-2014)

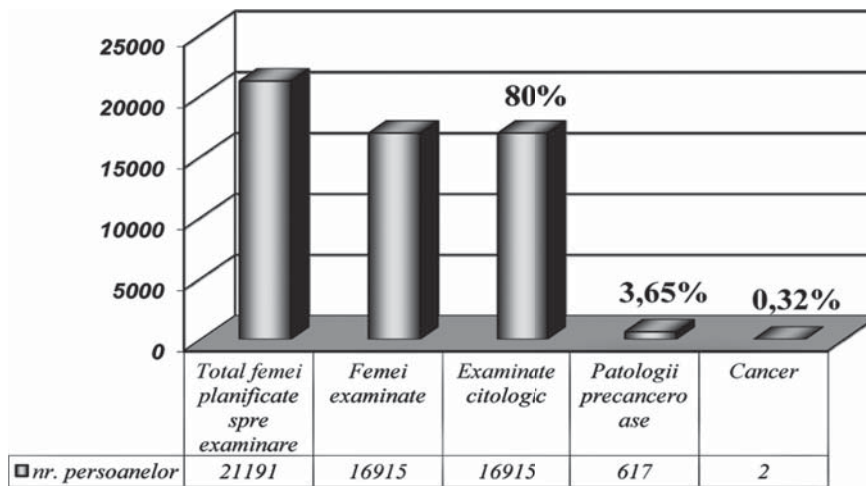


Fig. 4. Rezultatele screening-ului IMSP CMF „Fălești“

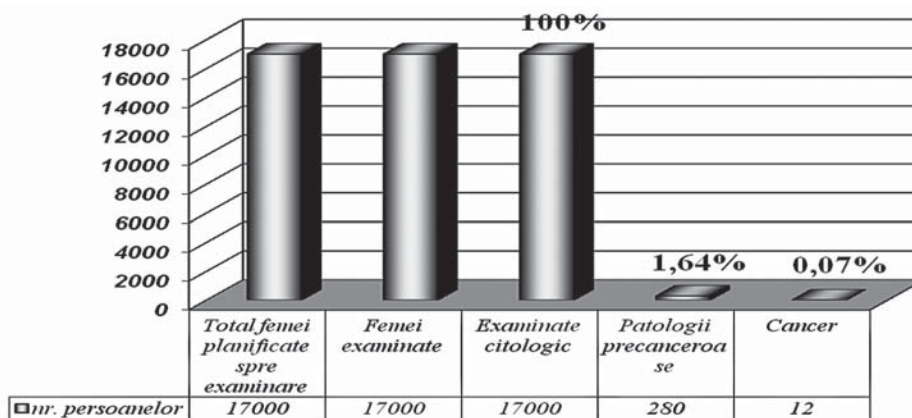


Fig. 5. Rezultatele screening-ului AO „Sănătatea Ta” Strășeni

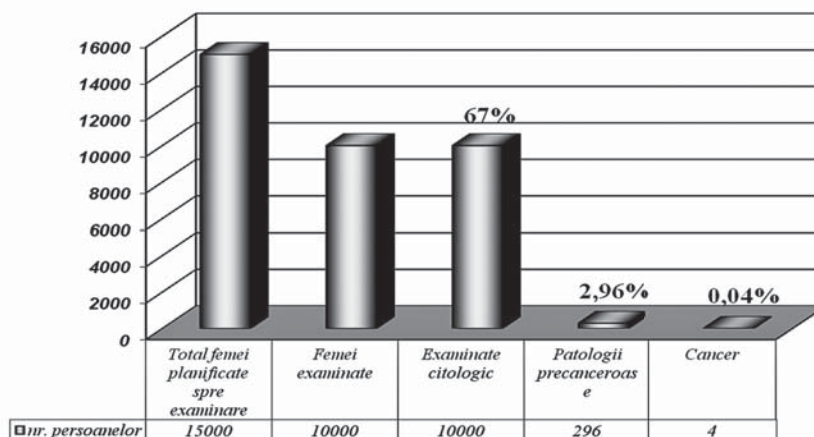


Fig. 6. Rezultatele screening-ului CMP „Prima Medica” Cahul

Din 43 915 femeii investigate ce constituie 82,56% din cele 53 191 planificate au fost depistate 1193 cazuri de stări precanceroase (2,71%) și 18 cazuri de cancer al colului uterin (0,04%).

Economic: costul unei investigații în mediu a fost de 250 – 300 lei; costul tratamentului în caz de proces precanceros este circa 1000 lei; costul tratamentului în caz de cancer ar fi de aproximativ 24000 lei.

Screening-ul cancerului glandei mamare

Pe parcursul anilor 2011-2012 Compania Națională de Asigurări în Medicină a finanțat deplin două proiecte de „Screening complex clinico-instrumental pentru depistarea proceselor precanceroase și a cancerului glandei mamare” în raioanele Anenii Noi și Florești.

În proiectul raionului Anenii Noi au fost supuse examenului mamografic 6666 femeii. Prin această metodă s-a depistat cancerul glandei mamare (CGM) la 112 femeii și la 130 femeii suspecție de CGM. Aceste paciente au fost investigate ulterior la IMSP IO și confirmat citologic și tratat cancerul mamar la 36 paciente și suspecție de CGM la 2 paciente.

În proiectul raionului Florești au fost supuse examenului mamografic la un centru medical 6501 femeii. Prin această metodă s-a stabilit cancerul glandei mamare (CGM) la 12 femeii și la 54 femeii suspecție de CGM. Ulterior la pacientele investigate la IMSP IO au fost confirmate și tratate cancerul mamar la 7 paciente și suspecție de CGM la 2 paciente.

S-au elaborat criteriile constituirii grupelor de risc înalt, care au inclus:

- vârsta de la 45 la 65 de ani;
- anamneza eridocolaterală;
- grupul social;
- zona de rezidență;
- factorii endo și exogeni.

În baza investigațiilor efectuate a fost elaborat algoritmul de diagnostic al cancerului glandei mamare, care a permis etapizarea și majorarea eficacității dia-

gnosticului acestei patologii oncologice. Analiza eficacității algoritmului propus este confirmat prin optimizarea serviciului oncologic referitor la diagnosticul cancerului glandei mamare, excluderea dublării investigațiilor

Discuții și concluzii

Rezultatele obținute ale investigației efectuate au confirmat eficacitatea metodelor de screening în depistarea cancerului de col uterin și glanda mamară.

Etapizarea diagnosticului cu stabilirea sarcinilor concrete la diferite etape de acordare a asistenței medicale dă posibilitatea de a exclude dublarea metodelor de investigații, ce are și un efect economic.

Algoritmul de diagnostic elaborat pentru depistarea cancerului localizărilor menționate v-a servi ca ghid pentru oncologul raional și medicii din rețeaua generală.

În baza rezultatelor obținute se elaborează Programul de optimizare a Serviciului Oncologic în Republica Moldova.

Bibliografie

1. Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, D. Sofroni. Managementul serviciului oncologic în republică.. // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2005, nr. 3, p. 8-14.
2. Gh. Țîbîrnă. Combaterea Cancerului. – Ed. Universul, Chișinău, 2000, p. 106.
3. V. Cernat, D. Sofroni, Gh. Țîbîrnă. Managementul serviciului Oncologic în Republica Moldova. // Buletinul AȘM, Științe Medicale, 2007, 4, 374-380.
4. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология, Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, 2006, с. 3-24, с. 103-142.
5. 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 (0,12).
6. Guțu L., Sofroni D., Eșanu N., Casian N., Ancuța E. Managementul cancerului cervical în baza protocolului

clinic național. *Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM*, Nr.1, 2011. p. 74-81 (0,48).

7. Valuța D. Screeningul cancerului de col uterin. prima experiență din Republica Moldova. *Buletinul Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM*, Nr.1, 2011. p. 169-172 (0,24).

8. Crîlova, Olga; Petrova, Aliona; Jovmir, V.; Rotaru, Natalia; Jovmir-Popa, Dorina. Programul de screening al cancerului glandelor mamare în R.Moldova: standarde, rezultate și perspectivă. In: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 4(43) 2012, pag.93 ISSN 1729-8687.

9. Чернат, В. Ф.; Цыбырнэ, Г. Ф.; Жовмир, В. К.; Габуния, М. К. Программа противораковой борьбы и развития онкологической службы в Республике Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (52), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 24.

10. Чернат, В. Ф.; Жовмир, В. К.; Пунга, Ж. В.; Валуца, Д. В.; Габуния, М. К. Проведение скрининга рака молочной железы и рака шейки матки в условиях страховой медицины в Республике Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (76), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 37.

11. Чернат, В. Ф.; Пунга, Ж. В.; Монул, В. Ф.; Продан, Л. М.; Кошуг, Н. Г.; Погонец, В. Б.; Габуния, М. К. Опыт подготовки семейных врачей в области онкологии в условиях Института Онкологии Республики Молдова. VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. № (1140), Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г., стр. 538.

12. Țîbîrnă, Gh.; Cernat, V.; Bîlba, V. Noi procedee de management al serviciului oncologic în Republica Moldova. In: *Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. Zilele Oncologiei Iașene, ediția a VIII-a. Volum de rezumate*. Iași, 22-24 noiembrie 2012, p. 245.

13. Cernat, V.; Țîbîrnă, Gh.; Bîlba, V.; Punga, Janna. *Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova*. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* № 4 (40) 2013. ISSN 1857-0011. Pag. 12.

14. Prepeleța, Diana. *Metode miniinvazive de diagnostic precoce ale cancerului glandei mamare în condiții de ambulatoriu*. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale* № 4 (40) 2013. ISSN 1857-0011. Pag. 111.

15. Cernat, V.; Bîlba, V. Aspecte medico-sociale ale morbidității și invalidității oncologice în Republica Moldova. In: *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chișinău, 2013, ISSN 1857-4572.pag. 46-50.

16. Cernat, V.; Gabunea, Marina; Valuța, Diana. Screening-ul cancerului de col uterin în Republica Moldova: rezultate, eficacitate și perspective. In: *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chișinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 51-57.

17. Cernat, V.; Prepeleța, Diana. Etapizarea metodelor de diagnostic în depistarea cancerului glandei mamare în Republica Moldova. In: *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chișinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 58-60.

18. Jovmir, V.; Crîlova, Olga, Popa, Dorina. Particularitățile și rezultatele screening-ului mamografic a cancerului mamar în raionul Anenii Noi. In: *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice din Republica Moldova*. nr. 2 (2012), Chișinău, 2013, ISSN 1857-4572. pag. 40-46.

19. Prepeleța, Diana. Prioritățile metodelor de diagnostic ale cancerului glandei mamare în condiții de ambulatoriu. In: *INFO-MED, Revistă științifico-practică*. 2013, №2 (22), ISSN 1810-3936. p.40-44.

20. Prepeleța, Diana. Valoarea semnificativă a diferitelor metode de diagnostic în rata depistării cancerului glandei mamare în Republica Moldova. In: *INFO-MED, Revistă științifico-practică*. 2013, №2 (22), ISSN 1810-3936. p.44-47.

21. Чернат, В.; Цыбырнэ, Г.; Пунга, Жанна; Габуния, Марина; Билба, В. Заболеваемость населения Республики Молдова злокачественными новообразованиями In: *Вопросы Онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов*. Ст. Петербург, приложение №3, 11-13 сентября 2013, Том 59, стр. 210.

22. Cernat, V; Donscaia, A; Bîlba, V; Coșciug, N; Prepeleța, D; Iurcu, C; Brega, D; Monul, V; Tuzlucov, P; Lișița, N; Ureche, V; Piterschii, A. Managementul depistării precoce a maladiilor oncologice și optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe medicale*. 2014, (4) 45, 304-310. ISSN 9877.

MANAGEMENTUL ȘTIINȚIFIC ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI

Gheorghe Țîbîrnă – acad., prof. univ., Valentina Stratan – dr. biol.,
Valentina Darii – dr. med., Adrian Clipca – dr. med., Constantin Clim – dr. med.,
Andrei Doruc – dr. med., Andrei Țîbîrnă – dr. med., Rodica Mîndruța-Stratan – dr. med.,
Cornel Cojocaru – dr. med., Rodica Tarnaruțcaia – cercet. științific,
IMSP Institutul Oncologic
Email: gh_tsibirna@yahoo.com

Rezumat

Pe parcursul a 38 ani de activitate, savanții secției „Tumori cap și gât” au perfecționat metodele de diagnostic a cancerului glandei tiroide, nazofaringelui, laringelui etc., s-au elaborat noi metode de intervenții chirurgicale a tumorilor local avansate a regiunii date, noi metode de plasticie chirurgicală cu lambouri pediculate și microchirurgicale. S-a implementat și perfecționat metoda criochirurgiei în tratamentul cancerului pielii și buzei inferioare. Timp de mai bine de 38 ani de către colaboratorii și medicii clinicii „Tumori cap și gât” au fost tratați circa 28000 de bolnavi cu diverse tumori a acestei regiuni, dintre care 26800 cu tumori maligne. Au fost efectuate peste 25000 de intervenții chirurgicale la bolnavi cu tumori în regiunea capului și gâtului. Din punct de vedere organizatoric, secția de „Tumori cap și gât” este cea mai reușită formă de organizare a serviciului oncologic pentru acest contingent de bolnavi.

Cuvinte-cheie: secția de „Tumori cap și gât”, diagnostic, tratament, cancerul regiunii capului și gâtului, management

Summary. Scientific management in complex treatment of head and neck cancer region

During 38 years of activity, the scientist from department of „head and neck tumor” have improved the method of diagnostic of thyroid gland cancer, nazopharinx, larinx. There was elaborated a new methods of surgery of local advanced tumors in that region, new methods of plastic surgery with pedicle flap and microsurgery. There was implemented and perfected the cryosurgery method in the treatment of skin cancer and lower tip. For more than 38 yrs by the clinic staff and physicians of „head and neck tumors” department were treated about 28000 patients with various thumors of this region, of which 26800 malignant tumors. Wereperformed over 25000 surgeries in patients with tumors in the head and neck. From an organizational perspective, section „Head and Neck tumors” is the most successful form of organization of oncologz services for cancer patients that quota complicated.

Key words: department „head and neck tumors”, diagnosis, treatment, cancer, head and neck region, management

Резюме. Научный менеджмент комплексного лечения рака области головы и шеи

За 38 лет работы ученые отделения «Опухолей головы и шеи» улучшили метод диагностики рака щитовидной головы, глотки, гортани и др. Были разработаны новые методы хирургического лечения местно-распространенных опухолей этой области, новые методы хирургической пластики микрохирургическими трансплантами и лоскутами на питающей ножке. Нами был внедрен и совершенствуется криохирургический метод лечения рака кожи и нижней губы. За более чем 38 летний срок работы, научные сотрудники и врачи клиники опухолей головы и шеи вылечили около 28000 больных с различными опухолями этой области из которых 26800 пациентов со злокачественными опухолями. Были проведены более 25000 операций у больных с опухолями головы и шеи. С организационной точки зрения отделение «Опухолей головы и шеи» является наиболее успешной формой организации услуг онкологической помощи для больных раком данной локализации.

Ключевые слова: отделения «Опухолей головы и шеи», диагностика, лечение, рак области головы и шеи, менеджмент

În lipsa unui serviciu specializat, din inițiativa acad. Gh. Țîbîrnă și cu spriginul d-lui Ch.B. Hone-lidze, directorul IOM, în anul 1977 în R. Moldova a fost organizată prima secție de studiere în tratarea tumorilor capului și gâtului.

Bolnavii respectivi până atunci erau tratați de către specialiștii din rețeaua generală medicală: chirurgi, otolaringologi, stomatologi, endocrinologi, oftalmologi, dermatologi, radiologi. Tactica de tratament era strict locală față de organul respectiv (laringe, sinusurile paranazale, limba, glanda tiroidă, pielea

etc.), în timp ce procesul tumoral se extindea și agre-sa organele adiacente vecine, ieșind din competența specialistului respectiv. Era imposibilă aplicarea unui tratament complex, bazat pe principii oncologice.

În 1977 secția și-a început activitatea clinică cu 40 de paturi în cadrul Institutului Oncologic din R. Moldova. În cadrul secției date medicii de diferite specialități aveau posibilitatea de a face schimb de experiență și cunoștințe în disciplinile apropiate, formându-se un nou specialist – oncolog în stare să re-

zolve problemele dificile de diagnostic și tratament a tumorilor regiunii capului și gâtului [3;6;7;8;9;].

Necesitatea organizării secției „tumori cap/gât” este argumentată prin:

- Morbiditatea înaltă a bolnavilor cu neoplazii ale regiunii capului și gâtului (circa 30-32%);
- Particularitățile clinicomorfologice comune a lor;
- Capacitatea de răspândire rapidă a lor de pe un organ pe altul;
- Căile comune de metastazare (ganglionii limfatici cervicali);
- Principiile identice de tratament.

Pe parcursul activității de 38 ani în clinica „Tumori cap și gât” au fost tratați peste 28000 de bolnavi, dintre care 26800 cu tumori maligne. Au fost efectuate peste 25000 de intervenții chirurgicale la bolnavii cu tumori în regiunea capului și gâtului. Au fost elaborate noi metode de tratament și reabilitare – plastie primară, secundară și procedee de reconstrucție și protezare a defectelor postoperatorii. În prezent activitatea clinică și științifică se desfășoară în două secții: secția de chirurgie craniocervicofacială și secția de reconstrucție chirurgicală și protezare oromaxilofacială. În scopul implementării performanțelor actuale a tehnologiilor medicale este fondat Centrul de nanotehnologii în oncologie, ca unitate de cercetare și activitate clinică. Un alt centru de performanță este laboratorul „Protezare oromaxilofacială”, care se preocupă de elaborarea și confecționarea protezelor complexe pentru bolnavii oncologici dar și cu alte defecte ale regiunii oromaxilofaciale.

Eficiența activității clinice este datorată direcției științifice, cercetărilor științifice performante și implementarea noilor realizări în practică.

Activitatea științifică.

Tema: Posibilitățile metodei criodistrucției în tratamentul cancerului.

Scopul studiului: elaborarea indicațiilor, contraindicațiilor și metodicii de aplicare a criodistrucției în tratamentul cancerului pielii capului, gâtului și a buzei inferioare în condiții de ambulator.

Pe parcursul efectuării studiului în anii 1977-2012 s-au trasat următoarele obiective concrete:

1. Studierea modificărilor morfologice ale țesuturilor tumorale, provocate de temperaturile joase în tratamentul bazaliomului, cancerului cutanat și buzei inferioare;
2. Perfecționarea metodei de criodistrucție folosite la tratament în condiții de ambulator a bazaliomului, cancerului pielii și al buzei inferioare;
3. Analiza rezultatelor imediate și tardive ale tratamentului prin metoda criogenă;
4. Estimarea eficacității metodei criogene din punct de vedere economic și social.

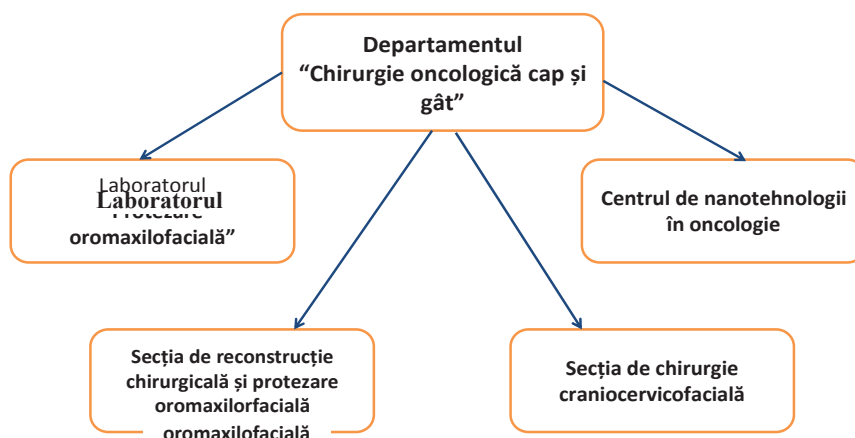
Cercetările s-au făcut pe un șantion de 3120 de pacienți: 2010 pacienți cu bazaliome, 510 – cancer de piele și 600 pacienți cu cancer al buzei inferioare la st. I-II. Tuturor li s-a aplicat metoda criogenă în policlinica Institutului Oncologic.

Valoarea practică a lucrării:

1. Analiza rezultatelor obținute în acest studiu a demonstrat că metoda criogenă, elaborată de prof. Gh. Țîbîrnă și colegi, pentru tratamentul bazaliomelor limitate, a cancerului de st. I-II al pielii regiunii capului și gâtului și, al buzei inferioare, poate fi aplicată ca o metodă de sinestătătoare, cu un grad înalt de radicalitate.

2. Metoda de tratament este simplă și nu are contraindicații.

Organigrama Departamentului “Tumori cap și gât”



3. Metoda propusă permite creșterea esențială a eficienței tratamentului criogen din punct de vedere socioeconomic (de 8-9 ori depășind eficiența metodei chirurgicale și radioterapeutice).

Metoda criogenă are un impact psihologic mai puțin nociv.

Tema: Metode de tratament conservativ al tumorilor capului și gâtului cu aplicarea factorilor fizici în scopul îmbunătățirii procesului de reabilitare a bolnavilor oncologici.

Scopul principal al acestor cercetări a prevăzut sporirea eficacității și calității tratamentului cancerului regiunii capului și gâtului, în baza elaborării metodelor optime de tratament combinat, cu aplicarea intervențiilor chirurgicale, radioterapiei, criodestrucției, hipertermiei, laserodestrucției și a procedurilor efective de reabilitare postoperatorii (operații plastice, microchirurgicale).

Pentru atingerea scopului indicat s-au impus următoarele sarcini:

- Studierea rezultatelor tratamentului bolnavilor cu tumori maligne ale pielii capului și gâtului, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, laringelui, în funcție de volumul operației, metodicii și timpului aplicării radioterapiei.

- Argumentarea metodelor de tratament chirurgical și radioterapeutic cu aplicarea factorilor fizici de acțiune (criodestrucția, hipertermia, laserodestrucția), în tratarea bolnavilor cu cancer al pielii capului și gâtului, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, laringelui;

- Aprobarea metodelor elaborate de tratament combinat al bolnavilor cu tumori ale capului și gâtului și stabilirea morfologică, la nivelul celulei, a acțiunii radioterapiei și metodelor fizice (criodestrucția, hipertermia, laserodestrucția) asupra tumorii;

- Studiul acțiunii factorilor fizici asupra neoformațiunii în dependență de volumul intervenției chirurgicale;

- Determinarea indicațiilor de aplicare a operațiilor pentru recuperarea defectelor postoperatorii a regiunii capului și gâtului, prin utilizarea lambourilor pe pedicul nutritiv vascular și a autotransplantelor microchirurgicale în dependență de răspândirea procesului tumoral și a dozei de radioterapie preoperatorie aplicată;

- Studierea eficacității noilor metode de tratament combinat.

Pe parcursul a 5 ani (1995-2000) metoda combinată de tratament cu aplicarea factorilor fizici a fost folosită la 472 bolnavi. Repartizarea după localizare și răspândirea procesului este specificată în tabelul 1.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu tumori ale regiunii capului și gâtului, din grupul de cercetare, după localizarea și răspândirea procesului

	Localizarea	St. III	St. IV	Total
1	Cancer al pielii regiunii capului (carcinom pavimentos)	20	7	27
2	Cancer bazocelular al pielii regiunii capului și gâtului	48	11	59
3	Cancer al buzei inferioare	150	10	160
4	Cancer al mucoasei cavității bucale	46	6	52
5	Cancer laringian	152	22	174
	Total	416	56	472

Din tabel reiese, că numărul pacienților cu cancer al pielii a fost de 86 (18,2%), cu cancerul buzei inferioare – 160 (33,9%), cu cancer al mucoasei cavității bucale – 52 (11,0%) și cu cancerul laringelui 174 bolnavi (36,9%).

Pentru a majora eficiența metodei combinate cu prevalența metodei chirurgicale, s-a recurs la noi cercetări și a fost înaintată propunerea de a perfecționa metoda tradițională prin folosirea adăugătoare a factorilor fizici curativi: crioterapia, hipertermia, laserodestrucția.

Tema: Noi tehnologii în tratamentul chirurgical al tumorilor maligne local răspândite în regiunea capului și gâtului.

Scopul studiului:

1. Studierea particularităților intervențiilor chirurgicale în cancer local răspândit al pielii capului și gâtului, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, laringelui, glandei tiroide și elaborarea variantelor raționale de operații lărgite și combinate în focarul primar și zonele de metastazare regională.

2. Determinarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru diverse variante de operații în funcție de gradul de răspândire a tumorii.

3. Elaborarea variantelor de operații plastice pentru recuperarea defectelor de țesuturi după operațiile lărgite în scopul reabilitării cât mai grabnice a bolnavilor.

Lotul de cercetări a fost constituit din 920 pacienți cu tumori maligne local răspândite ale pielii capului și gâtului, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, laringelui și glandei tiroide.

Acești pacienți au fost supuși intervențiilor chirurgicale în perioada anilor 1972-2002. S-au efectuat 962 operații, inclusiv excizii radicale ale țesutului cervical (289 operații în aceeași etapă cu operația la focarul primar și 92 – peste un timp după operație).

În baza cercetărilor s-au elaborat metodici speci-

ale de operații lărgite pentru fiecare localizare aparte: a) pielea capului și gâtului; b) cancerul buzei inferioare; cancerul mucoasei cavității bucale; d) cancerul laringelui; e) cancerul glandei tiroide.

Studiul nostru efectuat asupra 920 de pacienți cu cancer local avansat ale organelor capului și gâtului a demonstrat gradul de eficiență a operațiilor lărgite și combinate în funcție de localizarea și răspândirea tumorilor maligne. Supraviețuirea la 5 ani a alcătuit 53,6% față de 50,4, ceea ce este un argument serios în favoarea utilizării operațiilor lărgite și combinate.

Tema: Rolul operațiilor microchirurgicale în tratamentul tumorilor capului și gâtului (1990-1995).

Tratamentul tumorilor maligne local răspândite în regiunea capului și gâtului se efectuează prin metoda combinată, unde rolul principal îl are intervenția chirurgicală, însă după operații lărgite și combinate apar defecte enorme ale țesuturilor moi cu dereglarea actului de glutiție, respirație, alimentație și vorbire.

Deaceea excizia radicală a tumorii în regiunea capului și gâtului este un component în tratamentul acestor bolnavi. Următorul component este problema reabilitării chirurgicale cu plastia primară a acestor pacienți.

Scopul lucrării a fost:

1. elaborarea metodicii și indicațiilor operațiilor microchirurgicale în plastia primară a defectelor postoperatorii în tratamentul tumorilor capului și gâtului;
2. aprecierea eficacității plastiei primare cu ajutorul operațiilor microchirurgicale în profilaxia complicațiilor postoperatorii (hemoragii arozive din a. carotidiană), mai ales, la pacienții după radio și chimioterapie.
3. analiza rezultatelor precoce și tardive ale operațiilor microchirurgicale în plastia primară în tratamentul chirurgical al tumorilor local răspândite în regiunea capului și gâtului.

În studiu au fost incluși 107 pacienți cu diverse localizări ale focarului primar în regiunea capului și gâtului (buza inferioară – 19, cavitatea bucală – 24, orofaringe – 9, hipofaringe – 14, țesuturile dermale – 22).

Au fost utilizate următoarele tipuri de lambouri:

Lambouri cutanate	lambouri musculocutanate	lamboul combinat
Radial – 30; Scapular – 8	dorsal mare – 36; tensor fascia lată – 3	dorsal mare + scapular – 4
Lambou osteocutanat: Din crista iliacă – 2	lambouri viscerale: intestin subțire – 6; omentul mare – 8; gastromentul – 10.	total – 107

Pentru formarea anastomozelor microvasculare au fost utilizate următoarele anastomoze:

Artera	%	Vena	%
Transversă cervicală	-42,0	Jugulară externă	-62,5
Tiroidă superioară	-21,5	Jugulară internă	-9,3
Facială	-16,8	Facială	-24,3
Carotidă externă	-6,5		
Altele	-13,2	Altele	-3,9

Rata de supraviețuire pe parcursul primelor 5 ani după operație:

Metode	1 an	a. II	a. III	a. IV	a. V
Plastie tradițională	52%	43%	38%	31%	28%
Plastie microchirurgicală	79%	67%	55%	48%	41%

Concluzii:

Metoda plastiei microchirurgicale asigură la reabilitarea mai rapidă a bolnavilor tratați chirurgical, iar criteriul de bază al eficacității tratamentului aplicat servește rata supraviețuirii (41%) și calitatea vieții acestor categorii de bolnavi oncologici. Această metodă a marcat prin sine o etapă calitativ nouă de dezvoltare a chirurgiei plastice și reparatorii, sporind repararea plastică a defectelor postumorale, considerate până nu demult ireparabile.

Tema: Tratamentul cancerului laringian cu insuficiență respiratorie (2001-2005).

Scopul principal al lucrării a fost studierea unei metode optime de tratament combinat al cancerului laringian local-avansat st. IIIa, IIIb și IVa cu insuficiență respiratorie prin aplicarea factorilor: chirurgical și radioterapeutic în diferită succesivitate.

În perioada 2001-2005, în termenul de realizare a temei, au fost supuși tratamentului 111 bolnavi, dintre care la 66 a fost efectuată laringectomia de urgență (I etapă) și radioterapia (II etapă) și 45 bolnavi, la care a fost efectuată traheostomia, laringectomia planică și radioterapia postoperatorie. Variantele operațiilor efectuate sunt repartizate în tabelul 2.

Tabelul 2

Variantele operațiilor efectuate

Volumul operației	Traheotomie, laringectomie planică +radioterapie		Laringectomie urgentă + radioterapie	
	Cifre absolute	%	Cifre absolute	%
Laringectomie tipică	14	31,1	16	24,3
Laringectomie extinsă superioară	12	26,7	17	26,0
Laringectomie extinsă inferioară	10	22,2	18	27,3
Laringectomie extinsă anterioară	4	8,8	6	9,0
Laringectomie extinsă posterioară	2	4,4	4	6,0
Laringectomie extinsă laterală	3	6,6	5	7,5
Total	45	99,6	66	100,0

Datele obținute au permis să facem următoarele concluzii:

1. Tratamentul combinat al cancerului laringian local-avansat cu insuficiență respiratorie, cu efectuarea laringectomiei de urgență micșorează perioada de tratament cu 8-10 zile.

2. Noua variantă de tratament duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizând durata supraviețuirii la 3 ani, constituind 45-59% pentru st.III.

3. Evidarea ganglionară cervicală profilactică efectuată în monobloc cu operația la focarul primar este o metodă sigură de profilaxie și tratament a metastazelor regionale nedepistate clinic.

În urma investigațiilor efectuate a fost inițiată o invenție „Metoda nouă de tratament a cancerului laringian local avansat cu insuficiență respiratorie”.

Tema: Profilaxia cancerului glandei tiroide.*Scopul cercetărilor:*

Determinarea factorilor de risc oncologic major în apariția cancerului glandei tiroide.

Elaborarea algoritmului de investigație și diagnostic precoce al cancerului tiroidian.

Materiale și metode: în urma lucrărilor efectuate în anii 2001-2003 au fost acumulate anchete cu date personale a 485 pacienți cu cancer și patologie precanceroasă sau proliferativă a glandei tiroide. Au fost supuși investigațiilor diagnostice speciale 153 pacienți cu patologie tiroidiană. În clinica „Ghirurgia tumorilor cap și gât” au fost tratați 107 bolnavi tematici cu patologie malignă și proliferativă tiroidiană. S-au efectuat investigații morfologice la 65 piese histologice ale bolnavilor supuși tratamentului chirurgical.

Rezultatele cercetărilor: Efectuarea studiului științific a permis determinarea influenței captării de către glanda tiroidă a iodului radioactiv I-131 ca fiind principalul factor de risc în apariția carcinomului tiroidian. Ca factor favorizant este stabilită și insuficiența de iod în mediu și în sol, ce provoacă dezvoltarea

tireopatiilor proliferative. A fost elaborat algoritmul de investigare a bolnavilor cu patologie proliferativă a glandei tiroide.

Beneficiul studiului: Aplicarea în practică a elaborărilor obținute va permite nu numai îmbunătățirea indicilor morbidității și mortalității, dar și diminuarea în perspectivă a incidenței prin carcinom tiroidian, îmbunătățirea longivității și calității vieții bolnavilor și aptitudinea lor pentru o muncă social-utilă. Utilizarea algoritmului de investigare a bolnavilor cu patologie proliferativă permite reducerea cheltuielilor financiare de diagnostic cert al maladiei cu circa 30%.

Tema: Profilaxia complicațiilor postoperatorii după laringectomie în cancerul laringian 2006-2010.**I. Obiectivele proiectului**

Elaborarea unui complex de măsuri profilactice și curative spre micșorarea incidenței complicațiilor postoperatorii în operațiile efectuate la focarul primar: laringectomii tipice și extinse; și căile limfatice cervicale: evidare ganglionară cervicală, operația Cryle în cancerul laringian avansat III-a-IIIb-IVa.

- A analiza și perfecționa etapa chirurgicală de tratament în cancerul laringian local avansat: III-a-IIIb-IVa.
- A aplica și studia metoda mecanică de suturare a defectului faringelui și esofagului cervical după laringectomie.
- A analiza complicațiile postoperatorii de ordin general și local în laringectomiile tipice și extinse.
- A evidențiază particularitățile și factorii de bază ce influențează apariția complicațiilor postoperatorii.
- A efectua analiza histologică fracționată în serii a materialului postoperator, pentru aprecierea câmpului tumoral, starea țesuturilor adiacente cu tumora pentru aprecierea și argumentarea volumului intervenției chirurgicale efectuate.

Pe parcursul anilor 2006-2010 au fost tratați 122 bolnavi cu cancer laringian local avansat st. III a –

IIIb – IVa. Au fost efectuate laringectomii tipice și laringectomii extinse [1;2;4;5]. A fost aplicată metoda mecanică de suturare a defectului postoperator la 68 bolnavi. La 21 bolnavi a fost efectuată suturarea manuală a defectului postoperator, la 33 bolnavi – faringostomă plană. În cazul aplicării suturii manuale complicațiile postoperatorii locale au fost în 18,8% cazuri, în cazul aplicării suturii manuale – 42,9%. Cea mai remarcabilă elaborare a studiului dat a fost elaborarea și confecționarea noului aparat de suturare mecanică a defectelor faringoesofagiene (ISF-80) curbulinie, la bolnavii după laringectomie pe motiv de cancer al laringelui.

Prioritățile suturii mecanice

- Se evită „deschiderea” cavității oro- și hipofaringelui, corespunzător evitându-se și contactul direct cu tumoarea, (sporește randamentul aseptice și ablastic al intervenției chirurgicale).

- Sutura defectului postoperator durează 2-3 minute.

- Defectul este închis unimomentan.

- Marginile mucoasei se suprapun simetric una peste alta.

- Distanța între suturi este simetrică.

- Mucoasa se traumează mult mai puțin comparativ cu suturarea manuală.

- Procesele de regenerare durează 10-12 zile.

Elementul de inovare a instalației de suturare mecanică unimomentală a defectelor faringoesofagiene ISF-80 constă în originalitatea lui absolută.

A fost elaborat un algoritm al măsurilor profilactice după laringectomie.

Analiza rezultatelor obținute și concluziile:

1. Volumul intervenției chirurgicale este în dependență de extinderile leziunii tumorale.

2. Agresivitatea tumorii este direct dependentă de forma de creștere a tumorii și gradul de osificare a cartilajului tiroidian.

3. Cele mai frecvente complicații postoperatorii sunt de ordin local (dehiscentă de suturi) și depind de volumul intervenției chirurgicale.

4. Frecvența complicațiilor postoperatorii este mai mică în cazul aplicării suturii mecanice a defectului postoperator (cu 24,1%).

A fost elaborat un algoritm de măsuri profilactice după laringectomie în cancerul laringian.

Algoritmul măsurilor profilactice după laringectomie:

- Sanarea cavității bucale.

- Aprecierea florei bacteriene a cavității bucale și căilor respiratorii superioare.

- Aprecierea sensibilității florei bacteriene la antibiotice.

- Aplicarea suturii mecanice în suturarea de-

fectului postoperator a faringelui și esofagului cervical.

Aplicarea fibrolaringoscopiei și bronhoscopiei de sație în perioada pre- și postoperatorie după laringectomie.

Tema: Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale (2011-2014).

Scopul proiectului este majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale. Pentru realizarea lui s-a preconizat perfecționarea metodei chirurgicale de tratament pentru a fi aplicată ca primă etapă în cadrul tratamentului combinat. La fel se planifică perfecționarea metodei crio-chirurgicale și a chimioterapiei regionale intraarteriale, care de rând cu radioterapia și chimioterapia sistemică vor constitui elementele de bază a tratamentului complex. O atenție deosebită s-a acordat reabilitării chirurgicale (funcțională și estetică), prin utilizarea diverselor tipuri de plastie și protezării bolnavilor cu defecte a rebordului alveolar, palatului dur, planșeului bucal etc.

Scopul proiectului: majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale.

Obiectivele proiectului:

1. Utilizarea metodelor moderne de evidență statistică.

2. 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.

3. Elaborarea schemelor noi de tratament chimioterapeutic regional.

4. Perfecționarea metodei de crio-distrucție în tratamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale, specificarea indicațiilor și contra-indicațiilor.

5. Recuperarea chirurgicală funcțională și estetică 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, masticație și vorbire.

6. Elaborarea unui algoritm de tratament în funcție de stadiul maladiei, forma de creștere, forma morfologică, prezența metastazelor, vârsta pacientului, longevitatea perioadei de evoluție a bolii, tratamentul administrat anterior.

Relevanța rezultatelor științifice obținute

Pe parcursul perioadei de realizare a temei științifice au fost incluși în lotul de cercetare 119 bolnavi primari cu cancer al mucoasei cavității bucale, din ei 75 fiind tratați după programul complex cu aplicarea intervenției chirurgicale la prima etapă.

Au fost efectuate intervenții de recuperare post-chirurgicală unimomentană a defectelor osului mandibulei cu proteze metalice în diverse modalități (în funcție de localizarea tumorii, extinderea defectului etc.). Astfel, au fost efectuate intervenții chirurgicale cu recuperare unimomentană, din care nouă cu endoproteză complexă cu articulația mandibulară. În premieră au fost efectuate intervenții chirurgicale de rezecție a tumorii bazei limbii, planșeului bucal și orofaringelui prin acces transbucal cu mandibulotomie mediană cu plastia ulterioară a defectului prin aplicarea lamboului pe pedicul vascular pectoralis major. Concomitent au fost efectuate ședințe de tratament crio-chirurgical a tumorilor mucoasei cavității bucale la 27 pacienți.

Cea mai remarcabilă elaborare: Noi tehnologii în recuperarea unimomentană a arcului mandibular la bolnavii cu cancer al cavității bucale.

Implementarea tehnicii de intervenție chirurgicală și recuperare unimomentană a defectului cu șină metalică cu sau fără suprafață articulară a permis reabilitarea precoce a bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale.

Tema: Optimizarea tratamentului multimodal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice (2015-2018).

Scopul proiectului este majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian.

Obiectivele proiectului

Pentru realizarea celor enunțate prin formula scopului ne-am trasat următoarele obiective:

- Utilizarea metodelor moderne de evidență statistică (standard european), cu examinarea bolnavilor primari de către specialistul oncolog cap și gât pentru confirmare morfologică și stadializare corectă a maladiei.

- Caracteristica comparativă a eficacității metodelor tradiționale de tratament al cancerului laringelui și a rezultatelor obținute la folosirea multiplă a factorilor tumoricizi.

- Estimarea impactului particularităților anatomoclinice, patomorfologice și imunologice asupra eficacității tratamentului cancerului laringian.

- Utilizarea metodei endoscopice în chirurgia laringiană funcțională miniinvasivă în procesele pre-tumorale și cancerul local limitat stadiul I și II.

- A perfecta etapa chirurgicală de tratament complex în cancerul laringian local avansat stadiul IIIa, IIIb, IVa.

- Perfectarea tehnicilor chirurgicale pentru prevenirea complicațiilor postoperatorii de ordin general și local în cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian

- A perfecționa metoda de criodestrucție în tratamentul complex (combinat cu radioterapia) al cancerului laringian, specificând indicațiile și contraindicațiile.

- Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la momentul depistării diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal (inclusiv chimioterapie). Fortificarea imunității prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare: „Pacoverin” și „Polioxidoniu”.

- Aprecierea impactului tratamentului imunomodulator administrat asupra longevității perioadei fără recidive și metastaze.

Elaborarea unui algoritm optim de tratament multimodal al cancerului laringian, reieșind din particularitățile anatomomorfoimunologice în ameliorarea rezultatelor la distanță.

Au fost elaborate 7 protocoale clinice naționale și standardizate pentru medicii de familie:

- Cancerul laringelui
- Cancerul hipofaringelui
- Cancerul nazofaringelui
- Cancerul cavității bucale
- Cancerul buzei inferioare
- Cancerul glandei tiroide
- Melanomul malign

În baza cercetărilor efectuate au fost publicate peste 700 lucrări științifice, dintre care 13 monografii, 7 recomandări metodice, 21 brevete de invenție.

Din punct de vedere organizatoric secția de „Tumori cap și gât” este cea mai reușită formă de organizare a serviciului oncologic pentru acest contingent complicat de pacienți oncologici.

Perspectivile dezvoltării de mai departe a asistenței oncologice a bolnavilor cu tumori a regiunii capului și gâtului:

1. Depistarea precoce: activitatea medicului de familie în cadrul examenilor medicale profilactice cu aspect oncologic.

2. Diagnostic: rolul medicilor-specialiști: oncologi raionali, stomatologi, dermatologi, otorinolaringologi, endocrinologi, oftalmologi, neurologi; rolul policlinicii specializate oncologice.

3. Tratament: rolul clinicii „Tumori cap și gât” și departamentelor radiologic și chimioterapeutic a Institutului Oncologic. Perfecționarea continuă a elementului chirurgical, cu implementarea intervențiilor miniinvasive în cancerul glandei tiroide, laringelui, sinusurilor paranazale, bazei cranului. Aplicarea pe larg a fibrolaringoscopiei cu laserdestrucție în tratamentul stărilor precanceroase și cancerului laringian incipien st.I-II.

4. Reabilitarea bolnavilor oncologici (aplicarea și perfecționarea plastiilor primare și secundare cu

ajutorul diverselor lambouri pediculate, libere și microchirurgicale pentru restabilirea cât mai timpurie a funcției respiratorii, de glutiție, vorbirii și efectului cosmetic). Implementarea protezelor metalice în recuperarea postchirurgicală a bolnavilor cu tumori avansate a mucoasei cavității bucale. Perfecționarea protezelor complexe a regiunii defectelor cervicofaciale și fixarea lor cu implante de titan.

Bibliografie

1. Babin E. Life after total laryngectomy /E. Babin // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol (Bord). -2001.
2. 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.
3. Cooper J.S., Porter K., Mallin R., Hoffman H.T., Weber R.S., Ang K.K., Gai E.G., Langer C.J. Național Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. Head Neck. 2009; 31: 748-758.
4. Gonzalez Aguilar O. Total laryngectomy: pre- and intrasurgical variables of infection risk / O. Gonzalez Aguilar, N.A. Prado, A. Vanelli et al. // Int. Surg.-2001. Jan-Mar.-Vol.86.- No.1.- P. 42-48.
5. Hishimoto N.I., Pinheiro A.N., Rogatto R.S., Carvalho N.A. Alcohol dehidrogenase 3 Genotipe as a Risk Factor Upper Aerodigestive Tract Cancer. Arh. Otolaryngol Head Neck Surg./ 130, Ian 2004: 78-81.
6. Țâbârnă Gh. Ghid clinic de oncologie, 828p. Editura „Universul”, Chișinău 2003. Vol.122.-No.5-P. 303-309.
7. Miron Lucian. Oncologie clinică, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.
8. Mureșanu M. Chirurgia oncologică, Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2001.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Москва, 1995.

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI PULMONAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Valentina Stratan – dr. biol., conf. cercet., Vladimir Șutkin – dr. hab.,
Sergiu Brenișter – dr. med., conf. cercet., Valeriu Bîlba – dr. med., conf. cercet.,
Iurii Țurcan,
IMSP Institutul Oncologic
079502429, v.bilba@mail.ru**

Rezumat

Un indice important în aprecierea situației cu tumori maligne ale plămânilor este raportul mortalității la incidența bolnavilor, care în anul 2000, a constituit 1,11 și s-a micșorat la 0,90 în anul 2014, însă continuă să-și mențină validitatea datorită specificului acestei localizări, depistării tardive și a altor factori ce țin de tumorile maligne ale plămânilor. Însă cel mai important este, că această localizare ocupă locul I după indecele mortalității prin tumori maligne, atât în Republica Moldova cât și la nivel mondial.

Cuvinte-cheie: epidemiologie, morbiditate, mortalitate, cancer pulmonar

Summary. Epidemiology of lung cancer in Republic of Moldova

Lung cancer is one of the most complicated localizations of malignant tumors due to the high rate of incidence, prevalence, mortality and late detection. An important indicator in assessing the situation with malignant tumors of the lung is the report of mortality to incidence of patients, which in 2000 was 1.11 and decreased to 0.90 in 2014, but continues to maintain its validity due to the nature of this localization, late detection and other factors related to malignant tumors of the lungs. But most important it is that this localization occupy I place by the index malignancy mortality both in the Republic of Moldova and worldwide.

Key words: epidemiology, morbidity, mortality, lung cancer

Резюме. Эпидемиология рака легких в Республике Молдова

Рак легкого является одной из самых сложных локализаций злокачественных опухолей из-за высокой заболеваемости, смертности и поздней диагностики. Важным показателем в оценке ситуации со злокачественными опухолями легких является соотношение смертности к заболеваемости пациентов, которые в 2000 году 1.11 и снизилась до 0,90 в 2014 году, но продолжает сохранять свою достоверность в связи с характером данной локализации. Но самое главное в том, что данная локализация занимает I место по индексу смертности среди злокачественных новообразований, как в Республике Молдова, так и во всем мире.

Ключевые слова: эпидемиология, заболеваемость, смертность, рак легких

Introducere

Cancerul pulmonar este o problemă socio-biologică și epidemiologică actuală. Importanța ei sporește odată cu creșterea morbidității și mortalității prin cancer pulmonar în multe țări economic dezvoltate.

Scopul lucrării: studierea epidemiologiei cancerului pulmonar în dinamică în Republica Moldova în dependență de rata de incidență, mortalitate, prevalență, rata supraviețuirii la 5 ani și mai mult, depistarea pe grupe de vârstă, stadiu, sex, localitate, depistarea conform rezultatelor controalelor profilactice.

Metode de cercetare: au fost supuse analizei datele din „Cancer Registru al IMSP Institutul Oncologic”, rapoartele statistice anuale despre evidența tumorilor maligne, „Fișele medicale a bolnavului staționar”, „Fișele medicale a bolnavului de ambulator” a pacienților cu tumori maligne ale plămânului (tabelul 1).

Tabelul 1

Raportul mortalității la incidența bolnavilor cu tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova (anii 2000 -2014)

Anii	Mortalitatea	Incidența	Indicele de raport
	%000	%000	
2000	19,4	17,4	1,11
2001	19,8	20,1	0,98

2002	18,0	18,9	0,95
2003	19,7	20,0	0,98
2004	19,8	20,6	0,96
2005	18,2	19,4	0,93
2006	20,4	21,7	0,94
2007	20,0	22,9	0,87
2008	23,6	24,1	0,97
2009	23,9	23,0	1,03
2010	23,8	24,0	0,99
2011	21,7	25,1	0,86
2012	21,5	23,5	0,91
2013	21,7	24,1	0,90
2014	23,9	24,1	0,99

Rezultate

Indicele incidenței prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova (tabelul 2 și diagrama 1) a crescut din anul 2000 de la - 17,9‰ cazuri la 100 mii populație la - 24,1‰. De asemenea, a crescut și mortalitatea bolnavilor de această maladie de la 19,4‰ în anul 2000 la - 23,9‰ în anul 2014. Tendința de prevalență reprezintă de la 40,3‰ în anul 2000 la - 50,9‰ în anul 2014. În acelaș timp, s-a micșorat rata de supraviețuire de 5 ani și peste, a bolnavilor cu tumori maligne ale plămânilor de la - 36,0% în anul 2000 la - 26,1% în anul 2014.

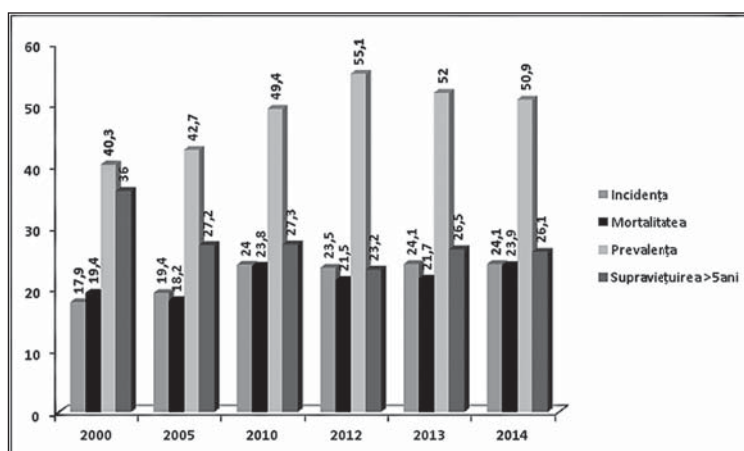
Depistarea după stadii (tabelul 3 și diagrama 2) arată că în st.I, indicele s-a mărit de la - 2,3% în anul 2000 la - 5,1% în anul - 2014. S-a micșorat depistarea

Tabelul 2

Incidența, mortalitatea, prevalența și supraviețuirea la 5 ani și peste prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova (anii 2000 -2014)

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența		Supraviețuirea la 5 ani și peste	
	c.a.	%000	c.a.	%000	c.a.	%000	c.a.	%
2000	766	17,9	705	19,4	1466	40,3	528	36,0
2005	696	19,4	654	18,2	1536	42,7	418	27,2
2010	854	24,0	849	23,8	1759	49,4	481	27,3
2012	836	23,5	765	21,5	1960	55,1	455	23,2
2013	858	24,1	774	21,7	1852	52,0	490	26,5
2014	858	24,1	852	23,9	1810	50,9	445	26,1

Diagrama 1



în st.III de la - 35,6% în anul 2000 la - 24,9% în anul 2014. Acest indice s-a mărit în st.IV de la - 41,8% în anul 2000 la - 53,3% în anul 2014.

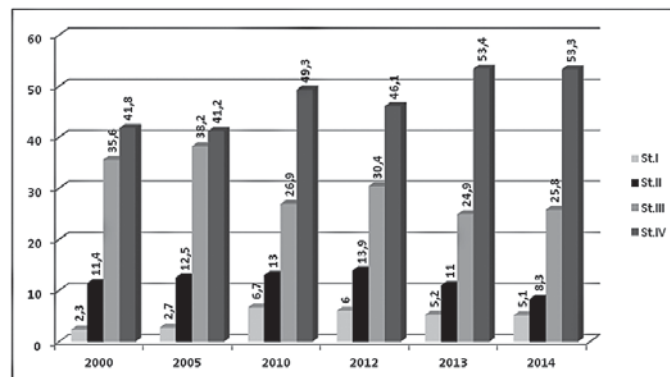
În structura morbidității (tabelul 4 și diagrama 3), cancerul pulmonar ocupă locul 1V cu - 9,7%, după cancerul colorectal cu - 12,5%, cancerul glandei mamară cu - 10,8% și al pielii cu 9,8.

Tabelul 3

**Stadiile prin tumori maligne în tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova
(anii 2000 -2014)**

Anul	Stadii							
	I		II		III		IV	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2000	18	2,3	87	11,4	273	35,6	320	41,8
2005	19	2,7	87	12,5	266	38,2	287	41,2
2010	57	6,7	111	13,0	230	26,9	421	49,3
2012	50	6,0	116	13,9	254	30,4	385	46,1
2013	45	5,2	94	11,0	214	24,9	458	53,4
2014	44	5,1	71	8,3	221	25,8	457	53,3

Diagrama 2

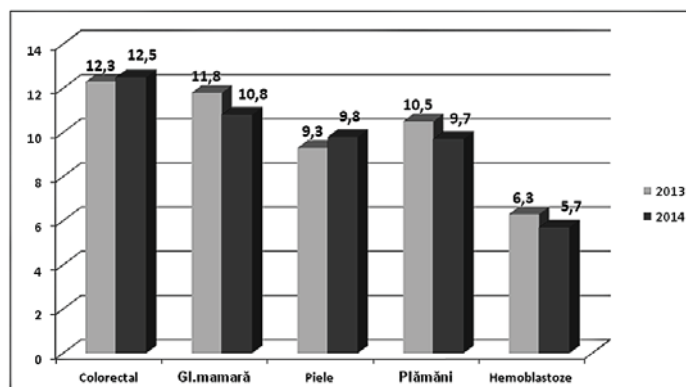


Tabelul 4

**Structura morbidității a unor localizări prin tumori maligne în Republica Moldova
(anii 2013 -2014)**

Localizările	2013		2014	
	c.a.	%	c.a.	%
Colorectal	1013	12,3	1110	12,5
Gl.mamară	969	11,8	954	10,8
Piele	765	9,3	866	9,8
Plămăni	858	10,5	858	9,7
Hemoblastoze	516	6,3	505	5,7

Diagrama 3



În structura mortalității (tabelul 5 și diagrama 4), cancerul pulmonar se situează pe primul loc cu – 12,7%, urmat de cancerul colorectal cu – 12,0%, glanda mamară cu – 9,3%, hemoblastozile cu – 6,3% și a stomacului cu – 5,9%.

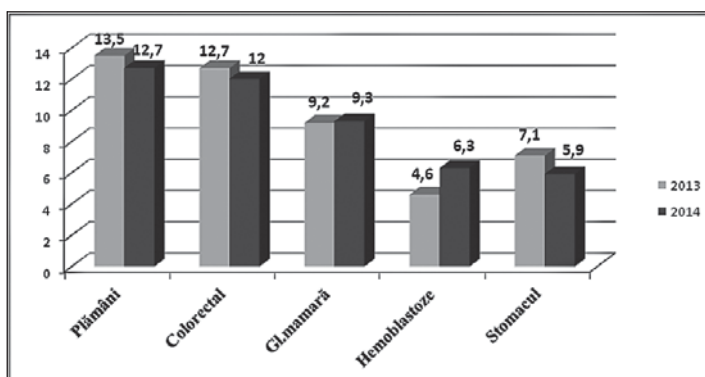
Cea mai afectată grupă de vârstă (tabelul 6 și diagrama 5) este de 60-69 ani cu – 39,9%, urmată de vârsta de 50-59 ani cu – 27,3% și la vârsta de 70 și mai mulți ani cu – 25,9%.

Tabelul 5

Structura mortalității prin tumori maligne a unor localizări în Republica Moldova (anii 2003-2007)

Localizările	2013		2014	
	c.a	%	c.a.	%
Plămâni	774	13,5	852	12,7
Colorectal	726	12,7	811	12,0
Gl.mamară	525	9,2	624	9,3
Hemoblastoze	265	4,6	426	6,3
Stomacul	409	7,1	396	5,9

Diagrama 4

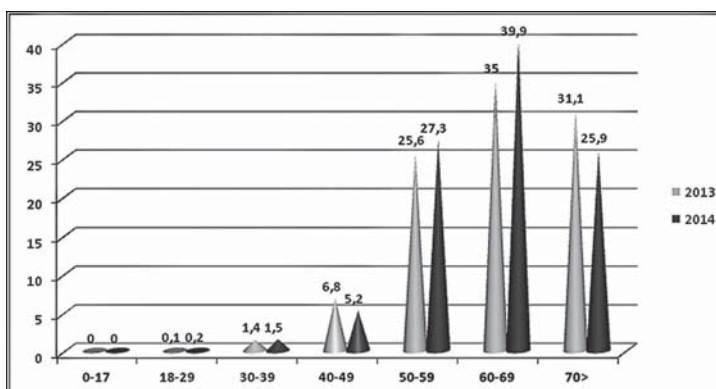


Tabelul 6

Depistarea tumorilor maligne ale plămânilor pe grupe de vârstă în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Grupele de vârstă	Anii									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	C.A.	%	C.A.	%	C.A.	%	C.A.	%	C.A.	%
0-17	0	0,0	1	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
18-29	2	0,2	1	0,1	1	0,1	1	0,1	2	0,2
30-39	16	1,9	6	0,6	8	1,0	12	1,4	13	1,5
40-49	65	7,6	61	6,8	55	6,9	58	6,8	45	5,2
50-59	258	30,2	264	29,6	243	29,5	220	25,6	234	27,3
60-69	275	32,2	304	34,1	279	33,5	300	35,0	342	39,9
70>	238	27,9	256	28,7	250	29,0	267	31,1	222	25,9
Total	854	100,0	893	100,0	836	100,0	858	100,0	858	100,0

Diagrama 5



De cancer pulmonar (tabelul 7 și diagrama 6) se îmbolnăvesc bărbații în 79,5% cazuri, anul 2014, față de femei în - 23,9% cazuri.

Incidența prin tumori maligne ale plămânilor (ta-

belul 8 și diagrama 7) la bărbați a constituit - 39,8‰ în anul 2014, față de - 9,5‰ la femei.

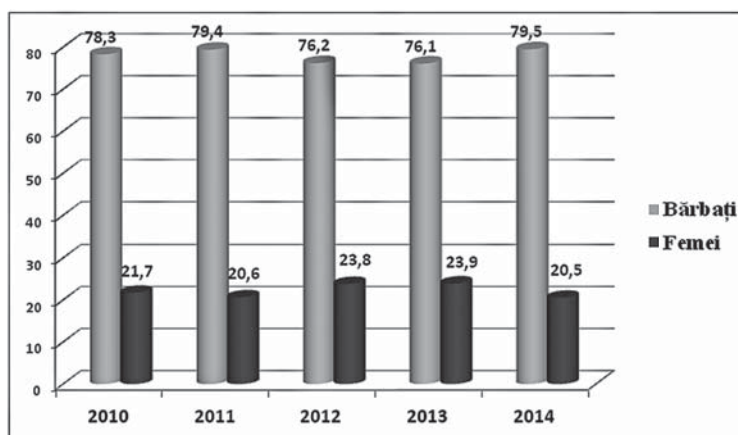
Cea mai mare incidență prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova conform zonelor

Tabelul 7

Cazurile de tumori maligne ale plămânilor înregistrate pe sexe în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anii	Total	Bărbați		Femei	
		c.a	%	c.a	%
2010	854	669	78,3	185	21,7
2011	893	709	79,4	184	20,6
2012	836	637	76,2	199	23,8
2013	858	653	76,1	205	23,9
2014	858	682	79,5	176	20,5

Diagrama 6

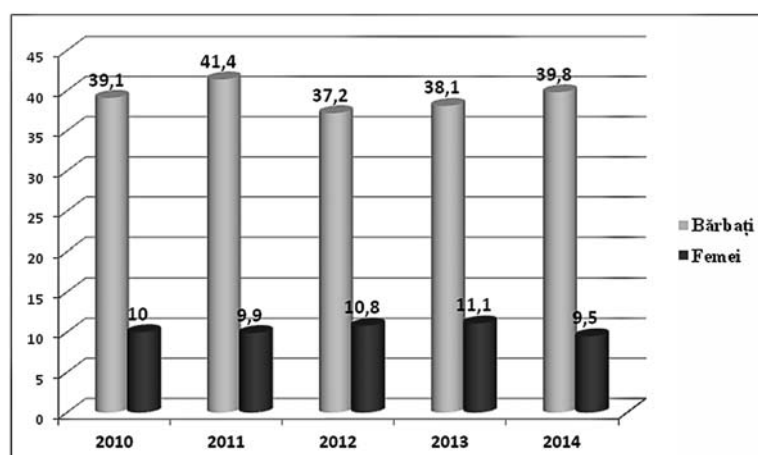


Tabelul 8

Incidența de tumori maligne ale plămânilor înregistrate conform genului în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anii	Total	Bărbați		Femei	
		c.a	% _{ooo}	c.a	% _{ooo}
2010	854	669	39,1	185	10,0
2011	893	709	41,4	184	9,9
2012	836	637	37,2	199	10,8
2013	858	653	38,1	205	11,1
2014	858	682	39,8	176	9,5

Diagrama 7



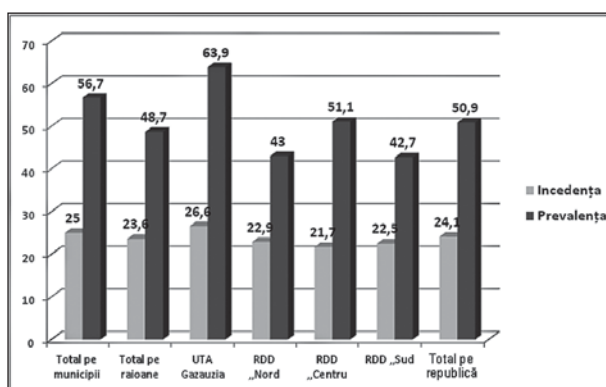
geografice (tabelul 9 și diagrama 8), s-a înregistrat în UTA Găgăuzia cu – 26,6‰, urmată de populația din municipii cu – 25,0‰ și RDD Nord – 22,9‰. Indicele prevalenței, de asemenea, este cel

Tabelul 9

Incidența și prevalența prin tumori maligne ale plămânilor în Republica Moldova după zonele geografice, populației urbane și rurale (anii 2013-2014)

Localitatea	Incidența				Prevalența			
	c.a.		‰		c.a.		‰	
	2013	2014	2013	2014	2013	2014	2013	2014
Total pe municipii	226	238	23,7	25,0	525	540	55,0	56,7
Total pe raioane	624	620	24,0	23,6	1318	1270	50,6	48,7
UTA Găgăuzia	48	43	29,6	26,6	79	75	48,8	63,9
RDD „Nord”	292	227	29,4	22,9	559	426	56,9	43,0
RDD „Centru”	218	230	20,6	21,7	538	541	50,7	51,1
RDD „Sud”	117	120	21,8	22,5	244	228	45,5	42,7
Total pe Republică	1858	858	24,1	24,1	1852	1810	52,0	50,9

Diagrama 8

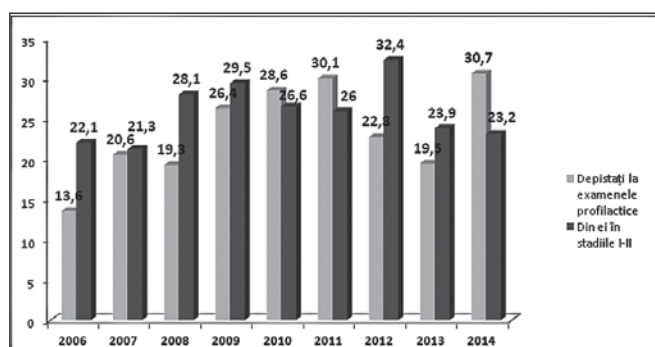


Tabelul 10

Pacienții cu tumori maligne ale plămânilor depistați la examenele medicale profilactice în Republica Moldova (anii 2006 – 2014)

Anii	Total bolnavi cu diagnosticul stabilit caz nou	Din ei au fost depistați la examenele medicale profilactice			
		Total	Procent	Din ei în stadiile I-II	Procent
2006	779	136	13,6	30	22,1
2007	820	169	20,6	36	21,3
2008	863	167	19,3	47	28,1
2009	821	217	26,4	64	29,5
2010	854	244	28,6	65	26,6
2011	893	269	30,1	70	26,0
2012	836	191	22,8	62	32,4
2013	858	167	19,5	40	23,9
2014	858	263	30,7	61	23,2

Diagrama 9



mai înalt în UTA Găgăuzia cu – 63,9‰, urmat de populația din municipii cu – 56,7‰ și RDD Centru cu – 51,1‰.

Procentul detectării bolnavilor cu tumori maligne ale plămânilor (tabelul 10 și diagrama 9), s-a mărit de la 13,6% în anul 2006 la – 30,7% în anul 2014. De menționat, că în cadrul examinărilor medicale profilactice, în anul 2014 s-au depistat 23,2% bolnavi cu tumori maligne ale plămânilor în st. I-II iar în rezultatul adresărilor de sinestătătoare, acest indice constituie doar – 6,3%, ceea ce demonstrează eficacitatea efectuării examenelor medicale profilactice.

Concluzii:

- analiza în dinamică a cazurilor de tumori maligne ale plămânilor, atestă o creștere a ratei incidenței, prevalenței și a mortalității prin această maladie;
- se determină scăderea depistării precoce a cancerului pulmonar în st. I și II;
- se determină creșterea depistării tardive a cancerului pulmonar în st. IV;
- cancerul pulmonar se depistează de 4 ori mai des la populația masculină față de cea feminină;

- cancerul pulmonar se depistează mai frecvent în interval de vârstă de 60 – 69 ani, umată de vârstă de 50-59 ani și, 40-49 ani – populație aptă de muncă;
- depistarea tumorilor maligne ale plămânilor în st. I-II este de 6 ori mai mare comparativ cu stabilirea diagnosticului maladei respective în aceste stadii, ca rezultat al adresărilor populației desinestătătoare.

Bibliografie

1. 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.
2. Cernat, V.; Țîbîrnă, Gh.; Bîlba, V.; Punga, Janna. *Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova*. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale № 4 (40) 2013. ISSN 1857-0011. Pag. 12.
3. Чернат, В.; Цыбырнэ, Г.; Пунга, Жанна; Габуния, Марина; Былба, В. Заболеваемость населения Республики Молдова злокачественными новообразованиями In: Вопросы Онкологии. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. Ст. Петербург, приложение №3, 11-13 сентября 2013, Том 59, стр.210.

PROBLEMA SĂNĂTĂȚII ȘI SANOCREATOLOGIA

**Furdui Teodor, acad. dr. hab. șt.biol., conf.cerc. Ciochină Valentina, dr.șt.biol., conf.cerc.,
Furdui Vlada, dr.șt.biol. Vrabie Valeria, dr.șt.biol., conf.univ. Glijin Aliona,
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei**

Rezumat

În articol sunt prezentate date privind amenințările existenței societății contemporane cauzate de starea alarmantă a sănătății populației: rata înaltă a morbidității și mortalității populației; întinerirea bolilor cronice; vectorul ascendent al morbidității bolilor noninvazive (cardiovasculare, oncologice, endocrine, mintale etc.); degradarea biologică precoce a speciei *Homo sapiens*; etc.

Sunt aduse dovezi referitor la unica cale de soluționare a problemei sănătății prin crearea, menținerea și fortificarea dirijată a sănătății – obiective primordiale ale direcției noi în biomedicină – sanocreatologia, precum și prezentate succint bazele științifice ale acesteia.

Cuvinte-cheie: sanocreatologie, degradare, sănătate, sanogenitate, disanogenitate

Summary. Health problem and sanocreatology

The article presents data regarding threats of existing of the contemporary society caused by the alarming health status of the population: high morbidity and mortality rates; rejuvenation of chronic diseases; the upward vector of the non-invasive disease morbidity (cardiovascular, oncological, endocrine, mental etc.); early biological degradation of *Homo sapiens*; and other.

Are given evidence on the only way of the health problem solving by directed health formation, maintaining and strengthening – the main objectives of the new direction in biomedicine – Sanocreatology, and summarized its scientific foundations.

Key words: Sanocreatology, Degradation, Health, Sanogenicity, Dissanogenicity

Резюме. Проблема здоровья и санокреатология

В статье представлены данные о существовании угрозы современному обществу, обусловленной резким ухудшением состояния здоровья населения: высокий уровень заболеваемости и смертности; «омолаживание» хронических болезней; возрастающий вектор заболеваемости неинвазивными болезнями (сердечнососудистые, онкологические, эндокринные, психические и др.); преждевременная биологическая деградация вида *Homo sapiens*.

Приведены доказательства относительно существования единственного пути решения проблемы здоровья посредством направленного создания, поддержания и фортификации здоровья – важнейшие задачи нового направления в биомедицине – санокреатологии.

Представлены вкратце научные основы санокреатологии.

Ключевые слова: санокреатология, деградация, здоровье, саногенность, диссаногенность.

Problema sănătății prezintă un pericol fatal în dezvoltarea societății [17], ce este determinat de faptul, că societatea contemporană fiind consumatoare și preocupată de crearea bunăstării materiale, a deplasat pe plan secundar problema asigurării sănătății, considerând că ea poate fi rezolvată de la sine, odată cu studierea cauzelor, mecanismelor de dezvoltare a bolilor și elaborarea mijloacelor de prevenire și tratament a acestora. Însă situația contemporană privind morbiditatea și mortalitatea populației denotă, că posibilitatea soluționării problemei sănătății prin această cale a eșuat în tot pe ce se baza.

În această ordine de idei vom apela doar la unele cifre cu caracter amenințător pentru viitorul civilizației. Conform datelor OMS pe mapamond la 1000 de oameni revin circa 750 de pacienți cu boli neinvazive [4; 5]. La vârsta de 40 de ani, de facto, fiecare locuitor al planetei suferă de 3-4 maladii. În concordanță cu datele Agenției Internaționale a Cercetării Cancerului în ultimele 2-3 decenii ritmul de creștere anual al bolnavilor cu cancer depășește sporirea efectivului populației mondiale. Se prognozează sporirea numărului cazurilor cancerului pulmonar și al intestinului gros. Se evidențiază răspândirea epidemică a hipertenziei arteriale, care a atins valoarea de 20-25% în grupele de vârstă de la 20 până la 60 ani și 40-50% – în vârstele mai înaintate [3; 6]. Peste 80% din copii de vârstă școlară au dereglări funcționale.

În prezent, din cauza răspândirii largi a diabetului zaharat, această boală se consideră ca maladie epidemică. Dacă în anul 2001 de diabet zaharat sufereau mai mult de 175 milioane de oameni, iar în anul 2010 – 200 de milioane, atunci în anul 2015 – deja 300 milioane de oameni. La vârsta de 45-48 de ani la femei apare menopauza, care prezintă un test al degradării biologice. Deși, este bine cunoscut faptul că rezultatele medicinei din ultimul timp sunt remarcabile, în prezent nu sunt înregistrate decese induse de bătrânețe, ci doar de diferite maladii. Mai mult, cercetările Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie au demonstrat fenomenul degradării biologice precoce a organismului uman [8; 9; 12; 14; 15; 16; 19].

De asemenea OMS prognozează dezvoltarea continuă a maladiilor cardiovasculare, oncologice, a diabetului zaharat, bolilor nervoase și că depresia se va plasa pe prim-plan în structura maladiilor neinvazive.

Cele menționate argumentează necesitatea revizuirii strategiei actuale referitor la studierea și rezolvarea problemei sănătății, în conformitate cu care toate investițiile și atenția organelor de stat sunt orientate spre diagnosticarea și tratamentul maladiilor, sperând că prin această activitate se va soluționa problema sănătății. Această politică în dezvoltarea medicinei a și cauzat faptul, că în prezent sănătatea se formează, ca și sute de ani în urmă, în mod spontan, firesc, din ce cauză organismul uman nu este pregătit de a suporta ritmul simpaticotonic accelerat și numărul sporit de factori stresogeni agresivi, caracteristici societății contemporane.

Pe parcursul a mai multor ani, colectivul Institutului de Fiziologie, fiind preocupat cu studierea problemei stresului, pentru prima dată a stabilit și descris așa-numitul fenomen al degradării biologice precoce a organismului uman, cauzată de influența stresului cronic și de ritmul accelerat al modului de viață [11; 12; 13; 16; 18; 19].

Studierea cauzelor ce provoacă disanogenitatea societății a scos la iveală un șir întreg de factori și circumstanțe, principalele dintre care, de rând cu formarea spontană a sănătății, sunt: absența în societatea umană a activității selecției naturale ca forță motrice a evoluției organismelor vii, fapt ce a condus la sporirea presiunii asupra organismului uman a mutațiilor negative, condiționate de schimbările bruște ale factorilor mediului ambiant; tendința societății contemporane de a permite reproducerea descendenților fără o planificare dirijată din punct de vedere a asigurării dezvoltării sanogene a acestora, fără a ține cont de starea materială a familiei de ai asigura viitorului copil o viață decentă, inclusiv permiterea reproducerii indivizilor bolnavi.

Cât privește căile de rezolvare a problemei sănătății studiile speciale au stabilit că există doar una: de a se dezice de tradiția existentă de formare și

menținere spontană a sănătății în favoarea formării și menținerii dirijate a statutului morfologic, fiziologic-biochimic, psihic și social, sănătatea integrală a organismului în corespundere cu condițiile de viață, ce i-ar permite subiectului să suporte condițiile societății contemporane – obiective ale unei direcții noi în biomedicină – sanocreatologia, obiective care nu se realizează de alte științe existente (igiena, valeologia, sanologia, medicina sportivă etc.), despre ce denotă lipsa metodelor de creare și menținere dirijată a sănătății, precum chiar și a unei definiții, care ar fi unanim acceptată, a noțiunii de „sănătate” [12; 13; 18].

Sanocreatologia se bazează pe următoarele principii: 1) determinarea filogenetică a matricei ereditare a sănătății, ce formează viitorul genotip al sănătății organismului; 2) dependența organogenezei și menținerii morfofuncționale a statutului organelor de factorii intrin- și extrinseci, de activitatea și necesitățile fiziologice ale organismului; 3) subordonarea activității organelor și sistemelor de importanță vitală în asigurarea funcționării organismului ca un tot întreg; 4) activitatea dinamică de menajare ca forță motrice de integrare și subordonare a funcțiilor de diversă modalitate; 5) evoluția morfofuncțională, homeostatică și involuția organelor de importanță vitală în procesul ontogenezei; 7) sistemogeneza și sistemodezintegrarea funcțiilor organelor; 8) fortificarea stării sanogene a organismului din contul acțiunii de menajare relativ continuu a activității dinamice; 9) inderpendența structuro-funcțională, funcțional-structurală și funcțional-psihică, psiho-funcțională, social-psihică și psiho-socială; 10) hetero- și cronopotențialitatea organelor și sistemelor în diverse perioade ontogenetice; 11) acțiunea ciclică sanogenă a factorilor mediului ambiant asupra organismului; 12) consecutivitatea continuă a perioadelor stresului de menajare și de confort, corespunderii complete și incomplete a condițiilor ambiante necesităților vitale ale individului și populației; 13) abordarea echitabilă a evaluării stării morfofuncționale a diverselor organe și sisteme [15].

Printre rezultatele principale obținute în domeniul sanocreatologiei, în primul rând vom menționa analiza opiniilor existente privind fenomenul „sănătății”. Dat fiind faptul, că definițiile existente nu relevă adecvat esența fenomenului, Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie a elaborat un nou concept, care se bazează pe cunoștințele contemporane ale fiziologiei, patologiei, geneticii, embriologiei etc. și rezultatele Institutului obținute pe parcursul ultimelor decenii. Faptul, că sănătatea prezintă un fenomen fundamental în asigurarea activității de fiecare zi, ne-a motivat să prezentăm în acest articol definiția acesteia. Sănătatea integrală a **omului** re-

prezintă starea complex-multidimensională integrală structurală, metabolică, informațională, fiziologică, psihică și socială a organismului uman, matricele structurale, metabolice, informaționale și fiziologice, ale cărora se reproduc în ontogeneză în conformitate cu programul genetic de dezvoltare al organismului prin interacțiunea cu factori intrin- și extrinseci: I) în perioada antenatală la etapa formării zigotului – a gameților, la etapa embrionului – a celulelor și țesuturilor, la etapa fătului – a țesuturilor și organelor; la etapele zigotului, embrionului și fătului, ca sisteme integrale – cu organismul matern; II) în perioada postnatală – a copilului cu părinții, mediul ambiant și stilul de viață, acțiuni ce provoacă exteriorizarea potențialului genetic, fiziologic și psihologic și care: 1) se desfășoară în limitele filogenetic determinate a intensității, intercoordonării și integrității proceselor informaționale, structurale, metabolice și fiziologice, a organogenezei, a genezei și manifestării funcțiilor organelor și sistemelor vitale, a nivelului de activitate, ritmicității, autonomiei, coordonării acestora și 2) asigură: a) realizarea necesităților fiziologice, psihice și sociale la nivel, ce generează senzații de satisfacție, b) perceperea și reflectarea identică a mediului intern al organismului și mediului ambiant, c) orientarea adecvată în mediul ambiant și adaptarea către acesta, d) efectuarea conștientă și creativă a activității sale de fiecare zi și autoapărării, e) opunerea intențiilor și acțiunilor proprii și ale altora, care pot aduce prejudicii personale, societății sau naturii, f) lipsa senzației de durere și nesatisfacție, g) reproducerea descendenților sanogeni. [17].

Ulterior a fost elaborat conceptul și definiția „Sănătății psihice”. Conform acesteia, **Sănătatea psihică** reprezintă o stare multidimensională integrativă, complexă, elativ stabilă (neurofiziologică, cognitivă, emoțional-sentimentală, social-comportamentală și individual-semantică) a activității superioare a sistemului nervos cu caracteristici individuale, determinate de programul genetic de dezvoltare, realizată prin intermediul interacțiunii embrionului și fătului cu organismul matern în perioada antenatală, copilului și mamei – în perioada postnatală, de influența psiho-socială a mediului în procesul cunoașterii lumii înconjurătoare și asimilării cunoștințelor în procesul instructiv, activității obștești și creative prin modularea funcției sistemelor neurofiziologic integrativ și neurochimic ale creierului, determinate genetic și dependente de ansamblul de factori ai mediului, sistemelor psihofuncționale, ce se formează în ontogeneză în concordanță cu mecanismele sistemogenezei în procesul activității de cunoaștere, sociale, de muncă etc. și sistemelor de evaluare-executare, care se creează de fiecare dată în procesul evaluării

acțiunilor adecvate personale și ale altora, de gradul de anxietate și favorizare pentru activitatea vitală a organismului, de acțiunea factorilor psihogeni prin prisma cunoașterii, autocunoașterii, realizarea scopurilor și autoactualizarea sistemelor psihofuncționale, create anterior și care se manifestă prin coordonarea funcțiilor sistemelor vitale, prin senzația satisfacerii de la realizarea necesităților fiziologice, cognitive și social-comportamentale; capacitatea activității intelectuale; echilibrul statutului emoțional-sentimental; activitatea social-de muncă conștientizată; perceperea și comportamentul adecvat în circumstanțele corespunzătoare; opunerea rezistenței intențiilor proprii și străine, care aduc prejudicii personale, societății sau naturii; identitatea individual-semantică; triggerul formării și menținerii sănătății psihice sunt necesitățile și motivațiile. Un alt rezultat obținut în domeniul sanocreatologiei a fost elaborarea prodromurilor științifice ale cardiosanocreatologiei, care vor sta la baza creării și menținerii dirijate a sănătății cordului. [20].

În șirul de rezultate din domeniul Sanocreatologiei se înscrie și evidențierea cauzelor și factorilor, ce conduc degradarea biologică precoce a organismului; identificarea și descrierea etapelor de dezvoltare morfofuncțională a embrionului și fătului, inclusiv a celor critice [1; 2; 7; 10]; elucidarea etapelor dezvoltării cordului; efectuarea periodizării sănătății cordului; elaborarea teoriei alimentației sanocreatologice; elaborarea în prima variantă a clasificării sănătății psihice; introducerea noilor noțiuni în știință – nivelul individual de sănătate, sanogenitatea, disanogenitatea, sanofenomenologia etc.

Rezultatele menționate, precum și experiența Institutului în acest domeniu indică posibilitatea rezolvării problemei sănătății în baza sanocreatologiei. Doar în cazul dezvoltării sanocreatologiei, ce prevede crearea și menținerea dirijată a sănătății somatice, psihice și sociale în dependență de condițiile de viață, societatea poate spera la supraviețuirea sanogenă.

Bibliografie

1. Furdul T., Vudu Gr. Perioadele critice în dezvoltarea postnatală a copilului. Buletinul AȘ RM. Științe biologice și chimice. 1998, №2, p. 39-41.
2. Furdul T., Vudu Gr. Perioadele vârstei omului după maturizare. //Zilele Univ. de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”: Materialele conf. șt. an. a colab. și studenților, 21-22 oct. 1998. Chișinău; 1998. P.71.
3. Акаев А.А., Садовничий В.А. Динамика роста численности населения планеты. Глобальные демографические модели как основа для стратегического прогноза /Проекты и риски будущего. Концепции, модели, инструменты, прогнозы /Ред. А.А.Акаев, А.В.Корота-

ев, Г.Г.Малинецкий, С.Ю.Малков. М.: Красанд/URSS, 2011. С.17-45.

4. ВОЗ. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 г.

5. ВОЗ. Информационный бюллетень. – N 317. – Сентябрь 2012 г.

6. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2012 г.: выработка курса на благополучие. Доклад «Мировая статистика здравоохранения». 2012.

7. Фурдуй Ф.И., Вуду Г.А. Периодизация антенатального развития ребенка. Известия АН РМ. Биологические и химические науки. 1994, №4, с.3-8.

8. Фурдуй Ф.И., Вуду Г.А., Вуду Л.Ф. и др. Причины и факторы биологической деградации человека и пути его выживания. //Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Кишинэу. 1999. С. 22-35.

9. Фурдуй Ф.И., Вуду Л.Ф., Вуду Г.А. и др. Симптомы физиологической, психической и биологической деградации человека, как биологического вида. // Стресс, адаптация, функциональные нарушения и санокреатология. Кишинэу. 1999. С. 9-21.

10. Фурдуй Ф.И., Вуду Г.А., Георгиу З.Б. и др. Периодизация постнатального развития ребенка. // Buletinul AȘ RM. Științe biologice și chimice. 1995, №4, с. 38-44.

11. Фурдуй Ф.И. Стресс и здоровье. Кишинев. «Штиинца». 1990. 240 с.

12. Фурдуй Ф.И. Проблемы стресса и преждевременной биологической деградации человека. Санокреатология. Их настоящее и будущее. //Современные проблемы физиологии и санокреатологии, Кишинев, 2005, с. 16-36.

13. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Вуду Л.Ф. и др. Стресс, эволюция человека, здоровье и санокреатология. (Пленарный доклад на II съезде физиологов СНГ). //Известия АН Молдовы. Науки о жизни. 2010. №1 (310). С.4-13.

14. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Лакуста В.Н. и др. Хронический стресс – патогенетическая основа морфофункциональной и психической деградации. // Второй Российский конгресс по патофизиологии, окт. 2000. Тез.докл. Москва, 2000, с. 227-228.

15. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К.; Фурдуй В.Ф., Вуду Г.А. Причины преждевременной общебиологической деградации человека, пути ее предупреждения и решение проблемы здоровья с позиции санокреатологии. Физиологический журнал. 2011, том 57, 5, 88-90.

16. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Вуду Л.Ф., Штирбу Е.И., Огородникова Е.А., Вуду Г.А., Бешетя Т.С., Георгиу З.Б., Бодруг А.И. Хронический стресс, общебиологическая деградация и санокреатология. //Механизмы функционирования висцеральных систем. VIII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 220-летию со дня рождения К.М.Бэра, 25-28 сентября 2012. Санкт-Петербург, Россия, 2012, с.247-248.

17. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Лакуста В.Н., Вуду Л.Ф., Вуду Г.А., Тодераш И.К., Бешетя

Т.С., Георгиу З.Б. Здоровье человека – важнейшая комплексная задача многих биологических и медицинских наук. //Научные труды I Съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005, с.4.

18. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Вуду Г.А., Лакуста В.Н., Тодераш И.К., Павалюк П.П. Стресс, гомеостаз и санокреатология. //Научные труды I Съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19-23 сентября 2005, с.43.

19. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф., Морару А.Т., Лакуста В.Н., Павалюк П. П., Кошкодан, Невоя А.В., Бригидин В.М. Частое чередование кратковременного чрезмерного стресса и относительного комфорта как фактор нарушения функций и преждевременной морфофизиологической деградации жизнен-

но важных органов. Дизрегуляционная патология органов и систем. //Материалы III Российского конгресса по патофизиологии. Москва, 9-12 ноября 2004, с. 254.

20. Фурдуй Ф.И., Штемберг М.И., Чокинэ В.К. и др. Основные этапы внутриутробного формирования плода и профилактика врождённых пороков развития. Кишинев. 2006. 67 с.

21. Фурдуй Ф.И., Чокинэ В.К., Фурдуй В.Ф. Психосанокреатология и уровни психического здоровья. 1. Предпосылки разработки системы классификации психического здоровья. (Лекция на пленарном заседании X-го Международного междисциплинарного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии»). //Известия Академии Наук Молдовы. Науки о жизни. 2014, № 2 (323), с.4-11.

UNELE ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE CANCERULUI MAMAR LA BĂRBAȚI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Janna Punga – dr. șt. med., conf. cercet.,
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

În acest articol sunt prezentate rezultatele studiului integral despre epidemiologia cancerului mamar la bărbați în Republica Moldova în perioada anilor 2001-2010. Descrierea acestui fenomen în funcție de timp (a. 2001-2010), de loc (total pe țară) și persoană (vârsta, stadiile maladiei) a permis elaborarea ”Arbore” de indicatori și corelația între ei.

Cuvinte-cheie: epidemilogie, cancer mamar, factor de risc, dependența hormonală

Summary. Same epidemiological aspects of male Breast cancer in Republic of Moldova

In this article are presented same results of the integral study about male Breast cancer in Republic of Moldova in 2001-2010 years. This phenomena description in dependence of time (2001-2010 years), place (total on the country) and personal (age, pathology stadium) permit us to elaborate a “Tree” of indicators and their connection among each other.

Key words: epidemiology, breast cancer, risk factor, hormone dependence

Резюме. Эпидемиологические аспекты рака молочной железы у мужчин в Республике Молдова, г. Кишинёв

В данной статье представлены результаты исследования эпидемиологии рака молочной железы у мужчин в Республике Молдова в период 2001-2010 гг. Изучение данных эпидемиологических аспектов в зависимости от временного фактора (2001-2010 гг.), от места расположения (в целом по стране) и от личности (возраст, стадии заболевания) позволило выработать «Древо» показателей и взаимоотношение между ними.

Ключевые слова: эпидемиология, рак молочной железы, фактор риска, гормональная зависимость

Actualitatea temei

Conform definiției sale clasice CM este o maladie ce apare sub influența mai multor factori de ordine socioeconomic, ecologic, genetic, constituțional, anumitor caractere nutriționale, a dezechilibrelor în funcționarea sistemelor și organelor interne etc. [1,3]. Opiniile autorilor preocupăți de circumstanțele ce determină apariția CM la bărbați diferă esențial, contradicțiile fiind cauzate atât de numărul foarte mic de cazuri clinice și de observațiile nesimultane pe care se

bazează cercetătorii, cât și de diferențele constatate la populațiile din diverse spații geografice [1,4].

În aspect epidemiologic există incertitudini în privința rolului factorilor de risc și al unor grupuri de factori, care influențează mecanismele de dereglare a homeostaziei hormonale a unei populații concrete și care dețin un rol important în patogenia maladiilor mamare la bărbați. Dependența hormonală a acestor tumori este interpretată de diferiți specialiști de pe pozițiile unor caractere de sediu sau de zonă de acțiune

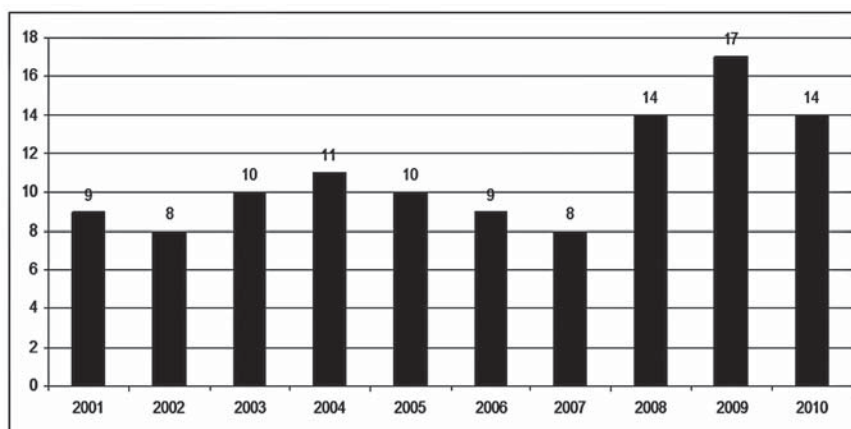


Fig. 1. Incidența cancerului mamar la bărbați în Republica Moldova, a. 2001-2010 (abs.)

Tabelul 1

Dinamica incidenței cancerului mamar la bărbați în Republica Moldova în perioada aa. 2001-2010 (abs.)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Abs.	9	8	10	11	10	9	8	14	17	14
Sporul absolut	-	-1	2	1	-1	1	-1	6	3	-3
Ritmul de spor	-	-11,1	25	10,0	-9,1	10,0	-11,1	75,0	21,4	-17,6
1%	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2

și nu a fost o modalitate de abord sistemic pentru diagnosticul și tratamentul bolnavului oncologic [3,5].

Pentru a sugera o modalitate cât mai facilă de abordare diagnostică, de asemenea și prin prisma evaluării factorilor de risc cancerigen ce se întâlnesc la bărbații care prezintă diferite formațiuni mamare, am realizat un studiu avizat, prin care urma să depistăm, să catalogăm și să apreciem impactul cauzal sau mediat al diferitor circumstanțe de risc patogen, adică al factorilor de risc pentru CM la bărbați [5,2].

Material și metode. Este îndeplinit studiul descriptiv, după volumul eșantionului integral. Analiza datelor statistice oficiale a fost făcută în funcție de loc (Republica Moldova), persoana (pacienți cu diagnosticul cancerul glandei mamare în legătură cu vârstă, stadii) și timp (aa, 2001-2010). Pentru obținerea rezultatelor au fost utilizate următoarele metode: calcularea ratelor, proporțiilor, valorilor medii; indicatorilor seriei cronologice, metoda de prognozare, metoda de corelație. Prezentarea unor rezultate cu ajutorul tabelelor, graficilor și diagramelor.

Rezultatele obținute. În perioada ultimelor zece ani cea mai mare valoare a cazurilor noi a fost înregistrată în a.2009 – 17 cazuri (1,0 la 100 mii locuitori) și cele mai mici valori – 8 cazuri (0,5 la 100 mii locuitori) în a.2002 și 2007 (Fig.1). Valoarea medie anuală constituie 11 cazuri.

Analiza fenomenului prin calcularea indicatorilor seriei cronologice a scos în evidență că:

- sporul absolut cu cea mai mare valoare de 6

cazuri a fost stabilit pentru a.2008 și cu cea mai mică – de minus 3 cazuri pentru a.2010;

- ritmul de spor are aceleași tendințe ca și sporul absolut;

- valoarea absolută a 1% de spor pentru perioada de analiză de la a.2001 până la anul 2009 are aceeași valoare 0,1, ce înseamnă că pasul apariției cazurilor noi nu se schimbă din an în an; în a.2010 în comparație cu a.2009 acest indicator a arătat o creștere a fenomenului de 2 ori (Tab. 1).

Importanța epidemiologică prezintă descrierea cazurilor noi de cancer mamar la bărbați în funcție de vârstă. În urma analizei s-a stabilit, că cota cea mai mare de 20,9% (23 cazuri) revine grupului de vârstă de 65-69 ani (locul I). Pe locul II se plasează vârsta de 75 ani și mai mult – 17,3% (19 cazuri), pe locul III – vârsta de 60-64 ani – 15,5% (17 cazuri). Așadar, pentru vârsta bărbaților de 60 ani și mai mult revine 65,5% cazuri cu cancer al glandei mamare (Fig. 2).

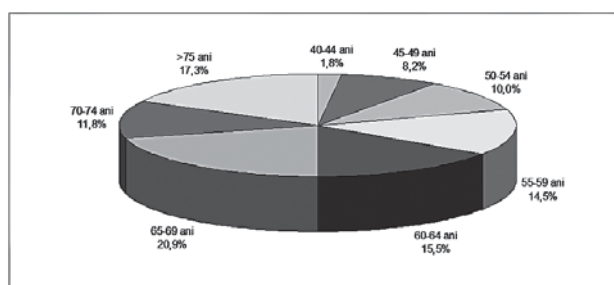


Fig. 2. Structura cazurilor noi de cancer mamar la bărbați în funcție de grupa de vârstă, (%)

Trebuie de menționat, că numai în a.2008-2009 au fost înregistrate primele cazuri de cancer mamar în grupul de vârstă de 40-44 ani (câte un caz).

Pentru a evidenția tendința pentru următorii cinci ani (a.2011-2015) a fost efectuată extrapolarea cazurilor de cancer mamar la bărbați. Așadar, către a.2015 numărul de cazuri ale cancerului mamar la bărbați va fi de 2 ori mai mare (18 cazuri), comparativ cu a.2011.

În structura incidenței prin tumori maligne la bărbați cancerul glandei mamare ocupă ultimul loc (XVII), constituind câte 0,3% în perioada anilor 2001-2007 și câte 0,4% în anii 2008-2010 (Fig.3).

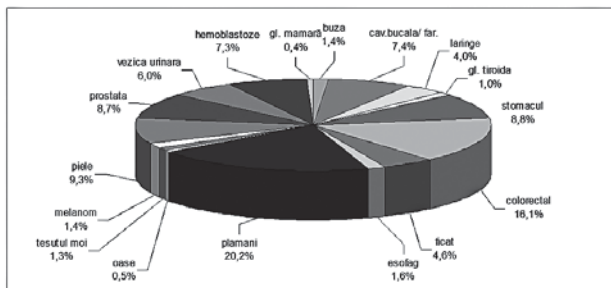


Fig. 3. Structura incidenței prin tumori maligne la bărbați în Republica Moldova, a.2010, (%)

Din numărul total al cazurilor noi de tumori maligne în populația generală pentru cancerul glandei mamare la bărbați revin 0,2%.

Analiza comparativă a depistării cazurilor noi ale cancerului mamar la bărbați în funcție de stadii a scos în evidență, că pentru toată perioada de analiză cota cea mai mare revine pentru stadiul III – 35,5% (39), în stadiul IV sunt depistați: 30,9% (34) pacienți și în stadiul II – 24,5% (27) pacienți. Pentru pacienții cu stadiul I revin 9,1% (10) cazuri (Fig.4).

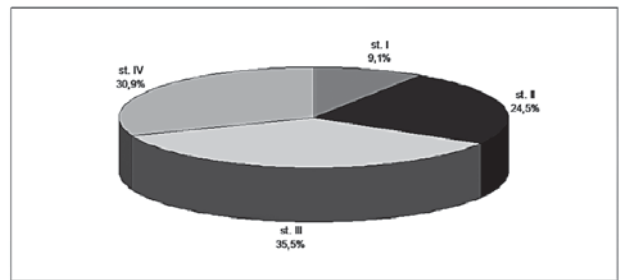


Fig. 4. Structura incidenței prin cancerul mamar la bărbați pentru aa. 2001-2010, (%)

Analiza comparativă a depistării pacienților în stadiul IV are tendința de scădere: de la 44,% în a. 2001 până la 21,4% în a. 2010.

Depistarea pacienților în stadiul III practic rămâne aceeași și constituie în mediu 35,9%.

S-a mărit indicatorul depistării cancerului mamar la bărbați în stadiul II de la 22,2% în a. 2001 până la 28,6% în a. 2010.

Trebuie de menționat, că în anii 2001, 2003 și 2008 nu a fost depistat nici un caz în stadiul I. Cele mai mari valori de 14,3% au fost înregistrate în a. 2008 și 2010 (Fig. 5).

Prevalența cancerului mamar la bărbați are tendința de creștere și constituie 3,1 cazuri la 100 mii locuitori (82 pacienți).

Analiza prevalenței cu ajutorul indicatorilor seriei cronologice a stabilit, că:

- fenomenul are tendință de creștere;
- toți indicatorii sunt pozitivi;
- cel mai mare indicator al sporului absolut este egal cu 8 cazuri în a. 2009;
- necăzând că în majoritatea anilor sporul absolut este egal cu 4, ritmul sporului are diferite valori;

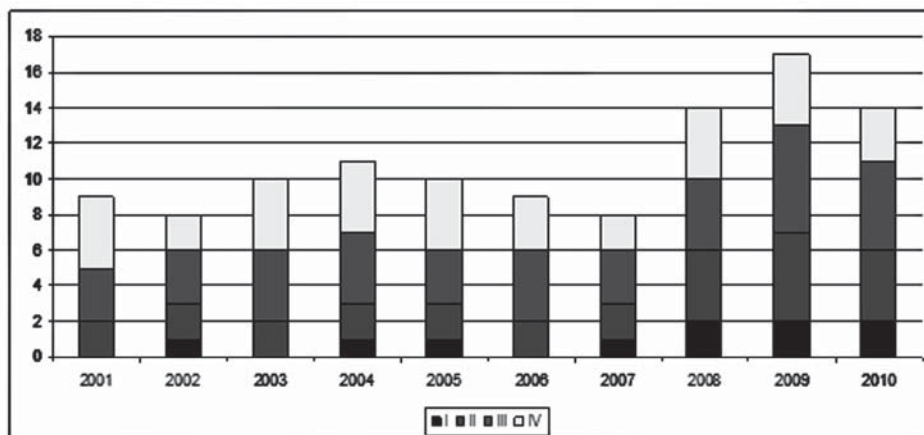


Fig. 5. Structura pacienților cu cancer mamar la bărbați în Republica Moldova, aa. 2001-2010 (cazuri noi) în funcție de stadiul maladiei (%)

- valoarea absolută 1% de spor are tendință de creștere: de la 0,4 în a. 2001 până la 0,8 în a. 2010.

Tendința de creștere a ratei prevalenței se păstrează și pentru următorii cinci ani. Așadar către anul 2015 valoarea „așteptată” constituie 101 cazuri (Fig. 6).

Comparativ cu a. 2001 în a. 2010 prevalența s-a mărit de 2,0 ori, iar către a.2015 – de 2,4 ori.

Rata mortalității în a. 2010 s-a dublat comparativ cu a. 2001 constituind 0,6 la 100 mii (10 cazuri).

Analiza fenomenului cu ajutorul indicatorilor seriei cronologice a stabilit că:

- fenomenul are tendință ondulatorie, dar prin ajustarea seriei cronologice utilizând media de grupă se observă creșterea fenomenului începând cu a. 2006;

- valoarea absolută 1% de spor în seria cronologică reală are tendință oscilantă, dar calcularea acestui indicator prin valorile ajustate se observă o tendință de creștere a mortalității prin cancerul mamar la bărbați că mărimea „pasului” de la 0,05 până la 0,07.

Metoda extrapolării a permis să stabilim valorile „așteptate” a cazurilor de deces până în a. 2015, constituind 19 cazuri (Fig. 7).

Așadar, dacă în perioada de zece ani (2001-2010) mortalitatea prin cancerul mamar la bărbați s-a dublat atunci în următorii cinci ani (2011-2015) – se așteaptă următoarea dublare a indicatorului. Această concluzie poate fi explicată prin mărirea valorilor așteptate de cazuri noi de cancer al glandei mamare la bărbați și de malignizarea procesului.

Supraviețuirea de 5 ani și peste la pacienții cu cancer al glandei mamare la bărbați în ultimii zece ani a înregistrat valoarea maximală de 36,6% în a. 2008 și minimală de 31,0% în a. 2005 cu valoarea medie anuală de 33,0%.

Fenomenul de supraviețuire de 5 ani și peste către a. 2015 va avea tendință de păstrare a valorii medii anuale de 33,0%. Explicația rezultatului extrapolării indicatorului de supraviețuire de 5 ani și peste poate fi dată reieșind din creșterea indicatorilor de prevalență și mortalitate pentru aceeași perioadă de timp.

Dintre nivelul pentru a evidenția interdependența incidenței, prevalenței, mortalității și supraviețuirii de 5 ani și peste prin intermediul metodei de corelație au fost stabilite următoarele legități:

- dintre toți indicatorii nominalizați a fost obținută legătură directă și puternică;

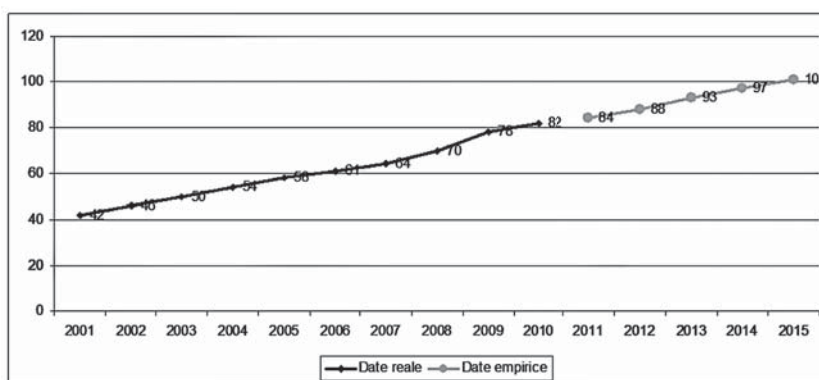


Fig. 6. Rata prevalenței prin cancer mamar la bărbați în Republica Moldova, a. 2001-2010 (valorile reale) aa. 2011-2015 (valorile așteptate), (abs.)

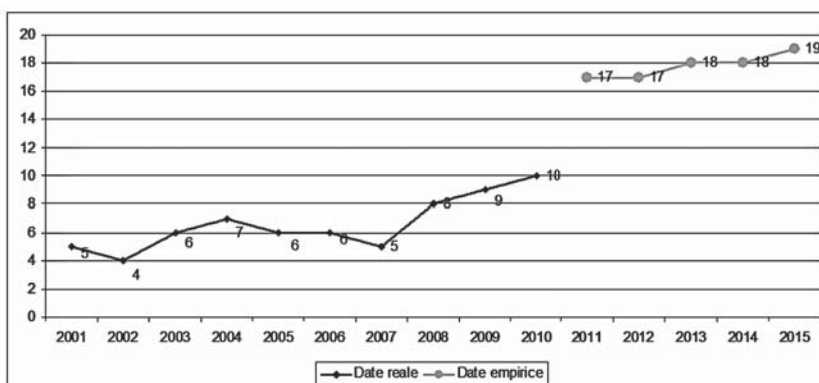


Fig. 7. Dinamica mortalității prin cancerul glandei mamare la bărbați în Republica Moldova, aa. 2001-2010 și 2011-2015 (abs.)

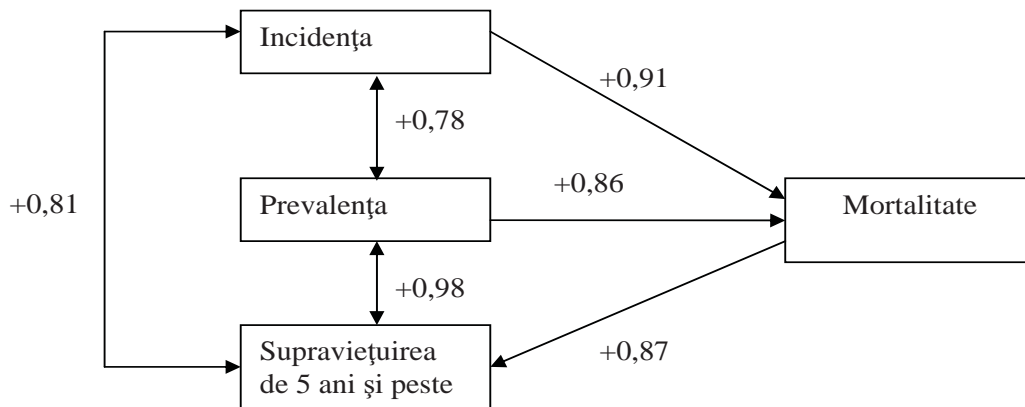


Fig. 8. Corelația dintre indicatorii principali ai cancerului glandei mamare la bărbați

- legătura dintre incidență și mortalitate ($r_{xy}=0,91$) este mai mare decât dintre prevalență și mortalitate ($r_{xy}=0,86$);

- pentru indicatorul de supraviețuire de 5 ani și peste cea mai mare legătură a fost stabilită cu prevalența ($r_{xy}=+0,98$), apoi urmează mortalitatea ($r_{xy}=+0,87$) și incidența cu valoarea de ($r_{xy}=+0,81$) (Fig. 8).

Concluzii:

1. În perioada ultimilor zece ani cea mai mare valoare a cazurilor noi a fost înregistrată în a.2009 – 17 cazuri (1,0 la 100 mii locuitori) și cele mai mici valori – 8 cazuri (0,5 la 100 mii locuitori) în a.2002 și 2007. Valoarea medie anuală constituie 11 cazuri. Către a.2015 numărul de cazuri ale cancerului mamar la bărbați va fi de 2 ori mai mare (18 cazuri), comparativ cu a.2011. În structura incidenței prin tumori maligne la bărbați cancerul glandei mamare ocupă ultimul loc (XVII), constituind câte 0,3% în perioada anilor 2001-2007 și câte 0,4% în anii 2008-2010.

2. Prevalența cancerului mamar la bărbați are tendința de creștere și constituie 3,1 cazuri la 100 mii locuitori (53 pacienți). Tendința de creștere a ratei prevalenței se păstrează și pentru următorii cinci ani. Așadar către anul 2015 valoarea „așteptată” constituie 72 cazuri.

3. Rata mortalității în a. 2010 s-a dublat comparativ cu a. 2001 constituind 0,6 la 100 mii (10 cazuri).

Metoda extrapolării a permis să stabilim valorile „așteptate” a cazurilor de deces până în a. 2015, constituind 19 cazuri.

4. Supraviețuirea de 5 ani și peste la pacienții cu cancer al glandei mamare la bărbați în ultimii zece ani a înregistrat valoarea maximală de 36,6% în a. 2008 și minimală de 31,0% în a. 2005 cu valoarea medie anuală de 33,0% cu păstrarea acestei valori și către a. 2015.

5. Dintre indicatorii de incidență, prevalență, mortalitate și supraviețuire de 5 ani și peste prin intermediul metodei de corelație a fost obținută legătura directă și puternică.

Bibliografie

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и стран СНГ//Вестник российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН 2006г – том 17.
2. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. Руководство для врачей – М.,: НМА-ПРЕСС, 2009 – 224 с.
3. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы.//Практическая онкология – Т.11, №4 – 2010, с. 203-216.
4. Imyanitov E.N. and Hanson K.P. Mechanisms of breast cancer // Drug discovery today: Disease mechanisms, 2004 – Vol.1, N2 – P. 235-245.
5. Lazarev A.F., Petrova V.D., Terekhova S.A., et al Factor analysis in early detection of malignancies //2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Suppl. to Journal of Clinical Oncology, Vol.24, N 185, June 20, 2006, 57s.

ÎN CĂUTAREA MANAGEMENTULUI OPTIM AL COMPLICAȚIILOR TUMORILOR ABDOMINALE LA COPIL

Eva Gudumac^{1,2} – dr. hab. med., prof. univ., Academician, Om Emerit,

Irina Livșiț² – doctorand, Jana Bernic^{1,2} – dr. hab. med., prof. univ.,

¹USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică

„Academician Natalia Gheorghiu”

e-mail: lisa81@mail.ru

Rezumat. Formațiunile tumorale abdominale au devenit din ce în ce mai frecvente la copii, pe de o parte a crescut incidența specifică, iar pe de altă parte a crescut numărul complicațiilor prezente la prima adresare la medic. Tumorile abdominale pot asocia diverse complicații ca ocluzia intestinală parțială cronică, care poate deveni mai apoi totală cu dereglări de micție, hidronefroza secundară etc. În acest articol este reprezentată analiza eficienței, siguranței tehnicilor de diagnostic imagistic în tumorile abdominale și complicațiile lor.

Cuvinte-cheie: tumori, abdomen, complicații, copil

Summary. The optimal management of complications in abdominal tumors in children

Abdominal tumors in children have an increasing incidence and cases of complicated cases at the primary visit of doctor. The most common complications of abdominal tumors are chronic intestinal obstruction, which can be total obstruction with disturbances of mictions or secondary hydronephrosis. The article emphasizes the results of analysis of efficiency, safety of imagistical diagnostical techniques in abdominal tumors and the most common complications.

Key words: abdomen, tumor, complication, child

Резюме. Выбор оптимальной тактики ведения осложнений опухолей брюшной полости у детей

За последние годы увеличилась частота выявления опухолей брюшной полости у детей и частота осложнений на момент первичного обращения к врачу. Опухоли брюшной полости могут осложняться развитием хронической частичной кишечной непроходимостью, которая со временем может стать тотальной, нарушением мочеиспускания с развитием вторичного гидронефроза и т.д. В данной статье представлен анализ эффективности и точности инструментальных методов диагностики опухолей брюшной полости и их осложнений.

Ключевые слова: живот, опухоль, осложнения, ребёнок

Introducere. Înlăturarea totală a tumorului este una din strategiile manageriale pentru tumorile abdominale. Diagnosticul precoce al tumorilor este de o importanță covârșitoare, având în vedere faptul că tratamentul chirurgical efectuat înainte de progresarea bolii, de asocierea complicațiilor, poate vindeca 80-90% din cazuri, cu o durată medie de supraviețuire înaltă. Din cauza faptului că această afecțiune nu are o simptomatologie pregnantă în stadiile timpurii, în special la copii, este recomandată efectuarea unui examen medical regulat pentru copiii cu risc crescut de a dezvolta cancer. Se estimează că morbiditatea în tumori constituie 13-16 cazuri din 100 mii de copii, fiind descoperite peste 500 de cazuri noi pe an. În toată lumea se înregistrează creșterea lentă a tumorilor maligne la copii. Deși, mecanismul exact de producere al acestor afecțiuni nu este nici astăzi pe deplin elucidat, existând argumente atât pentru factori ereditari, cât și legătura cu factorii de mediu – expunerea la radiații a mamei și tatălui, întrebuințarea drogurilor, alcoolului, fumatul etc. Este demonstrat că tumorile maligne la copii se caracterizează prin creșterea lor rapidă, progresivă, fiind descoperite atunci când sunt

voluminoase sau au dezvoltat complicații. Diagnosticul precoce al tumorilor abdomenale la copil este dificil din cauza lipsei acuzelor un timp îndelungat, cât și dificultățile în culegerea datelor anamnestice la copil mic sau când tumorile abdomenale mimează alte afecțiuni. Diagnosticul tumorilor abdominale la copii reprezintă o mare contraversă în cadrul oncologic – de la problema legetimației screening-ului la problema indicației tratamentului. În evoluția sa tumorile abdominale pot asocia diverse complicații ca: ocluzia intestinală parțială cronică, care poate deveni mai apoi totală cu dereglări de micție, hidronefroza secundară etc. Destul de frecvent, la momentul adresării la medic copilul poate prezenta clinica de ascită, metastaze în ganglionii limfatici, plămâni, ficat, oase sau rupearea tumorii în cavitatea abdominală. Creșterea rapidă a tumorii poate genera sindromul compresiv al organelor, țesuturilor și vaselor adiacente, în special al venei cave inferioare, care se manifestă prin edeme, dilatarea desenului vascular subcutanat etc. Ocluziile intestinale complică mai frecvent tumorile extraintestinale. Pacienții periodic acuză la dureri abdominale, constipații, meteorism, vome etc. În tumorile volumi-

noase perioadele de obstacol intestinal parțial sunt urmate de scaune diaree, materiile fecale fiind abundente, lichide, cu miros fetid. Formațiunile tumorale abdominale pot duce în practica medicală la erori de diagnostic, de aceea se impune cunoașterea lor pentru un diagnostic corect și un tratament corespunzător.

Diagnosticul tumorilor abdominale la copii implică: trecerea în revistă a antecedentelor personale; examinarea fizică, inclusiv tușeul rectal; ecografia abdominală; TC cu vasografie sau RMN pentru diagnostic diferențial; profilul la nivel celular (metabolismul lipidic, glucidic, proteic, nucleotidic) în urină, ser, țesut, lichide biologice (salivă, lichid peritoneal); biopsia – pentru stabilirea diagnosticului etc. În procesul transformării neoplazice biomarkerii se modifică și permit înțelegerea heterogenității pacientului, a bolii, cât și pentru terapia ținută precoce. Tot odată cercetările recente denotă că utilizarea largă a metodelor imagistice a determinat creșterea ratei de diagnostic a tumorilor abdominale în stadii incipiente. Pentru îmbunătățirea diagnosticului, cel diferențial precoce pot fi utili următorii markeri: cisteina, histidina, leucina, prolina, tirozina, lizina, ornitina etc. Deși, experiența în metabolemie este la început, cercetător ce considera că acest domeniu are potențial înalt de a intra în practica clinică, aducând beneficii pentru diagnostic, dar și pentru a dezvolta noi molecule utile în terapia țintită în tumorile maligne.

Scopul acestei lucrări este analiza eficienței, siguranței tehnicilor de diagnostic imagistice în tumorile abdominale și complicațiile lor pre-, intra și postoperator la copii.

Material și metode. În serviciul de chirurgie pediatrică din Centrul Național Științifico-Practic de chirurgie pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” în perioada ianuarie 2010 - mai 2015 au beneficiat de tratament chirurgical 27 copii în vârstă 1 lună -18 ani cu tumori abdominale care au dezvoltat diverse complicații: 16 pacienți cu ocluzie intestinală (59%) au predominat băieți 11/5. În lotul de copii în vârstă sub 5 ani incidența băieți/fete a fost practic egală, pe când la copiii mai mari de 5 ani a constituit 6:1. Un pacient în vârstă de 2 ani a consultat medicul în baza dermatitei alergice și la culegerea anamnezei s-a constatat și lipsa actului de defecație timp de 7 zile. Trei copii (11%), băieți în vârstă sub 5 ani primar s-au adresat la medic cu acuze la dereglări de micție, de la oligurie până la retenția acută de urină. La $\frac{2}{3}$ din pacienții cu tumori abdominale a fost prezentă hidronefroza secundară. La alți trei (11%) copii a fost prezente semne de ascită sau chiar poliserozită deja la internare, incidența băieți/fete este 2/1. La patru copii la momentul internării primare au fost diagnosticate

prezența metastazelor la distanță (plămâni, ficat, oase) fiind incidența egală băieți/fete. La un copil (3,7%) cu clinica de abdomen acut chirurgical a avut loc ruperea tumorii în cavitatea abdominală. De menționat că pacienții (11%) au prezentat paralele semne de dereglări de tract digestiv și de renourinar. Examenul clinic a fost coroborat cu cel paraclinic complex.

Rezultate. Din totalul pacienților, într-un caz de 52% au prezentat ca și simptomatologie, vome, dureri abdominale de etaj inferior, constipație. Investigațiile biochimice au arătat că anemia hipocromă a fost prezentă într-un caz de 80% din copii, apărută secundar tumorilor abdominale. Protocolul preoperator a mai inclus CT sau RMN cu substanță de contrast (pentru patologia malignă) și scintigrafia hepatică sau renală (diagnostic diferențial). Astfel, examenele paraclinice au inclus ecografia abdominală, radiografia abdominală, TC, RMN, scintigrafia hepatică, examene biologice ale sângelui, urinei, a secretelor tumorale, cât și procesarea histologică a specimenelor țesulare subțiri.

Protocoalele de procesare histologică scurte au generat rezultate mai puțin concludente, dar totuși interpretabile. Diagnosticul anatomopatologic a fost la primul lot de pacienți: limfangiomul chistic al mezoului intestinal – 2 copii (12,5%), limfom non-Hodgkin – 7 copii (43,75%), neuroblastom 3 copii (18,25%) și câte 1 copil (6,25%) cu histerocitoză, hepatoblastom, teratom și tumor malign ovarian. În al 2-lea lot diagnosticul anatomopatologic a fost: neuroblastom retroperitoneal, limfom non-Hodgkin și tumor germinogen mixt. În al 3-lea lot de pacienți diagnosticul anatomohistologic a fost de neuroblastom, limfom non-Hodgkin și hepatoblastom. La câte un copil s-a diagnosticat carcinom difuz, tumora nediferențiată, tumora sacului vitelin și carcinom papilar al ovarului.

Pentru confirmarea celor expuse prezentăm următorul caz clinic.

Bolnava G., în vârstă de 16 ani, sex feminin, se internează în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Academician Natalia Gheorghiu” IMȘC pentru starea generală alterată, dureri abdominale generalizate, de intensitate mare, asimetria abdomenului, grețuri permanente, vome repetate, scaune diareice.

Pacienta descrie un debut de 2 săptămâni pentru apărerea durerilor abdominale. De repetate ori a consultat medicul infecționist și o dată chirurgul. Evolutiv starea generală s-a alterat, s-au asociat vome repetate, fatigabilitate, balonarea abdomenului.

Obiectiv la internare în clinică pacienta normoponderală, conștientă, cooperantă, TA 150/80 mmHg, AV 68 bătăi pe minut, regulat, fără sufluri decelabile, dar starea generală gravă, poziția forțată. La exame-

nul local abdomenul imobil și respirația, cu apărare musculară în regiunea hipogastrică. La palparea abdomenului este prezentă o formațiune tumorală elastică cu contur neregulat cu deviere spre stânga. În regiunea subhepatică pe dreapta se palpează încă o formațiune tumorală elastică slab mobilă, cu dimensiunile de cca 70x50 mm. Tușeul rectal a confirmat prezența tumorii abdominale.

Biologic: grupa de sânge A(II), Rh-factor pozitiv; Hemoglobină – 84g/l, eritrocite – $2,7 \times 10^{12}/l$; Ht – 0,25, leucocite – $14,0 \times 10^9/l$; nesegmentat -5, segmentate – 61, eozinofile – 1, limfocite – 28, monocite-5, VSH-7mm/oră, trombocite – 204, timpul coagulării 2'45''-3'50''.

Biochimia sângelui: proteina totală – 67 g/l, ureea – 5,7, creatinină – 69, bilirubină – 14,5-0-14,5, K -4,38, Na -138,8, Ca – 2,24, ALT -20, AST – 27, protrombina – 94%, fibrinogenul – 4,22, glucoza sângelui – 4,5.

Ecografia abdominală a stabilit lobul drept al ficatului - 144 mm, lobul stâng - 58 mm, contur regulat, parenchim neomogen, ecogenitatea crescută, v. portă 7 mm. În lobul drept al ficatului în segmente IV-V se vizualizează o formațiune tumorală 36x30 mm, ecogenitate crescută, iar în segmentul VI încă o formațiune 6x6 mm. Vizica biliară cu inflexie la gât, în lumen mult sediment, pancreasul rău se vizualizează, splina 104 mm, rinichiul drept 97x45 mm, rinichiul stâng 94x45 mm, parenchimul D=IS=0,16 mm. Deasupra vizicii urinare se determină o formațiune tumorală 115x105 mm, contur șters, ecogenitate crescută; pe dreapta o formațiune 61x45 mm, ecogenitate crescută. Ansele intestinale dilatate pe tot parcursul, între anse intestinale mult lichid liber. Sub ficat lichid până la 30 mm, sub splina – 34 mm. În cavitatea pleurală bilateral – lichid liber.

La radiografia panoramică a cavității abdominale se determină aer în ansele intestinului gros.

La radiografia toracelui – plămânii aerați, desen pulmonar ușor intensificat. Opacități nu se determină. Conturul hemidiafragmului pe stânga șters – orizontalizat.

Tomografia computerizată efectuată în faza nativă, arterială cu reconstrucții MPR și 3D ne indică în partea inferioară a abdomenului, supradiacent uterului o formațiune de volum cu dimensiunile de 85x95x107 mm, contur neregulat și șters, structura neomogenă, densitatea nativă 20-36UH, în faza angiografică 29-62UH, în faza portală 40-72UH, respectiv cu acumularea plevalent periferică a substanței de contrast. Mai superior pe dreapta în abdomen se vizualizează o formațiune de volum similară, însă cu aspect mai solid, cu dimensiunile de cca 66x54x46 mm, densitatea nativă 20-55UH, în faza angiografi-

că 24-62UH, în faza portală 20-60UH. Adiacent cu formațiunile sus descrise (la nivelul omentului, bazi-nului mic, peritoneu) se constată multiple formațiuni satelite cu dimensiuni până la 32 mm, cu acumulări asemănătoare a substanței de contrast. Ansele intestinului subțire sunt pronunțat dilatate și prezintă niveluri hidro-aerice. Perihepatic și perilienal se atestă fâșii lichidiene cu grosimi până la 18 mm. În ambile hemitorace se determină revărsat pleural de cca 35x39 mm. Structurile oaselor în regiunile examinate fără leziuni osteolitice. Ficatul cu poziția obișnuită, contur net, șters, marginile rotungite, dimensiunile de 219x85x16 mm, structura neomogenă din contul multiplelor formațiuni hipodense în ambii lobi, dimensiuni de la 28 mm, cu conturi șterse, densitatea nativă 28-39UH, în faza angiografică 37-50UH, în faza portală 44-74UH, în faza arteriografică cu acumulare inelar-periferică. Căile biliare intra- și extrahepatice nu sunt dilatate. Vizica biliară – forma și poziția obișnuită, pereții fără îngroșări esențiale, structura internă omogenă, fără concremente radiopozitive. Pancreasul forma obișnuită, dimensiunile: cap – 1,9 cm, corp – 1,6 cm, coada – 1,5 cm, contur bine definit, structura omogenă, fără focare heterogene, densitatea 48UH. Spațiul parapancreatic este liber. Ductul Wirsung și coledoh intramural nedelatat.

Splina – forma și poziția obișnuită, dimensiunile 16x3,3x10,5cm, fără focare heterogene.

Suprarenalele fără formațiuni sau focare patologice nu se determină.

Rinichiul drept – forma și poziția obișnuită, dimensiunile 10,5x4,9x6,0 cm, contur bine definit. Stratul corticomedular este deficient contrastat și diferențiat în faza arterială, fără formațiuni heterogene. Sistemul pieloureteral nedilatat.

Rinichiul stâng - forma și poziția obișnuită, dimensiunile 11 x4,8x6,6 cm, contur bine definit. Stratul corticomedular este deficient contrastat și diferențiat în faza arterială, fără formațiuni heterogene. Sistemul pieloureteral nedilatat.

Concluzie: formațiune de volum intraperitoneal în partea inferioară a abdomenului. Modificări secundare peritoneale, omentale și intrahepatice multiple. Ocluzie intestinală. Ascită cu caracter secundar. Pleu-rezie, proces bilateral.

Cu diagnosticul prezumtiv de tumor pelvian care a asociat ocluzia intestinală parțială, ascită și după o pregătire preoperatorie complexă, sub anestezia generală cu intubația orotraheală se intervine chirurgical. S-a practicat laparotomia mediană inferioară. Pe straturi a fost deschisă cavitatea abdominală. Din ultima s-a eliminat cca 1800 ml. lichid serohemoragic tulbure. S-a găsit o formațiune tumorală majoră cu sediul din bazinul mic, cu contur neuniform, riguros,

întrerupt, consistența neomogenă, cu concreștere intimă cu peretele vizicii urinare, intestinului colonic (sigma, rect și parțial cu ileonul și intestinul descendent). Cu dificultăți tehnice a fost efectuată înlăturarea subtotală a tumorii. Pe peritoneu au fost vizualizate multiple formațiuni tumorale cu dimensiunile de 0,2x0,8 cm, în ficat o multitudine de formațiuni tumorale. Hemostaza prin aplicarea buretei hemostatice. La revizia repetată a organelor pelviene: trompa uterina dreaptă inflamată, ovarul drept cu dimensiunile de 4,5x2,5 cm, cu foliculi, anexele uterine pe stânga n-au fost depistate. După lavajul cavității peritoneale cu sol. NaCl 0,9% 2 litre intervenția s-a finisat cu drenarea cavității peritoneale cu 2 drenuri din lamele de mânășă prin 2 contraperturi separate în regiunile inghinale. Intraoperator în cavitatea abdominală s-a utilizat sol. Acid aminocapronic 200 ml și trombini 2 fiole. Refacerea planurilor anatomice, tualeta, pansament aseptice.

Macropreparatul este reprezentat de porțiuni de tumoră cu o capsula alb-surie, cu multiple formațiuni chistice, zone de descompunere și hemoragii intratumorale.

Diagnosticul histopatologic – tumor granulocelular a ovarului stâng cu focare de hemoragii și necroză.

Postoperator s-a instituit terapia complexă alături de terapia de susținere hematică, hidroelectrolitică, analgetică, antimicrobiană, energetică, aspirație digestivă superioară. Evoluție postoperatorie imediată a fost favorabilă cu reluarea tranzitului intestinal a 2-a zi postoperator.

Examenle de laborator postoperator:

Hemoglobină – 104g/l, eritrocite – $3,3 \times 10^{12}/l$; Ht – 0,31, leucocite – $8,9 \times 10^9/l$; nesegmentat -2, segmentate – 80, eozinofile – 0, limfocite – 12, monocite-6, VSH-12 mm/oră, trombocite 207,9 biochimia sângelui: proteina totală – 50 g/l, ureea – 6,94, crea-

tină – 63, bilirubina 8,4-0-8,4, K -3,54, Na -137,5, Ca – 2,09, ALT -89, AST – 57, protrombina – 88%, fibrinogenul – 4,22.

La a 8-a zi postoperator a fost transferată pentru tratament specializat la Institutul Oncologic.

Concluzii:

1. Tumorile abdominale impun un diagnostic precoce pentru evitarea complicațiilor locale, a metastazelor cât și dereglări biologice a bolnavului.

2. Utilizarea pe scară largă a tehnicilor imagistice preoperatorii permit un diagnostic precoce de prezumție a tumorilor abdominale și a complicațiilor lor.

3. Criteriile esențiale ce trebuie avute în vedere în stabilirea atitudinii chirurgicale – excereza leziunii, sunt asociate cu vârsta copilului, starea generală la internare, amploarea dezechilibrelor biomorale, stările organice asociate, caracterul tumorii, a complicațiilor, cât și sediul tumorii asociate.

4. Toate observațiile trebuie supuse unei dispensarizări preluate în timp, prognosticul fiind dependent nu atât de dimensiunile tumorii, cât de varietatea histopatologiei, genul evolutiv al acesteia, multifocalitate prezența determinărilor ganglionare și calitatea actului chirurgical.

Considerăm că, întotdeauna, scopul intervenției chirurgicale este salvarea pacientului, chiar și cu minimum de gesturi chirurgicale.

Bibliografie

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. «Детская хирургия», Санкт-Петербург, 1999.
2. Вацлав Тошовски «Острые процессы в брюшной полости у детей», Прага, 1987.
3. Дурнов Л. А., Голдобенко Г. В. «Детская онкология», Москва, 2002, стр. 540.
4. Исаков Ю. Ф., Долецкий С. Я. «Детская хирургия», Москва, 1971.

THE INITIATION OF AN OUTREACH SERVICE FOR OROMAXILLOFACIAL PROSTHETICS IN PMSI INSTITUTE OF ONCOLOGY, CHISINAU, REPUBLIC OF MOLDOVA 2007 – 2015

“Modern management in diagnostic and treatment & rehabilitation
In head and neck defects”

Rodica Mindruta² – dr. med., Valentina Luca² – dr., Ivan Vilcu², Vadim Pogonet² – dr. med.,
Harry Reintsema¹, Anton Strabbing³, Victor Cernat² – dr. hab. med., prof. cercet.,
Gheorge Tibirna², Robert van Oort¹,

¹ University Medical Centre Groningen, the Netherlands,

² PMSI Institute of Oncology, Chisinau, Republic of Moldova,

³ Medisch Spectrum Twente, Centre for Maxillofacial Prosthetics

Correspondance; rpvanoort@gmail.com,

Rezumat. Inițierea Serviciului de Protezare Oromaxilofacială în IMSP Institutul Oncologic

Domeniul de aplicare al proiectului a fost de a începe un nou serviciu de Protezare Oromaxilofacială în Institutul Oncologic. O echipă de specialiști în reabilitare și reconstrucție în domeniul chirurgiei cancerului capului și gâtului, cooperează într-o echipă. Succesul proiectului a fost declarat de la început de formarea profesioniștilor calificați și a dus în doi ani la formarea într-o echipă de protezare, care, într-o perioadă scurtă de timp, au înțeles conceptul de tratament multidisciplinar modern pentru reabilitare și necesitatea de îngrijire a pacienților cu fețe mutilate. Îmbunătățirea continuă a calității tratamentului este una din următoarele sarcini pentru a ajuta acești pacienți într-un mod eficient.

Cuvinte-cheie: serviciului de protezare oromaxilofacială, reabilitare

Summary. The initiation of an outreach Service for Oromaxillofacial Prosthetics in PMSI Institute of Oncology

The scope of the project was starting a new Service of Oromaxillofacial Prosthetics for care in the PMSI Institute of Oncology. A health care team for rehabilitation and reconstruction of Head and Neck cancer consists of specialists cooperating in a team. The success of the project was stated at the beginning by the following metrics and resulted in two years time into a prosthetic team which is formed by qualified professionals. The medical and dental professionals of the PMSI Institute of Oncology have performed, in a short period of time, a magnificent task to understand and learn the modern multidisciplinary treatment concept for rehabilitation and the need of care for patients with mutilated faces. Continuous improvement of cure and care is one of the following tasks to help these patients in an efficient way.

Key words: service of oro-maxillofacial prosthetics, rehabilitation

Резюме. Иницирование челюстнолицевого протезирования в Институте онкологии

В рамках проекта начала новую услугу челюстнолицевого протезирования в Институте онкологии, группа из специалистов в сфере реабилитации и реконструкции дефектов головы и шеи, сотрудничающих в команде. Успех проекта заявил себя в начале, через два года формируется 3 обученных квалифицированных специалистов, из местных ресурсов. Медицинские профессионалы Института онкологии провели, в течение короткого периода времени, великолепную задачу: понять и узнать современную многопрофильную концепцию лечения для реабилитации и необходимость ухода за пациентами с изуродованными лицами.

Ключевые слова: челюстнолицевого протезирования, реабилитация

Introduction

Dr. Rodica Mindruta, PhD and Prof. George Tibirna from the PMSI Institute of Oncology had expressed the desire to establish an Oromaxillofacial Prosthetics Service (OMF Prosthetic Service) like the one in University Medical Centre Groningen (UMCG), the Netherlands.

After 39 years (1968 – 2007) of Maxillofacial Prosthetic (MFP) patient treatment, education and research in the State University Groningen and the University Medical Centre Groningen, Dr. Rob Van Oort retired from the Centre for Special Dentistry and Maxillofacial Prosthetics. Dr. Van Oort reported in 2007 for MFP care in the Institutes in the world and

starting with the Institute of Oncology in Chisinau MFP with project for LAMIC (Low and Middle Income countries (UN definition)) and later that year proposed that plan to the directory of the Institute of Oncology.

At three occasions a fundraising was formed for establishing an Oromaxillofacial Prosthetics Service in Chisinau. The first fundraising during the Dr. Robert van Oort Farewell Symposium for the international and national scientific community in the UMCG in February 2007. The second fundraising during his farewell reception for patients and local colleagues on August 29, 2007. The third fundraising was elaborated in 2008. During the farewell reception

(27-08-07) of Dr. van Oort one patient, Jörgen van der Pol, offered to organize a kayak sponsor tour in order to pay attention to the Oncological Oromaxillofacial Prosthetics Service in the Republic of Moldova.

The Foundation “Smiles for Moldova” was designated to initiate a project for establishing an Oromaxillofacial Prosthetics Service.

Strategy

The scope of the project was starting a new Service of Oromaxillofacial Prosthetics for care in the PMSI Institute of Oncology. A health care team for rehabilitation and reconstruction of Head and Neck cancer consists of specialists cooperating in a team. Many disciplines are working together in order to cure and care for the diseased patient. A team consists of the surgeon, radiologist, radiotherapist, chemotherapist, reconstructive surgeon, stomatologist-prothetist, maxillofacial technician and palliative care doctor.

After agreement of the MFP project the second step was to start a fundraising. The project resulted in a report with a complete set of desires and possibilities of the Oncologic Institute. The required plans were included to the report “LAMIC for MFP”.

The initiative was discussed with organisations with experience with development projects in the Netherlands and Europe. In October 2007 PUM, Netherlands senior experts - Den Hague requested to advice for the initiation of a Dental Centre for Head and Neck Oncology in Chisinau. The PUM mission was executed in combination with an invitation for a contribution to an international Head and Neck Oncology Conference in Chisinau.

On the basis of the general plan for institutes in LAMIC Dr. Rodica Mindruta and Dr. Vadim Pogonet described a project plan in two languages. (English and Romanian, version March 2008). The board of

the Foundation “Smiles for Moldova” prepared a project budget.

In December 2007 the preparations for the kayak fundraising tour started. In February 2008 the Foundation “Smiles for Moldova” was executed to canalise the possible financial spin off of the project (Chamber of commerce, Northern Netherlands #1128020). The solo-kayak tour with a phenomenal length of 4100 km started April 5th 2008 from Paterswolde, near Groningen, the Netherlands, across the rivers Weser, Rhine, Elbe and Danube, Black Sea/ Ukraine to Chisinau (see also www.milesformoldova.eu)

The sponsors were “National Academic”, “Kayak material suppliers”, and many sponsors / donors of various formats. The sponsor tour and the goals were to establish a Maxillofacial Prosthetic Centre in Moldova received wide media attention in The Netherlands, Germany, and in the Republic of Moldova. Many contributors and sponsors see in addendum were convinced to support this project.

The “Urgenta” working group in Utrecht represented by Ir Hille admitted to be a manager in the cooperation between Foundation “Smiles for Moldova”, the PMSI Institute of Oncology and “ACASA”, (NGO)- an administrative facilitating organisation with experience in more projects in the field of development aid. The manager Ir. George Hille proposed in October 2008 to the director of the Institute of Oncology to extend the initiation of a maxillofacial prosthetic centre for MFP with a renovation of the Palliative Care Department (basement) and the Department for Head and Neck Surgery of Oncology and reconstructive surgery and microsurgery (third floor).

“ACASA” worked out a cost budget plan for the

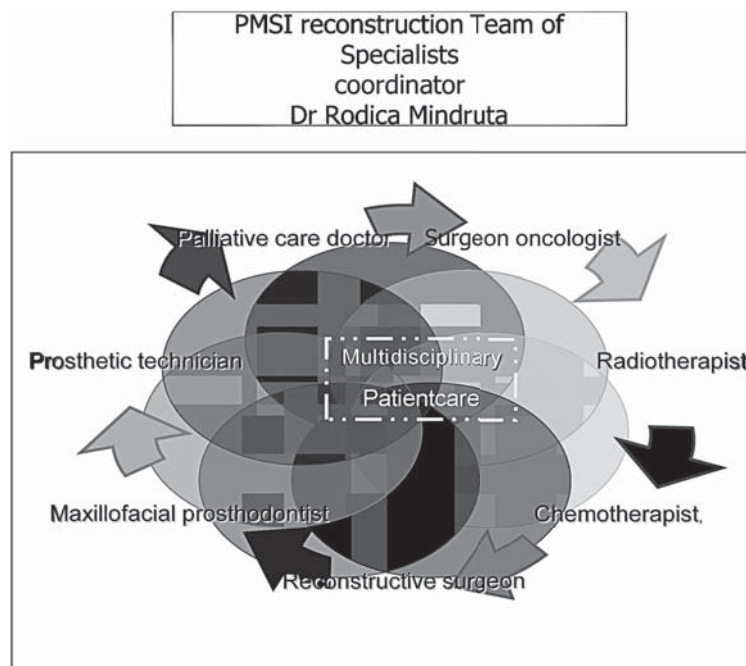


Fig 1. PMSI Institute of Oncology, Reconstruction team. Projectplan

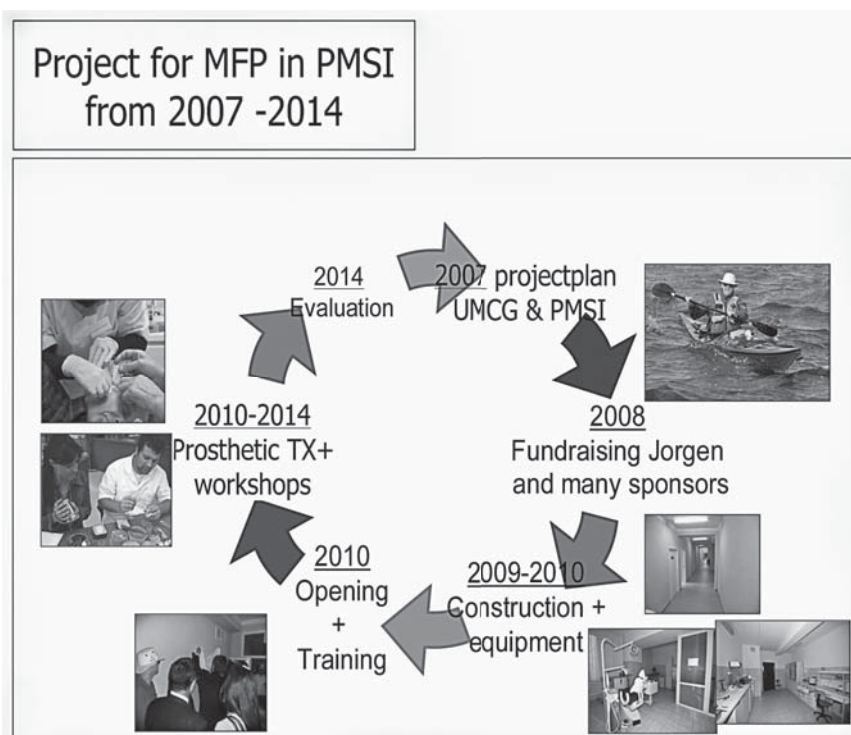


Fig. 2. The project cycle from 2007 to 2012 is represented in various steps over the years

construction and a plan for the supervision of the reconstruction, the administration and accountancy. On July the 24th of 2009 a 4-party contract was executed between Institute of Oncology, The Foundation Smiles for Moldova, the working group “Urgenta” and “ACASA”.

On the basis of the “ACASA” cost budget plan sponsor requests were presented to the NCDO and the Innovation Fund of Health Care Insurances Netherlands. Based on the final cost budget a supplementary sponsor request was applied to “Janivo” and the “Anton Jurgens Foundation” (NL) and the Embassy of the Netherlands in Kiev. A list of priorities was strictly ordered for the renovation of the 3rd floor in order to keep the sponsor budget in restriction with the expenditures.

Opening of the MFP clinic and renovated departments

In July 2010 the MFP clinic and the renovated departments were finished and installed with the equipment. The opening ceremony was honoured by The Prime Minister in 2010.

A PUM Business link program and training program was worked out (PUM, Netherlands senior experts, The Hague). Dr. Valentina Luca, stomatologist and Ivan Vilcu, technician were trained in the University Medical Centre Groningen in the Netherlands especially in the University Medical Centre Groningen and the MFP prosthetic Laboratory Gerrit van Dijk, Groningen, the Netherlands.

As part of the project plan, support was the organization of four workshops in PMSI Institute of Oncology by doctors of the Foundation “Smiles for

Moldova”: 2 – 9 October 2010; 27 March - 2 April 2011; 10 - 16 October 2011; 10 – 15 September 2012



Fig. 3. Training “How to make a facial impression?”



Fig. 4. Training “How to construct an ocular prosthesis”



Fig. 5. Training Maxillofacial prosthetics in the Laboratory of Gerrit van Dijk, Groningen/ UMCG Groningen



Fig. 6. The specialists discuss the rehabilitation plan, before after the cure program

Patient treatments from October 2010 till December 2014

The rehabilitation of a head and neck cancer patient starts with a multidisciplinary consultation. A rehabilitation plan is worked out.

A selection of different treatments from 2010 till 2013 is represented:

The following patients are reconstructed in the

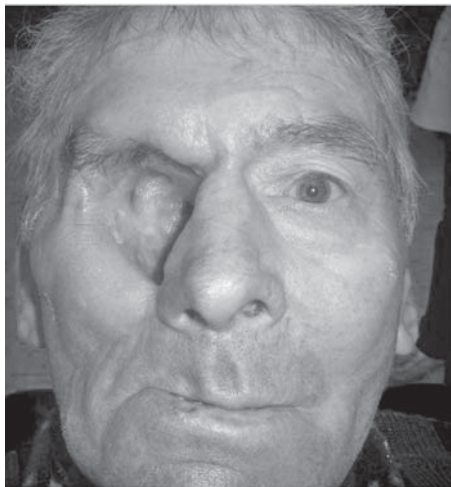


Fig. 7. a, b. Mr A.V. with Maxillofacial prosthetics orbital prosthesis after surgery and radiotherapy of squamous cell carcinoma. The acrylic eye is embedded in pigmented silicone and attached to the skin with water-based adhesive. The glasses are separated from the orbital prosthesis



Fig. 8. a, b. Mrs. G. maxillofacial prosthetic: nasal prosthesis after treatment of basocell carcinoma of the nose by surgery. The form of the nose was reconstructed from old pictures. An impression before resection retains the form more easy. The pigmented silicone prosthesis is light weighted and glued to the skin with water based adhesive

maxillofacial prosthetic team of the PMSI Institute of Oncology. The results are amazing successful for a reconstructive surgeon a prosthetist/stomatologist

and a technician who learned to work to perform teamwork in two years time.

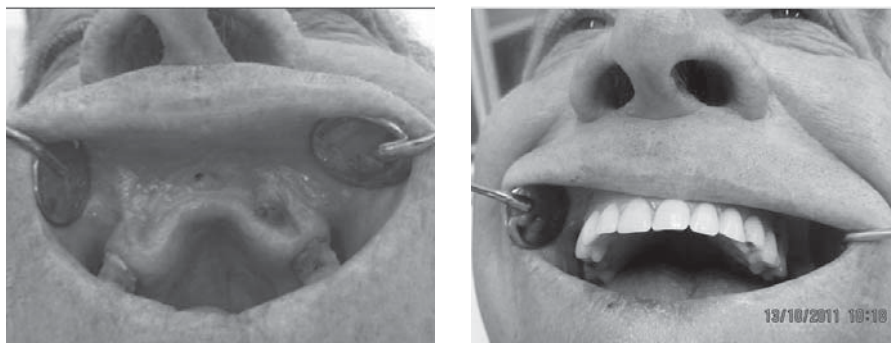


Fig. 9. a, b. Mr. M.N. Maxillofacial prosthetics: surgery prosthesis after oral cancer treatment by surgery. After healing of the mucosa and the defect of the anterior jawbone (4-6 weeks) prosthesis is constructed of acrylic with porcelain or acrylic teeth in occlusion and articulation with the lower teeth



Fig. 10. a, b. Mr. G. Combined Maxillofacial prosthetic oral and orbital prosthesis after cancer mouth, maxilla and orbit and treatment by surgery and radiotherapy. The intraoral defect prosthesis is constructed first in order to repair the functional oral deficiencies (speech and swallowing). The facial deficiencies are reconstructed as soon as the mucosa and bone is healed by an acrylic individual eye and pigmented silicone with retention by water-based adhesives



Fig. 11. a, b. Mr L. Maxillofacial prosthetic: ear prosthesis after treatment of squamous cell cancer right ear, treated by ear surgical resection. The form is inversed copied from the contra-lateral side and the wax-form is converted in to pigmented-silicone prosthesis



Fig. 12. a, b. Mr. C.I. Maxillofacial prosthetic: ocular prosthesis after enucleation surgery of left eye bulb. After healing of the socket (three to six weeks) an ocular prosthesis is individually made by impression, colouring the iris and sclera and transparent acrylic. The volume must be corrected if necessary after one year



Fig. 13. a, b. Mr. G. Maxillofacial ocular prosthesis after trauma. As soon as the first healing after evisceration has taken place an impression of the socket has performed and an individual ocular prosthesis is constructed by the stomatologist/prosthetist and the technician

Total treated/ consulted patients	82	138	154	192
--	----	-----	-----	-----

Table 1

The number of patients treated from Oktober 2010 till December 2014 is presented in this table

<i>Total numbers treated patients</i>				
	<i>2010-2011</i>	<i>2012</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>
ocular	20	54	50	68
auricular	1	-	2	1
maxillary	8	12	6	1
nasal	2	1	-	1
facial	2	7	2	1
combined	2	-	3	-
orbital	5	4	5	3
Consultations advice	7	20	17	35
Periodical revisions	35	40	68	74
Waiting list				8

Discussion:

The success of the project was stated at the beginning by the following metrics and resulted in two years time into a prosthetic team which is formed by qualified professionals, with 3 trained prosthetic team members by local resources.

The stated numbers of treated patients at the beginning of the project (50 treated patients over 2 years and 50 recall patients) is majorly exceeded the expectations of the beginning.

The reconstructed rooms, clinics and the equipment are still in good condition with a maintenance support of PMSI Institute of Oncology. Still to be done is an improvement of the furniture of the waiting room for patients.

Regular supply of prosthetic materials must still be regulated. In Europe is one supplier of maxillofacial materials (Techno vent Ltd, UK). The market prices

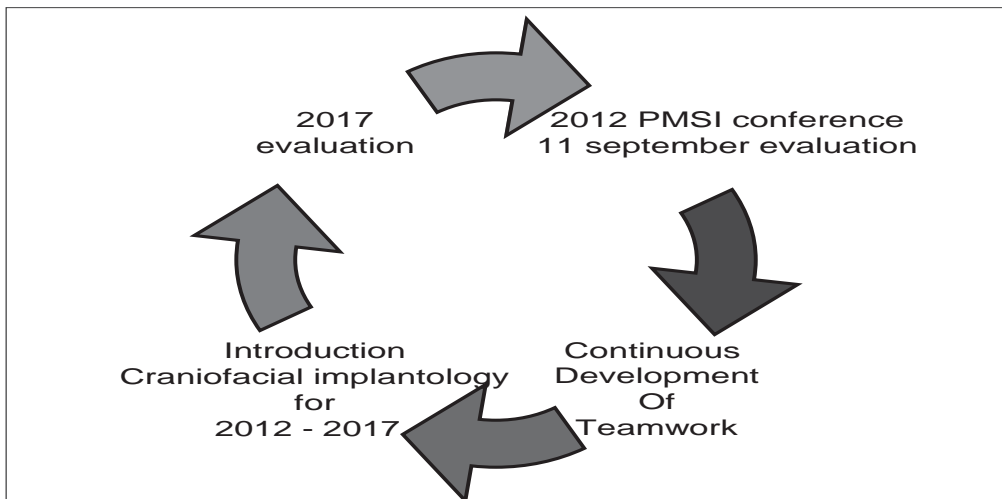


Fig. 14. Continuous improvement of OMF Prosthetics for 2014-2017

plus shipping of MFP materials are moderate to high level, which means a system of economic budgeting and profit prices for private and foreign patients.

The important success factor of the initiation of a maxillofacial prosthetics centre by a contract with National Insurance Company is achieved in 2011 for a couple of years.

The future for PMSI Institute of Oncology, Oromaxillofacial Prosthetics Service need to be worked out and regularly evaluated into a project plan for 2014- 2017. Besides the continuous development of teamwork the central development need to be the introduction of craniofacial implantology for the head and neck cancer patient group. This need

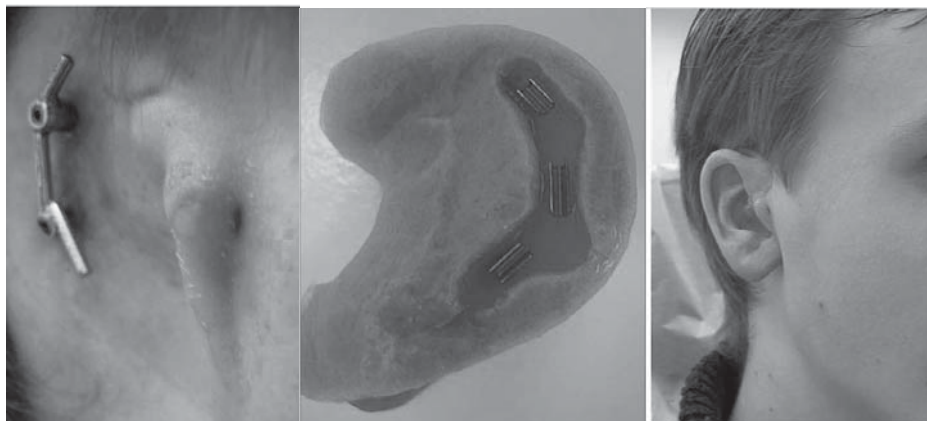


Fig. 14. a, b. Craniofacial prosthesis based on implants for reconstruction of a congenital right ear in a hemifacial microsomia. (UMCG. RPVO)

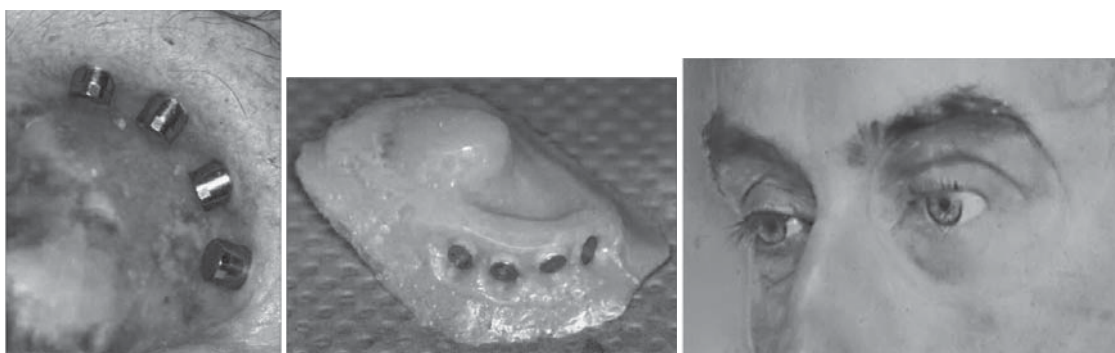


Fig. 15. a, b. Exenteratio orbital for a juvenile malignant tumor. Craniofacial prosthesis based on orbital implants with magnets (Technovent). Magnets replace the retention by skin adhesives. The prosthesis is constructed with an individual eye and pigmented silicone. (UMCG, RPVO)

to be concomitantly with up to date plastic surgical reconstruction techniques of the maxilla and mandible.

The implantology in maxillofacial rehabilitation for Oromaxillofacial Prosthetics Service in the PMSI Institute of Oncology can result into prosthesis with mechanical retention based on implants. The treatment is more durable and also more expensive than facial prosthesis without implants to be based upon.

Two examples of this type of treatment from the Department of Oral surgery and maxillofacial prosthetics from the University Medical Centre in Groningen, the Netherlands.

Accreditation

In October 2014 the Oromaxillofacial Prosthetics Service in the PMSI Institute of Oncology had a process of evaluation and accreditation and has received permission for medical activities for the next 5 years in our Institution.

The Oromaxillofacial Prosthetics Service was mentioned as a very good one. Every document and legal notice was correct filled in. More than this, every person of our service was excellent prepared for accreditation.

Bibliography

1. The initiation of the Oromaxillofacial Prosthetics Service in the PMSI Institute of Oncology is completed in 4 years time.
2. The 4-parties contract between PMSI Institute of Oncology, "ACASA", "URGENTA" and "Smiles for Moldova" has proved its value as leading plan in overcoming the differences of Healthcare, opinion and culture.
3. The bilateral cooperation between the two Moldova partners PMSI Institute of Oncology and "ACASA" was essential for the success of the reconstruction on location.
4. Ir Hille, in the function of manager and coordinator, has accomplished a valuable role as mediator in bridging the gap of cultural and language differences between Moldova and the Netherlands.
5. The project has received financial support from many founders. The sponsors were NCDO, followed by "Janivo", the Netherlands, The Innovation Fund of Dutch Insurers (equipment of dental office), the Netherlands, Anton Jurgens Fund and the Embassy of the Netherlands

in Kiev and Foundation "Smiles for Moldova".

6. A weekly consultation by internet has supported the daily patient care in the beginning.

7. The medical and dental professionals of the PMSI Institute of Oncology have performed, in a short period of time, a magnificent task to understand and learn the modern multidisciplinary treatment concept for rehabilitation and the need of care for patients with mutilated faces.

8. Continuous improvement of cure and care is one of the following tasks to help these patients in an efficient way.

9. Constant flow of needed materials needs to be established.

Acknowledgement

Thanks are expressed to the following persons, companies, institutions:

- Director Prof. M. Sofroni, Director Prof V. Cernat, Vicedirector acad. G.Tsibirma
- Vicedirector, Mr. I. Rangu
- The coordinator of the project of the PMSI Institute of Oncology: Dr Rodica Mindruta
- Responsible for Palliative Care assistance, Dr Vadim Pogonet
- Patients and colleagues of the Department of Special Dental Care and Maxillofacial Prosthesis, UMCG, Groningen, the Netherlands
- Mr. Jorgen van der Pol, Paterswolde, the Netherlands
- GKV, Haren, the Netherlands
- Organizing Committee Kayak Project Groningen-Chisinau
- National Academics, the Netherlands
- PUM Netherlands Senior Experts Den Haag
- NCDO Matra KPA, the Netherlands
- Stichting "Janivo"
- Anton Jurgens Fonds, the Netherlands
- Innovatiefonds Zorgverzekeraars, the Netherlands
- Nederlandse Ambassade in Oekraïne
- Ir George Hille, Urgenta, Utrecht, the Netherlands
- Maxmaaktmogelijk, Hilversum, the Netherlands
- Marlies and Robbert van der Eijk, Groningen, the Netherlands
- "ACASA", Chisinau, Republic of Moldova
- Patients and personnel of PMSI Institute of Oncology in Chisinau
- Prosthodontists of the Department of Special Dental Care of "Medisch Spectrum Twenthe", the Netherlands
- Director Gerrit van Dijk of TTL-MFP Laboratory "Gerrit van Dijk", Groningen, the Netherlands

MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI MELANOMULUI MALIGN LOCALIZAT

Valeriu Palade¹ – dr. med., Victor Cernat¹ – dr. hab. med., prof. cercet.,
Iulian Țurcanu² – asistent catedra „Oncologie și Hematologie”,
Anastasia Monastârșcaia¹ – medic rezident,
1. IMSP Institutul Oncologic, 2. USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: (+373) 022852644, vlrpalade@gmail.com

Rezumat

Melanomul Malign este consemnat drept cel mai agresiv tumor uman și se impune prin absența unor premise reale de depistare precoce și de profilaxie, evoluție imprevizibilă, precum și prin metode de tratament insuficient de efective. Pentru creșterea eficacității tratamentului melanomului malign cutanat este necesară respectarea unei conduite comune de către toți medicii implicați în procesul de diagnostic și tratament al pacienților cu melanom malign. De aceea, de către noi, a fost elaborat un algoritm de management al melanomului malign care include atât metodele de diagnostic și tratament aplicat, cât și termenii de supraveghere a pacienților după tratament. Schematic este prezentat algoritmul de diagnostic și tratament al melanomului malign elaborat la Institutul Oncologic din Moldova în care sunt specificate abordările managementului complex în funcție de stadiul maladiei. Managementul corect al pacienților cu melanom malign se impune prin beneficii concludente în cadrul rezultatelor tratamentului melanomului malign. În acest context este important de menționat beneficiul argumentat al elaborării managementului melanomului malign pentru fiecare stadiu clinic pe etape.

Cuvinte-cheie: melanom malign, management, diagnostic, tratament

Summary. Management of local malignant melanoma

Malignant melanoma is the most aggressive human tumor, which is characterized by a lack of efficient diagnostic and prevention possibilities, unpredictable evolution and still ineffective treatment. A increase of treatment efficiency of malignant melanoma may be attained if all physicians involved in diagnostic and treatment procedures will respect similar rules of conduct. Thus we propose an algorithm of management of malignant melanoma which includes diagnosis, treatment and patient follow-up. The drawing represents the management of patients with malignant melanoma at the Institute of Oncology, depending on disease stage. Management of malignant melanoma imposes itself due to a increase in treatment efficiency. In this settings the management algorithm is presented step-by-step for each disease stage.

Key words: malignant melanoma, management, diagnosis, treatment

Резюме. Менеджмент лечения локализованных злокачественных меланом

Злокачественная меланома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека. Ситуация усугубляется отсутствием реальных предпосылок для раннего выявления и профилактики болезни, непредсказуемой эволюцией и недостаточно эффективными методами лечения. Для повышения эффективности лечения злокачественных меланом кожи необходимо соблюдать общие принципы ведения пациента всеми клиницистами участвующими в диагностике и лечении больного. Поэтому нами, был подготовлен алгоритм менеджмента лечения злокачественных меланом, который включает в себя как диагностику так и применяемые методы лечения и условия наблюдения пациентов после лечения. Схематически показан алгоритм диагностики и лечения злокачественных меланом разработанный в Институте Онкологии Молдовы где указан комплексный подход к ведению больного в зависимости от стадии заболевания. Правильный менеджмент пациентов с меланомой имеет неоспоримое преимущество в лечении меланомы кожи. В этом контексте стоит отметить что алгоритм лечения меланом представлен поэтапно для каждой стадии.

Ключевые слова: злокачественная меланома, менеджмент, диагностика, лечение.

Introducere

Melanomul Malign (MM) este consemnat drept cel mai agresiv tumor uman și se impune prin absența unor premise reale de depistare precoce și de profilaxie, evoluție imprevizibilă, precum și prin metode de tratament insuficient de efective. Cuantificarea acestui fenomen în societatea modernă este doar parțial reflectată de statisticele de incidență și mortalitate [3].

Această tumoră cutanată are frecvent o evoluție fulminantă spre deces indispensabilă de statusul cli-

nic și tratamentul aplicat, dar sunt cunoscute și cazuri de involuție spontană. Evoluția progresivă a morbidității MM cutanat pe toate meridianele condiționează actualitatea cercetărilor acestei maladii vicioase. A fost înregistrată o dublare a incidenței melanomului malign pe parcursul unui deceniu la anumite grupuri de vârstă în unele regiuni ale globului [9, 21, 31]. În Republica Moldova, de exemplu, numărul de cazuri de MM depistate anual a crescut de la 53 pentru an. 1999 până la 105 pentru an. 2011.

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

Diferiți autori susțin că de la 1% până la 4% din totalitatea tumorilor maligne ale organismului uman aparțin MM. Aproximativ 79000 de bărbați și 81000 de femei au fost diagnosticate cu MM în 2002 la nivel mondial, dintre care 80% au avut loc la populațiile predominant albe din America de Nord, Australia, Noua Zeelandă și Europa [24].

Conform datelor Comitetului American de monitorizare a cancerului ponderea MM în structura tumorilor primare cutanate constituie 2,5-10% [17]. Rata de creștere a incidenței MM în SUA este cea mai înaltă din totalitatea de cancere, sporul anual constituind aproximativ 5% [25]. În Uniunea Europeană se atestă o incidență de 3-5 cazuri la 100 mii locuitori, iar în țările mediteraneene ajungând până la 12.

Din multiplele forme anatomopatologice de cancer de piele, MM nu reprezintă decât 2-5%. Cu toate acestea, MM se face răspunzător de 79% din decese cauzate de neoplazii cutanate. Melanomul constituie în multe țări o problemă de sănătate publică, pentru că incidența sa a crescut în mod constant în ultimii 30 ani, cu o rată anuală de 3-7% pentru populația Europeană de ambele sexe (Figura 1) [18, 22].

În Republica Moldova anual se înregistrează 80-110 cazuri de melanom malign. Incidența prin această maladie pentru anul 2011 este 2,9 la 100 000 locuitori ce reprezintă 105 cazuri noi. Din datele expuse constatăm o creștere a incidenței și în Republica Moldova cu o dublare la 13 ani. De asemenea a crescut și ponderea MM în structura morbidității oncologice, având o creștere de la 1,0% în 1999 până la 1,3% în 2011. Aceasta demonstrează, că creșterea ratei de incidență a MM este mai mare decât elevarea incidenței altor maladii oncologice [4, 5].

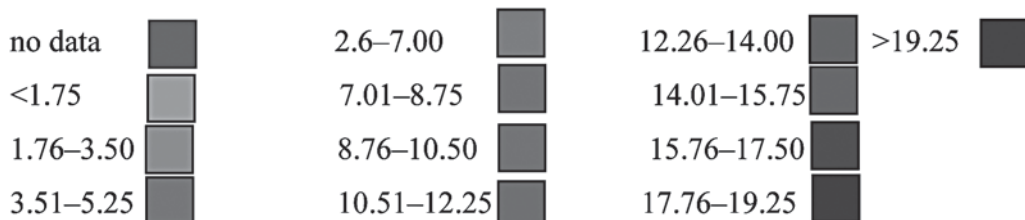
Mortalitatea prin MM, pe aceeași perioadă, de asemenea a crescut, dar rata de creștere este mai mică și constituie circa 26%.

Din datele prezentate este evident că melanomul este o problemă și pentru Republica Moldova. Creșterea incidenței și mortalității prin MMC impune studiarea profundă și multilaterală a acestei vicioase maladii, pentru aplicarea noilor tehnologii și a perfectă arsenalul în diagnosticul precoce, ameliorarea posibilităților de tratament precum și managementul adecvat individual sunt opțiunile principale privind reducerea ratei mortalității pacienților cu MM [5].

Diagnosticul la stadiile timpurii ale MM permite tratamentul radical și poate, astfel, asigura un prognostic favorabil al maladii. Examenul citologic al amprentelor de pe tumorul ulcerat sau puncția cu ac



Fig. 1. Incidența prin Melanom Malign la 100.000 locuitori*



*Worldwide Incidence for Melanoma of the Skin-Statistics from GLOBOCAN, 2008

subțire a tumorii este cea mai informativă metodă de diagnostic până la intervenția chirurgicală.

Desigur istoricul și examinările fizice rămân opțiuni destul de importante în suspectarea MMC: diagnosticarea prin folosirea numai datelor clinico-fizice este posibilă în aproximativ 90%. Diagnosticul corect al MM pe baza metodei de citologie se reușește în 94% cazuri [7].

Din punct de vedere clinic este vehiculată opinia potrivit căreia MM poate fi recunoscut când leziunea are o grosime de peste 4,0 mm. Termografia, implementată aproape 25 de ani în urmă, rămâne și astăzi una din tehnicile pe larg utilizate în diagnosticul MM. [2].

Informații valoroase se obțin și prin intermediul dermatoscopiei, efectuate la o mărire de 10-30 ori. În ultimul timp se folosește microdermatoscopia (x150) și scopia fluorescentă. La baza acestor metode se folosește efectul dermatoscopiei epiluminiscentă. Înalt

informativă s-a dovedit a fi metoda de dermatoscopie fluorescentă cu acid 5-aminolevulinic, care micșorează marja erorii diagnostice de 2 ori [7, 9].

Evident că aplicarea progreselor tehnico-metodologice în diagnosticul MM vor permite clinicienilor abordări explorative prompte și precise la nivel celular și molecular.

Luând în vedere caracteristicile clinice, morfologice și consecințele cosmetice, tratamentul chirurgical al MM capului și gâtului solicită valori individuale de dimensionare a exciziei tumorii primare.

Stadializarea oficială a cancerului este un suport de furnizare clinicienilor și pacienților informații de pronostic, elaborare a strategiilor de tratament, precum și conducere și analiză a studiilor clinice.

Clasificarea tumorilor în baza criteriilor etiologice și patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoștințelor. Reperele fundamentale utilizate în clasificarea tumorilor se impun prin rezultatele histo-

Tabelul 1

Clasificarea Melanomului Malign cutanat adoptată de AJCC în 2009, ediția a 7-a

American Joint Committee on Cancer				
7-th edition				
Stadierea	melanomului	malign	cutanat	
Tumorul primar- T Tx- tumorul primar nu poate fi evaluat T0- nu există dovezi de tumor primar Tis- melanoma <i>in situ</i> T1- ≤1, a.neulcerat, mitoze < 1/mm ² b.ulcerat, mitoze ≥ 1/mm ² T2- 1,01-2,0 a. neulcerat, b. ulcerat T3- 2,01-4,0 a. neulcerat, b. ulcerat T4- > 4,0 a. neulcerat, b. ulcerat Ganglionii limfatici regionali- N Nx- g/l reg. nu pot fi evaluați N0- metastaze regionale nu au fost detectate N1- 1 nodul a. micrometastaz b. macrometastaz N2- 2-3 noduli a. micrometastaze b. macrometastaze c. în tranzit sau sateliți fără noduli metastatici N3- 4 sau mai mulți noduli ori în tranzit sau sateliți cu noduli metastatici Metastaze la distanță- M M0- metastaze la distanță nu s-au depistat M1a- metastaze în derm, subcutan sau g/l la distanță, LDH- normal M1b- Metastaze în plămân, LDH- normal M1c- Metastaze în orice organ localizată sau metastaze la distanță combinat cu LDH- crescut	Stadiul 0	Tis	N0	M0
	Stadiul IA	T1a	N0	M0
	Stadiul IB	T1b	N0	M0
		T2a	N0	M0
	Stadiul IIA	T2b	N0	M0
		T3a	N0	M0
	Stadiul IIB	T3b	N0	M0
		T4a	N0	M0
	Stadiul IIC	T4b	N0	M0
	Stadiul IIIA	T1-4a	N1a	M0
		T1-4a	N2a	M0
	Stadiul IIIB	T1-4b	N1a	M0
		T1-4b	N2a	M0
		T1-4a	N1b	M0
		T1-4a	N2b	M0
	Stadiul IIIC	T1-4a	N2c	M0
		T1-4b	N1b	M0
		T1-4b	N2b	M0
	Stadiul IIIC	T1-4b	N2c	M0
		AnyT	N3	M0
Stadiul IV	Any T	Any	M1	
		N	M1	

logice și reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale.

AJCC a extins foarte mult organizarea bazelor de date acumulate pe un lot de aproximativ 60.000 de pacienți din 17 centre de cancer din toată lumea pentru finalizarea emiterii recomandărilor ediției a 7-a.

Clasificarea tumorilor în baza criteriilor etiologice și patogenetice nu este aplicabilă în stadiul actual al cunoștințelor. Reperete fundamentale utilizate în clasificarea tumorilor se impun prin rezultatele histologice și reprezintă elementul de bază pentru majoritatea clasificărilor actuale.

AJCC a extins foarte mult organizarea bazelor de date acumulate pe un lot de aproximativ 60.000 de pacienți din 17 centre de cancer din toată lumea pentru finalizarea emiterii recomandărilor ediției a 7-a.

Principalele caracteristici ale recomandării sistemului TNM conform clasificăției aprobate în ediția a 7-a a AJCC sunt:

1. Grosimea tumorii și ulcerația continuă să consemneze criteriile oportune pentru a defini stadiul „T” al melanomului.

2. Rata de mitoză a tumorii primare este un predictor important al supraviețuirii pacientului (T_1).

3. Prezența micrometastazelor ganglionare poate fi determinată fie H&E sau imunohistochimic.

4. Nu există nici un prag inferior de evaluare a tumorii pentru a defini prezența de metastaze în ganglionii limfatici regionali.

5. Categoria „M” continuă să fie diferită, potrivit localizării metastazelor la distanță.

6. Estimările de supraviețuire pentru pacienții cu Mt regionali intralimfatici dovedesc evoluția mai favorabilă decât alte localizări.

7. Este conturată definiția de microsatelit drept orice cuib din celule metastatice 0,05 mm D, care sunt în mod clar separate prin derm normal și la o distanță de cel puțin 0,3 mm (N_{2c}).

8. A fost clarificat melanomul fără focar primar cunoscut, astfel că boala care rezultă dintr-un g/l, piele sau țesut subcutanat să fie clasificată în stadiul III.

9. Au fost clarificate definițiile tumorii primare, ulcerației, ratei de mitoză și microsateliților.

10. Ganglionii santinelă rămân compartimentul important în managementul MM, urmând să fie evaluați la pacienți cu stadiul IB și II pentru identificarea formelor oculte de g/l regionali ale stadiului III [12, 19].

Ediția a 7-a a stadializării melanomului malign adoptată în decembrie 2009 a intrat în vigoare din ianuarie 2010. Categoriile TNM sunt reprezentate în Tabelul 1 [10].

În viitor un model standard de stadializare și pronostic al melanomului malign va fi elaborat și im-

plementat cu scopul de a prezice cu exactitate riscul pentru ganglionul limfatic afectat sau boala metastatică la distanță. Acest model va conține asocieri și combinații de paterne clinice, morfopatologice, precum și noi variabile moleculare (multe din care le determinăm în prezent) cu conotații de markeri specifici [12, 14].

Concluzia principală a examinării factorilor de pronostic 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 etiopatogenetici 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.

Cu toate acestea, chirurgia rămâne tratamentul de elecție pentru MM localizat. Managementul este uneori limitat de localizarea anatomică, mărimea tumorii sau prezența afecțiunilor interne, în special, la persoanele în vârstă sau când intervenția poate conduce la insuficiențe cosmetice.

Luând în vedere caracteristicile clinice, morfologice și consecințele cosmetice, tratamentul chirurgical al MM capului și gâtului solicită valori individuale de dimensionare a exciziei tumorii primare. Este evident că pentru melanoamele situate în aceste regiuni nu se poate aplica principiul exciziei largi, datorită distanțelor mici dintre două elemente anatomice importante (P. Banzet). Din acest motiv se anunță prioritar ca marginea extremă a exciziei să fie <2,5 cm. Tratamentul chirurgical al melanoamelor plasează pe regiunea capului și gâtului impune chirurgilor și cunoștințe ample în domeniul chirurgiei plastice și reconstructive.

Locația MM pe trunchi și pe membre de asemenea poate aduce uneori provocări esențiale chirurgilor, chiar dacă dimensiunile suprafețelor în majoritatea cazurilor sunt suficiente pentru închiderea primară a defectelor post tumorale. Prin urmare singura modalitate terapeutică care poate crește supraviețuirea pacienților cu MM localizat, este chirurgia adecvată adresată leziunii primare și la necesitate a ganglionilor limfatici regionali [1, 4].

O altă dilemă controversată rămâne anestezia în cadrul tratamentului chirurgical al MM, deoarece anestezia local-infiltrativă ar putea fi un factor de inducere a diseminării celulelor tumorale (Pitt T., 1977), fapt ce justifică recomandarea anesteziei generale, utilitatea căreia a fost confirmată în mai multe studii.

Totuși, C. Balch și colab. (1979) consideră că în

cazul MM cu grosimea mai mică de 2 mm poate fi aplicată anestezia local-infiltrativă. Anestezia locală uneori se aplică și în cazurile pacienților cu patologie concomitentă gravă la care riscul anesteziei generale depășește pericolul patologiei primare [1, 2, 3, 9].

Conceptul limfodiseției ganglionilor limfatici regionali este unanim acceptat. Obiectivul care evocă multe discuții este determinat de abordarea chirurgicală a ganglionului limfatic. În acest context, pe prim plan apar controversile legate de „limfodisețiile profilactice”, mai corect limfadenectomia pe ganglionii regionali clinic negativi. Discuțiile despre necesitatea limfadenectomiei profilactice au decurs cu argumente bazate pe studii aprofundate. Susținătorii acestei intervenții (G.Karacousis, F.Eliber, R.Humphrey, A. Barciuc ș.a.) înaintează drept argument descoperirea metastazelor și micrometastazelor ganglionare în 5-75% cazuri de limodiseții profilactice. Adepții limfadenectomiei suspendate (U.Veronezi, D.Kapelanski, A.Paces) sunt de părerea că limfadenectomia poate fi temperată până la apariția clinică a ganglionilor limfatici afectați tumoral. Argumentul adus de ei constă în rata de supraviețuire fără diferențe semnificative [1, 2, 3, 9].

În ultimii 20 de ani, când D.Morton și colab. au introdus noțiunea de ganglion santinelă și biopsia lui, metoda a fost pe larg acceptată ca metodă standard de aur pentru managementul g/l regionali [20]. După excizia locală largă a tumorii primare, localizările comune de recurență sunt ganglionii limfatici regionali. Identificarea nodulului santinelă care primește drenajul limfatic direct de la tumoră îmbunătățește precizia de așteptare și tratamentul ulterior [20]. Această alternativă minim invazivă a disecției limfatice a redus semnificativ numărul de pacienți supuși limfadenectomiei inutile. D.Morton și colab. au ajuns la concluzia că biopsia GS are valoare de prognostic pentru MM și ameliorează supraviețuirea în rândul pacienților cu GS pozitiv [26, 30]. Este important că starea bazinului limfatic regional poate fi evaluată fără a fi nevoie de limfadenectomii electivă [27, 29]. Introducerea metodei de depistare și biopsie a GS a modificat notabil nu numai managementul clinic și tratamentul chirurgical al MM, dar și percepția noastră asupra anatomiei căilor limfatice și modelelor de drenaj limfatic, precum și biologia MM. Ganglionul santinelă este utilizat pentru identificarea candidaților la terapia adjuvantă și fără utilizarea de rutină a disecției ganglionilor limfatici regionali la pacienții cu bazinele de drenaj normale [15].

Recent UICC a adoptat recomandările criteriilor de selecție pentru efectuarea biopsiei GS. Acestea sunt leziunile cu o grosime a tumorii mai mare de 0,75 mm, precum și toate leziunile cu ulceratie sau

nivelul IV de invazie. Unii autori recomandă includerea biopsiei GS pentru toate leziunile plasate în regiunea capului și gâtului [17, 27, 29]. Creșterea grosimii melanomului primar sau sporirea nivelului de invazie după W.Clark, precum și prezența ulceratiei asociate cu un risc crescut de GS pozitivi, au servit drept suport pentru recomandarea fezabilității acestei proceduri diagnostice [13, 23].

Material și metode:

Opiniile mai multor specialiști, dermatologi, chirurghi și oncologi privind tratamentul MMC, nu sunt împărțite la justificarea aplicării cât mai precoce a tratamentului chirurgical adecvat. Termenul precoce se referă la intervenția chirurgicală aplicată în stadiul I și II, când boala este localizată, iar respectarea marginilor de rezecție laterală și profundă sugerată de datele trialurilor se anunță oportună și în prezent [7, 28]. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât și metastazelor, în special celor din ganglionii regionali. În cazul estimării metastazelor în organe se aplică rezecția parțială și/sau chimio- și radioterapia.

Pentru creșterea eficacității tratamentului MMC este necesară respectarea unei conduite comune a managementului în tratamentul melanomului de către toți medicii implicați. În acest scop am elaborat Protocolul Clinic Național - *Melanomul Malign Cutanat*, aprobat de către Ministerul Sănătății RM prin ordinul Nr. 130 din 20.02.2012 [4]. În Protocolul dat sunt ghidate acțiunile medicilor întreprinse la toate etapele managementului complex al MMC: de la depistarea maladiei de către medicul de familie până la serviciul terțiar acordat în Institutul Oncologic. De asemenea, sunt incluse atât metodele de diagnostic și tratament aplicat, cât și evaluarea rezultatelor, supravegherea pacienților după tratament. În cadrul protocolului a fost definitivat un ghid de conduită pentru pacienți.

Având la bază Protocolul Clinic Național al MMC, precum și recomandările recente ale unor instituții mondiale importante ca OMS, AJCC, NCCN și alte surse, a fost elaborat algoritmul de diagnostic și tratament al Melanomului Malign localizat primar ca parte a managementului tratamentului MMC primar localizat, conform căruia se realizează tratamentul MM [4, 25].

Melanomul Malign este o tumoră agresivă cu un impact notabil atât pentru metastaze limfatice 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 [12]. 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, 12, 16].

Schematic mai jos este prezentat algoritmul de diagnostic și tratament al MM elaborat la Institutul

Oncologic din Moldova în care sunt specificate abordările managementului complex în funcție de stadiul maladiei (Figura 2). Este relatată indicația privind aplicarea criodestrucției focarului primar tumoral, precum și a biopsiei ganglionului limfatic santinelă la pacienții cu MM localizat. Sunt incluse atât aspectele terapiei adjuvante și paliative (chimio-, radio- și

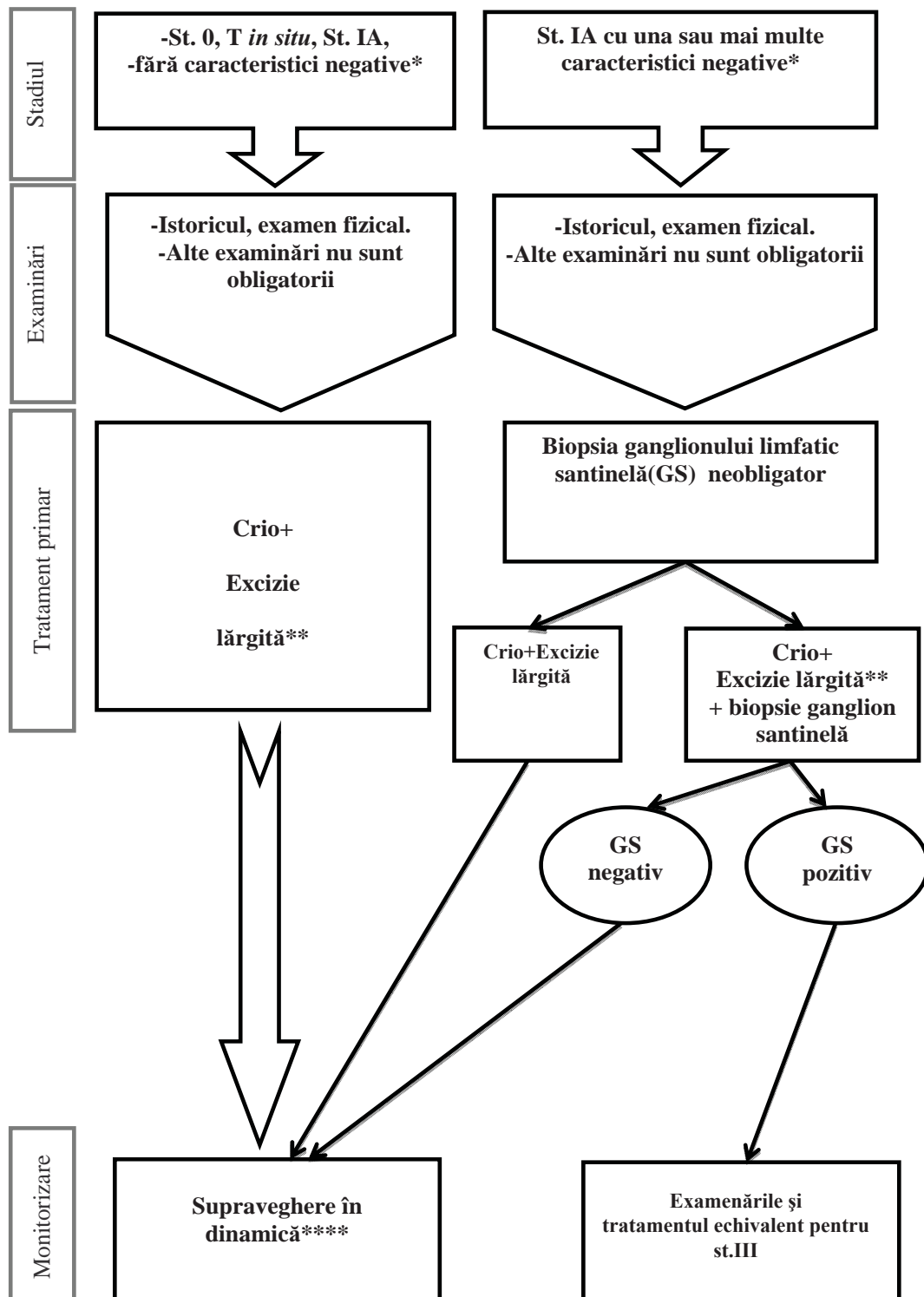
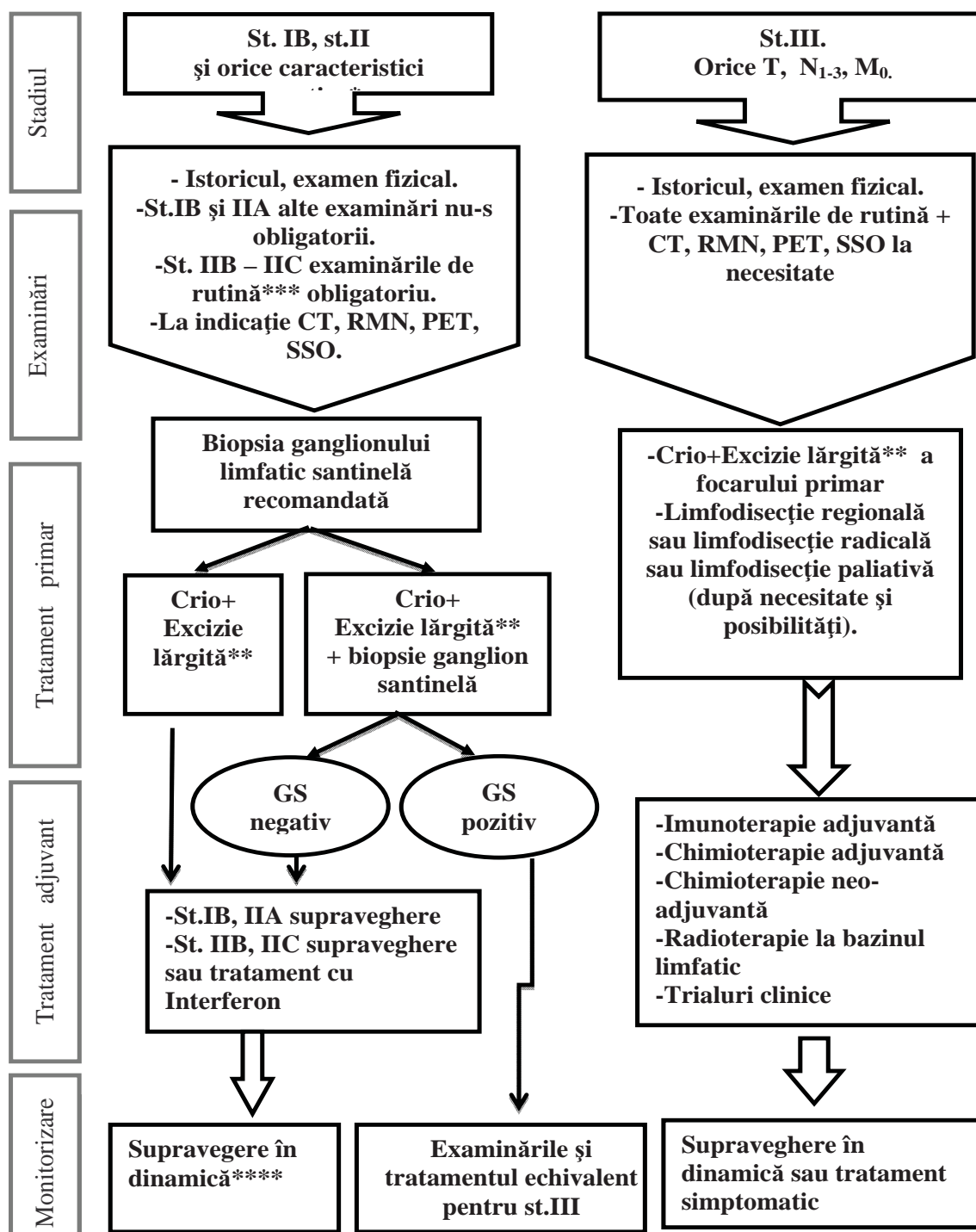


Fig. 2. Algoritmul de diagnostic și tratament al MM cutanat localizat primar

Fig. 2. Prelungire



*Adverse caracteristici negative: grosime ≥ 0.75 mm, invazie limfovasculară, nivel Clark IV, marjă pozitivă profundă.
 Excizie lărgită: Marja de siguranță pentru MM in situ, grosime < 1.0 mm – 1.0 cm, 2.1mm-3.0mm – 2.0-3.0 cm, 3,1 < mm – 3.0-5.0cm. *Examinările de rutină: clinice, biochimice, radiologice, endoscopice, sonografice. ****Supraveghere: 5 ani la grosimea < 1.5 mm și 10 ani celelalte cazuri. Vizita la oncolog fiecare 3 luni primii 2 ani, apoi la 6-12 luni.

imunoterapie), cât și ale tacticii de supraveghere a pacientului.

Diagnosticul la stadiile timpurii ale MM permite tratamentul radical și poate, astfel, asigura un prognostic favorabil al maladiei. Desigur istoricul și

examinările fizice rămân opțiuni destul de importante în suspectarea MM [7]. 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 MM. De aceea una

din problemele actuale ale oncodermatologului este perfectarea metodelor de diagnostic timpuriu al melanomului.

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, vârstă, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii și nu în ultimul rând de managementul corect aplicat.

Aplicarea noilor tehnologii și ameliorarea posibilităților de tratament sunt opțiunile principale privind reducerea ratei mortalității pacienților cu MM.

Rezultate și concluzii:

Melanomul Malign este cel mai periculos tip de cancer de piele, acesta reprezentând în fond și cauza principală de deces în structura afecțiunilor pielii. Malignitatea acestei tumori depășește cu mult agresivitatea altor maladii maligne, fiind caracteristice atât evoluțiile de debut imprevizibile ale leziunii primare, cât și progresările fulminante la nivelul bazinelor limfatice și apariția metastazelor la distanță în organe, oase și țesuturi moi.

Experiența ultimilor ani a demonstrat că tratamentul chirurgical corect aplicat unui bolnav în stadiul incipient al bolii, când tumorul nu a depășit 1,0 mm în grosime, poate oferi o rată de supraviețuire la 5 ani de circa 90,0%. Dar, spre regret, depistarea melanomului la stadiile incipiente rămâne o problemă dificilă în pofida progreselor realizate la acest capitol pe parcursul ultimelor decenii. Incontestabil, studiile complexe ce se realizează în toată lumea asupra tuturor aspectelor acestei maladii vicioase, vor conduce la concluzii importante privind opțiunile tratamentului adecvat. Vectorii principali consemnează desăvârșirea metodelor de tratament deja utilizate și revendicări fundamentale actuale, inclusiv pe palierul morfolopatologic și imunologic.

Chirurgia este o modalitate hotărâtoare de tratament al MM, care și astăzi rămâne mijlocul primordial de vindecare a pacienților afectați. În general, scopul intervenției chirurgicale include rezeția completă a neoplaziei (*i.e.* margini negative), dar și stadializarea intraoperatorie adecvată a leziunii primare și ganglionilor regionali. Tratamentul chirurgical cuprinde posibilități efective și procedee curative nu numai des-

tinat focarului tumoral primar, dar și metastazelor, atât locoregionale, cât și celor la distanță [6, 8].

Criochirurgia este tratată ca o metodă de sinestătătoare de tratament al MM atât în Republica Moldova, cât și în alte țări ale Europei și SUA. De obicei metoda este utilizată la tratamentul formelor *in situ* și a melanoamelor maligne cu stadiul IA, precum și drept o metodă de tratament paliativ la pacienții cu tumori în stadii terminale. Uneori este folosită ca metodă de elecție pentru tratamentul MM și în alte stadii la pacienții cu patologii concomitentă gravă, unde riscul intervenției chirurgicale depășește riscul patologiei primare [4].

Metoda de identificare (implementată în Republica Moldova prin utilizarea sol. de Albastru Metilen, 0,5%) și biopsie a ganglionului limfatic santinelă permite optimizarea managementului chirurgical al MM.

Mai multe studii au sugerat beneficiul de supraviețuire a pacienților cu MM după limfadenectomie justificată prin decelarea în cadrul biopsiei a GS pozitivi.

Metoda de identificare și biopsie a GS poate oferi rezultate cu valoare predictivă asupra supraviețuirii [11, 23].

Așadar, managementul corect al pacienților cu Melanom Malign se impune prin beneficii concludente în cadrul tratamentului pacienților cu MM. În acest context este important de menționat beneficiul argumentat al elaborării managementului MM pentru fiecare stadiu clinic pe etape prin:

- Prevenirea recidivei locale
- Reducerea incidenței metastazelor locoregionale și în organe, precum și creșterea perioadei lor de apariție.
- Creșterea ratei de supraviețuire la distanța de 5 și 10 ani, precum și a perioadei medii de supraviețuire.

Sunt cercetate noi aspecte propice ameliorării și perfectării diagnosticului precoce, bazate în primul rând, pe cunoașterea histogenezei acestei maladii. Se implementează noi metode de tratament pentru a ameliora concludent rata de supraviețuire a pacienților cu MM, precum și incidența progresării maladii.

Bibliografie

1. Lazăr L. Cancerul Melanomul Malign, Enciclopedia Oncologică, vol. 17, Cluj-Napoca, 1987, 220 p.
2. Mereuță I., Iacovlev I., Țurcan S., Tratamentul chirurgical contemporan al Melanomului Malign cutanat, FEPI "INFOHANDI", Chișinău, 2009, p. 5-115.
3. Miron L., Marinca M. Oncologie generală, ed. II, editura UMF, Iași, 2012, 300 p.
4. Palade V., Țâbâră G., Marandiuc A. Protocolul clinic național Melanomul Malign Cutanat, http://ms.md/_fi

les/11160-161.%2520Melanom%2520malign%2520cutanat.pdf (vizitat 20.06.2012).

5. 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.

6. Sandru A., Bordea C. ș.a. Actualități în tratamentul chirurgical al Melanomului Malign cutanat. În: Chirurgia, 2011, vol.3 (106), București, p.301-308.

7. Демидов Л.В., Утяшев И.А. Хирургическое лечение меланомы кожи, În: Практическая онкология, 2012, № 2 (13), стр. 125-134.

8. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Москва, 2010, стр. 294-301.

9. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. - 4-е изд. перераб. и доп., Москва, «Медицина», 2000, стр. 59-79.

10. AJCC Cancer Staging Hand-book: TNM Classification of Malignant Tumors, 7th-edition. New York, Springer-Verlag, 2010.

11. Ariyan C., Brady M. S. et al. Positive Nonsentinel Node Status Predicts Mortality in Patients with Cutaneous Melanoma. În: Ann Surg Oncol, 2009, vol.16, p. 186–190.

12. 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.

13. Carlson G.W., Murray D.R., Lyles R.H. et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of cutaneous H&N melanoma. În: Plast Reconstr Surg, 2005, vol. 115, p. 721–728.

14. 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.

15. Conway W. C., Faries M. B., Nicholl M. B. et al. Age-Related Lymphatic Dysfunction in Melanoma Patients. În: Ann Surg Oncol, 2009, vol. 16, p. 1548–1552.

16. 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.

17. ESMO. Minimum Clinical Recommendation for Diagnosis, Treatment and Follow-up of cutaneous malignant melanoma. În: Ann. Oncol. 2005, (supliment 1), p. 66-68.

18. Ferlay J. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10, <http://www.globocan.iarc.fr> (vizitat 15.05.2012).

19. 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.

20. Hennessy S. A. et al. A Triangular Intermuscular Space Sentinel Node in Melanoma, With Axillary Lymphatic Drainage. În: Ann Surg Oncol, 2010, vol. 17, p.2465–2470.

21. Holterhues C. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in Europe: analysis of population based cancer registry data, În: Melanoma Research, 2010, vol. 20, p. e3.

22. 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.

23. Leong S.P., Accortt N.A., Essner R. et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. În: Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006, vol. 132, p.370–373.

24. Markovic S.N., Erickson L.A., Rao R.D. et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. În: Mayo Clin Proc, 2007, vol. 82, p. 364–380.

25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2. 2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf (vizitat 18.04.2012).

26. Richard L., White Jr. Factors Predictive of the Status of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma Patients from a Large Multicenter Database. În: Ann Surg Oncol, 2011, vol. 18, p. 3593–3600.

27. Rondelli F. et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. În: J Eur Acad Derm Ven, 2012, vol. 5 (26), p. 560-565.

28. Rondelli F. et al. Prognostic role of sentinel node biopsy in patients with thick melanoma: a meta-analysis. În: J Eur Acad Derm Ven, 2012, vol. 26 (5), p. 560-565.

29. Sondak V.K., Marzban S., Rich C.J. et al. Identification of melanoma sentinel nodes with Lymphoseek: phase III clinical trial results at Moffitt Cancer Center (Abstract P250). În: Ann Surg Oncol, 2010, vol. 17 (17), p. 111.

30. Walczuk B., Turner R., Wojnarowska F. Malignant melanoma. În: Cancer Treat Res, 2009, vol. 146, p. 311-322.

31. Wurm E.M., Soyer H.P. „Scanning for melanoma”. În: Australian Prescriber, 2010, vol. 33, p. 150–155.

DINAMICA INCIDENȚEI CANCERULUI SISTEMULUI UROGENITAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Anatol Mustea – dr. șt. med., conf. cercet., Ivan Vladanov – medic rezident,
IMSP Institutul Oncologic,
USMF „Nicolae Testemițanu”**

e-mail: ivan.vladanov@gmail.com Tel: 069244836

Rezumat

În lucrarea dată este prezentată dinamica structurii nosologice, incidența, mortalitatea prin tumorile sistemului urogenital în Republica Moldova pe parcursul anilor 2000 – 2014. Rezultatele arată că patologia oncologică în ultimii 15

ani este în creştere constantă. Se observă o tendinţă a migrării stadiilor spre I şi II ce permite semnificativ ameliorarea rezultatelor de tratament şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor.

Cuvinte-cheie: cancerul prostatei, cancerul vezicii urinare, cancer renal

Summary. The dynamics of urogenital system cancer incidence in Moldova

In this work is presented nosological structure dynamics, incidence, mortality due to urogenital system tumors in Moldova during the years 2000 - 2014. The results show that the oncological pathology in the last 15 years is steadily growing. It is observed a tendency of migration stages towards I and II which allows significant improvement of treatment outcomes and quality of life of patients.

Key words: prostate cancer, bladder cancer, renal cancer

Резюме. Динамика заболеваемости раком мочеполовой системы в Республике Молдова

В данной работе представлена динамика нозологических структур, заболеваемости, смертности опухолями мочеполовой системы в Республике Молдова за период с 2000 по 2014 годы. Результаты показывают, что в течение 15 лет онкологическая патология находится в постоянном росте. Наблюдается тенденция увеличения выявления в I и II стадиях, что позволяет значительно улучшить результаты лечения и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки

Tumorile maligne ale sistemului urogenital este tema actuală a oncologiei moderne. Întinerirea maldiilor oncologice, prezenţa multiplilor factori de risc, creşterea duratei de viaţă, modul de viaţă şi alţi factori nocivi, sporesc identificarea cazurilor noi cu patologie maligna urologică.

Conform datelor OMS cancerul este unul dintre principala cauză de decese în lume, în 2012 au fost înregistrare 14 milioane de cazuri noi şi 8,2 milioane de decese din cauza cancerului. Aproximativ o treime din decesele de cancer sunt cauzate de factorii de risc: obezitatea, aportul insuficient de fructe şi legume, sedentarism, consumul sporit de tutun şi alcool [7].

În Republica Moldova în anul 2014 (figura 1) pe primul loc în structura nosologică a tumorilor sistemului urogenital ocupă cancerul prostatei 380 cazuri (40,4%) care este urmat de cancerul vezicii urinare 270 cazuri (28,7%), pe locul trei se află cancerul renal 249 cazuri (26,5%) şi alte localizări: cancerul penisului, testicular, glandei suprarenale, ureterelor şi altele 41 cazuri (4,4%) [2].

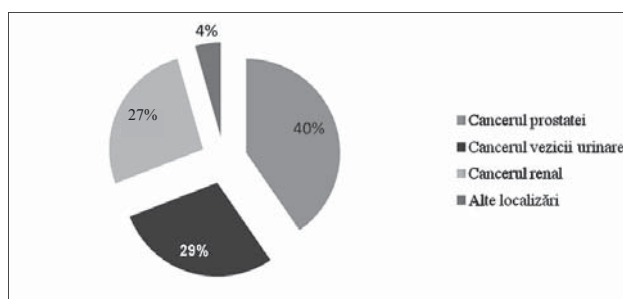


Fig. 1. Structura tumorilor urogenitale în Republica Moldova anul 2014 [2]

Cancerul prostatei este cel mai frecvent cancer la bărbaţii vârstnici (> 70 de ani) din Europa. Este o preocupare majoră de sănătate, în special, în ţările dezvoltate.

tate. Incidenţa este mai mare în Europa de Nord şi de Vest (> 200 la 100.000), în timp ce ratele în Europa de Est şi de Sud au arătat o creştere continuă [1].

Ca rezultat al implementării în Republica Moldova a metodelor ultrasonografiei transrectale (TRUS), antigenului prostatic specific (PSA), biopsiei transrectale multifocale, rata depistării cancerului prostatei a crescut aproape de 4 ori (figura 2). Din 2000 în Republica Moldova au fost depistate 118 cazuri noi (5,7‰), deja în 2014, 380 de pacienţi primar depistaţi (22,2‰).

În 2000 rata de pacienţi depistaţi în stadiul I şi II a constituit 11,6% în 2014 în stadiul I şi II 26,1% pacienţi.

Depistarea precoce a pacienţilor cu cancerul prostatei în stadiul I şi II a permis din 2006 în IMSP Institutul Oncologic implementarea metodei radicale de tratament – prostatectomie.

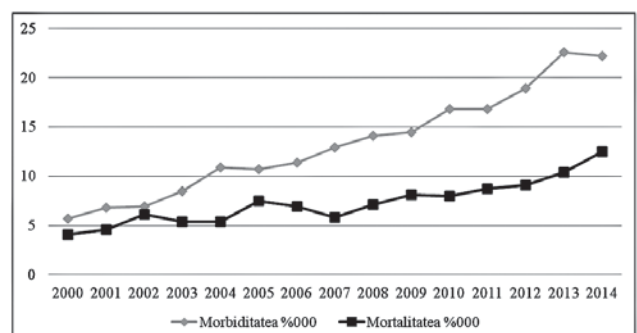


Fig. 2. Morbiditatea şi mortalitatea cancerului prostatei în Republica Moldova anii 2000 – 2014 [2]

Cancerul vezicii urinare este al 11-lea cancer cel mai frecvent diagnosticat în lume, cu mai mult de 380000 cazuri noi în fiecare an şi mai mult de 150000 de decese pe an, şi un raport bărbat-femeie estimat de 3,8:1,0 [6].

În Republica Moldova morbiditatea cancerului vezicii urinare din 2000 până în prezent a crescut aproape de 2 ori (figura 3). În 2014 au fost depistați primar 270 pacienți ($7,6\text{‰}$) ceea ce este practic de 2 ori mai mult comparativ cu anul 2000 (192 cazuri $4,5\text{‰}$).

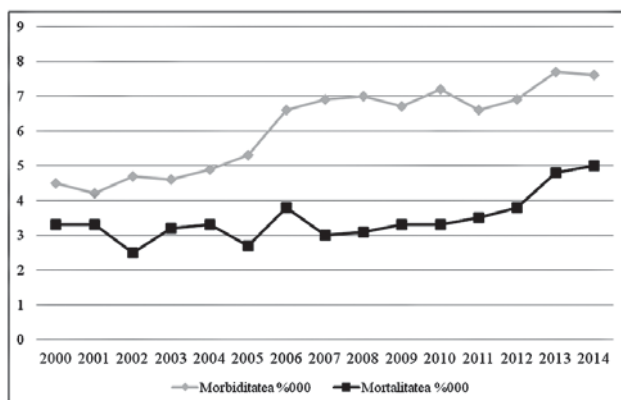


Fig. 3. Morbiditatea și mortalitatea cancerului vezicii urinare în Republica Moldova anii 2000 – 2014 [2]

Este remarcabil faptul că a crescut numărul de pacienți depistați în stadiul I în 2014 (50,4%) comparativ cu anul 2000 (19,8%). Necăutând la aceasta numărul de pacienți în stadii tardive este semnificativ, ceea ce a necesitat implementarea metodei de tratament a cancerului invaziv a vezicii urinare cum este cistectomia radicală cu derivația urinară incontinență și continentă (metoda Bricker, Studer).

Cancerul renal reprezintă 2-3% din toate tumorile umane, cu incidență sporită în țările Vest Europene [4]. În 2012 în Uniunea Europeană au fost depistate 84400 cazuri noi de cancer renal și au avut loc 34700 de decese cauzate de această patologie [3]. Raport bărbat-femeie 1.5:1, cu incidență de vârstă între 60 și 70 de ani. Factorii etiologici includ fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială [5].

La fel în Republica Moldova se observă tendința de creștere a acestei maladii. Pe parcursul ultimilor 15 ani incidența cancerului renal a crescut aproape de 3 ori (figura 4). Dacă în 2000 au fost primar depistați 126 ($2,6\text{‰}$) deja în 2014, 249 cazuri (7‰).

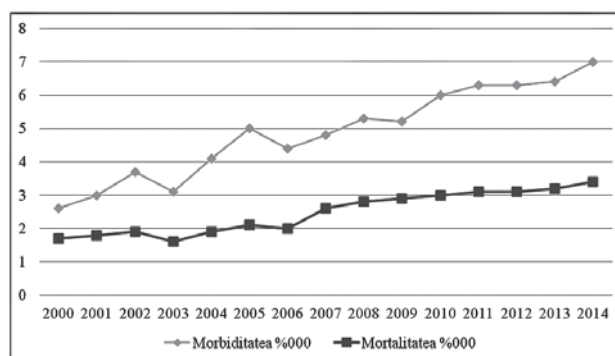


Fig. 4. Morbiditatea și mortalitatea cancerului renal în Republica Moldova în anii 2000 – 2014 [2]

Se poate de menționat o tendință a diagnosticării a stadiului I și II ce a constituit în 2014 – 45%. Depistarea precoce a cancerului renal în stadiul pT1a a permis implementarea în Republica Moldova intervențiilor organ-amenajate (nephrectomie parțială).

În concluzie se poate de menționat că patologia oncologică în Republica Moldova în ultimii 15 ani este în creștere constantă. Implementarea metodelor noi de diagnostic a sporit semnificativ rata pacienților cu tumori a sistemului urinar depistați în stadiile precoce, ceea ce permite ameliorarea rezultatelor tratamentului și a îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

Bibliografie

1. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W. et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013 Oct 8. pii: S0959-8049 (13)00842-3.
2. Cancer Regstru Republicii Moldova.
3. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49 (6):1374-403.
4. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93 (2):88-96.
5. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Dec;176 (6 Pt 1):2353-8.
6. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013 Jan;63:11-30.
7. World Cancer Report 2014 Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild ISBN 978-92-832-0429-9.

PRINCIPIILE ORGANIZĂRII SCREENING-ULUI ÎN FAMILIILE CU RISC ONCOLOGIC SPORIT

**Irina Tripac¹ – dr. med., Dumitru Sofroni¹ – dr. hab. med., prof. univ., Eugen Ancuța²,
Lilian Guțu – dr. med., Veronica Ciobanu¹ – dr. med., Roman Balan¹ – dr. med.,
Nicolae Eșanu¹ – dr., Eugeniu Gorșenco¹ – dr.,
Institutul Oncologic, Republica Moldova¹,
Spitalul Cuza Vodă, Iași, România²
Email: i_iacovlev@yahoo.com Tel. +37369178909**

Rezumat

Procentajul majorat de depistare a neoformațiunilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredocolaterală agravată dictează necesitatea efectuării screening-ului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Este evident faptul, că la moment fiecare familie cu anamneză eredocolaterală agravată necesită o abordare individuală. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standard de screening. Screening-ul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a tumorilor maligne, cu includerea aprecierii riscului familiei și sănătății pe parcursul întregii vieți. Din aceste considerente sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor efecace și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

Cuvinte-cheie: screening, familiile cu risc oncologic sporit, profilaxia, tumorile maligne la femei

Summary. Principles of organizing of screening in families with high oncology risk

The increased percentage of malignant tumors among families with inherited susceptibility history to cancer dictates necessity of screening among persons for early detection and cancer prevention. It is obvious that every family with inherited susceptibility history to cancer requires an individual approach. People who have an increased risk of hereditary cancer, needs special screening compared with those in the moderate risk group, where apply standard screening program. Screening of asymptomatic relatives from families with inherited susceptibility history to cancer can be a part of a comprehensive program of prevention of malignant tumors, with the inclusion of family and health risk assessment throughout their lives.

Key words: screening, inherited susceptibility history to cancer, prophylaxis, malignant tumors in women

Резюме. Принципы организации скрининга в семьях высокого онкологического риска

Высокий процент выявления злокачественных новообразований среди лиц из семей с отягощенным наследственным анамнезом диктует необходимость проведения скрининга этих семей с целью раннего выявления и профилактики рака. Очевидно, что в каждая семья с отягощенным раковым анамнезом нуждается в индивидуальном подходе. Люди, которые имеют повышенный риск наследственного рака, нуждается в специальном скрининге по сравнению с теми, кто находится в умеренной группе риска, в которой применяются стандартные программы скрининга. Скрининг бессимптомных родственников из семей с отягощенным раковым анамнезом должен быть частью комплексной программы профилактики злокачественных опухолей, с включением семей и оценки риска здоровья на протяжении всей их жизни.

Ключевые слова: скрининг, семьи с отягощенным анамнезом, профилактика, злокачественные опухоли у женщин

Introducere

Conform deciziei Organizației Mondiale a Sănătății, prin termenul de screening se subînțelege „investigarea pacienților, care poate fi efectuată în mod rapid și în masă și, care poate duce la clasificarea pacienților, precum și delimitarea „posibililor bolnavi” de „posibilii sănătoși”.

Majoritatea metodelor de diagnosticare nu pot fi utilizate din cauza volumului mare de muncă și cheltuielilor sporite.

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

Problema fundamentală în tratamentul cancerului constă în adresarea tardivă a pacientului la medic și ca urmare, depistarea stadiilor avansate ale procesului, în momentul când tratamentul radical al cancerului este deja imposibil. La momentul actual, prac-

tic la 70% din pacienți, cancerul organelor genitale feminine este inițial depistat la stadiile III-IV, când tratamentul este deja neefectiv [3].

Profilaxia cancerului cu diversă localizare se bazează, mai întâi, pe cercetarea și cunoașterea factorilor de risc. La baza concepției contemporane a cancerogenezei se află procesul multifactorial și multistadial. Se consideră, că la apariția formațiunilor maligne se află factorii ce provoacă mutațiile de gene atât genetice, cât și extrambientale [5].

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

Unul din factorii principali de depistare precoce a cancerului, la momentul actual, este formarea grupurilor de risc la apariția tumorilor [7]. Totuși, în pofida numărului mare al noilor metode diagnostice, orientate spre depistarea și formarea grupurilor de risc oncologic, în cazul screening-ului de masă nu există o metodă universală [8].

La etapa actuală s-au identificat cel puțin 8 sindroame ereditare, care se manifestă prin predispoziție familială la apariția cancerului organelor genitale feminine. Trei din ele se manifestă prin predispoziție familială la cancerul unei și aceleiași localizări: cancer ovarian familial, cancer endometrial familial, cancer mamar familial.

Cinci sindroame se caracterizează prin predispoziție sistemică la apariția cancerului ovarian (CO), mamar (CM), endometrial (CE) și a altor câtorva localizări:

- sindromul cancerului mamar/ovarian familial;
- sindromul cancerului mamar/ ovarian/ endometrial/;
- sindromul cancerului mamar/endometrial/ovarian/rectal familial (sindromul Lynch-II);
- sindromul cancerului mamar/endometrial/organelor tractului gastrointestinal/pulmonar familial;
- sindromul endometrial/organelor tractului gastrointestinal familial.

Unul din cele mai răspândite sindroame ale cancerului ereditar al organelor genitale feminine este sindromul Lynch-II - cancer colorectal nepolipozic ereditar (CCNE) [9].

În prezent, o serie de savanți au depistat un șir de mutații genetice legate de acest sindrom, care în stare normală remediază devierile de ADN - hMLH1, hMSH2, PMS1, PMS2 și MSH6 [10].

Unul din semnele cele mai caracteristice ale CCNE îl constituie nivelul înalt de instabilitate al genomului, și anume, instabilitatea succesiunilor de microsatețiți [11]. Dereglările, ce au loc în succesiunile de microsatețiți, care confirmă posibilele defecțiuni

genice, provoacă dereglări în formarea complexelor de reparație, care mențin exactitatea ADN-ului în procesul de replicare [12].

Metodele de screening existente sunt puțin efective și permit depistarea neoformațiunilor doar la 2% din cazuri. Prin urmare, un caracter prioritar în acest caz se atribuie prelucrării și introducerii în practica medicală a noilor metode standard de screening, admisibile și pentru oricare alte instituții [5].

Screening-ul va corespunde următoarelor cerințe: să posede o sensibilitate și specificitate înaltă, să pricinuiască daune minime sănătății persoanelor examinate; aparatajul trebuie să fie simplu în exploatare și întreținere, valoarea cheltuielilor trebuie să fie admisibilă [13].

În ceea ce privește efectivitatea unei sau altei metode de screening, poate fi apreciată în baza reducerii morbidității din cauza cancerului în regiunea, în care s-a desfășurat screening-ul, în comparație cu regiunile, în care screening-ul nu s-a efectuat. Screening-ul familiilor cu anamneză de cancer agravat corespunde cerințelor indicate mai sus.

Material și metode: În prealabil, în prima etapă a screening-ului pentru identificarea grupurilor cu risc oncologic sporit s-a efectuat o analiză a bazei de date a arborilor genealogici ai familiilor cu risc crescut de cancer ereditar. În conformitate cu datele obținute, a fost elaborată strategia de creare a registrului familiilor cu anamneză ereditară agravată, care presupune nu numai crearea unei baze de date, dar și folosirea operativă a acestor date în cadrul monitorizării persoanelor cu risc sporit de cancer ereditar și familial.

Rezultate: Acest sistem trebuie să se constituie din realizarea măsurilor de screening pe etape, inclusiv:

1. înregistrarea familiilor cu predispoziție ereditară pentru cancerul organelor reproductive la femei în conformitate cu datele investigației genealogice;
2. formarea grupurilor de risc sporit de cancer ereditar;
3. selectarea metodelor de screening eficiente în funcție de tipul oncopatologiei prezente în familie (sindroame ereditare familiale, NMPM);
4. identificarea persoanelor cu patologii precanceroase și cancer;
5. identificarea persoanelor cu risc oncologic genetic determinat (depistarea mutațiilor germinale);
6. monitorizarea clinică specializată a stării de sănătate a persoanelor cu risc sporit de cancer ereditar.

Prima etapă a screening-ului include ansamblul măsurilor de organizare, orientate spre atragerea familiilor, care suferă de neoformațiuni maligne (cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar și

cancer de colon) la consultația medico-genetică. Ca indicații pentru consultația genetică urmează a fi utilizate criteriile clinico-genealogice cunoscute de predispunere ereditară la neoformațiunile maligne:

- anamneza familială agravată (existența a două și mai multe rude, afectate de cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar și cancer de colon);
- forma verticală de transmitere a maladiei în familie (mamă-fiică);
- prezența în familie a bolnavilor cu tumori primare-multiple, inclusiv afectarea bilaterală a organelor pare;
- existența în familie a persoanelor afectate la vârstă fragedă – până la 40 ani.

Metodele cele mai veridice de depistare a patologiilor canceroase și precanceroase ale sistemului de reproducere feminin:

- examinarea fizică a organelor bazinului mic și glandelor mamare;
- determinarea markerilor tumorali;
- mamografia;
- tomografia computerizată a organelor bazinului mic;
- rezonanța magnetică nucleară a organelor bazinului mic;
- tomografia cu emisiune de pozitroni a organelor bazinului mic;
- sonografia transabdominală și transvaginală cu examenul Doppler.

Screening-ul trebuie să corespundă următoarelor exigențe:

- să dispună de sensibilitate și specificitate,
- să dăuneze minim sănătatea pacienților;
- utilajul trebuie să fie simplu în exploatare și conținut, costul cheltuielilor să fie acceptabil.

La exigențele indicate se referă metoda de investigație neinvazivă: sonografia transabdominală și transvaginală cu examenul Doppler, care permite să

depisteze un spectru larg de patologii. În diagnoza precoce a cancerului endometrial această metodă permite de a îmbunătăți aprecierea stării endometrului și miometrului (structura și grosimea acestuia). În baza indicilor ecografici e posibil de determinat profunzimea invaziei în stratul muscular al uterului, dimensiunile, localizarea tumorii.

Pentru a aprecia eficacitatea ecografiei pentru depistare precoce a patologiei oncologice ereditare a organelor genitale feminine la 361 de rude de gradul I de rudenie bolnave din familii cu forme ereditare CE, CO, CGM se făcea vizită la oncoginecolog, după care pacientele suspectate de patologie urmau să facă o sonografie.

În prealabil, la prima etapă a screening-ului, pentru identificarea grupurilor cu risc oncologic sporit se efectua o analiză a bazei de date a arborilor genealogici familiilor cu risc sporit de cancer ereditar înregistrate în Cancer Registru.

Familiile au fost divizate în trei grupuri: **cu risc sporit**, care au cuprins familiile pacienților, în care există 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne.

Grupul cu risc mediu a fost constituit din familiile cu 2 cazuri de neoformațiuni maligne.

În **grupul cu risc redus** au intrat familiile bolnavilor de cancer fără risc ereditar.

În procesul screening-ului în familiile pacienților cu risc sporit de cancer ereditar au fost cercetate 361 rude de gradul I de rudenie din 145 familii ale probanzilor cu cancer endometrial, ovarian, mamar, colonului și cancer primar multiplu și a fost identificată o patologie sau alta a organelor genitale. În total au fost depistate 388 cazuri de patologii benigne și maligne.

Patologie oncoginecologică a fost diagnosticată în 336 (93,1±1,33%) cazuri.

Printre rude de gradul I formațiuni benigne au fost depistate în 249 (69,0±2,43%, p<0,001) cazuri.

Tabelul 1

Frecvența formațiunilor benigne ale organelor genitale feminine la rudele de primul grad conform grupei de risc

	Risc sporit ($n_1=185$)		Risc mediu ($n_2=69$)		Risc redus ($n_3=107$)		$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	Abs.	$P_1 \pm Es, \%$	Abs.	$P_2 \pm Es, \%$	Abs.	$P_3 \pm Es, \%$			
Hiperplazia endometrului	48	25,9±3,22	18	26,1±5,29	13	12,1±3,16	*	***	**
Miom uterin	34	18,5±2,86	7	10,1±3,63	23	21,5±3,97	*	*	**
Chisturi ovariene	21	11,1±2,31	4	5,8±2,81	15	14,0±3,36	*	*	*
Polipi endometriali	14	7,4±1,93	4	5,8±2,81	16	15,0±3,45	*	*	**
Adenomioză	21	11,1±2,31	6	8,7±3,39	10	9,3±2,81	*	*	*
Anexită	7	3,7±1,39	1	1,4±1,44	-	-	*	*	***
Chisturi ale colului uterin	-	-	1	1,4±1,44	1	0,9±0,93	*	*	*

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

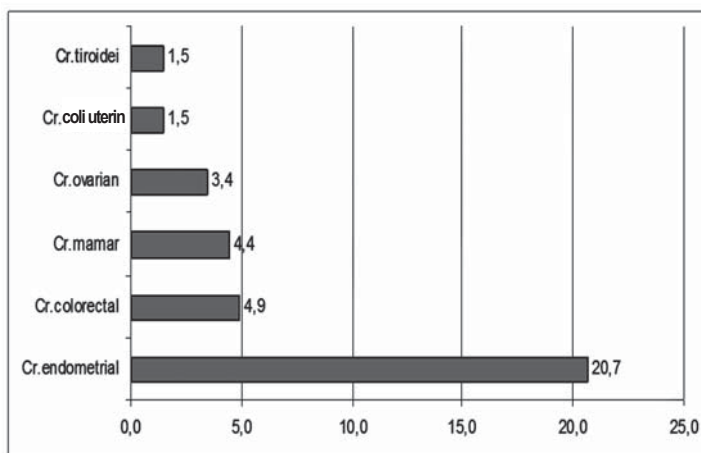


Fig. 1. Frecvența formațiunilor maligne la rudele de primul grad (%)

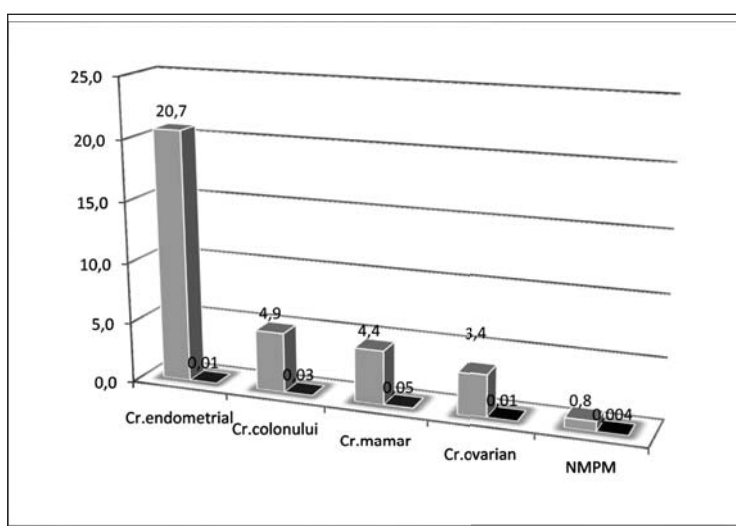


Fig. 2. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor afectați de cancerul organelor reproductive, colorectal și neoplazii maligne primar multiple (total)

Frecvența formațiunilor benigne este următoarea: hiperplazia endometrului - 68 (27,1±2,82%) cazuri, miom uterin - 62 (25,0±2,74%) cazuri.

Chisturi ovariene (inclusiv foliculare, corp galben, de retenție) au fost depistate la 39 (15,7±2,31%) rude examinate.

Polipi endometriali au fost decelați la 39 (15,7±2,31%) rude, adenomioză - 34 (13,6±2,17%) cazuri, anexită - 4 (1,4±0,75%) cazuri, chisturi ale colului uterin (chisturi Naboth) - 4 (1,4±0,75%) cazuri.

Patologii maligne au fost depistate în 132 (36,5±2,53%, p<0,001) cazuri (Fig. 1).

Printre rudele de gradul întâi în aceste familii cancer endometrial a fost depistat la 75 (20,7±2,84%) rude examinate, cancer colorectal a fost depistat la 18 (4,9±1,14%), cancer ovarian - 12 (3,4±0,96%), cancer mamar 4,4% și alte NFM în câte 1,9%, cifre ce depășesc frecvența populațională pentru CE de 1591 ori, NMPM - de 700 ori, CO de 492 ori, CCR de 197 ori și pentru CGM de 96 ori (Fig. 2).

Structura după stadii a cancerului endometrial depistat este următoarea (Fig. 3):

- stadiul I - 61 (81,3±4,5%) cazuri,
- stadiul II - 9 (12,0±3,75%) cazuri,
- stadiul III - 5 (6,7±2,88%) cazuri.

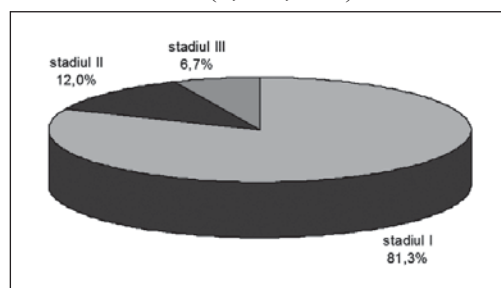


Fig. 3. Structura cancerului endometrial conform stadiului în care a fost depistat (%)

Analizând frecvența formațiunilor maligne ale organelor genitale feminine depistate la rudele de primul grad în raport cu nivelul de risc nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă (Tab. 2).

Tabelul 2

Frecvența formațiunilor maligne ale organelor genitale feminine la rudele de primul grad conform grupei de risc

	Risc sporit ($n_1=185$)		Risc mediu ($n_2=69$)		Risc redus ($n_3=107$)		$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	Abs.	$P_1 \pm Es_1, \%$	Abs.	$P_2 \pm Es_2, \%$	Abs.	$P_3 \pm Es_3, \%$			
Cancer ovarian	5	2,7±1,19	1	1,4±1,44	6	5,6±2,22	*	*	*
Cancer endometrial	39	21,1±3,00	16	23,2±5,08	20	18,7±3,77	*	*	*
<i>stadiul I</i>	39	21,1±3,00	12	17,4±4,56	16	15,0±3,45	*	*	*
<i>stadiul II</i>	-	-	4	5,8±2,81	1	0,9±0,93	**	*	*
<i>stadiul III</i>	-	-	-	-	3	2,8±1,60	-	*	*

Discuții: Procentajul majorat de depistare a neoformațiilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredocolaterală agravată dictează necesitatea efectuării screening-ului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Este evident faptul, că la moment fiecare familie cu anamneză eredocolaterală agravată necesită o abordare individuală. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standard de screening. Screening-ul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a tumorilor maligne, cu includerea aprecierii riscului familiei și sănătății pe parcursul întregii vieți. Din aceste considerente sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor eficiente și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

Concluzie: Rezultatele implementării în practica clinică a unei asemenea abordări va permite crearea sistemului oncogenetic de asistență profilactică acordată persoanelor cu genotip oncopatologic agravat.

Bibliografie

1. Комарова Л. Е. Снижение смертности от рака молочной железы как результат программ скрининга. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку 2006. с. 73-77.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 г. В кн.: Москва, 2007; С.160.
3. Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболе-

ваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2005.

4. Махсон А. Н., Брандт Н. Б., Алексеев С. Г., Новожилова Е. Н., Новожилов М. В., Миронова Г. А., Баранов А. Н. и соавт. Новые возможности и перспективы ранней диагностики злокачественных опухолей. IX Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва. 2005. с. 11-14.

5. Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Гилязутдинов И. А., Карпенко Л. Г. Совершенствование организационных технологии раннего выявления злокачественных новообразований. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку. 2006. с. 77-80.

6. Ганина К. П., Полищук Л. З., Бучинская Л. Г. Цитоморфология и цитогенетика рака эндометрия. Киев. 1990. 160 с.

7. Акуленко Л. Генетика и рак органов женской репродуктивной системы. Медицинская газета. Москва. 2005.

8. Лазарев А. Ф., Петрова В. Д., Терехова С. А. Многофакторный анализ и цифровые технологии при формировании групп высокого онкологического риска. X Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва. 2005. с.49-52.

9. Van den Bos Maartje, van den Hoven Mabel, Jongejan Esther. More Differences Between HNPCC-related and Sporadic Carcinomas From the Endometrium as Compared to the Colon. American Journal of Surgical Pathology 2004; 28(6):706-711.

10. Vasen H. F., Mecklin J. P., Khan P. M. et al. The International Collaborative Group on Hereditary NPCC. Dis. Colon Rectum 1991; 3(5):424-5.

11. Peltomäki et al. Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary non-polyposis colorectal cancer kindred. Gastroenterology 1997;113(4):1146-58.

12. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al. Germ-line mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat. Genetic. 1997; 17(3):271-2.

MANAGEMENTUL CANCERULUI CERVICAL ÎN BAZA PROTOCOLULUI CLINIC NAȚIONAL

Lilian Guțu¹, Dumitru Sofroni¹ – dr. med., prof. univ., Veronica Ciobanu¹, Roman Balan¹, Irina Tripac¹, Neonila Casian¹, Nina Sameț¹, Ludmila Manastîrli¹, Virgil Ureche¹ – doctorand, Corina Cardaniuc², Eugen Ancuța³, Institutul Oncologic din Republica Moldova¹, USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova², Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza Vodă”, Iași, România³

Rezumat

Elaborarea Protocolului Național pentru Cancerul Cervical a avut în vizor, în primul rând, identificarea unei abordări standard în managementul cancerului cervical. Evident, acest proces este deja efectuat în alte țări, servind drept bază pentru efectuarea pașilor clar-definiți în combaterea acestei maladii oncologice. Necesitatea stringentă a structurării măsurilor întreprinse în cadrul sistemului medico-sanitar al Republicii Moldova în privința profilaxiei, depistării, diagnosticului și tratamentului cancerului cervical este mandatară. Protocolul Național al Cancerului Cervical cuprinde capitole cu informație amplă despre cancerul cervical care este menită să faciliteze lucrul medicilor ginecologi atât din domeniul oncologiei, cât și din sistemul medical general, diminuând, în fine, indicii morbidității și mortalității prin cancer cervical.

Cuvinte-cheie: cancerul cervical, profilaxie, diagnostic, tratament

Summary. Cervical cancer management of protocol National clinic

National Cervical Cancer Protocol development has in sight, first of all, to identify a standard approach in the management of cervical cancer. Obviously, this is already done in other countries, serving as basis for the clearly-defined steps in combating this malignant disease. Urgent need of structuring measures taken in the healthcare system of the Republic of Moldova on prevention, detection, diagnosis and treatment of cervical cancer is representative. National Cervical Cancer Protocol includes chapters with broad information about cervical cancer which is designed to facilitate work in oncology both oncology gynecologists and general medical system, reducing finally indices of cervical cancer morbidity and mortality.

Key words: cervical cancer, prevention, diagnosis, treatment

Резюме. Менеджмент рака шейки матки на основе Национального клинического протокола

Разработка Национального Протокола Рака шейки матки имела как объектив, во-первых, определить стандартный подход в менеджменте рака шейки матки. Очевидно, что это уже сделано в других странах, а его содержание служит в качестве основы для четко определенных шагов в борьбе с этим злокачественным заболеванием. Срочная необходимость структурирования мер, принятых в системе здравоохранения Республики Молдова по предупреждению, выявлению, диагностике и лечению рака шейки матки является явной необходимостью. Национальный Протокол Рака шейки матки включает главы с объемлющей информацией о раке шейки матки, который предназначен для облегчения работы как врачей гинекологов в онкологии, так и общей медицинской системы, уменьшая в итоге, показатели заболеваемости и смертности рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, профилактика, диагностика, лечение

Introducere

Cancerul cervical este a 2-a cauză de cancer ca frecvență la femei. Anual, în lume se diagnostichează aproximativ 500.000 noi cazuri 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. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în 2010 a alcătuit 15,5 la 100000 de populație, 288 cazuri. Indicele mortalității a constituit 8,0 la 100000 populație – 153 cazuri de cancer de col uterin. Din toate cazurile de cancer al colului uterin 78% sunt înregistrate în țările în curs de dezvolta-

re. În RM cancerul cervical ocupă locul I în structura morbidității prin tumori maligne ale organelor genitale la femei.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnostic:

Cancerul cervical este o maladie oncologică a țesutului colului uterin care, de obicei, se dezvoltă în termeni lenți, pe fundalul unor anomalități precanceroase ale colului uterin și, chiar dacă s-a instalat, progresează treptat și gradual, fiind cel mai prevenibil tip de cancer și este tratat reușit în stadiile precoce. Examenul citologic Papanicolau și testul la virusul papilomului umane pot facilita depistarea maladii în debutul bolii.

A.2. Codul bolii (CIM 10): C-53.

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie și medici ginecologi);
- centrele consultative raionale (medici ginecologi);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, oncologi raionali și medici ginecologi);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor raionale și republicane (medici ginecologi);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor republicane și Institutul Oncologic (medici ginecologi, oncologi, radiologi, chimioterapeuți).

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Îmbunătățirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu cancer cervical;
2. Implementarea obligatorie a screening-ului cancerului cervical;
3. Sporirea ratei depistării la timp a precancerului și cancerului cervical;
4. Reducerea mortalității prin cancer cervical.

A.8. Definițiile folosite în document

Cancerul Cervical – cancerul apărut pe țesutul colului uterin, care are de obicei o evoluție lentă și poate fi depistat în cadrul testului Papanicolau regulat.

Displazia este o stare ce ar putea evolua într-un cancer de cervix, nu însă obligator și este caracterizată prin apariția unor anormalități de dimensiune și formă în celulele epiteliale scuamoase și posedă semne de proliferare celulară.

Neoplazia Intraepitelială Cervicală (CIN) este o stare precanceroasă a stratului de tapetare a cervixului divizată conform severității modificărilor: CIN I, CIN II și CIN III.

Cancerul Cervical microinvaziv (IA1 și IA2) este caracterizat prin penetrarea membranei bazale și invadarea stromei cervixului de către celulele tumorale la o adâncime de până la 5mm și lățime nu mai mare de 7 mm.

Cancerul Cervical Invaziv (IB1 și IB2) este caracterizat invadarea stromei cervixului de către celulele tumorale la o adâncime mai mare de 5 mm și lățime mai mare de 7 mm.

A.9. Informația epidemiologică și etiologică Epidemiologie

Annual pe plan mondial cancerul cervical se depistează la 466 000 femei, marea majoritate a cărora locuiesc în țările în curs de dezvoltare. Din 231 000 cazuri de deces al pacientelor afectate de cancerul cervical în lume, circa 80% revin țărilor în curs de dezvoltare, în care cancerul cervical este una din ca-

uzele principale de deces survenit în urma maladiilor oncologice la populația feminină. Morbiditatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova în 2008 a alcătuit 15,5 la 100000 de populație, 288 cazuri. Indicele mortalității a constituit 8,2 la 100000 populație – 153 cazuri de cancer de col uterin.

Etiologie

Virusul papilomului uman (HPV) este cauza principală și factorul primordial de risc al cancerului cervical. HPV a fost detectat în toate cazurile de cancer cervical invaziv, fiecare a patra femeie cu vârsta cuprinsă între 14-59 ani sunt infectate cu HPV.

Cum este transmis HPV? În primul rând, prin contact sexual cu un partener infectat. Majoritatea femeilor sexual active se infectează, dar doar 10% rămân infectate pe o perioadă mai mare de 10 ani. În majoritatea cazurilor HPV dispăre de la sine. Riscul de a face un cancer cervical este major la o femeie infectată la care HPV are o persistență de lungă durată. În general, cele cu persistența virusului mai mare de 5 ani au un risc sporit (cu circa 50% mai mare decât norma).

Cum HPV contribuie la apariția cancerului cervical? Investigațiile contemporane constată că majoritatea cancerului cervical se dezvoltă când lanțurile a diverși HPV activează anumite oncogene. Aceste oncogene interferează cu anume proteine protective care în mod normal limitează creșterea celulară. Odată blocate, proliferarea celulară crește rampant conducând spre apariția cancerului.

Tipurile genetice de HPV. Sunt cunoscute mai mult de 30 tipuri HPV care se transmit pe cale sexuală, severitatea leziunilor variind larg în funcție de tipul genetic al acestuia. (Femeile infectate de un tip HPV oricum rămân supuse riscului de a se infecta cu alte tipuri).

Unele tipuri HPV posedă un risc minor. Acestea pot cauza CIN (6 și 11), sau condiloame genitale pe vulvă sau vagin (40,42,43,44,54,61,70,72 și 81). Aceste tipuri virale rar conduc la cancer.

Dintre tipurile cu risc înalt, HPV 16 și 18 sunt de mult timp recunoscute ca deosebit de periculoase. Aceste două tipuri genetice cât și alte șase (31, 33, 35, 45, 52 și 58) alcătuiesc 95% din HPV relatate cancerului. Alte tipuri de risc înalt sunt 39, 51, 56, 59, 68, 73 și 82 fiind asociate cu CIN II și III. Tipurile 26, 53 și 33 de asemenea sunt considerate drept HPV cu risc înalt.

Programele de screening efectuate regulat permit declinul cazurilor noi de cancer cervical în ultimele decenii. Cancerul cervical este diagnosticat în 50% cazuri la femeile cu vârsta de 33-35 ani, iar circa 20% se depistează la o vârstă mai mare de 65 ani. Aproape 15% femei fac un cancer cervical în vârsta până la 20 ani, ratele cancerului la femeile tinere fiind în continuă creștere datorită infectării cu mai multe tipuri ai papilomavirusului uman.

B. PARTEA GENERALĂ

<i>Descriere</i>	<i>Motive</i>	<i>Pași</i>
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
1. Profilaxia primară	Vaccinul anti HPV - Cervarix	<p>Recomandare: Vaccinarea fetelor de 11-12 ani, în 3 doze, cu a 2-a și a 3-a doză administrată cu 2 și 6 luni mai târziu decât prima. Vaccina HPV poate fi administrată concomitent cu alte vaccine.</p> <p>Fetele de 9 ani pot fi vaccinate la discreția medicului.</p> <p>Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității.</p>
Profilaxie secundară	Sex protejat, limitarea numărului partenerilor sexuali	Modul sănătos de viață
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de cancer cervical	Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențiat (caseta 10) <p>• În caz de suspexție sau confirmare citologică, morfologică, pacienta este îndreptată la policlinica Institutului Oncologic</p>
2.2. Decizia consultului specialistului și/sau a spitalizării		
3. Tratamentul la domiciliu în cazul patologiei avansate (paliativ-simptomatic)		
3.1. <i>Tratament nemedicamentos</i>	Ameliorarea stării generale a pacientei	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim liber • Consumarea lichidelor pentru corecția deshidratării și menținerea unui debit urinar adecvat • Regim alimentar echilibrat cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus
3.2. <i>Tratamentul medicamentos</i>		
Tratamentul medicamentos	Ameliorarea stării generale a pacientei	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului canceros - tratamentul sindromului algic, inclusiv narcotice
4. <i>Supravegherea și dispensarizarea</i>	Depistarea la timp a apariției progresărilor și recidivelor maladiei	<p>Obligatoriu:</p> <p>Evidență în comun cu oncologul raional (caseta 18)</p>

5. Fizioterapie recuperare medicală		Nu se recomandă conform modificărilor survenite (ex. tratament hormonal de substituție în caz de înlăturarea ovarelor)
--	--	--

B. 2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la Policlinica Institutului Oncologic)

Descriere	Motive	Pași
1. Diagnostic		
1.1. Confirmarea diagnosticului de Cancer cervical. 1.2. Aprecierea răspândiri procesului tumoral 1.3. Consiliul din 3 specialiști: chirurg, radiolog, chimioterapeut	- Stabilirea prezenței sau absenței cancerului cervical - Determinarea tacticii de tratament	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențiat (caseta 10) Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie Rectoromanoscopie Fibrogastroduodenoscopie Computertomografie Rezonanță magnetică nucleară
3. Dispanserizarea (caseta 18)	Monitorizarea eficacității tratamentului administrat, monitorizarea stării locale și generale pentru determinarea necesității tratamentului de recuperare	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențiat (caseta 10)
		Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie Rectoromanoscopie Fibrogastroduodenoscopie Computertomografie Rezonanță magnetică nucleară

B.3. Nivelul de staționar

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizare (caseta 11)	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (caseta 12,13)	(caseta 11)
2. Diagnostic		
2.1 Confirmarea diagnosticului de cancer cervical (casetele) 2.2 Diagnosticul diferențial (caseta 10)	Tactica de conduită a pacientei cu cancer cervical și selectarea tratamentului sunt în dependență de stadiul afecțiunii, starea generală a pacientei (vârsta și comorbiditățile), doleanțele pacientei (vârsta și comorbiditățile) aprecierea căroră, în unele cazuri, este posibilă numai în condiții de staționar.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 7) • Examenul fizic (caseta 8) • Investigații clinice și de laborator (caseta 9) • Diagnosticul diferențiat (caseta 10) Investigații recomandate (la necesitate): Cistoscopie Rectoromanoscopie Fibrogastroduodenoscopie Computertomografie Rezonanță magnetică nucleară

3. Tratamentul Cancerului Cervical		
3.1. Tratamentul chirurgical, combinat, complex	Vindecarea pacientei	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (casetă 12, 13, 14, 15, 16)
3.2. Tratamentul simptomatic	Ameliorarea stării generale a pacientei	Recomandare: - vezi tratamentul altor nozologii în protocoalele naționale a patologiilor concomitente procesului canceros - tratamentul sindromului algic, inclusiv narcotice
4. Externarea		Finalizarea tratamentului conform protocolului
5. Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere	Monitorizarea în dinamică a pacientei	Extrasul obligatoriu va conține: • Diagnosticul exact detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandări explicite pentru pacient • Recomandări pentru medicul de familie, oncolog

C.2.2. Profilaxia

<p>Casetă 3. Profilaxia.</p> <p>HPV vaccinarea. Recomandările curente de imunizare sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinarea fetelor de 11-12 ani, în 3 doze, cu a 2-a și a 3-a doză administrată cu 2 și 6 luni mai târziu decât prima. Vaccina HPV poate fi administrată concomitent cu alte vaccine. • Fetele de 9 ani pot fi vaccinate la discreția medicului. • Femeile nu se vaccinează în timpul gravidității. • Prezervativele asigură o anumită protecție împotriva infectării cu HPV, precum și a altor maladii sexual-transmisibile. • Pap-testul este cea mai eficientă metodă de depistare a cancerului cervical în stadiile precoce.

C.2.3. Factorii de risc

<p>Casetă 4. Factorii de risc</p> <p>Factorul socioeconomic. Pătura social-vulnerabilă, lipsa asigurărilor medicale includ femeia în grupul de risc.</p> <p>Activitate sexuală înaltă. Infectarea cu virusul papilomului uman este riscul principal pentru a face cancerul cervical.</p> <p>Parteneri sexuali multipli.</p> <p>Debut prematur al vieții sexuale (până la 16 ani)</p> <p>Contaminarea cu HIV.</p> <p>Multiparitatea. Acest factor mărește riscul apariției cancerului cervical, în special la femeile infectate cu HPV.</p>

C.2.4. Screening-ul și Diagnosticul Citologic

<p>Casetă 5. Screening-ul și Diagnosticul Citologic</p> <p>Recomandări pentru efectuarea Pap-testului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • screening-ul inițial: Femeile trebuie supuse Pap-testului odată cu debutul vieții sexuale. • screening-ul femeilor până la 30 ani. Se recomandă prelevarea Pap-testului în fiecare 3 ani. • screening-ul femeilor de la 30 ani în sus: <p>♦ trei Pap-testuri negative (normale) cu interval de 3 ani consecutiv, apoi interval de 5 ani.</p> <p>♦ grupul de risc – fiecare an.</p> <ul style="list-style-type: none"> • screening-ul femeilor în vârstă: <p>♦ ≥ 65 ani – fiecare 5 ani.</p> <p>♦ ≥ 65 ani, grupul de risc – Pap-test fiecare an.</p> <ul style="list-style-type: none"> • screening-ul după Histerectomie. Femeia supusă Histerectomiei subtotale cu păstrarea colului uterin, va urma screening cu Pap-test în funcție de raportarea la prevederile pentru femeia neoperată. <p>Notă! În cazul depistării în cadrul testărilor a leziunilor precanceroase și canceroase ale cervixului, pacientele vor fi îndreptate de către medicul de familie la oncologul raional sau direct la Institutul Oncologic!</p>

C.2.5. Colposcopia și Biopsia

Caseta 6. Colposcopia și Biopsia sunt indicate în cazurile:

Depistarea în cadrul screening-ului a celulelor atipice, displaziilor severe (CIN III), carcinomului in situ sau invaziv.

Colposcopia și Biopsia este efectuată în sălile ginecologice amenajate, fără anestezie, timp de 10-15 minute și constau în:

- Vizualizarea colului uterin și îndreptarea fascicolului de lumină spre cervix
- Examinarea prin colposcop a colului uterin
- Prelucrarea cervixului cu soluție de acid acetic de 3% și vizualizarea colposcopică (proba Schiller) Biopsia zonelor suspecte ale exo- și endocervixului.

Tactica medicului în funcție de rezultatele depistate:

- Femeile cu CIN III și Cancer Cervical necesită tratament în condițiile Institutului Oncologic
- Femeile ce au prezentat la biopsie anormalități celulare de grad scăzut, dar al căror cervix arată macroscopic normal, sunt planificate pentru colposcopie de supraveghere la ginecolog.

C.2.6. Conduita pacientei cu Cancer Cervical

Va depinde de rezultatele citologice, histologice, precum și datele clinice atestate la pacientele afectate de cancer cervical.

C.2.6.1. Anamneza

Caseta 7. Anamneza

Stabilirea prezenței în anamneză a hemoragiilor neobișnuite care se pot instala și stopa intermenstrual, fie în menopauză; o hemoragie neașteptată poate apărea după un act sexual sau o examinare a bazinului mic; limforee vaginală sau alte eliminări sangvinolente; durere pelvină sau postcoitală; edem al picioarelor și uropatie (în caz de afectare a parametrelor), precum și stabilirea prezenței factorilor de risc (caseta 4).

De menționat că majoritatea femeilor cu displazie sau cancer pre-invaziv nu au simptome, de aceea screening-testările sunt foarte importante.

C.2.6.2 Examenul fizic

Caseta 8. Examenul fizic

- **examenul colului uterin în specule** – pot fi identificate hiperemii, eroziuni mari sau mase tumorale mari cu ulcerarea, destrucție și miros fetid;
- **examinarea bimanuală (tușul vaginal)** – a organelor genitale interne ar putea constata un col uterin bombat, dur, mărit în dimensiuni – ”col în formă de butoi”, parametrele afectate devin mai rigide, mai dureroase; se scurtează fornixurile vaginale. În cazul metastazării în anexe se palpează mase tumorale ale anexelor;
- **examinarea rectală** a organelor genitale interne și a septului rectovaginal sporesc informațiile obținute, completând datele examinării bimanuale și ar putea depista alte metastaze pelvine și/sau concreșterea tumorii cervixului în intestin, erodând septul rectovaginal;
- **la examenul fizic** mai pot fi depistate edeme ale picioarelor (din cauza afectării parametrelor), hepatomegalie (metastaze în ficat), exudat pleural (metastaze pulmonare).

Se palpează, de asemenea, glandele mamare, ganglionii limfatici supra- și subclaviculari, inghinali.

C.2.6.3. Investigațiile paraclinice și de laborator

Caseta 9. Investigațiile paraclinice și de laborator

1. Preluarea frotiului citologic de pe exo- și endocervix
2. Colposcopie (simplă sau lărgită)
3. Biopsia țintită sub controlul colposcopului
4. Raclaj diagnostic fracționat al canalului cervical și cavității uterine
5. Examinarea citologică și histologică a probelor obținute
6. Analiza generală a sângelui
7. Biochimia sângelui: glucoza, ureea, creatinina, bilirubina, ALT, AST, amilaza, proteina totală
8. Coagulograma sângelui: timpul activat de recalcificare, protrombina, fibrinogenul, activitatea fibrinolitică
9. HIV SIDA
10. MRS
11. Grupa, Rhesus
12. ECG
13. Spirometria
14. Analiza generală a urinei
15. Microradiografieri și/sau
16. Renghen al cutiei toracice
17. USG cavității abdominale, în special a spațiului retroperitoneal
18. USG bazinului mic
19. Cistoscopia (la necesitate)
20. Rectoromanoscopia (la necesitate)
21. Fibrogastroduodenoscopia (la necesitate)
22. Computertomografia (la necesitate)
23. Rezonanță magnetică nucleară (la necesitate)
24. La necesitate se solicită consultațiile: anesteziolog, internist, cardiolog, alți specialiști.

C.2.6.4. Diagnosticul diferențiat

Caseta 10. Diagnosticul diferențiat

Endocervicoză
 Cancer endometrial
 Patologii inflamatorii pelviene
 Sarcomul uterin
 Vaginite
 Cancerul vaginului
 Tuberculoza organelor genitale interne

C.2.6.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 11. Criteriile de spitalizare

- ✓ Constatarea diagnosticului de cancer cervical confirmat citologic și/sau histologic și clinic, sau citologic și clinic în instituțiile nivelului medical primar, ce necesită definitivarea diagnosticului pentru aprecierea tacticii de tratament: chirurgie (electroconizare, laser chirurgie, conizarea chirurgicală cu bisturiul, criochirurgie, histerectomie totală), radioterapie, chimioterapie, tratament combinat sau complex.
- ✓ Piometra postradiantă cu sindrom algic și intoxicație endogenă.
- ✓ Progresarea cancerului cervical, hemoragie din tumoră.

C.2.7. Tratamentul Cancerului Cervical

C.2.7.1. Tratamentul cancerului preinvaziv

Caseta 12. Tratamentul cancerului preinvaziv

Tratamentul neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN), inclusiv a cancerului preinvaziv depinde de tipul și extinderea schimbărilor anormale.

- CIN I frecvent dispare de la sine sau dacă leziunea nu cedează nici la tratament antibacterian se recurge la **Diatermoelectrocoagularea DEC** colului uterin. O supraveghere atentă îndeplinind Pap-testul și colposcopia regulat vor stabili în timp revenirea la normal.
- CIN II sau III se poate transforma în carcinom invaziv dacă aria suspectă nu este înlăturată. Aceasta este efectuat prin **Diatermoelectroexcizia (DEE, con-biopsia)** colului uterin.

C.2.7.2. Tratamentul cancerului invaziv

Caseta 13. Tratamentul cancerului invaziv

Spre deosebire de CIN, cancerul cervical reprezintă o adevărată invazie a celulelor maligne din epiteliu în țesutul subiacent. Cancerul cervical poate fi detectat în cadrul unei biopsii efectuate la colposcopie după obținerea unui Pap-frotiu anormal, sau acesta poate fi văzut cu ochiul liber în momentul plasării oglinzilor în vagin.

După montarea diagnosticului de cancer cervical, medicul clasifică stadiul afecțiunii în corespundere cu cât a invadat procesul în membrana bazală a colului uterin sau în afara lui, ceea ce va determina tratamentul ulterior și pronosticul.

Opțiunile tratamentului chirurgical conform stadiilor

- Excizia electrochirurgicală în ansă (LEEP)
- Laser chirurgie
- Conizare
- Criodestrucție
- Histerectomie totală cu sau fără anexectomia ovarelor se va îndeplini în cazul localizării procesului în canalul cervical, asocierii cu un miom al uterului sau a unui chist ovarian (când nu se dorește păstrarea funcției de procreare).
- Radioterapie (patologie somatică gravă)

Stadiul IA1 Tratamentul include:

- Conizare
- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie
- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) – când se dorește păstrarea funcției de procreare
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim)
- Radioterapie

Stadiul IA2 Tratamentul include:

- Histerectomie totală cu sau fără salpingo-ooforectomie
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim)
- Radioterapie externă plus brahiterapie (implantarea surselor radioactive), în special la pacientele cu contraindicații pentru manopere chirurgicale.
- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) – când se dorește păstrarea funcției de procreare.

Stadiul IB1 Tratamentul include:

- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim)
- Radioterapie externă și internă
- Trahelectomie radicală (înlăturarea cervixului) – când nu se dorește păstrarea funcției de procreare
- Chimioterapia cu scheme ce conțin platină.

Stadiul IB2 Tratamentul include:

- Tratament combinat din chimioterapie și radioterapie
- Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.
- Radioterapie externă și internă
- Chimioterapia cu scheme ce conțin platină.

Stadiul IIA Tratamentul include:

- Radioterapie internă și externă
 - Tratament combinat din radioterapie și chimioterapie
 - Histerectomie totală cu salpingo-ooforectomie, înlăturarea ganglionilor limfatici pelvini (operația Wertheim), urmată de radioterapie, chimioterapie.
- Chimioterapia cu scheme ce conțin platină.

Stadiul IIB Tratamentul include:

Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat chimioterapiei cu scheme ce conțin platină.

- Polichimioterapie în concomitență cu cisplatin.

Stadiul IIIA Tratamentul pentru Stadiul IIIA și Stadiul IIIB include:

- Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat cu chimioterapie

Stadiul IVA Tratamentul include:

- Tratament combinat radioterapic intern și extern în doze mari asociat cu chimioterapie

Stadiul IVB – cancer avansat (metastatic) în genere, este considerat incurabil, include:

Radioterapie pentru ameliorarea simptomelor (dolor, hemoragic) și îmbunătățirea calității vieții

Chimioterapia cu scheme ce conțin platină sau carboplatin

Polichimioterapie: platină în combinație cu alte citostatice (paclitaxel, gemcitabină, topotecan, vinorabină ș.a.)

Notă! Toate pacientele pot fi incluse în trialuri clinice.

Notă! În caz de epuizare a posibilităților tratamentului specific pacientele vor primi tratament simptomatic ambulatoriu sau staționar la locul de trai.

C.2.10. Tratamentul cancerului Recurent (Recidivant)**Caseta 16. Tratamentul Cancerului Recurent (Recidivant)**

Cancerul Cervical poate genera recurențe:

Locale (recidivă – este revenirea maladiei într-o perioadă ce depășește 6 luni după tratament) în ganglionii limfatici parametrali, peretele bazinului mic, bondul vaginal;

La distanță - plămâni, oase sau ambele;

Opțiunile de tratament vor fi în funcție de locul recurenței și ar putea include: Exenterarea pelvină, dacă cancerul are răspândire totală, prevede înlăturarea chirurgicală a cervixului, uterului, vaginului (exenterare parțială) și, posibil, a vezicii urinare, colonului sau rectului (exenterare totală); operații citoreductive paleative conform indicațiilor vitale.

Chimioterapie și / sau radioterapie.

Bibliografie

1. 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.

2. 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).

3. Cornelis J.A. Hogewoning, Maaik C.G. Bleeker, et al. (2003). "Condom use Promotes the Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Clearance of HPV:

Randomized Clinical Trial". *International Journal of Cancer* **107** (5): 811–816. doi:10.1002/ijc.11474.

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. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., Meijer C.J. (2006). "HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications". *J. Pathol.* **208** (2): 152–64. doi:10.1002/path.1866.

6. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *Journal of the American Medical Association* (2002;287:2114-2119).

ANALIZA SITUAȚIEI ONCOGINECOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA PE PARCURSUL ANILOR 2010-2014

Neonila Casian – dr. med., asist. univ.,
IMSP Institutul Oncologic,
Catedra de obstetrică și ginecologie FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În acest articol este prezentată situația oncoginecologică din Republica Moldova. Astfel, în ultimii ani în Republica Moldova se înregistrează o creștere a morbidității și mortalității prin tumorile maligne ginecologice. În articol sunt relateate date, unde se denotă indici, care demonstrează, că vârsta medie a pacientelor depistate cu tumori maligne ginecologice în ultimii ani a întinerit. Acești indici demonstrează faptul, că veriga slabă a managementului asistenței oncoginecologice este profilaxia primară și secundară a maladiilor precanceroase, iar implementarea noilor tehnologii manageriale și informaționale devine o necesitate stringentă.

Cuvinte-cheie: cancer col uterin, cancer corp uterin, cancer ovarian, screening

Summary. Analysis of the situation in the Republic of Moldova oncology gynecology during the years 2010 – 2014

This article reflects the oncology gynecology situation in Republic of Moldova. Thus, a marked increase of morbidity and mortality of female malignancy is registred. The shown data indicates that the middle age of the patients with gynecology malignancy became younger. Thoes indices demonstates that problems exist on the level of primary and secondary prophylaxis management. Urgent measures are needed to be taken by implementing management and informational programmms.

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, screening

Резюме. Анализ ситуации онкогинекологической службы в Республике Молдова в периоде 2010-2014 г.

В данной статье представлены данные о ситуации онкогинекологической службы в Республике Молдова. В последние годы отмечается рост показателей заболеваемости и смертности онкогинекологических больных. По статистическим данным средний возраст онкогинекологических больных помолодел. Статистические данные демонстрирует, что в управлении онкологической службы есть некоторые проблемы, связанные с первичной и вторичной профилактикой предраковых заболеваний. Введение новых технологии и информационных программ позволят улучшить показатели заболеваемости и смертности онкогинекологических больных.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников, скрининг

În Republica Moldova, în fiecare an sunt înregistrate tot mai multe cazuri de cancer. În ultimii 5 ani, datorită *screening-ului* și examinărilor profilactice în depistarea stărilor de fond și celor precanceroase ale colului uterin, numărul absolut de cazuri de cancer de col uterin, depistate în stadiile incipiente I-II, au crescut de la 50 la 71 (în cifre relative, o creștere a cotei-părți de la 49,5% la 52,6%). Totodată, în cifre absolute, cazurile de cancer diagnosticat în stadiul III-IV se menține la cote înalte (Tabelul 1).

Situația respectivă poate fi explicată prin: nivel redus de informare a populației referitor la modul sănătos de viață, vigilență scăzută față de propria sănătate, ignorarea primelor semne ale maladiei, adresare tardivă la medicul de familie și ginecolog, situație demografică specifică din Republica Moldova (un număr impunător de femei de vârsta reproductivă sunt plecate peste hotare).

Incidența cancerului de col uterin în ultimii 5 ani (2010-2014) se menține între 15,5 și 16,5 cazuri la

Tabelul 1

Numărul de cazuri de cancer de colul uterin, depistate la examinările profilactice între anii 2010-2014

Anii	Cazuri noi de cancer de col uterin, depistate în total	Cazuri noi de cancer de col uterin, depistate la examinările profilactice			
		nr. absolut	% din nr. total	stadiile I-II	% din cazurile depistate la examinarea profilactică
2010	287	101	35,2	50	49,5
2011	319	112	35,1	48	42,9
2012	312	85	27,2	48	42,9
2013	302	65	21,5	41	63,1
2014	305	135	44,3	71	52,6

100.000 de femei pe an; mortalitatea, luată în considerație în aceeași perioadă, se menține, practic, la același nivel (16,0 la 100.000 femei pe an), cu o ușoară tendință de creștere (Tabelul 2).

Mai mult de jumătate dintre pacientele cu cancer de col uterin, luate la evidență, decedază în răstimp de 5, rata de supraviețuire la acest termen fiind de până la 56,7%.

Tabelul 2

Raportul mortalității la incidența a bolnavelor cu cancer de col uterin în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anii	Mortalitatea (la 100.000 de femei)	Incidența (la 100.000 de femei)	Indicele de raport
2010	16,1	15,5	1,03
2011	14,3	17,2	0,83
2012	15,9	16,8	0,94
2013	15,3	16,5	0,92
2014	16,0	16,5	0,97

Conform categoriilor de vârstă, cel mai frecvent diagnostic de cancer de col uterin a fost pus în inter-

valul de 50-59 de ani (35,2%) în anul 2010; de atunci, se constată o întinerire progresivă a vârstei femeilor care fac cancer de col uterin, ajungând, în anul 2014, la o cotă-parte de 27,8% de paciente, diagnosticate în intervalul de vârstă de 40-49 de ani (Tabelul 3). Din ultimii cinci ani (2010-2014), în anul 2014 a fost înregistrat primul caz de cancer de col uterin la o vârstă a pacientei mai mică de 17 ani; cu toate că acest fapt reprezintă 0,3% din numărul total de cazuri de cancer de col uterin, depistate în acel an, este un semnal clar și alarmant de întinerire a maladiei. O creștere progresivă semnificativă a cazurilor de cancer de col uterin se constată la femeile vârstnice, de peste 70 de ani: 5,9% – în anul 2010 vs. 10,2% – în anul 2014 (Tabelul 3).

Diagnosticarea în stadii precoce a cancerului de col uterin a fost sub nivelul dorit, fiind, în anul 2010, de 30 de cazuri (10,5%) – pentru stadiul I și de 86 de cazuri (30,0%) – pentru stadiul II. O ușoară ameliorare s-a observat în anul 2014, când cifrele respective au fost de 38 de cazuri (12,5%) – pentru stadiul I și de 98 de cazuri (32,2%) – pentru stadiul II. Respectiv, cota-parte a cazurilor; diagnosticate în stadiile III-IV, s-a redus (Tabelul 4).

Tabelul 3

Depistarea tumorilor maligne ale colului uterin pe grupe de vârstă în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Grupele de vârstă, ani	Anii									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
0-17	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,3
18-29	7	2,4	8	2,5	6	1,9	4	1,3	7	2,3
30-39	46	16,0	44	13,8	49	15,7	56	18,5	49	16,1
40-49	71	24,7	89	27,9	84	26,9	76	25,2	85	27,8
50-59	101	35,2	97	30,4	90	28,8	79	26,2	71	23,3
60-69	45	15,8	53	16,6	54	17,4	57	18,9	61	20,0
70<	17	5,9	28	8,8	29	9,3	30	9,9	31	10,2
Total	287	100,0	319	100,0	312	100,0	302	100,0	305	100,0

Tabelul 4

Stadiile tumorilor maligne ale colului uterin la momentul stabilirii diagnosticului în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anul	Stadiile							
	I		II		III		IV	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2010	30	10,5	86	30,0	140	48,8	22	7,7
2011	41	12,9	87	27,3	154	48,3	25	7,8
2012	56	17,9	105	33,7	132	42,3	16	5,1
2013	29	9,6	95	31,5	150	49,7	21	7,0
2014	38	12,5	98	32,2	139	45,6	19	6,2

În ultimii ani, se observă o creștere a incidenței cancerului de col uterin (anul 2010 – de 12,2 cazuri la 100.000 femei; anul 2014 – de 16,5 cazuri la 100.000 de femei) și a mortalității prin cancer de col uterin (anul 2010 – de 4,9 cazuri la 100.000 femei; anul 2014 – de 5,9 cazuri la 100.000 de femei), (Tabelul 5).

O posibilă explicație a acestei situații ar putea fi creșterea incidenței obezității, maladiilor endocrine, diabetului zaharat, sterilității primare în rândurile pacientelor de vârstă reproductivă, precum și întrebunțarea preparatelor hormonale fără prescripția medicului specialist de profil.

În cazul cancerului de corp uterin, proporția maximă a cazurilor depistate pe categoriile de vârstă rămâne aproape stabilă în intervalul 60-69 ani: în anul 2010 s-au înregistrat 85 de cazuri (37,6%), în anul 2014 – 120 de cazuri (41,5%). În schimb, la cota-parte a cancerului de corp uterin aproape că s-a dublat în intervalul anilor 2010-2014 la categoria de vârstă >70 ani: 28 de cazuri (12,4%) – în 2010 și, respectiv, 60 de cazuri (20,7%) – în 2014. Totodată, se constată creșterea numărului absolut al pacientelor cu această

maladie: de la 226 cazuri diagnosticate în anul 2010, la 290 de cazuri diagnosticate în anul 2014 (Tabelul 6).

Capacitatea de diagnosticare precoce a cancerului de corp uterin s-a diminuat semnificativ în ultimii 5 ani (intervalul 2010-2014): 72,5% cazuri diagnosticate în stadiile I-II în anul 2010 vs. 57,6% – în anul 2014, crescând, respectiv, semnificativ, cota-parte a cazurilor diagnosticate în stadii tardive (Tabelul 7).

Un lot aparte în structura morbidității și mortalității în Republica Moldova îl ocupă cancerul ovarian, care este o tumoare foarte agresivă. Conform datelor prezentate în (Tabelul 8), incidența și mortalitatea de cancer ovarian este constantă în perioada anilor 2010-2014 și a variat între 7,1 și 8,7 cazuri la 100.000 de femei și, respectiv, între 5,4 și 6,4 la 100.000 de femei.

Depistarea tumorilor maligne ale ovarelor pe grupele de vârstă în Republica Moldova (anii 2010-2014) constată că cel mai frecvent, tumoarea dată este diagnosticată la categoria de vârstă 50-59 de ani: 44 (33,3%) de cazuri în 2010 și 45 (34,3%) de cazuri în 2014 (Tabelul 9).

Tabelul 5

Raportul mortalității la incidența cazurilor de cancer de corp uterin în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anii	Mortalitatea	Incidența	Indicele de raport
2010	4,9	12,2	0,40
2011	5,1	16,8	0,30
2012	5,4	14,2	0,38
2013	6,2	15,0	0,41
2014	5,9	16,5	0,35

Notă: datele sunt raportate la 100.000 de femei.

Tabelul 6

Depistarea tumorilor maligne ale corpului uterin pe grupele de vârstă în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Grupele de vârstă, ani	Anii									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
0-17	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,7
18-29	0	0,0	1	0,3	2	0,8	1	0,3	1	0,3
30-39	1	0,4	4	1,3	6	2,2	5	1,8	5	1,7
40-49	28	12,4	24	7,7	23	8,7	21	7,5	16	5,5
50-59	84	37,2	118	37,9	101	38,3	107	38,5	86	29,6
60-69	85	37,6	113	36,4	91	34,5	95	34,0	120	41,5
70<	28	12,4	51	16,4	41	15,5	50	17,9	60	20,7
Total	226	100,0	311	100,0	264	100,0	279	100,0	290	100,0

Tabelul 7

**Stadiile cancerului de corp uterin la momentul stabilirii diagnosticului în Republica Moldova
(anii 2010-2014)**

Anul	Stadiile							
	I		II		III		IV	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2010	142	62,8	22	9,7	31	13,7	10	4,4
2011	200	64,3	29	9,3	34	10,9	9	2,9
2012	157	59,5	31	11,7	36	13,6	16	6,1
2013	174	62,4	21	7,5	37	13,3	12	4,3
2014	138	47,6	29	10,0	43	14,8	8	2,8

Tabelul 8

Raportul mortalității la incidența cazurilor de cancer ovarian în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anii	Mortalitatea	Incidența	Indicele de raport
2010	6,4	7,1	0,90
2011	5,4	7,7	0,70
2012	5,9	7,8	0,75
2013	6,2	8,7	0,71
2014	6,3	7,1	0,88

Notă: datele sunt raportate la 100.000 de femei.

Tabelul 9

Depistarea tumorilor maligne ale ovarelor pe grupele de vârstă în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Grupele de vârstă, ani	Anii									
	2010		2011		2012		2013		2014	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
0-17	4	3,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	1,5
18-29	3	2,3	8	5,6	6	4,1	5	3,0	3	2,3
30-39	7	5,3	11	7,8	11	7,6	9	5,6	5	3,8
40-49	28	21,2	22	15,5	26	17,9	22	13,6	16	12,3
50-59	44	33,3	46	32,4	41	28,3	45	27,8	45	34,3
60-69	33	25,0	34	23,9	45	31,0	57	35,2	38	29,0
70<	13	9,9	21	14,8	16	11,1	24	14,8	22	16,8
Total	132	100,0	142	100,0	145	100,0	162	100,0	131	100,0

Cancerul ovarian la stadiile incipiente se depistează mai mult ocazional, datorat, în special, adresărilor în situații de urgență (de ex., torsiune de pedicul tumoral, cu sindrom algic violent). Cel mai frecvent maladia este depistată în stadiile III-IV (trend constant în perioada anilor 2010-2014), proporția dată fiind cuprinsă între 50,6% și 64,4% (Tabelul 10).

Tabelul 11 prezintă, integrat, incidența, prevalența și rata de supraviețuire la 5 ani a pacientelor diagnosticate cu cancer de col și corp uterin, precum și de cancer ovarian. Rata de supraviețuire la 5 ani de zile este, cu regret, joasă, în pofida tratamentelor efectuate, din cauza preponderenței a diagnosticului stabilit la stadiile avansate ale maladii.

Discuții

Scăderea indicatorilor morbidității și mortalității prin cancer al organelor genitale depind de depistarea precoce a maladiilor de fond și celor precanceroase, precum și de tratarea promptă a acestora. Depistarea precoce a maladiilor oncologice este rezultatul unor politici coerente în domeniul profilaxiei, dispensarizării și screening-ului periodic pentru neoplazii, asociat cu o promovare activă a modului sănătos de viață și a vigilenței crescute față de propria sănătate.

Rezultatele obținute au constatat, că pe durata ultimilor 5 ani se păstrează un trend pozitiv, alarmant, de creștere a morbidității și mortalității populației

Tabelul 10

Stadiile cancerului ovarian la momentul stabilirii diagnosticului în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Anul	Stadiile							
	I		II		III		IV	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2010	18	13,6	17	12,9	62	47,0	23	17,4
2011	21	14,8	15	10,6	65	45,8	20	14,1
2012	19	13,1	15	10,3	68	46,9	25	17,2
2013	30	18,5	23	14,2	63	38,9	19	11,7
2014	16	12,2	15	11,5	61	46,6	19	14,5

Tabelul 11

Incidența, prevalența și supraviețuirea la 5 ani a cazurilor de cancer de col, corp uterin și ovarian în Republica Moldova (anii 2010-2014)

Localizarea	Anii	Incidența		Prevalența		Supraviețuirea la 5 ani	
		c.a.	la 100.000	c.a.	la 100.000	c.a.	%
Cancer de col uterin	2010	287	15,5	4089	220,4	2457	60,1
	2011	319	17,2	4134	222,8	2543	61,5
	2012	312	16,8	4228	227,9	2487	58,8
	2013	302	16,3	4081	220,0	2394	58,7
	2014	305	16,5	3843	208,1	2179	56,7
Cancer de corp uterin	2010	226	12,2	2252	121,4	1181	52,4
	2011	311	16,8	2424	130,7	1319	54,4
	2012	264	14,2	2559	137,9	1295	50,6
	2013	279	15,0	2526	136,2	1378	54,6
	2014	290	15,7	2472	133,9	1352	54,7
Cancer ovarian	2010	132	7,1	947	51,0	441	46,6
	2011	142	7,7	978	52,7	468	47,9
	2012	145	7,8	1002	54,0	471	47,0
	2013	162	8,7	1019	54,9	451	44,3
	2014	131	7,1	923	50,0	410	44,4

prin tumori maligne. Acest fapt trebuie să conducă la reconceptualizarea politicilor de sănătate și, de prevenire de diagnostic al maladiilor oncologice în Republica Moldova.

Referitor la maladiile oncoginecologice, *screening*-ul cancerului de col uterin trebuie implementat în toate raioanele Republicii Moldova. Recomandabilă este *screening*-ul ce constă din testul Papanicolaou (PAP test) în mediu lichid cu detectarea virusului papilomului uman (ADN HPV detectare). Pacientele purtătoare de ADN HPV reprezintă un grup de risc sporit pentru cancerul de col uterin. Deaceea, ele trebuie examinate colposcopic, iar biopsia ghidată va fi efectuată în cazurile suspecte, pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului.

În cazul cancerului de corp uterin sau ovarian, ar fi necesar ca medicul de familie să identifice factorii

de risc majori ereditari, sterilitate primară, condițiile de trai, de muncă ale pacientelor, mai ales, a celor care activează în condiții nocive. Medicul de familie este veriga principală, care promovează modul sănătos de viață în rândul populației. O măsură importantă este organizarea unor seminare tematice cu elevele claselor 10-11, care ar aborda aspecte despre viața sexuală protejată, igiena personală, maladiile sexual-transmisibile și riscul de maladii oncologice.

Medicii de familie monitorizează populația din sectorul de responsabilitate, cunoaște comorbiditățile și factorii de risc ai membrilor familiilor; tot el realizează conexiunea cu diverși medici-specialiști. Implementarea *screening*-ului cancerului ovarian prin estimarea scorului ROMA la pacientele din grupul de risc major pentru tumori ovariene după vârsta de 40 ani (în modul similar celui practicat în țările înalt

dezvoltate) ar permite un control mai bun al epidemiologiei cancerului ovarian la noi în țară.

Din cele constatate, apare o necesitate stringentă de soluționare a problemelor acumulate în domeniul sănătății publice, în general și în domeniul oncoginecologic, în special. În consecință, se impune ducerea unor noi politici de sănătate, implementarea unor alte tehnologii economico-manageriale, argumentate științific, în scopul depistării precoce, tratării eficiente și reabilitării pacientelor cu maladii oncologice. Conduita pacientelor oncoginecologice devine din ce în ce mai complicată, deoarece numărul lor este în continuă creștere, iar depistarea maladiei se face la stadii avansate. În această ordine de idei, se cere luarea unor măsuri, precum:

a) perfecționarea periodică a medicilor specialiști, atât în țară cât și prin stagii peste hotare, în centre europene renumite, de referință în domeniul oncoginecologiei;

b) luarea în considerație a dinamicii și structurii demografice a Republicii Moldova, a răspândirii factorilor de risc și a potențialului existent de gestionare a resurselor disponibile;

c) optimizarea fondului de paturi de spitalizare, cu extinderea capacităților staționarului de zi, odată cu adoptarea noilor metode de diagnostic și tratament;

d) necesitatea de cunoaștere a proceselor și tehnologiilor eficiente de management, adaptate sistemului de sănătate.

Rezultatul măsurilor date ar permite creșterea capacităților și calității asistenței oncologice, acordate populației, exprimată în termeni de identificare la stadii precoce a maladiilor oncologice, gestionarea riscurilor, diagnosticarea exactă și rapidă, reducerea incidenței, creșterea ratei de supraviețuire și, nu în ultimul rând, asigurarea elementului de suport psihologic, reabilitare și resocializare a pacientelor.

Concluzii:

1. Incidența, prevalența maladiilor oncologice din sfera ginecologică are o tendință constantă de creștere, iar rata de supraviețuire la 5 ani este foarte joasă, din cauza stabilirii diagnosticului, în majoritatea cazurilor, la stadiile III și IV ale maladiei.

2. Numărul tot mai mare de pacienți oncologici, identificați anual în Republica Moldova, depășește capacitățile actuale ale serviciului oncologic de a face față situației; în consecință, este necesară creșterea capacităților asistenței oncologice (inclusiv, oncoginecologice) prin regionalizarea centrelor și crearea de noi structuri (cabinete, secții, laboratoare) în raioane.

3. Veriga slabă a managementului asistenței oncoginecologice în Republica Moldova este profilaxia primară și secundară a maladiilor precanceroase. Implementarea noilor tehnologii (inclusiv, manageriale și informaționale) și standarde de conduită, gestiune a riscurilor, promovare a modului sănătos de viață devine o necesitate stringentă.

4. Metodologii noi manageriale cum ar fi introducerea pe larg a testului Papanicolau în mediu lichid cu detectarea ADN HPV pentru depistarea precoce a cancerului colului uterin și *sceening-ul* cancerului ovarian prin scor ROMA va permite depistarea precoce a maladiilor oncoginecologice.

Bibliografie

1. Țibîrnă Gh., ș.a. „Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova”. Congresul III Național de Oncologie, Culegere de articole și teze, Chișinău, 2010, pag. 1-15.

2. Cernat V., Țibîrnă Gh., Damașcan G., Gabunea M.” Managementul serviciului oncologic din Republica Moldova”. Buletinul AȘM, nr.4, Chișinău, 2010.

3. Punga J. „Analiza activității Centrului Consultativ-Diagnostic al IMSP Institutul Oncologic pe anul 2011”. Buletinul AȘM, nr. 1(2), Chișinău, 2012.

4. Datele statistice din Cancer Registru Național al IMSP IO.

ARGUMENTAREA ȘTIINȚIFICĂ ȘI LEGISLATIV-NORMATIVĂ A PROGRAMULUI DE ENDOPROTEZARE A BOLNAVELOR CU CANCER AL GLANDELOR MAMARE

Simona Chiaburu¹ – dr. med., postdoctorand, Victor Cernat² – dr. hab. med., prof. cercet.,
Ion Mereuța³ – dr. hab. med., prof. univ., Valentina Stratan⁴ – dr. în biologie, conf. cercet.,
^{1,2,3,4}IMSP Institutul Oncologic, ³IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: chiaburu.simona@mail.ru¹, anticamera@onco.md², ion.mereuta@usmf.md³, valentinastatan@yahoo.com⁴

Rezumat

Autorii argumentează creșterea morbidității, mortalității, invalidității prin cancer mamar în Republica Moldova. În baza concepției reabilitării integrale elaborate de autori și a drumului Clinic „diagnostic -tratament complex - reconstrucția sânelui”, a preferințelor bolnavelor cu CGM în domeniul reconstrucției mamare, se argumentează necesitatea

efectuării endoprotezării glandelor mamare în Clinica mamologică a IPIMSPPIO, a includerii acestor servicii medicale în cadrul asigurărilor medicale. Au fost determinate criteriile de includere și excludere a bolnavelor cu CGM din grupa clinică oncologică III ce necesită endoprotezare, estimată necesitatea în operații de endoprotezare, etapele și nivelele, pe raioane și municipii, crearea Registrului bolnavelor cu CGM endoprotezate, a managementului informațional în cadrul Cancer - Registrul național. De asemenea, autorii au argumentat necesitatea adoptării actelor legislativ-normative de către Guvern și Parlament în domeniul endoprotezării și asigurării cu proteze mamare a acestui grup social.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei mamare, endoprotezare

Summary. Scientific and normative legal argumentation of Endoprosthesis Programme of patients suffering from breast cancer

Scientific and normative legal argumentation of Endoprosthesis Programme of patients suffering from breast cancer. The authors arguments the rising morbidity, mortality and invalidity by breast cancer in Republic of Moldova. Based on integral rehabilitation concept elaborated by authors and clinic guide „Diagnostic, complex treatment, reconstruction of mammary gland”, preferences of patients with Breast cancer in mammary gland reconstruction, it is reasoned the necessity of performing of endoprosthesis of mammary gland in Mammology clinic Oncology Institute, to include these services in medical assurances framework. It was determined the criteria for including and excluding of patients with Breast cancer in III clinic oncologic group who need endoprosthesis, it was estimated the necessity in endoprosthesis surgery, the steps and the levels of information management in national Cancer register frame. It also authors arguments the necessity of adopring of these legislative nominative acts by Government and Parlament in endoprosthesis domain and supplying with this prosthesis of this social group.

Key words: breast cancer, endoprosthesis

Резюме. Научная аргументация законодательных актов и Программы эндопротезирования больных раком молочной железы

Авторы статьи научно аргументируют рост заболеваемости, смертности и инвалидности РМЖ в Республике Молдова. На основе интегральной концепции реабилитации маммологических больных, разработанная авторами, к клиническому пути - диагноз РМЖ - комплексное лечение по радикальной программе - реконструкция молочной железы, предпочтение больных РМЖ в отношении реконструкции молочной железы и необходимость проведения эндопротезирования молочных желез у больных РМЖ после мастэктомии, включения этих медицинских услуг в системе медицинского страхования, определяются критерии включения больных в Регистр для протезирования, необходимость законодательных и нормативных актов в области эндопротезирования молочных желез и обеспечения молочных протезов этой социальной группы.

Ключевые слова: рак молочной железы, эндопротезирование

Introducere. În diagnosticul și tratamentul CGM au survenit progrese. Dar până în prezent nu s-a putut implimenta Screening-ul populațional și oncologic general. Circa 28% din bolnave cu CGM sunt diagnosticate în stadiile tardive, cu metastaze ce nu permite efectuarea reconstrucției mamare. Reabilitarea chirurgicală (reconstrucția chirurgicală, plastii postmastectomice, endoprotezarea glandelor mamare) - este o operație plastică frecventă, se folosesc implantate sau endoproteze, diverse tipuri de implantate: implantate Natrelle (copania Allergan, SUA), implantate Mentor (compania Mentor, SUA), implantate Eurosilicone (Franța), Implantate Polytech (Germania), implantate Arion (Franța) etc. Reconstrucția mamară nu este doar o operație estetică. O femeie care și-a pierdut un sân, a pierdut o parte din corpul său și nu mai este un organism integru. Bolnava suportă o traumă psihologică și emoțională. Reconstrucția mamară nu reface completamente glanda mamară pierdută, permite bolnavei să aibă un aspect cât mai estetic, să se simtă integru și să nu-și mai amintească permanent în timpul activităților zilnice că este o bolnavă de

cancer. Din aceste motive, colaboratorii Centrului de Cancer Anderson M.D. a Universității din Texas consideră că reconstrucția mamară este o parte integră a tratamentului cancerului și trebuie să fie o posibilitate pentru fiecare femeie ce va suporta o mastectomie. Această concepție este susținută și de oncologii din diferite țări – Rusia, România, Ucraina etc. În ultimul timp și în Republica Moldova se efectuează operații economice în tratamentul chirurgical al cancerului mamar. Paralel devine actuală și problema reabilitării chirurgicale în general și a reconstrucțiilor mamare în special. Alegerea momentului favorabil pentru o reconstrucție mamară postmastectomică continuă, până în prezent, și generează discuții. Această intervenție poate fi efectuată, sau cel puțin începută, în timpul operației de mastectomie – numită „reconstrucție imediată” (primară) sau poate fi efectuată după mai mult timp de la mastectomie – numită „reconstrucție întârziată” (secundară). Pentru majoritatea chirurgilor în secolul XX, reconstrucția mamară secundară era o regulă. Reconstrucția primară nu era acceptată din motivul relațiilor despre recidivele cancerului

mamar. Totuși, în ultimii 20 de ani avalanșa studiilor efectuate a permis descifrarea biologiei tumorii și a cancerului recurent. În rezultatul acestor progrese, femeile diagnosticate cu cancer mamar timpuriu (stadiul I–II) fiind candidate pentru mastectomie, au posibilitatea de a alege liber între reconstrucția mamară primară și secundară, fără a compromite starea sănătății pe viitor. Mulți chirurghi recomandă pacienților cu cancer mamar să consulte, dacă este posibil, un chirurg plastician. Modul de amplasare al inciziei în mastectomie nu trebuie să afecteze procedura de reconstrucție. În luarea unei decizii este foarte importantă înțelegerea deplină a etapelor chirurgiei reconstructive, efectele adverse ale diferitor tehnici și timpul necesar pentru plasticie. Avantajele reconstrucției mamare primare includ un rezultat estetic mai bun, mai puține operații, cost redus și beneficii psihosociale. Această intervenție este o alegere pentru persoanele care nu doresc să fie afectate de nefericirea pierderii uneia sau a ambelor glande mamare și prezența cicatricei postmastectomice. Reconstrucția primară nu este necesară după nodulectomie, spre deosebire de mastectomie când este o opțiune. Avantajos pentru reconstrucția imediată este faptul că forma și conturul glandei mamare sunt păstrate, iar cicatricile minimalizate. Mastectomiile economice de piele pot fi efectuate deasemenea cu scopul reconstrucției primare, creând mai puține cicatrici și deformații. Îngrijirile oncologilor privind mastectomiile economice de piele și reconstrucția primară sunt neargumentate, studiile arătând că numărul recidivelor locale și a metastazelor la distanță nu este important în comparație cu mastectomiile obișnuite fără reconstrucție. Alt avantaj al reconstrucției mamare primare este numărul micșorat al operațiilor, ceea ce permite minimalizarea timpului de anestezie și reducerea costului total al reconstrucției. Probabil beneficiu principal al reconstrucției primare îl au, totuși, factorii psihosociale. Femeile care aleg reconstrucția imediată spun: „Adormi cu doi sâni și te trezești tot cu doi sâni. Tot ce pierzi este doar cancerul. “Refacerea imaginii cor-

pului pentru multe femei este un element important pentru a recăpăta bunăstarea generală și respectul de sine. Luând în considerație beneficiile reconstrucției mamare primare, reconstrucția secundară este recomandată doar ocazional. Acestea sunt femeile cu un grad avansat al bolii (stadiul III–IV), care prezintă un risc sporit al recidivelor. În general, după finalizarea terapei adjuvante (radioterapie sau chimioterapie) și după lipsa recidivelor tumorii timp de 1–2 ani se poate indica reconstrucția secundară. Unii chirurghi și pacienți preferă reconstrucția secundară din motivul că pacienta simte o satisfacție mai mare când compară glanda mamară nou formată cu lipsa ei, spre deosebire de compararea cu glanda mamară care a fost până la operație. În reconstrucțiile mamare primare, postmastectomice, porțiunea glandei mamare extirpate se cântărește, notându-se forma și dimensiunile pielii excizate.

Scopul lucrării: Argumentarea științifică și legislativ-normativă a Programului de endoprotezare a bolnavelor cu CGM.

Metode de cercetare: A fost realizat un studiu descriptiv, dar după volumul eșantionului - integral și selectiv. Fenomenele cercetate au inclus indicatorii referitor la Cancerul mamar în Republica Moldova, caracterul tratamentelor efectuate. Studiul selectiv s-a realizat în funcție de testarea preferințelor bolnavelor cu CGM, după tratament complex inclusiv mastectomii: studierea opiniilor atât a bolnavelor a medicilor oncologi, cât și inginerilor medicali, a operatorilor economici ce importă endoproteze. Obiectul de studiu au fost bolnavele cu CGM, care necesită endoprotezare. Unitatea de studiu a constituit-o instituțiile medico-sanitare publice raionale și municipale. În procesul studiului au fost utilizate diferite metode de cercetare statistică, epidemiologică, economică, de evaluare prin experți, de modelare, explorare sociologică al registrului comparat. Au fost utilizate anchete de colectare a materialului. Au fost incluse și chestionate 5644 bolnave cu CGM, st. T₁₋₃ N₀₋₁ M₀, stadiu I - III A, tratate în clinica mamologică speciali-

Tabelul 1

Preferințele bolnavelor cu CGM în privința reconstrucției mamare (exoprotezare)

Anul preferinței	Mastectomii		Preferințele bolnavelor cu CGM, după ME					
			exoprotezare		reconstrucția chirurgicală		endoprotezare	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
2009 -2014	3539	100	76	21,7	1019	28,7	1756	49,6
Total bolnave cu CGM /și după ME inclusiv Regiunia Transnistreană, RM 10.709	5644	100	19	0,34	39	0,69	5586 (6098)	98,97

Tabelul 2

Numărul bolnavelor cu CGM ce necesită endoprotezare 2015

Raioanele și municipiile RM	Total bolnave cu CGM		Necesitățile endoprotezelor mamare						Total endoproteze	
			endoproteze 300 ml		endoproteze 400 ml		endoproteze 500 ml			
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Mun. Chișinău	3110	29.04	404	25.25	684	42.75	512	32.0	1600	26.23
Mun. Bălți	504	4.70	25	20.83	46	38.33	49	40.84	120	1.96
Anenii Noi	220	2.05	43	38.39	31	27.67	38	33.94	112	1.83
Basarabeasca	79	0.73	3	25	3	25	6	50	12	0.20
Briceni	140	1.30	9	10.58	40	47.06	36	42.36	85	1.40
Cahul	340	3.17	42	33.87	38	30.65	44	35.48	124	2.03
Cantemir	148	1.38	21	24.15	36	41.37	30	34.48	87	1.42
Călărași	170	1.58	37	32.17	38	33.05	40	34.78	115	1.88
Căușeni	201	1.87	28	25.92	44	40.74	36	33.34	108	1.78
Cimișlia	125	1.18	21	28.37	28	37.85	25	33.78	74	1.21
Criuleni	187	1.74	29	26.12	40	36.04	42	37.84	111	1.82
Dondușeni	112	1.04	18	23.68	28	36.85	30	39.47	76	1.32
Drochia	186	1.73	24	30	27	33.75	29	36.25	80	1.31
Dubăsari	96	0.90	23	28.06	29	35.36	30	36.58	82	1.34
Edineț	185	1.72	27	25.23	38	35.52	42	39.25	107	1.75
Fălești	142	1.32	28	27.45	40	39.21	34	33.34	102	1.67
Florești	170	1.60	44	28.20	58	37.18	54	34.62	156	2.56
Glodeni	130	1.22	25	31.25	27	33.75	28	35.0	80	1.31
Hâncești	196	1.83	32	26.02	48	39.03	43	34.95	123	2.01
Ialoveni	198	1.86	28	22.23	50	39.68	48	38.09	126	2.06
Leova	101	0.94	17	32.69	17	32.69	18	34.62	52	0.85
Nisporeni	116	1.08	17	25.37	26	38.81	24	35.82	67	1.10
Ocnîța	122	1.15	23	33.82	23	33.82	22	32.36	68	1.12
Orhei	286	2.69	51	29.65	63	36.63	58	33.72	172	2.82
Rezina	94	0.90	21	33.34	24	38.09	18	28.57	63	1.03
Râșcani	129	1.20	29	28.15	36	34.96	38	36.89	103	1.70
Sângerei	189	1.78	47	34.55	43	31.63	46	33.82	136	2.23
Soroca	216	2.03	32	32.65	29	29.60	37	37.75	98	1.60
Strășeni	196	1.83	19	24.06	31	39.24	29	36.70	79	1.30
Șoldănești	83	0.78	10	20.40	20	40.83	19	38.77	49	0.80
Ștefan Vodă	174	1.62	30	27.52	41	37.62	38	34.86	109	1.78
Taraclia	101	0.94	18	26.47	20	29.41	30	44.12	68	1.12
Telenești	142	1.32	19	19.58	37	38.16	41	42.26	97	1.60
Ungreni	260	2.42	20	12.42	74	45.96	67	41.62	161	2.64
Comrat	192	1.79	42	36.52	31	26.96	42	36.52	115	1.88
Ceadâr-Lunga	159	1.48	12	11.65	52	50.48	39	37.87	103	1.70
Vulcănești	74	0.69	20	25.64	28	35.90	30	38.46	78	1.27
mun. Tiraspol	508	4.74	48	18.68	77	29.96	132	51.36	257	4.21
mun. Tighina	286	2.68	31	22.80	42	30.88	63	46.32	136	2.24
Grigoriopol	76	0.70	15	17.04	24	27.28	49	55.68	88	1.45
Dubăsari	93	0.86	22	20	34	30.90	54	49.10	110	1.80
Dnestrovsc	27	0.25	7	12.72	16	29.09	32	58.19	55	0.90
Camenca	57	0.54	16	17.98	28	31.46	45	50.56	89	1.45
Râbnîța	182	1.70	29	23.78	35	28.68	58	47.54	122	2.0
Slobodzia	207	1.93	32	22.38	44	30.76	67	46.86	143	2.34
Total regiunea Transnistria	1436	13.4	200	20	300	30	500	50	1000	16.39
Total RM	10709	100	1538	25.22	2268	37.19	2292	37.59	6098	100

zată, în cadrul programului radical, care au corespuns criteriilor de includere - excludere. Vârsta medie a pacienților fiind de $43 \pm 1,8$ ani.

Rezultate. În baza chestionarilor, elaborate și studierea rezultatelor datelor selective a Cancerului Registru Național, al Departamentului de statistică a Republicii Moldova, am determinat că în Republica Moldova actualmente sunt la evidența oncologilor raionali, municipali și Cancer - Registru Național 10.709 bolnave cu CGM inclusiv 1436 în regiunea Transnistreană, ce constituie 25,22%.

La sfârșitul anului 2014 bolnavele cu CGM preferau endoprotezarea ca metodă de reconstrucție mamară în 49,6% cazuri (Ureche C., 2014), iar la prima jumătatea anului 2015 deja 5586 bolnave ce constituie 98,97%, ce denotă conștientizarea bolnavelor a problemei de reconstrucție mamară, dar și posibilitățile oferite de legislația RM, finanțarea acestor prestări medicale de către CNAM. Un rol deosebit în acest caz îl are perfecționarea manoperilor medicilor oncologi-chirurghi.

Cele mai multe bolnave - 3110 (29,04%) au fost evedențiate în mun. Chișinău, în mun. Bălți - 504 (4,70%), în Cahul 340 (3,17%), în Ungheni 260 (2,42%), în Anenii Noi 220 (2,05%), în Soroca - 215 (2,03%) etc. În regiunea Transnistreană au fost evedențiate 508 bolnave (4,74%) în mun. Tiraspol, în Tighina 286 (2,68%), în Slobodzia 207 (1,93%), în Râbnita 182 (1,70%) etc. Cercetarea a arătat că necesitățile în endoproteze mamară au fost diferite în dependență de tipul și volumul endoprotezei. Cea mai mare pondere în necesitățile endoprotezei mamară au fost în "E-500ml" de 2292 (37,59%), "E-400ml"-2268 (37,19%) și în "E - 300ml" - 1538 (25,22%). Din raioanele RM cei mai înalți indici au fost la Orhei 172 (2,82%), Ungheni 161 (2,64%), Florești 156 (2,56%), Sângerei 136 (2,23%), Ialoveni 126 (2,06%), în Cahul necesitatea de endoproteză fiind 124 ce constituie (2,03%) și a.ș.m.d. Semnificativ este faptul că în raioanele RM necesitatea în endoproteză mamară "E-500ml" a fost în raionul Basarabasca 6 (50%), Taraclia 30 (44,12%), Briceni 36 (42,36%), Ungheni - 67 (41,62%). Atât operațiile chirurgicale de reconstrucție și plastii postmastectomice, cât și de endoprotezare a sânelui nu erau incluse în nomenclatura operațiilor, manoperelor și serviciilor medicale contractate de CNAM pentru aceste bolnave. Având la bază concepția elaborată de autori - concepția integrală de reabilitare a bolnavelor cu CGM - a drumului clinic - "diagnostic CGM - tratament

combinat și complex+ mastectomii + reconstrucție sau endoprotezarea sânelui", cercetările privind solicitările bolnavelor și argumentarea necesităților efectuării reconstrucțiilor mamară au fost argumentate în amendamentele art. 20 al Legii Ocrotirii Sănătății, art.20 Hotărârii Guvernului și Ordinele specifice Ministerului Sănătății RM.

Tabelul 3

Amendamentul Legii Ocrotirii Sănătății Nr. 411 - XIII din 28 martie 1995, Monitorul oficial al RM 1995 Nr. 34, art. 373

Legea Nr. 411 - XII 28.03.1995	Amendamentul
Art. 20 (în vigoare)	Aliniatul (2) s-a completat cu..... litera....f) "acordarea cheltuielilor pentru exoproteze și implanturile mamară necesare pentru reabilitarea pacienților cu tumori maligne".
Până la 20.06.2014	În vigoare de la 20.06.2014

Argumentarea științifică a fost prezentată, deputaților în Programul RM, care au drept de inițiativă legislativă. Amendamentul a fost acceptat de Parlament și a intrat în vigoare prin Legea pentru modificarea și completarea articolului 20 din Legea Ocrotirii Sănătății Nr.411-XII 28.03.1995, Nr. 88 din 29.05.2014, Monitorul oficial Nr.160 - 166 /355 din 20.06.2014.

Concluzii:

1. Actualmente în RM sunt evedențiate 10.709 bolnave cu CGM, inclusiv 1538 în Regiunea Transnistreană a RM.
2. Preferințele bolnavelor cu CGM în domeniul reconstrucției mamară sunt preponderent axate pe endoprotezare în -98,97%, comparativ cu 49,6 la sfârșitul anului 2014.
3. În Programul de endoprotezare mamară au fost incluse 6098 bolnave după mastectomii, inclusiv 1000 din Regiunea Transnistreană.
4. Necesitățile în endoprotezare au fost de 1538 (25,22±0,7%) pentru "E - 300 ml.", 2268 (37,19±0,3%) pentru "E - 400 ml." și 2292 (37,59±0,2%) pentru "E - 500 ml." (p>0,05).
5. Endoprotezarea mamară se efectuează în baza art. 20 al Legii Ocrotirii Sănătății, Monitorul oficial 160-166/355 20.06.2014, Hotărârii Guvernului și Ordinului MS RM în Clinicile Specializate.
6. Mun. Chișinău necesită 1600 proteze, ce constituie 26,23±0,6%, p>0,05 din necesitățile totale a RM.
7. Programul de endoprotezare a bolnavelor cu CGM va fi înfăptuită anual și va fi asigurat financiar, ce va ridica calitatea vieții bolnavelor.

DIAGNOSTICUL PRECOCE AL CANCERULUI MAMAR ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ AMBULATORIE (ANALIZA SWOT)

**Diana Prepeleța – dr. med., Janna Punga – dr. med., conf.,
Centrul Consultativ Diagnostic IMSP Institutul Oncologic**

e-mail: diana180969@rambler.ru

Rezumat

Efectuarea analizei SWOT în studierea criteriilor ce țin de diagnosticul precoce de cancer al glandei mamare în dependență de nivelul de adresare, posibilitățile tehnice și cunoștințele teoretice în posesia medicului de familie, oncologului raional și mamologului din cadrul CCD al IMSP IO.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, diagnostic precoce, SWOT

Summary. Early diagnosis of breast cancer outpatient care (SWOT analysis)

Achieving SWOT analysis to study the criteria for the early diagnosis of breast cancer, according to the referral, the technical possibilities and theoretical knowledge in the possession of the family doctor, district oncologist and mammologist CDC MSPI IO.

Key words: breast cancer, early diagnosis, SWOT

Резюме. Ранняя диагностика рака молочной железы амбулаторной помощи (SWOT-анализ)

Выполнение SWOT-анализа ранней диагностики РМЖ в зависимости от обращаемости, технических возможностей и теоретических знаний, находящихся в распоряжении семейного врача, районного онколога и мамологов КДЦ МСПУ IO.

Ключевые слова: рак груди, ранняя диагностика, анализ SWOT

Introducere

Cancerul glandei mamare (CGM) este cel mai frecvent tip de cancer la femei, incidența căruia fiind în continuă creștere. În fiecare an sunt diagnosticate peste 335.000 de cazuri noi în Europa și 178.480 în Statele Unite ale Americii. În Republica Moldova în ultima perioadă de timp specialiștii în domeniu remarcă o creștere sporită a numărului pacienților cu cancer al glandei mamare. Această afecțiune se plasează pe locul II în structura morbidității prin patologii oncologice și alcătuiește 11,3% – 12% din toate tumorile maligne înregistrate. La populația feminină incidența CGM crește din an în an, înregistrând în anul 2000 – 668 cazuri noi, ceea ce constituie 35,4‰, iar în anul 2012 – 871 cazuri (46,9‰). Anual în țara noastră decedează de această maladie 490 femei (26,2‰). Incidența cancerului mamar este determinată prioritar din contul femeilor ce depășesc vârstă de 50 de ani. Acest fenomen este caracteristic și pentru Republica Moldova - 76% 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 acesteia. Depistarea CGM în cadrul controlului profilactic nu depășește 18%, de aceea circa trei femei din zece se adresează la medic cu procese avansate – stadiile IIIb, IIIc și IV, ce reprezintă aproximativ 37,8%. Diagnosticul precoce al CGM (st. I și II) pe parcursul ultimilor cinci ani a constituit 62,2%. E stabilit, deja, că 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

sunt responsabili de depistarea precoce a cancerului. Iată de ce, până în prezent, toate eforturile sunt inițiate către două obiective: prevenția CGM și diagnosticul maladiei în stadiile incipiente.

Fiecare din metodele contemporane de diagnostic ale CGM au aportul lor în depistarea precoce și aprecierea caracterului tumorilor palpabile ale glandelor mamare, cum ar fi: examenul clinic, ecografia glandelor mamare, mamografia, termografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, testele citologice – punctia aspirativă din tumoră și examinarea citologică a frotiurilor. Una din direcțiile prioritare a oncologiei clinice contemporane este selectarea și etapizarea modalităților eficiente și mai puțin costisitoare în diagnosticul precoce al CGM. O necesitate imperativă în ameliorarea rezultatului tratamentului pacienților cu CGM este, incontestabil, diagnosticul precoce, poate chiar în faza preclinică a maladiei, care poate caracteriza eficiența curativă imediată și de durată.

Scopul

Efectuarea unei analize complexe, prin identificarea principalilor indicatori ai analizei SWOT în ceea ce privește diagnosticul precoce al cancerului mamar în asistența medicală ambulatorie.

Material și metode

La baza realizării scopului propus, se află un lot de pacienți (n=245) diagnosticate cu cancer al glandei mamare la cele trei nivele de asistență medicală din Republica Moldova - medicul de familie, oncologul raional, mamologul din cadrul Centrului Consultativ de Diagnostic IMSP IO. Prin metode comparative și analitice s-a elaborat un algoritm de diagnostic precoce al cancerului mamar, cu analiza SWOT al acesteia.

Rezultate și discuții

Pe parcursul activității, pentru prima dată, au fost evaluate punctele tari (avantajele), punctele slabe (dezavantajele), oportunitățile și riscurile la fiecare nivel de adresare (medicul de familie, oncologul raional, mamologul Centrului Consultativ de Diagnostic

IMSP IO). În baza acestor elemente se definesc concluzii, care propun o analiză a procesului de diagnostic precoce, cu optimizarea și realizarea practică al scopului propus – diagnosticul precoce al cancerului mamar în condiții de ambulatoriu. Algoritmul de diagnostic proiectat este demonstrat în tabelul 1.

Tabelul 1

Prezentarea schematică a algoritmului de diagnostic precoce al cancerului mamar

ADRESAREA PRIMARĂ	
MEDIC DE FAMILIE	<ul style="list-style-type: none"> - Examenul clinic al glandei mamare - USG al glandei mamare (ecografist) - Mamografia (imagist) - Consiliu multidisciplinar (la necesitate) - Investigatii de laborator
ONCOLOG RAIONAL	<ul style="list-style-type: none"> - Examenul clinic al glandei mamare - Mamografia (imagist) - USG al glandei mamare (ecografist) - Puncția aspirativă - Consiliu multidisciplinar (la necesitate) - Investigatii de laborator
MAMOLOG CCD IMSP IO	<ul style="list-style-type: none"> - Examenul clinic al glandei mamare - Puncția aspirativă - Mamografia (imagist) - USG al glandei mamare (ecografist) - Raclaj - Termografia - Consiliu multidisciplinar (la necesitate) - Investigatii de laborator - REVIZUIREA EXAMENELOR DE LA NIVELELE I ȘI II
CAZ DIAGNOSTICAT	

Tabelul 2

Analiza SWOT

Avantaje	Dezavantaje
<ul style="list-style-type: none"> - Avantajul informațional-documentar al prezenței sistemului Cancer Registru care permite evidența, accesul și controlul datelor. - Existența programelor „pilot” pe baza cărora se poate dezvolta screening-ul CGM. - A fost elaborat și adoptat Protocolul Clinic Național. - Există conexiuni inter-instituționale stabilite între centrele raionale-municipale-CCD al IMSP IO. - Medicii din rețeaua generală precum și oncologii raionali înțeleg necesitatea de screening și au dorința de a susține acest proiect. - Resursele umane de care dispun cele trei nivele de asistență medicală pot contribui la realizarea proiectelor locale de screening, odată ce fac față screening-ului oportunist. - Informațional există o colaborare eficientă și colegială între specialiști. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nu există un cadru legislativ general sau o politică/strategie privind screening-ul pentru CGM, ar putea oferi premisele elaborării unor programe coerente și sustenabile pe termen mediu și/sau lung. - În lipsa unei strategii și a unor planuri de activități concrete care să cuprindă responsabili, termene, resurse etc., prevederile unor acte normative sunt dificil și uneori imposibil de aplicat și implementat. - Nu sunt prevederi legislative pentru implicarea resurselor umane cu indicarea exactă a acestora (ex.: resurse locale raionale, asistenți medicali și medici din localitățile rurale, asistenți sociali etc.), precum și sursele de remunerare a acestora. - Dotările tehnice ale unităților medicale care pot fi implicate în screening nu sunt cele mai performante și nu permit organizarea unor eventuale caravane pentru efectuarea pe teren a testelor de screening. - Personalul este total insuficient sau chiar inexistent în zonele rurale.
Oportunități	Riscuri
<ul style="list-style-type: none"> - Informarea continuă și dezvoltarea unor planuri de training cum ar fi „Pentru EA” cu implicarea resurselor umane din alte domenii în derularea programelor de screening. - Se pot dezvolta programe de screening la nivelul general unde există și registre de cancer, ori în cadrul IMSP IO acesta începând cu anul 1983 este funcțional. - Existența unor modele funcționale și a unor indicatori standardizați și armonizați la nivel european care pot fi adaptați situației RM. 	<ul style="list-style-type: none"> - Constrângerile bugetare posibile datorate crizei economice dar și subfinanțării constante a sistemului de sănătate. - Subaprecierea situației economice naționale și rectificările bugetare negative. - În cazul unei perioade de latență mare între momentul aprobării programului de screening al CGM și finanțarea acestuia apare riscul de abandon sau dezinteres al proiectului. - La o remunerare insuficientă a personalului medical el poate fi demotivat și odată cu angajarea în servicii medicale multiple – insuficient.

Concluzii:

1. Din datele expuse în analiza SWOT se observă clar creșterea interesului public atât în rândul populației, cât și al specialiștilor în implementarea unor programe de screening pentru depistarea CGM.

2. Există o totalitate considerabilă de caracteristici pozitive, ce pot servi drept avantaje în diagnosticul precoce al CGM la fiecare nivel, acestea referindu-se atât la situații exacte, cât și la tehnicile posibile utilizate.

3. Doar după analiza amplă a avantajelor cu înlăturarea dezavantajelor existente prin aplicarea oportunităților și reducerea riscurilor este posibil de aplicat cu succes în practică realizarea scopului propus.

Bibliografie

1. Cernat V., Țîbîrnă Gh., Gabunia M. Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova. Congresul III Național de Oncologie// Culegere de Articole și Teze 2010; p 1-15.

2. Mereuță Ion. Reglementarea serviciului oncologic în Republica Moldova (actualități și perspective). Proiectul legii „Cu privire la lupta anticancer și asistența medicală a bolnavilor oncologici”. Chișinău 2002.

3. Adams C., Grey N., Magrath I., Miller A., Torode J. The World Cancer Declaration: is the world catching up? *Lancet Oncol* 2010; 11: 1018-1020.

4. Sofroni L. Diagnosticul cancerului primar-multiplu al organelor hormonodependente la bolnavele de cancer mamar unilateral. Congresul III Național de Oncologie// Culegere de Articole și Teze 2010; p 298-301.

5. Мереуца И. Е., Мунтяну Л. Воздействие стресса на психоэмоциональное состояние женщин, страдающих раком молочной железы. *Info-Med* 2007, 1(11): 3-7.

ANALIZA LA DISTANȚĂ A DIAGNOSTICULUI ÎN STADIUL I ȘI II AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE ÎN BAZA DATELOR CANCER REGISTRU

Diana Prepeșița – dr. med., Vadim Ghervas, doctorand.
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Analiza la distanță a datelor cu privire la diagnosticul cancerului glandei mamare în stadiile I și II reprezintă o sinteză a unui studiu finalizat în anul 2013. În articolul prezentat s-a efectuat o detaliere a dinamicii diagnosticului în stadiile incipiente și influența cercetării menționate asupra acestui indicator.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, diagnostic, Cancer Registru

Summary. The analysis at distance of diagnosis of stage I and II breast cancer based on cancer registry data

The analysis at distance of diagnosis of stage I and II breast cancer represents an synthesis of a study completed in 2013. In this article was conducted an analysis of the dynamics of of diagnosis in early stages and the influence of the mentioned study on this indicator.

Key words: breast cancer, diagnosis, Cancer Registry

Резюме. Анализ на расстоянии диагностики рака молочной железы в I и II стадиях, на основе данных канцер регистра

Анализ данных на расстоянии, диагностики рака молочной железы в I и II стадиях, представляет собой синтез исследования завершеной в 2013 году. В статье представлен анализ динамики диагностики рака молочной железы в I и II стадиях и влияния данного исследования на этот показатель.

Ключевые слова: диагностика, рак молочной железы, Канцер Регистр

Introducere

În Uniunea Europeană incidența brută a CM este de 109.9 cazuri/100000 femei/an, iar mortalitatea de 38.4 decese/100000 femei/an, cu variații geografice importante. În ultima decadă, mortalitatea prin CM este în scădere în majoritatea țărilor vestice, ca o consecință a educației, programelor de screening funcționale și terapiei mai eficiente [1]. În Republica Moldova

cancerul glandei mamare prezintă o problema permanentă, adesea extrem de sensibilă. Asupra soluționării acesteia se lucrează activ în ultima perioadă, accentuându-se importanța axării pe diagnosticul oportun al tumorilor glandei mamare.

În structura generală a diagnosticului tumorilor maligne, pentru Republica Moldova, cancerul glandei mamare ocupă în ultimii ani primul loc după in-

cidență. Astfel, la populația feminină, în anul 2013, numărul absolut de cazuri noi diagnosticate a fost de 956 femei (ceea ce procentual alcătuie 21,8% din numărul total de cazuri noi înregistrate în rândul populației feminine). Repsectiv, în anul 2014 acest indicator rămâne pe prima poziție, cu o valoare absolută de 937 cazuri – 21,2% [2].

Scopul

Prezentarea sintezei în dinamică a rezultatelor studiului anterior pentru a identifica la distanță o relație între acesta și diagnosticul cancerului mamar în stadiile I și II.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus, s-au utilizat materialele primare acumulate pe parcursul anilor 2009-2012, pe un volum de 245 paciente diagnosticate cu cancer mamar. Metodele de cercetare au inclus proceduri analitice, biostatistice și de sinteză a datelor conform Cancer Registru pentru anii 2013-2014.

Rezultate și discuții

Analiza structurală, conform teritoriului și distribuției regionale a lotului primar de cercetare (245 paciente diagnosticate cu cancer mamar) este redată în tabelul 1. Astfel, pentru raioanele unde ponderea individuală a depășit marja de 2%, s-a efectuat analiza rezultatelor la distanță pentru includerea datelor în articolul de sinteză.

Tabelul 1

Ponderea individuală pe raioane și municipii a cazurilor analizate primar

	%	<i>E.st</i> ($\pm\%$)
Drochia	2,041	0,9
Călărași	2,041	0,9
Basarabeasca	2,449	0,99
Florești	2,449	0,99
Ialoveni	2,449	0,99
Orhei	2,449	0,99
Anenii Noi	2,449	0,99
Leova	2,857	1,06
Hîncești	2,857	1,06
Ștefan Vodă	2,857	1,06
Dondușeni	3,265	1,14
Briceni	3,673	1,2
Soroca	3,673	1,2
Edineț	5,714	1,48
Chișinău	48,16	3,19

A fost oportună distribuția exactă, din care se observă o regionalizare pestriță, cu includerea raioanelor atât din centrul Republicii Moldova (Orhei, Ialoveni, mun. Chișinău), cât și din sud (Leova, Basarabeasca), dar și regiunea de nord (Drochia, Soroca, Briceni, Edineț).

În urma analizei datelor primare, raportate la informația furnizată de Cancer Registru, s-a obținut o

distribuție exactă a tumorilor maligne ale glandelor mamare, diagnosticate în stadiile I și II pentru anii 2013 și 2014 în raioanele și municipiul Chișinău reflectate în tabelul 2 și 3.

Tabelul 2

Dinamica pentru stadiul I conform regiunilor vizate

	<i>Stadiul I (cancerul glandei mamare)</i>			
	<i>a. 2011</i>	<i>a. 2012</i>	<i>a. 2013</i>	<i>a. 2014</i>
Drochia	1	0	2	0
Călărași	1	3	1	3
Basarabeasca	1	2	0	1
Florești	2	0	4	2
Ialoveni	0	3	2	2
Orhei	1	3	2	1
Anenii Noi	0	5	5	4
Leova	1	2	2	2
Hîncești	3	4	1	3
Ștefan Vodă	2	3	4	4
Dondușeni	0	3	0	1
Briceni	0	1	0	1
Soroca	1	6	2	1
Edineț	2	4	0	0
Chișinău	30	45	42	55

Tabelul 3

Dinamica pentru stadiul II conform regiunilor vizate

	<i>Stadiul II (cancerul glandei mamare)</i>			
	<i>a. 2011</i>	<i>a. 2012</i>	<i>a. 2013</i>	<i>a. 2014</i>
Drochia	7	7	13	5
Călărași	8	8	11	6
Basarabeasca	4	5	9	5
Florești	10	9	7	15
Ialoveni	9	14	11	17
Orhei	15	15	19	18
Anenii Noi	21	21	8	5
Leova	6	3	7	8
Hîncești	12	8	16	14
Ștefan Vodă	10	7	22	6
Dondușeni	5	6	11	5
Briceni	7	5	9	9
Soroca	9	10	17	7
Edineț	13	12	8	10
Chișinău	147	130	126	131

Dacă luăm ca referință perioada anilor 2011 – 2014, atunci anul 2013 este punctul de reper în analiza efectuată. Cercetarea primară a vizat tehnici și algoritmi de diagnostic în stadiile precoce. Așadar, perioada imediat următoare vizează aceste aspecte.

Pentru municipiul Chișinău, dinamica este una evidentă, pozitivă pentru stadiul I al cancerului glan-

dei mamare. Începând cu anul 2011 se dovedește o creștere constantă, cu circa 26 - 33% anual (2012, 2013), ca pentru anul 2014 să fie înregistrată o creștere de 45%. Aceeași tendința este conservată și pentru majoritatea raioanelor prezentate în tabelul 3. Cele mai bune rezultate, în ordine, s-au dovedit constante și pozitive în raioanele Leova, Anenii Noi, Călărași, Florești, Ialoveni și Ștefan Vodă.

Pentru municipiul Chișinău, dinamica diagnosticului în stadiul II al cancerului glandelor mamare, are o tendință relativ constantă pentru această perioadă. Pe când pentru raioanele vizate, unele rezultate au o tentă pozitivă în planul diagnosticului precoce. Astfel, pentru unele raioane se atestă o creștere de 47% (Ialoveni), 33,4% (Florești) sau 16,7% (Orhei). Pe de altă parte, pentru unele localități, acest indicator are o tendință de micșorare – Drochia, Anenii Noi și Soroca.

Concluzii:

1. Elaborarea unor acțiuni și politici în sănătate, cu privire la diagnosticul în stadii precoce al cancerului mamar, poate aduce rezultate pozitive pentru serviciul oncologic din Republica Moldova. Indiferent de localizarea regională sau raională, un management eficient al diagnosticului în stadii precoce al cancerului glandei mamare aduce rezultate pozitive pe termen relativ scurt (1-3 ani).

2. Datele Cancer Registru indică faptul că, dinamica este observată ca fiind pozitivă nemijlocit în perioada apropiată acțiunilor consolidate în plan de diagnostic, iar ulterior acest indicator nu rămâne la valorile pozitive înregistrate primar.

3. Pentru municipiul Chișinău se observă o sporire a numărului de cazuri diagnosticate în stadiul I, pe când la nivel raional predomină o sporire a diagnosticului cancerului mamar în stadiul II.

4. Există o legătură directă între gradul de acoperire cu servicii de diagnostic și numărul femeilor care pot fi diagnosticate în stadii precoce, respectiv, care pot beneficia de un tratament eficient și radical.

Bibliografie

1. ESO-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. Breast 2007; 16: 9-10.
2. Cancer Registru IMSP Institutul Oncologic din Moldova (2011-2014).
3. Network NCC. 2008. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. In Edition 2008.
4. Prepeșița Diana - Valoarea semnificativă a diferitelor metode de diagnostic în rata depistării cancerului glandei mamare în Republica Moldova. Info-med Revistă științifico-practică Nr. 2 (22) – 2013- ISSN 1810-3936.

UNELE ASPECTE DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAT ÎN CANCERUL DE PROSTATĂ

**Corneliu Iurcu – dr. med., Alexandru Piterschii – cercet. șt., Ghenadie Gorincioi – dr.,
Institutul Oncologic RM**

e-mail: cornel.1978@mail.ru

Rezumat

Principalele metode pentru diagnosticul și monitorizarea cancerului de prostată sunt: 1. antigenul specific prostatic (PSA) 2. tușeul rectal (TR) 3. ecografia transrectală a prostatei. 4. biopsia prostatei pentru confirmarea histopatologică.

Summary. Some aspects of early diagnosis in prostate cancer

The main methods for diagnosis and monitoring of prostate cancer are: 1. prostatic specific antigen (PSA), 2. digital rectal examination (DRE) 3. transrectal ultrasound 4. transrectal prostate biopsy.

Резюме. Некоторые аспекты дифференциальной диагностики рака предстательной железы

Основные методы диагностики и мониторинга рака предстательной железы являются: 1. Простатспецифический антиген (ПСА) 2. ректальное обследование (РТ) 3. трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ) 4. биопсии предстательной железы с гистологическим исследованием.

Introducere

Cancerul de prostată (CP) este în prezent una din principalele probleme de sănătate ale bărbaților. Se consideră că în Europa sunt diagnosticate în fiecare

an 2,6 milioane de cazuri noi. Rata mortalității prin cancer de prostată variază pe scară largă în întreaga lume. Datele oficiale diferă de la stat la stat, fiind diferit și între continente. Conform Cancer Registru

al IO în ultimii zece ani, morbiditatea cancerului de prostată a crescut vădit, de la 4,9‰ în 2000, până la 15,4‰ în anul 2013.

Scopul

Determinarea principalelor metode în diagnosticul diferențiat a cancerului de prostată și aprecierea eficacității lor.

Material și metode de investigație

În cadrul cercetării științifice de față au fost examinați în total 560 pacienți în cadrul IOM pe parcursul a 5 ani. Aceștia au fost examinați complet în IOM și au fost repartizați în două loturi clinice în dependență de diagnosticul cert stabilit: pacienți diagnosticați cu cancer a prostatei - 320 bolnavi (lotul de studiu A) și pacienți diagnosticați cu adenom a prostatei - 240 bolnavi (lotul de studiu B). În cadrul examinării diagnostice a pacienților incluși în studiu au fost utilizate următoarele metodologii și tehnici de investigații:

- Tușeul rectal.
- Explorări paraclinice - determinarea PSA-ului (antigen specific prostatei).
- Examenul ecografic transrectal.
- Biopsia prostatei.

a. Tușeul rectal.

Metoda cea mai ușoară și cea mai ieftină de diagnosticare a cancerului de prostată. Palparea prostatei poate identifica următoarele simptome ale unei tumori de prostată: asimetria prostatei, noduli duri, îngroșarea sau o textură lemnoasă ale prostatei. De asemenea poate fi determinată ca unitate separată, sau de diferite dimensiuni (fig. 1).

Uneori se prezintă ca niște infiltrate ce pot ajunge până la peretele pelvin. Se atestă și o imobilitate a

prostatei ca urmare a concreșterii acestora cu țesuturile înconjurătoare.

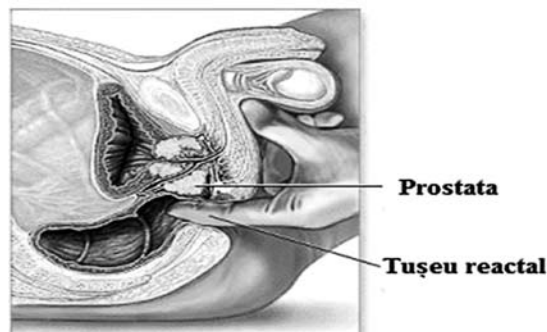


Fig. 1. Tușeul rectal

b. Determinarea PSA-ului (antigen specific prostatei).

Antigenul specific prostatic (PSA) este prezent în citoplasma celulelor epiteliale ductale prostatice, în secrețiile lamei ductale (lichid seminal, prostatic), urina, ser. Nivele crescute de antigen specific prostatic au fost găsite la pacienți cu cancer prostatic, hipertrofie benignă de prostată, inflamații ale altor țesuturi genito-urinare adiacente. Distribuția după determinarea valorii PSA a pacienților din lotul A confirmați cu cancer de prostată este prezentată în diagrama ce urmează (fig. 2).

Antigenul specific prostatei este cel mai important marker în evaluarea cancerului de prostată și are utilitate atât în depistarea, cât și în monitorizarea acestei afecțiuni. În cazul nostru pentru lotul de studiu, care a constat 320 de pacienți confirmați cu cancer de prostată observăm că chiar la valorile PSA de până la 10

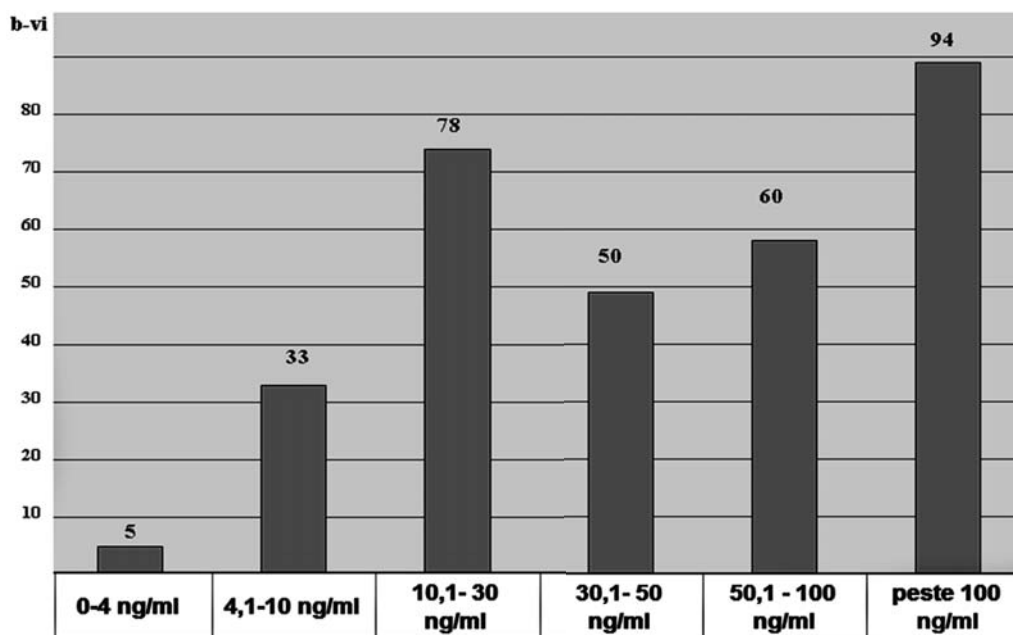


Fig. 2. Distribuția pacienților din lotul A conform valorii antigenului specific al prostatei (abs.)

ng/ml avem 38 pacienți, ce constituie doar 12% din lotul total, autenticitate statistică $p < 0.01$.

Free PSA este forma necomplexată de PSA. Această formă reprezintă o fracțiune mai mică la pacienții cu cancer prostatic netratat decât la cei cu hipertrofie benignă de prostată. Raportul dintre PSA liber și PSA total poate face diferențierea între cancerul prostatic și hipertrofia benignă. Acest raport aduce informații adiționale ce ajută la reducerea numărului de biopsii inutile, în special pentru PSA cu valori între 4 - 10 ng/ml, (specificitate crescută); de asemenea, poate crește numărul de cancere depistate chiar dacă valorile PSA sunt normale și se situează între 2 - 4 ng/ml (sensibilitate crescută). Acest raport scade continuu în decadele ce preced diagnosticul cancerului prostatic, contribuind la detecția timpurie a acestuia.

Valoarea de referință pentru PSA este de 4 ng/ml, variind în funcție de vârstă: 40 - 49 ani $< 2,5$ ng/ml, 50 - 59 ani $< 3,5$ ng/ml, 60 - 69 ani $< 4,5$ ng/ml, 70 - 79 ani $< 6,5$ ng/ml. În zona cuprinsă între 2 - 10 ng/ml pot apărea atât rezultate fals negative (PSA < 4 ng/ml), cât și rezultate fals pozitive (PSA > 4 ng/ml). Pentru a înlătura aceste inconveniențe se recomandă determinarea raportului free PSA/total PSA. În cazul unei valori a PSA între 2 - 4 ng/ml, valoarea normală a raportului este mai mare de 0,10, iar pentru PSA între 4 - 10 ng/ml, valoarea normală a raportului este mai mare de 0,25. În vederea determinării antigenului specific prostatic, probele trebuiesc recoltate înainte de biopsie, prostatectomie, ecografie sau tușeu rectal.

Trebuie știut că există și cazuri de adenom de prostată în care valorile PSA pot fi crescute. Interpretarea valorilor crescute ale PSA trebuie făcute numai de către medicul specialist și obligatoriu în funcție de examenul clinic și de alte investigații. Valorile PSA pentru pacienții din Lotul B sunt prezentate sub formă de diagramă în figura 3 ($p < 0.001$).

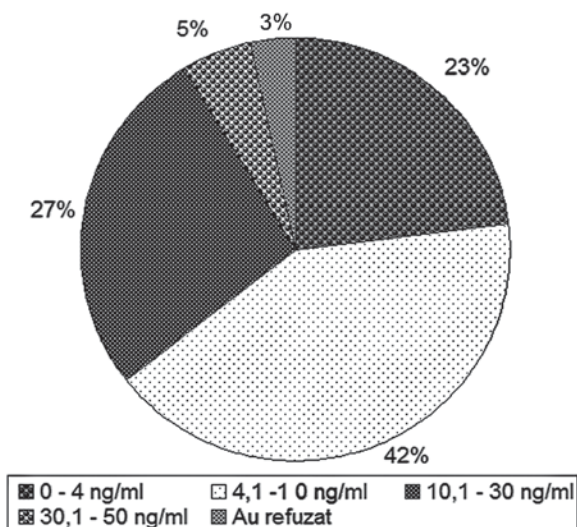


Fig. 3. Repartizarea conform valorii antigenului specific prostatei a pacienților lotului B (%)

Deci, observăm că deși literatura de specialitate dă ca valoare a antigenului specific prostatic cuprins în intervalul 0 - 4, 0 ng/ml, drept normă, observăm că în cadrul Lotului B avem câteva date ce nu confirmă această valoare. Din totalul de pacienți aproape $\frac{1}{4}$ mai exact 23% din pacienți aveau PSA-ul determinat până la 4,0 ng/ml totuși la un examen clinic în instrumental mai complex, au fost diagnosticați cu adenom al prostatei. Ce ne vorbește de faptul că valoarea antigenului specific prostatic luat individual nu poate fi un indicator sigur de confirmare a tumorii prostatice. La celălalt pol, adică din totalitatea pacienților incluși în Lotul B, un procent mic dar esențial, de 5% aveau valoarea destul de crescută a antigenului specific prostatic, cuprinsă în intervalul 30 - 50 ng/ml. Totuși necăutând la PSA-ul destul de crescut aceștia s-au dovedit a fi diagnosticați cu proces tumoral benign, deci și aici se poate de spus că valoarea crescută a antigenului specific prostatic luat de sine stătător nu este un indicator tipic și incontestabil a faptului că posesorul unui astfel de PSA face un proces tumoral benign. O grupă destul de semnificativă o constituie pacienții care au valoarea antigenului specific prostatic cuprinsă între 4, 0 - 10, 0 ng/ml ce constituie 42%, autenticitate statistică $p < 0.001$.

c. Examenul ecografic transrectal

Ecografia transrectală folosește fascicule de ultrasunete pentru a realiza o imagine a prostatei pe ecran. Pentru acest test se introduce în rect o sondă ce produce unde ce pătrund în prostată realizând ecouri ce sunt captate de sondă. Un computer transformă ecourile într-o imagine alb-negru a prostatei. Examenul ecografic este ușor de efectuat, reprezintă o rutină, este neinvaziv, relativ ieftin și rapid. Aduce foarte multe informații despre patologia prostatică. Este deosebit de util pentru aprecierea volumului, al rezidiului, al volumului prostatic, al structurii și formei prostatei. Este de asemenea utilă în diagnosticul diferențial al cancerului prostatic, litiizei prostatice, abcesului prostatic. Ecografia detectează și complicațiile adenomului sau eventuale patologii asociate, calculi, tumori, alte leziuni. Valoarea sa este amplificată prin asocierea cu puncția prostatei sub control ecografic, metoda având astfel fiabilitate maximă. Metodele ecografice uzuale sunt cele suprapubiene, abdominale și transrectale, în cazuri selecționate putându-se apela la ecografia perineală sau transuretrală. Imaginea clasică a nodulului hipoecogen situat în zona periferică a prostatei nu este întotdeauna prezentă [9]. Ellis și colaboratorii au observat că 37,6% din cancerele diagnosticate de ei apăreau ecografic ca zone izoecogene. De asemenea, ea determină simetria, volumul prostatic cu mai multă precizie, fiind utilă în modularea tratamentului.

d. 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. 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 (fig. 4).

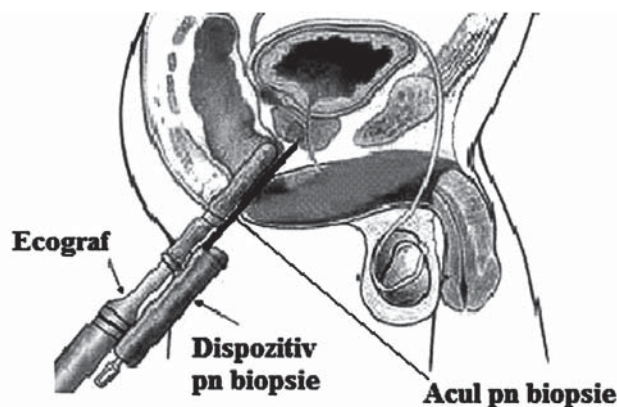


Fig. 4. Puncția prostatică

Puncția prostatică, efectuată 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 punctțiilor (apical, bazal, medial, lateral etc.).

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 punctțiilor 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. 1.0).



(Fig. 1.0)

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 < 0,5 cc, Gleason < 4).

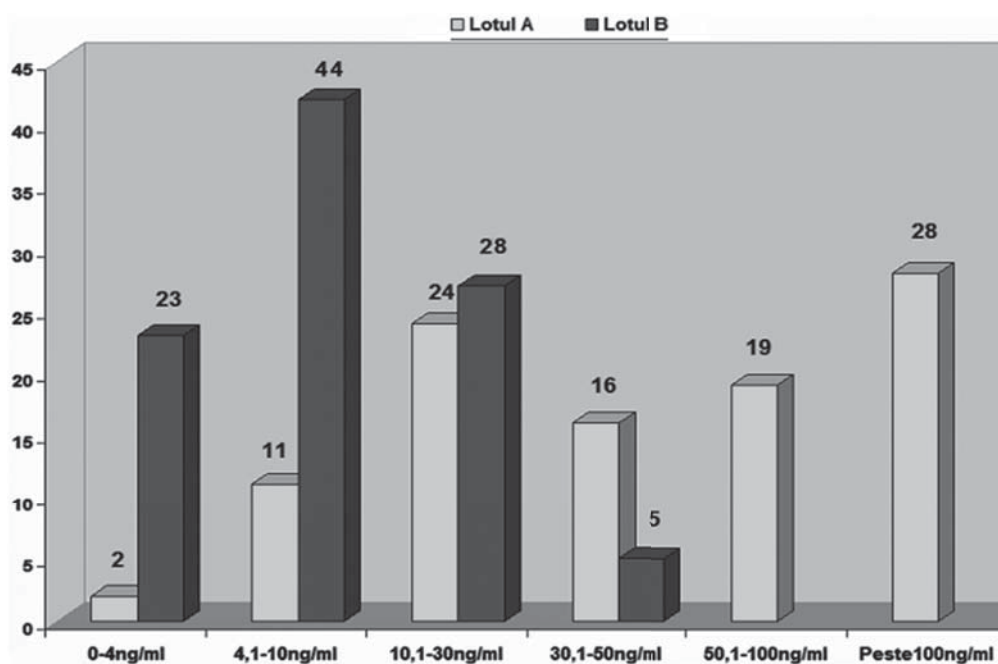


Fig. 5. Repartizarea comparativă a pacienților din lotul A/lotul B, conform nivelului PSA (%)

Rezultate

Valori ale PSA peste 4 ng/ml nu se asociază obligatoriu cu cancerul de prostată, existând așa-numită „zona gri de diagnostic” la valori ale PSA între 4 -10 ng/ml când este foarte utilă determinarea free-PSA, care ajută la diferențierea între hipertrofiile benigne de prostată și cancer (free-PSA < 23% crește probabilitatea prezenței cancerului de prostată). Cu toate acestea, deși în zona gri de diagnostic s-au încadrat 12% adică acei 38 de pacienți care ulterior sau dovedit a fi diagnosticați cu proces malign și nu alte afecțiuni ale prostatei care dau valori crescute ale PSA. Menționăm că această particularitate se observă la aproximativ 10 din 100 de bărbați care sunt potențiali pacienți cu cancer al prostatei, dar au dificultăți în diagnosticul acestuia. La celălalt observăm că pacienții cu valoarea PSA a cărora depășește 10 ng/ml constituie 88% din bolnavi. Pe când cu PSA peste 50 ng/ml și respectiv 100 ng/ml, adică cifre destul de ridicate, care ne pun în gardă raportat la timpul determinării, constituie 19% și, respectiv 29%, iar în suma aproximativ 1/2 din numărul total de pacienți. Deoarece nivelul crescut al PSA-ului este determinat atât în procesele tumorale benigne, cât și maligne s-a efectuat o repartizare comparativă a loturilor incluse în studiu conform nivelului PSA (fig. 5).

După tabelul din pagina anterioară se observă că 87% din bolnavii din lotul A (cancer de prostată) au fost diagnosticați cu nivelul PSA peste 10 ng/ml, iar în lotul B (adenom de prostată) cu PSA până la 10 mg/ml au fost depistați în 67%, autenticitate statistică $p < 0.001$.

Concluzii:

1. PSA este aproape în exclusivitate asociat cu afecțiunile prostatei, dar nu este specific pentru cancerul de prostată, valorile crescute fiind întâlnite și în alte condiții: adenomul de prostată, prostatita acută sau cronică ș.a.

2. În sumă, valoarea fiecărei tehnici din cele enumerate, adică: tușeul rectal + ultrasonografia transrectală + determinarea valorii antigenului specific prostatei mai mare de 10 ng/ml ajung să acopere doar 70% din totalul de cazuri cu CP.

3. Cu certitudine cea mai informativă și de preț tehnică în diagnosticul diferențiat al cancerului de prostată, rămâne a fi biopsia prostatei cu examenul histologic.

Bibliografie

1. Ambert V., Sinescu I. Implicatii 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 aut., 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.

FORMAREA ȘI EDUCAȚIA MEDICALĂ CONTINUE A CADRELOR SPECIALITĂȚILOR ONCOLOGICE: CORELAȚII RM – UE

**Ion Mereuță – dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie
ion.mereuta@usmf.md**

Rezumat

În articolul autorul evidențiază unele condiții și principii ale Acordului de Asocieră RM-UE în domeniul politicilor de sănătate, politicilor de pregătire și educație medicală continuă a medicilor specialităților oncologice. Se analizează nomenclatorul specialităților oncologice în RM și în țările UE, corelația și necesitatea omologării specialităților. Totodată se descriu formele de formare a medicilor specialiști din nomenclatorul specialităților oncologice prin rezidențiat, selectiv pentru fiecare specialitate, secundariat clinic. Se face o comparație dintre mecanisme, timp, curriculum universitare și necesitatea reformelor în acest domeniu în RM. Se specifică, ca în Nomenclatorul specialităților oncologice, să fie incluse specialiștii – oncolog-chirurg, oncolog-radioterapeut, oncolog-chimioterapeut, oncolog-reabilitolog, oncolog-ginecolog, oncolog-pediatru, oncolog-chirurg-infantil, oncolog-ortoped, evident hematolog. Autorii analizează și procesul pregătirii cadrelor înalt specializate prin doctoratură, la ciclul III de studii. Se specifică rolul Școlii doctorale, evidențierea profilului “oncologie și radioterapie, radiologie, hematologie” a Școlii doctorale universitare, în cadrul Consorțiului. Un loc aparte în articol se acordă educației medicale continue în cadrul Catedrei Oncologie, Hematologie și Radioterapie a IP

USMF “Nicolae Testemițanu”. Problema necesită rezolvare atât legislativ-normativă, cât și didactico-științifică și metodologică.

Cuvinte-cheie: educație medicală, specialități oncologice, Republica Moldova, Uniunea Europeană

Summary. Training and continuing medical education of oncology specialists: RM-EU correlations

The author focuses on some conditions and principles of The RM-EU Association Agreement concerning health and continuing medical education policies of oncology specialists. The author analyses the classification of medical oncology specialists in EU countries and RM, and the need for specialists homologation. The means of education of specialists in oncology through residency and fellowship are being described for each oncology specialty selectively. The author compares the mechanisms, time, university curricula and need for reforms in this domain in the Republic of Moldova. The author emphasizes the need of adding into the classification of specialties of the following: oncology surgeon, radiotherapist, chemotherapist, oncology gynecologist, pediatric oncologist, pediatric oncology surgeon, oncology orthopedist and, obviously, hematologist. The author also analyses the process of formation of highly trained professionals through doctorate, as a III cycle of training and specifies the role of The University Doctoral School as part of The Consortium in training oncologists, radiotherapists and hematologists. A special part in the article is reserved to continual medical formation at The Chair of Oncology, Radiotherapy and Hematology of PI SMPPhU “Nicolae Testemițanu”. The problem requires legislative, scientific and methodological solutions.

Key words: medical education, oncology specialties, Republic Moldova, European Union

Резюме. Подготовка и усовершенствование врачей онкологического профиля: корреляция РМ-ЕС

В статье автор показывает некоторые условия и принципы Договора Ассоциации РМ-ЕС в области политике здравоохранения, подготовки и усовершенствование врачей онкологического профиля. Автор анализирует номенклатуру специальностей онкологического профиля в РМ и ЕС, их корреляции и необходимые формы в эту область. Одновременно раскрываются методы и методологии подготовим врачей онкологов, согласно нормативных актов, через резидентуру и клинический секундарнат. Анализ методологии, времени обучения, объем информации и практических навыков, университетских программ и их корреляция в соответствии с требованием Договора РМ-ЕС. Автор аргументирует, что в номенклатуру врачей онкологов должен включаться— онколог-хирург, онколог-радиотерапевт, онколог-химиотерапевт, онколог-реабилитолог, онколог-педиатр, онколог-хирург детский, онколог-гениколог, онколог-ортопед и гематолог. Статья раскрывает и проблемы подготовки научных кадров в онкологии через докторантуру, 3-й учил обучения, в докторальной школе медицинского университета при сохранении профиля – «Онкология и радиотерапия, радиология и гематология» в создаваемом консорциуме. Усовершенствования врачей онкологов должно состоятся на кафедре Онкологии, Радиотерапии и Гематологии ГМФУ им. «Николая Тестемитану». Автор аргументирует, что проблема должна решаться коллективным, так и научно-педагогическим и методологическом способом.

Ключевые слова: медицинское образование, онкологические специальности, Республика Молдова, Европейский союз

Introducere

Pe parcursul dezvoltării sale umanitatea, a cunoscut diverse sisteme de sănătate, dar figura principală de producere a serviciilor medicale, a rămas incontestabil, medicul. Firesc, este faptul, că sistemele de sănătate necesită un Management eficace a resurselor umane. Actualmente și Republica Moldova evidențiază această problemă majoră a sănătății publice, implementând prevederile Acordului de asociere RM-UE.

Scopul: Analiza corelațiilor RM-UE în domeniul formării și educației medicale continue a cadrelor specialităților oncologice.

Materiale și metode de cercetare. Au fost studiate legile și actele normative a RM și Directivele UE, a CE în domeniul formării specialiștilor oncologi. Paralel și comparativ au fost analizate nomenclatorul specialităților medicale, inclusiv oncologice, în RM și UE. Au fost utilizate elemente de drept comparat.

Rezultate proprii și discuții. Cooperarea în domeniul Sănătății publice este stipulată în Capitolul 21 Sănătatea Publică a Acordului RM-UE. Articolul 113,

prevede „Părțile convin să-și dezvolte cooperarea în domeniul sănătății publice pentru a ridica nivelul siguranței sănătății publice și al protecției sănătății umane, ca o condiție pentru dezvoltarea durabilă și creșterea economică”. În art. 114 Părțile au convenit, să coopereze în următoarele sectoare: continuarea reformei sănătății, consolidarea sistemului, asigurarea asistenței medicale calitative, îmbunătățirea guvernantei (cadre calificate, responsabilitate, rezultat), optimizarea finanțării sistemului de sănătate și altele.

Având la bază, principiile Acordului RM-UE, la inițiativa legislativă a Ministerului Educației, Parlamentul a adoptat Codul Educației, care reglementează inclusiv și învățământul superior medical. Legiuitorul a stabilit bazele legislativ-normative de pregătire a medicilor în Republica Moldova, având la bază principiile educației în UE. Așadar, art. 121 Codului Educației al RM, Cod 152 din 17.07.2014, publicat 24.10.2014 în Monitorul oficial nr.319-324.

„**Articolul 121.** Învățământul superior medical și farmaceutic. (1) Învățământul superior medical și farmaceutic se realizează în instituții de învățământ

publice acreditate sau autorizate provizoriu prin studii superioare integrate de specialitate și studii de rezidențiat și formare profesională medicală continuă.

(2) Programele de studii superioare în domeniul medical și farmaceutic se organizează în exclusivitate ca învățământ cu frecvență, cu durata de 4–6 ani, pentru fiecare semestru alocându-se câte 30 de credite de studii transferabile.

(3) Admiterea în programele de studii superioare în domeniul medical și farmaceutic se face în baza diplomei de bacalaureat, prin concurs, conform criteriilor stabilite de Ministerul Educației prin coordonare cu Ministerul Sănătății.

(4) Programele de studii superioare în domeniul medical și farmaceutic corespund nivelului 7 ISCED și se finalizează cu susținerea examenului de absolvire și cu eliberarea diplomei de licență în medicină sau în farmacie, care conferă dreptul de participare la concursul de admitere la studii de rezidențiat, de înscriere la programele de studii superioare de doctorat și permite angajarea pe piața muncii conform cadrului ocupațional.

(5) Studiile de rezidențiat se organizează cu durata de 2–5 ani de către Ministerul Sănătății și au ca obiectiv formarea profesională obligatorie a medicilor și farmaciștilor pe specialități.

(6) Admiterea la studii de rezidențiat se organizează prin concurs, conform criteriilor stabilite de Ministerul Sănătății prin coordonare cu Ministerul Educației.

(7) Studiile de rezidențiat se finalizează cu susținerea examenului de absolvire și cu eliberarea diplomei de medic specialist, care conferă dreptul de a desfășura activitate practică independentă conform calificării obținute și de a urma studiile de secundariat clinic.

(8) Studiile de secundariat clinic se organizează cu durata de 2 ani de către Ministerul Sănătății și au ca obiectiv formarea profesională aprofundată a medicilor specialiști.

(9) Studiile de secundariat clinic se finalizează cu susținerea examenului de absolvire și cu eliberarea unui certificat care conferă dreptul de a desfășura activitate practică independentă conform calificării obținute.

(10) Formarea continuă în domeniul medical și farmaceutic este obligatorie pe parcursul întregii activități profesionale și se organizează sub diverse forme de instruire reglementate de Ministerul Sănătății”.

O importanță deosebită și specifică în pregătirea cadrelor specialităților oncologice are corelația specialităților oncologice în RM și UE. În baza studierii clasificatorului și nomenclatorului specialităților medicale din UE, a documentației selective de probleme

a Comisiei Europene pe de o parte și a legislației RM – Codul Educației, Legea Nr. 142 din 07.07.2005 privind aprobarea Nomenclatorului domeniilor de formare profesională și al specialiștilor pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ superior, ciclul 1 (MO al RM nr. 101-103, art. 476, 2005), MO al RM nr. 19-20/66 2001, ME, Legea Nr. 1070 din 2000 „Privind aprobarea Nomenclatorului specialităților pentru pregătirea cadrelor în instituțiile de învățământ superior și mediu de specialitate (MO RM, Nr. 094, 2000), ordinele MS a RM și al României în acest domeniu, putem să evidențiem, ca specializările oncologice sunt determinate – 1701.11 Chirurgie pediatrică (1701.11.D Oncochirurgie pediatrică, 1701.17 Oncologie (1701.17A Oncologie chirurgicală, 1701.17B Chimioterapie oncologică, 1701.03 Hematologie, 1701.03A Hematologie pediatrică, 1703.B Transfuziologie).

În diferite documente, analize a specialiștilor universitari, a unor experți, inclusiv a MS RM, în țara pentru specialități a medicilor și farmaciștilor sunt în vigoare 118 specializări, inclusiv 31 specializări pentru instruirea prin rezidențiat, 87 specializări pentru instruirea prin secundariat clinic. E de menționat faptul, că specializarea Radioterapiei nu se regăsește în actele normativ-legislative. Bazele legale din RM în problema vizată Codul Educației, Nomenclatorul Specialităților (Legea Nr. 1070, 2000), care trebuie reactualizată, reieșind din prevederile Codului Educației și a Acordului RM – UE, Calificările în învățământul medical și farmaceutic mediu (ORD MS nr. 62, 2005), ce necesită reactualizat, Regulamentele interne a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

În UE pregătirea medicilor are loc în conformitate cu Directiva 2005/36/ CE a Parlamentului European și a Consiliului Europei din 07.09.2005 privind recunoașterea calificărilor profesionale în medicină. Trebuie să menționăm, că acest proces de armonizare intraunională a țărilor UE continuă, unele specializări rămânând naționale. Documentele UE atestă că până în prezent au fost acordate unele principii în domeniul formării medicilor – formarea de bază (art. 24, p.5.1.1 din Anexa V), formarea medicului specialist (art. 25, p.5.1.2 și 5.1.3, anexa V), formarea medicului de practică generală (art. 28 p.5.1.4, anexa V), formarea medicală de specialist național (art. 25 p.5.1.2, anexa V). Astfel, în art. 24, Formarea de bază în medicină stipulează, că „procesul cuprinde cel puțin 6 ani de studii sau 5500 ore de instruire teoretică și practică asigurate de universitate...”. Evident că în diferite țări UE, titlul de calificare (Diplomă, Certificat, Mărturie etc.), organul care eliberează titlul de calificare sunt diferite, de la țară la țară. Spre exemplu în Belgia, Cehia, Danemarca, Estonia, Grecia, Spania, Franța,

Italia, Letonia, Lituania, Ungaria, Malta, Olanda, Austria, Belarusia, Portugalia, Slovacia, Finlanda, Suedia, Bulgaria, România se eliberează de Universitate, dar în Germania, Cipru, Luxemburg, Regatul Unit și altele de organele competente.

În Anexa 5, Titlurile de calificare ca medic specializat, iarăși diferă. Titlul de calificare este diferit – de la „Titlul de doctor specializat” până la diferite formulări a documentului de specialitate – Diplomă de specialitate, Doctor recunoscut, Certificat de specialist etc. De asemenea și organul, care eliberează titlul de calificare este diferit – Ministerul Sănătății, Universitate, autoritățile competente etc.

Trebuie de menționat, că în țările UE calificările au o durată minimă de pregătire diferită – 3 – 4 – 5 ani în dependență de specialitate. Se observă că la specialitățile chirurgicale durata prevalează – 5 ani. În specialitățile oncologice – 4 ani.

Acordul de Asociere ne impune să analizăm și să omologăm Nomenclatorul Specialităților în RM conform standardelor UE. Analiza comparativă internațională ne demonstrează diferite țări UE, au un număr diferit de calificări – Italia – 46, Portugalia – 42, Estonia – 31, Letonia – 37, Lituania – 36, Malta – 42, Slovenia – 33, Bulgaria – 45, România – 38 și 20 naționale și altele.

În țările ex-sovietice Rusia, țările CSI la fel se tractează această problemă. În majoritatea țărilor se atestă 3 nivele de pregătire a cadrelor medicale. Ultima țară care a trecut la acest principiu a fost Kazahstan. În toate țările ex-sovietice, în diploma de studii superioare medicale era înscris calificativul „medic”. Actualmente a apărut diferite calificări – doctor în medicină, „majistru în medicină” etc. Aceste atribuiri dețin în primul rând de reglementările legislative.

Semnificativ este faptul, ca în majoritatea țărilor pregătirea medicilor este în 3 nivele – bacalaureat, școala medicală și universitate. Toate aceste etape au atât cerințe curriculare, cât și manopere. Pregătirea specialiștilor în oncologie este diferită și depinde de calificare – oncolog-chirurg, oncolog-chimioterapeut, oncolog-radioterapeut, oncolog-pediatru, oncolog-ginecolog, oncolog-ortoped etc.

În diferite țări durata pregătirii specialiștilor oncologi este diferită și variază de la 3 la 4-5 ani. Acest proces are loc prin rezidențiat oncologul-chirurg, rezidențiat 5 ani în chirurgie și 2 ani în oncologie chirurgicală. În cazul subspecialităților – toracală, mamologie, urologie etc. încă pregătire specială.

Oncolog-radioterapeut – rezidențiat sau în medicina internă și 4 ani în oncologia radiațiilor.

Oncolog-chimioterapeut, pregătire 5 ani, 3 ani rezidențiat în medicina internă și 2 ani în oncologie. Pregătirea specialiștilor are loc în Centre specializate,

în Clinicile Universitare, acreditate. Ulterior medicul susține examen la Asociațiile profesionale (și/sau Comisii ministeriale). Spre exemplu la ESMO, examenul de regulă are loc odată cu Congresul anticancer, examenul fiind cu plată, ce cuprinde 100 de întrebări, ce trebuie răspunse în 150 minute, iar rezultatele se anunță peste 8 săptămâni. În cazul pozitiv se acordă Licența de Specialist. Putem constata, că formarea unui oncolog durează 13-15 ani și se termină la 33-35 ani. Medicii, care doresc să devină specialist plătesc pregătirea și examinarea.

În RM pregătirea medicilor în oncologie are loc începând cu anul V de studii universitare cu Standardul curricular „Oncologie” – 70 ore, inclusiv – curs 20 ore și stagii – 50 ore, cu un plan tematic adoptat de rectorat. Principiile curriculare se atribuie și la specialitatea „Hematologie”.

Rezidențiatul la specialitatea Oncologie se bazează Ordinile MS RM cu privire la aprobarea Regulamentului cu privire la studiile postuniversitare de rezidențiat, ordinile Rectorului speciale în domeniu, Hotărârii Guvernului RM Nr. 42 din 12.01.2006 Cu privire la Clinica USMF „Nicolae Testemițanu”.

Pe parcursul anilor au fost pregătiți specialiști oncologi prin rezidențiat, durata 4 ani, cu calificativul medic specialist-oncolog. Dat fiind inconvenientele și necesitățile de formare în specialitățile oncologice conform Nomenclatorului, Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a elaborat Programele analitice de studii postuniversitare prin rezidențiat la specialitățile – chirurgie-oncologică, chimioterapie-oncologică, radioterapie oncologică și hematologie.

Specialitățile oncologice au o durată de 172 săptămâni și 6168 – 6289 ore. Programele analitice includ selectiv prelegeri și lucrări practice, examene anuale de promovare și examene de licență, după absolvirea anului IV de studii.

O problemă importantă în pregătirea cadrelor înalt specializate în oncologie este studiile superioare de doctorat. În baza Codului Educației Nr. 152 din 17.07.2014 MO RM Nr. 319-324 art. 634, 24.10.2014, intrat în vigoare la 23.11.2014 a fost adoptată Hotărârea Guvernului RM pentru aprobarea Regulamentului privind organizarea studiilor superioare de doctorat, ciclul III, Nr. 1007 din 10.12.2014, MO al RM N 386-396/11.01 din 26.12.2014. Documentul reglementează pregătirea cadrelor științifice prin doctorat, exclusiv în Universități prin intermediul Școlilor doctorale. Evident, că pregătirea în specialitatea științifică poate avea loc în Școala doctorală pe profiluri, care urmează a fi fondate selectiv. Având în vedere polivalența Școlii doctorale în medicină, existența Instituțiilor de cercetări științifice de profil și de specialitate, se pot forma în cadrul Universității mai multe școli doc-

torale sau o Școală doctorală cu mai multe profiluri, după formarea Consorțiului. Având la bază gruparea științelor medicale, am propus următoarele profiluri în Cadrul Școlii doctorale la IP USMF „Nicolae Testemițanu”:

1. Profilul științelor – medico-fundamentale;
2. Profilul științelor chirurgicale, medicinii de urgență și ATI;
3. Profilul științelor medicinii-interne;
4. Profilul medicinii publice, sociale și a Managementului;
5. Profilul Oncologie, radioterapie, radiologie și hematologie.

Principiul trebuie să fie gruparea pe specialități științifice, reieșind din Nomenclatorul specializărilor științifice adoptate de CNAA.

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a pregătit planurile de învățământ prin doctorat – Doctorat de cercetare: Oncologie și Radioterapie, cu un număr total de credite – 180 cu o durată a studiilor 4/5 ani, forma de învățământ cu frecvență/cu frecvență redusă. La fel a fost definitivat Planul de învățământ prin doctorat la specialitatea Hematologie, calificativele rămânând aceleași.

Se evidențiază specialitatea științifică Oncologie și Radioterapie, dar Nomenclatorul specialităților oncologie este net-diferențiată de specialitatea științifică.

Catedra de profil a argumentat, că specialiștii din Nomenclatorul specialităților oncologice trebuie pregătiți prin rezidențiat – oncolog-chirurg, oncolog-radioterapeut, oncolog-chimioterapeut cu o durată de 4 ani, pregătind Curriculele și Planurile tematice pentru fiecare specializare oncologică. Totodată prin secundariat se pot pregăti oncolog-pediatru, oncolog-chirurg infantil, oncolog-ginecolog, oncolog-ortoped etc., cu o durată de 2 ani. Educația continuă a medicilor specialităților oncologice are loc în conformitate cu normele legislativ-normative în vigoare la diversele cursuri de educație continuă și Programul formării profesionale, 24.11.2014. Catedra asigură 21 cursuri tematice (13 – compartimentul Oncologie și Radioterapie și 8 compartimentul Hematologie), pentru medicii oncologi, chirurghi, interniști, medici de familie, dermatologi, urologi, traumatologi-ortopezi, ginecologi, pediatri, transfuziologi, pentru manageri în sănătate etc. Sunt pregătite cursuri tematice pentru chimioterapeuți, radioterapeuți. Este evident, ca eficacitatea serviciului oncologic în mare măsură depinde de managementul resurselor umane de specialitate. Pregătirea cadrelor specialităților oncologice trebuie să coreleze necesitățile sistemului și evident a instituțiilor medicale specializate oncologice și cele care urmează a fi înființate, reieșind din Conceptul

managerial complex al serviciului oncologic din țară. Managerii instituțiilor oncologice specializate trebuie să administreze personalul, să efectueze gestiunea, să calculeze costurile cu personalul, să dispună de planurile de formare profesională, să fie interesați de dezvoltarea socială, îmbunătățirea condițiilor de muncă, securitatea și sănătatea la locul de muncă etc. Un deziderat este și asigurarea cu resurse umane, cu specialiști oncologi și hematologi. Atât planificarea, recrutarea, selectarea, menținerea dezvoltarea cadrelor sunt elemente primordiale ale managementului de personal și al serviciului oncologic.

Actualmente în RM activează 216 specialiști oncologi și hematologi, inclusiv 46 colaboratori științifici. Medicii oncologi raionali, inclusiv municipiul Bălți – 40 (18,5%), CCD a IO – 26 (12%), medici oncologi chirurghi – 82 (38%), medici oncologi-radioterapeuți – 18 (8%), oncologi reabilitologi și a tratamentului simptomatic – 3 (1,5%).

În ultimul timp continue formarea noilor specialiști – oncologi-pediatri și oncologi-chirurghi infantili și a oncologilor-ortopezi.

În așa fel vor crea premise și condiții de pregătire a specialiștilor în diferite specializări inclusiv și a cadrelor științifice specializate, nedenaturând sistemul existent, fără pierderi și inconveniențe.

Concluzii:

1. Acordul de Asociere RM-UE în domeniul medicinii impune continuarea reformei sistemului de educație medicală, a asistenței medicale, a pregătirii specialităților în oncologie, radioterapie și hematologie.

2. Nomenclatorul specialităților oncologice trebuie să includă – oncolog-chirurg, oncolog-radioterapeut, oncolog-chimioterapeut, oncolog-reabilitolog, oncolog-pediatru, oncolog-chirurg infantil, oncolog-ginecolog, oncolog-ortoped.

3. Pregătirea cadrelor din nomenclatorul specialităților oncologice trebuie să aibă loc prin rezidențiat și ulterior prin secundariat clinic în instituții acreditate.

4. Pregătirea cadrelor științifice, ciclul III la specialitățile „Oncologie și Radioterapie” și „Hematologie” se va efectua prin Școala doctorală universitară, reafirmând formarea profilului „Oncologie și Radioterapie, Radiologie, Hematologie și Transfuziologie”.

5. Formarea profesională continuă a medicilor specialităților oncologice trebuie efectuată în Cadrul Catedrei de profil a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

6. Nomenclatorul specialităților oncologice includ 216 medici, inclusiv oncologi-generalști, oncologi-chirurghi și oncologi-ginecologi (48(68,8%)), oncologi chimioterapeuți – 24 (11%), oncologi radio-

terapeuți – 23 (11%), hematologi – 18 (8%), oncologi reabilitologi – 3 (1,5%).

7. Managementul de personal al specialităților oncologice trebuie să fie parte componentă a Managementului sistemic și strategic al Serviciului oncologic în RM.

8. E necesar elaborarea, adoptarea legislativ-normativă a Concepției resurselor umane a ser-

viciului oncologic și definitivarea Nomenclatorului specialităților oncologice.

9. Pentru omologarea Diplomei de medic oncolog și medic-oncolog (specialist) e necesar de respectat regulamentele și recomandările ESMO, ESTRO, ASMO, UEMS și de acreditarea europeană, aceasta o cere procesul integrării europene, Acordul RM-UE și regulamentele organizațiilor europene de specialitate.

STANDARDIZAREA DATELOR CANCER REGISTRU ÎN CONTEXTUL MONITORIZĂRII EFICIENTE A TUMORILOR MALIGNNE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vadim Ghervas – șef-sectie SMEISAM IMSP Institutul Oncologic
vadimghervas@rambler.ru

Rezumat

Monitorizarea cazurilor cu tumori maligne este foarte importantă. Cancer Registrul este un instrument care permite realizarea cu succes această cerință. Indicatorii standardizați ce rezultă din activitatea Cancer Registrului sunt extrem de utili în politicile de sănătate publică.

Cuvinte-cheie: Cancer Registrul, indicatori standardizați

Summary. Data standardization for cancer registry in the context of effective monitoring of malignant tumors in Republic of Moldova

Monitoring the cases with malignant tumors is very important. Cancer Registry is an instrument that enables successfully this requirement. Standardized indicators resulting from the Cancer Registry activity are extremely useful in public health policies.

Key words: Cancer Registry, standardized indicators

Резюме. Стандартизация данных Канцер регистра в контексте эффективного мониторинга злокачественных новообразований в Республике Молдова

Мониторинг злокачественных опухолей является очень важным элементом. Раковый регистр - важный инструмент, который позволяет с успехом выполнять это требование. Стандартизированные показатели, полученные на основании данных Канцер Регистра являются чрезвычайно полезными в сфере общественного здравоохранения.

Ключевые слова: Канцер Регистр, стандартные показатели

Introducere

La ora actuală, în Republica Moldova, cancerul este o problemă a sistemului de sănătate și sănătății publice în egală măsură. La capitolul cauza decesului prin tumori maligne, numărul de înscripții este depășit doar de bolile cardiovasculare.

Această situație face ca estimând impactul major al maladiilor oncologice în populația Republicii Moldova prin câteva direcții distincte (resurse umane și financiare limitate, costuri mari și în continuă creștere pentru serviciul paliativ al pacienților diagnosticați cu cancer, creșterea mortalității populației apte de mun-

că 20-44 ani, în special al mortalității masculine, creșterea populației vârstnice și scăderea cu 5-6% în 2015 a numărului total și a persoanelor apte de muncă) problema atât medicală, dar mai ales, socială a maladiilor oncologice este una prioritară.

În situația când se cunoaște exact impactul maladiilor oncologice în rândul populației, este posibilă și esențială prevenirea și controlul eficient al acestora. Cancer Registrul, în situația descrisă, este o structură cheie, cu ajutorul căruia politicile în sănătate sunt realizabile și realiste. Doar datele dovedite și înregistrate, pot servi ca fundament pentru construcția și im-

Tabelul 1

Dinamica indecenenței prin tumori maligne în Republica Moldova

<i>Incidența prin tumori maligne</i>								
<i>Anul</i>	<i>abs.</i>	<i>per. 100.000</i>	<i>Anul</i>	<i>abs.</i>	<i>per. 100.000</i>	<i>Anul</i>	<i>abs.</i>	<i>per. 100.000</i>
1985	6820	165,2	1995	7314	168,5	2005	6952	193,4
1986	7598	182,4	1996	7076	163,5	2006	7361	205,3
1987	7600	180,8	1997	7224	167,5	2007	7501	209,7
1988	7512	175,5	1998	6931	160,7	2008	7607	213,1
1989	7570	174,1	1999	5226	143,5	2009	8043	225,6
1990	7819	179,2	2000	5553	152,6	2010	7852	220,4
1991	7829	179,7	2001	5952	163,9	2011	8080	227,0
1992	7465	171,3	2002	6080	167,8	2012	8204	230,5
1993	7719	177,7	2003	6379	187,7	2013	8441	237,2
1994	7656	176	2004	6851	190,1	2014	8860	249,2

plementarea unui program național de control al maladiilor oncologice, inclusiv programe de diagnostic precoce/screening. Elementul central al unui program optim de control al maladiilor oncologice este Cancer Regstru. Acesta fiind un sistem integru și informațional destinat colectării și analizei datelor cu privire la cazurile maladiilor oncologice, vine ca un suport efectiv în activitatea managerială.

Scopul lucrării

Prezentarea background-ului pentru implementarea standardizării principalilor indicatori în cadrul Cancer Regstru, în contextul monitorizării eficiente a cancerului în Republica Moldova.

Material și metode

În vederea procesării datelor, s-a analizat drept material primar, datele înregistrate în Cancer Regstru din cadrul IMSP Institutul Oncologic din Moldova începând din anii 1983 raportate la perioada 2010-2015 în contextual planificării acțiunilor de optimizare a acestora pentru anul 2016-2020. Analiza comparativă a fost efectuată prin indicatori absoluți (cruzi) și indicatori tradiționali.

Rezultate și discuții

Tradițional, Cancer Regstru, în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova, a fost creat în anul 1983, la baza completării căruia au stat datele despre circa 41 mii pacienți diagnosticați și /sau tratați cu o maladie oncologică malignă.

La etapa respectiva, Cancer Regstru, servea drept un instrument de control al situației oncologice în teritoriu, identificarea pacienților în timp real, pentru completarea sau precizarea a careva date. Alimentarea respectivului registru cu informație serveau surse interne (secțiile Institutului Oncologic, cabinetele consultative), cât și cele externe (Instituții Medico-Sanitare Publice din teritoriu/raionale sau alte instituții medicale republicane – Spitalul Clinic Republican etc.).

Datele introduse au fost grupate sub forma unui dosar, care a fost completat până la moment cu maxim 31 rubrici. Activitatea efectuată pe parcursul timpului a permis înregistrarea anuală a tuturor cazurilor noi de îmbolnăvire, astfel practic datele despre incidență figurează în rapoarte începând din anul 1985 (tabelul 1).

La ora actuală indicatorul ce prezintă incidența prin tumori maligne, este unul de bază pentru activitatea de monitorizare și control al cancerului, atât pe plan intern, cât și internațional. Indicatorii standardizați, de asemenea sunt vitali în planificarea strategică a acțiunilor comune în vederea consolidării eforturilor tuturor partenerilor spre reducerea și monitorizarea eficiență a cazurilor cu tumori maligne. În contextul politicilor în sistemul de sănătate atât la nivel mondial, cât și local, monitorizarea și controlul maladiilor netransmisibile are un rol extrem de important. Astfel, standardizarea indicatorilor, cu posibilitatea realizării unei comparații veridice bazându-ne pe principiul „comparabilității” este vitală.

Concluzii:

1. La ora actuală, indicatorii standardizați ce vizează problema tumorilor maligne în structura Cancer Regstru actuală nu este posibil de raportat.
2. Se planifică coordonarea și elaborarea unui proiect al formularului de raportare pentru fiecare caz de cancer diagnosticat – tratat în Republica Moldova.
3. Este inițiată proiectarea structurală a Cancer Regstrului care să remedieze divergențele dintre recomandările partenerilor externi și posibilitățile actuale.

Bibliografie

1. Citadela Oncologică, Chisinau, Europress - 2010, sub redacția prof. Victor Cernat.
2. Populația (definiții și indicatori), Chișinău, UNFPA – 2008, ed. B.Gilca.
3. Cancer Registration: Principles and Methods, France 1991 Edited by O.M. Jensen.

SARCOAMELE CUTANATE: TENDINŢE EPIDEMIOLOGICE

**Diana Eftodii – dr. med.,
IMSP Institutul Oncologic
diana.eftodii@yahoo.com**

Rezumat

Creşterea continuă a incidenţei tumorilor maligne ale pielii favorizează studierea lor în conformitate cu diverse tipuri şi aspecte. Elucidarea aspectelor epidemiologice ale sarcoamelor cutanate s-a bazat pe identificarea incidenţei şi ponderii lor în structura generală a tumorilor cutanate maligne în Republica Moldova, precum şi determinarea spectrului histologic al acestor tumori. Pe parcursul a 7 ani (2004-2010), la IMSP Institutul Oncologic din R. Moldova au fost diagnosticaţi 129 pacienţi cu sarcoame cutanate, reprezentate de următoarele tipuri histologice: sarcom Kaposi (44,2%), dermatofibrosarcom protuberans (31,1%), fibrosarcom (10,9%), leiomiiosarcom (8,5%), angiosarcom (5,4%). Incidenţa anuală a avut o creştere de +53,3% pentru toate tipurile histologice. Ponderea tumorilor de origine mezenchimală în structura generală a tumorilor cutanate maligne a constituit 3,7%, fiind precedate de tumorile de origine epitelială (76,4%) şi tumorile melanomatoase (19,8%). Raportul tumorilor cutanate maligne de origine mezenchimală faţă de totalitatea tumorilor maligne de altă origine constituie 1:26.

Cuvinte-cheie: sarcom, piele, epidemiologie

Summary. Cutaneous sarcomas: epidemiological trends

The continuous increase in the incidence of malignant skin tumors favor their study in accordance with various types and aspects. Elucidation of epidemiological aspects of cutaneous sarcomas has been based on identifying their incidence and share in the overall structure of malignant skin tumors in Moldova, as well as on determining the histologic spectrum of these tumors. During 7 years (2004-2010) at the Institute of Oncology from Moldova, 129 patients have been diagnosed with cutaneous sarcomas, represented by the following histological types: Kaposi sarcoma (44.2%), dermatofibrosarcoma protuberans (31.1%), fibrosarcoma (10.9%), leiomyosarcoma (8.5%), angiosarcoma (5.4%). The annual incidence had an increase of +53.3% for all histological types. The share of the tumors of mesenchymal origin in the general structure of malignant skin tumors represented 3.7%, being preceded by tumors of epithelial origin (76.4%) and melanomatous tumors (19.8%). The report of malignant skin tumors of mesenchymal origin to the whole malignant tumors of other origin was 1:26.

Key words: sarcoma, skin, epidemiology

Резюме. Кожные саркомы: эпидемиологические тенденции

Непрерывный рост заболеваемости злокачественными опухолями кожи способствует их исследованию в соответствии с различными типами и аспектами. Определение эпидемиологических аспектов кожных сарком было основано на выявлении их доли в общей структуре злокачественных опухолей кожи в Молдове и идентификации гистологического спектра этих опухолей. В течение семи лет (2004-2010), в Институте Онкологии Молдовы были диагностированы 129 пациентов с кожными саркомами, представлены следующими гистологическими типами: саркома Капоши (44,2%), взбухающая дерматофибросаркома (31,1%), фибросаркома (10,9%), лейомиосаркома (8,5%), ангиосаркома (5,4%). Ежегодная заболеваемость увеличилось на + 53,3% для всех гистологических типов. Доля опухолей мезенхимального происхождения в общей структуре злокачественных опухолей кожи было 3,7%, будучи предшествованы опухолями эпителиального (76,4%) и меланоцитарного (19,8%) происхождения. Соотношение злокачественных опухолей кожи мезенхимального происхождения ко всем злокачественным опухолям кожи другого происхождения составило 1:26.

Ключевые слова: саркома, кожа, эпидемиология

Introducere. Incidenţa tumorilor maligne ale pielii a crescut dramatic în ultimele decenii în plan mondial, rata de creştere anuală fiind 3-8%, în special în regiunile geografice cu expunere solară puternică. În R. Moldova aceste tumori ocupă locul 4 la bărbaţi şi 3 la femei în structura morbidităţii prin tumori maligne. Deşi, pronosticul lor este deseori relativ favorabil, tratamentul de specialitate este necesar pentru a reduce morbiditatea şi mortalitatea. Termenul „sarcom” defineşte tumorile maligne de origine mezenchimală. Datorită incidenţei mai înalte, tumorile de origine

epitelială şi melanocitară sunt studiate aprofundat la nivel mondial şi naţional, spre deosebire de tumorile de origine mezenchimală.

Scopul studiului. Elucidarea aspectelor epidemiologice ale sarcoamelor cutanate, inclusiv identificarea incidenţei şi ponderii lor în structura generală a tumorilor cutanate maligne în R. Moldova, precum şi determinarea spectrului histologic prin identificarea şi sistematizarea tipurilor histologice ale sarcoamelor cutanate.

Materialul de studiu a constituit pacienţi di-

agnosticați cu tumori cutanate în perioada anilor 2004–2010, conform datelor registrelor secției morfopatologie a IMSP Institutul Oncologic.

În total, în studiu au fost incluse piese tisulare obținute de la 5044 pacienți cu tumori ale pielii, inclusiv: 2646 - epiteliale maligne, 685 - melanocitare maligne, 1708 - mezenchimale, 5 – neuroectodermale maligne.

Rezultate și discuții

Pe parcursul celor 7 ani, a fost confirmat diagnosticul morfopatologic la 1708 pacienți cu tumori cutanate de origine mezenchimală, inclusiv 1579 (92,4%) – cu tumori benigne și 129 (7,6%) – cu tumori maligne (sarcoame cutanate). Raportul numărului de pacienți cu tumori benigne față de cei cu tumori maligne a constituit 12:1.

În scopul aprecierii ponderii sarcoamelor cutanate în structura generală a tumorilor maligne cutanate în Moldova, a fost analizat numărul total al bolnavilor cu tumori maligne ale pielii în perioada respectivă de studiu. Pondere sarcoamelor cutanate a constituit 3,7%, fiind precedate de tumorile de origine epitelială (76,4%) și tumorile melanocitare (19,8%). Raportul sarcoamelor cutanate în comparație cu numărul total de tumori maligne de alte origini a constituit 1:26.

Sarcoamele cutanate au fost reprezentate de următoarele tipuri histologice: sarcom Kaposi – 57 cazuri (44,2%), dermatofibrosarcom protuberans – 40 cazuri (31,1%), fibrosarcom – 14 cazuri (10,9%), leiomiomiom – 11 cazuri (8,5%), angiosarcom – 7 cazuri (5,4%).

Calculule estimate la 100 000 populație a indicat creșterea incidenței de la 0,42‰ în anul 2004 la 0,64‰ în anul 2010, sporul de creștere fiind +53,3%. În fiecare an s-au înregistrat în mediu câte 19 pacienți cu sarcoame cutanate.

Evaluarea incidenței medii anuale în dependență de tipurile histologice ale sarcoamelor cutanate a demonstrat, că cel mai frecvent a fost sarcomul Kaposi (0,24‰), urmat dermatofibrosarcomul protuberans (0,16‰). Incidența medie anuală pentru fibrosarcom și leiomiomiom a constituit câte 0,04‰, iar cel mai rar a fost angiosarcomul – 0,02‰.

Analizând dinamica indicilor epidemiologici pentru fiecare tip histologic în parte, am constatat, că pentru leiomiomiom sporul în creștere a constituit +100% – de la 0,03‰ în anul 2004 la 0,06‰ în anul 2010. Pe locul doi în această ordine s-a plasat dermatofibrosarcomul protuberans – de la 0,11‰ la 0,19‰, sporul de creștere constituind +75%. Pentru fibrosarcom sporul de creștere a fost +50% – de la 0,06‰ până la 0,08‰. O dinamică pozitivă, dar mai lentă s-a depistat în caz de sarcom Kaposi – de la 0,19‰ la 0,3‰, cu sporul de creștere

+42,8%. În cazul angiosarcomului sporul în dinamică a constituit 0%, deoarece incidența (0,03‰) a rămas la același nivel.

Cele 129 sarcoame cutanate au fost repartizate conform tipului histologic după diferite criterii. Conform repartizării procentuale pe zone economico-geografice ale Moldovei, s-a constatat, că majoritatea pacienților erau din „zona de Centru” (46,5%), mai puțini din „zona de Nord” (27,1%) și „zona de Sud” (26,4%).

Repartizarea tumorilor la 100 000 populație a demonstrat cea mai mare incidență cumulativă în „zona de Sud” (6,2‰), urmata de „zona de Centru” (5,6‰), apoi „zona de Nord” (3,4‰).

Repartizarea conform sexului a pacienților cu sarcoame cutanate a înregistrat indici identici, cu raportul bărbați:femei de 1:1, iar în dependență de tipurile histologice: fibrosarcomul, dermatofibrosarcomul protuberans și leiomiomiomul s-au întâlnit mai frecvent la bărbați, iar angiosarcomul și sarcomul Kaposi – la femei.

Majoritatea pacienților cu sarcoame cutanate au avut vârsta peste 50 de ani (71,3%) și doar 28,7% – vârsta mai mică de 50 de ani. Cea mai afectată grupă de vârstă a fost cea de 50-59 de ani (23,3%). Repartizarea tipurilor histologice ale sarcoamelor cutanate conform grupelor de vârstă a pacienților a relevat, că fibrosarcomul și sarcomul Kaposi au afectat mai mult pacienți de peste 70 de ani (11,4% și 66%, respectiv), angiosarcomul – vârsta 60-69 de ani (14,8%), dermatofibrosarcomul protuberans și leiomiomiomul – mai mult grupele medii de vârstă (40-69 de ani).

Sarcoamele cutanate au fost localizate în următoarele regiuni anatomice: membre inferioare - 35,7%, membre superioare –15,5%, cap și gât – 13,9%, partea posterioară a toracelui -10,1%, partea anterioară a toracelui și peretele abdominal anterior - 9,3%. În 20 din cazuri (15,5%) tumorile s-au manifestat prin leziuni multiple. De menționat, că sarcomul Kaposi se prezintă deseori în formă generalizată, cu leziuni multiple pe trunchi, membre superioare și inferioare.

Repartizarea tumorilor după dimensiuni a relevat că majoritatea (72,8%) au fost tumori de dimensiuni mici și medii: 0,5-2 cm (37,2%), 2-5 cm (35,6%). Restul tumorilor (27,2%) au avut dimensiuni mai mari: 5-8 cm (19,4%) și peste 8 cm (7,8%).

În scopul aprecierii evoluției sarcoamelor cutanate, a fost analizată corelarea între durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic. Cel mai des pacienții au fost diagnosticați în perioada 2-6 luni – 31 cazuri (24,0%). 26 bolnavi (20,2%) s-au adresat la medic în primele 2 luni de la apariția primelor simptome, 21 (16,3%) – în perioada 6-12 luni, 19 (14,7%) – în perioada 1-2 ani.

Adresarea tardivă la medic, în perioada 2-5 ani de la apariția primelor simptome a fost înregistrată în 18 cazuri (14,0%), iar în perioada de peste 5 ani – în 14 (10,9%).

Concluzii:

- În Republica Moldova au fost diagnosticați în mediu anual câte 19 bolnavi cu sarcoame cutanate, incidența medie anuală fiind 0,5‰, iar sporul de creștere a incidenței anuale în perioada 2004-2010 de +53,3%. Ponderea sarcoamelor cutanate în structura generală a tumorilor cutanate maligne a constituit 3,7%.

- S-a demonstrat că, sarcoamele cutanate au fost reprezentate prin următoarele tipuri histologice:

sarcom Kaposi (44,2% în structură, cu incidența medie anuală 0,24‰), dermatofibrosarcom (31,0% și 0,16‰), fibrosarcom (10,9% și 0,04‰), leiomiomasarcom (8,5% și 0,04‰), angiosarcom (5,4% și 0,02‰).

- Rezultatele cercetării confirmă că, sarcoamele cutanate au afectat cu aceeași frecvență bărbații și femeile, în special (66,7%) persoane cu vârsta de 50 și mai mulți ani, majoritatea tumorilor (72,8%) au avut dimensiuni până la 5 cm și au fost localizate preponderent (35,7%) pe membrele inferioare.

- În majoritatea cazurilor (60,5%), adresarea pacienților la medic s-a încadrat în perioada 1-12 luni de la apariția primelor simptome.

CORELĂRI ALE INVESTIGAȚIILOR IMAGISTICE PRIN REZONANȚA MAGNETICĂ PRE/POST CHIMIORADIOTERAPIE NEOADJUVANTĂ

Simion Marga – dr. med., conf. univ.,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Centrul Medical „Magnamed”,

Chișinău, Republica Moldova

margasemion@gmail.com

Rezumat

Fiind una dintre cele mai răspândite forme de cancer și tot odată printre cele mai curabile, cancerul de rect (CR) continuă a avea un pronostic nefavorabil din cauza metastazării și, recidivării locale. Răspândirea infiltrației tumorale în/și afara peretelui intestinal, afectarea metastatică a nodulilor limfatici, afectarea vasculară, adâncimea extinderii în mezorect și distanța acesteia de fascia mezorectală – tot acest complex influențează direct asupra pronosticului de evoluție a CR. Atenția sporită către aceste structuri anatomice a influențat mult asupra pronosticului cancerului de rect. Rezultatele studiului au fost realizate în urma evaluării comparative a rezultatelor Imagisticii prin Rezonanța Magnetică obținute la pacienții cu cancer de rect efectuate pre și post chimioradioterapie neoadjuvantă. Investigațiile IRM estimează cu certitudine diminuarea volumetrică a infiltrației tumorale și mai puțin a afectării nodulilor limfatici locoregionali. Tot odată furnizează date certe dintre raportul infiltrației tumorale și marginea de rezecție circumferențiară, ameliorând esențial eficiența tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: cancerul de rect, rezonanța magnetică nucleară, chimioterapie, radioterapie neoadjuvantă

Summary. Correlation of mri investigations pre and post neoadjuvant chemoradiotherapy

Being one of the most common forms of cancer and all at once among the most curable, rectal cancer continues to have a poor prognosis due to metastasis and local relapse. The spread of tumor infiltration inside and outside the intestinal wall, metastatic lymph nodes damage, vascular damage, depth of extension into the mesorectum and its distance from the mesorectal fascia - all of these directly influence the prognosis of the evolution of rectal cancer. Increased attention to these anatomical structures greatly influenced the prognosis of rectal cancer. Results of the study are based on assessing MRI findings in patients with rectal cancer performed before and after neoadjuvant chemo-radiotherapy. MRI examination accurately estimates volumetric reduction of tumor infiltration and lesser the locoregional lymph nodes damage. Also MRI examination provides reliable data on the correlation of tumor extension and circumferential resection margin, essentially improving the effectiveness of surgical treatment.

Key words: rectal cancer, nuclear magnetic resonance, chemotherapy, radiotherapy neoadjuvant

Резюме. Корреляция магнитно-резонансного исследования до/после химио-лучевой неoadъювантной терапии

Являясь одним из наиболее распространенных форм рака и одновременно одним из самых излечимых, рак прямой кишки по-прежнему имеет плохой прогноз из-за метастазов и местного рецидива. Распространение опухолевой инфильтрации внутри и снаружи стенки кишечника, повреждения метастатических лимфатических

uzlov, повреждениа сосудов, глубина расширения в брюшинный покров прямой кишки и ее расстояние от мезоректальной фасции - все эти напрямую влияют на прогноз эволюции рака прямой кишки. Повышенное внимание к этим анатомическим структур значительно повлияли на прогноз рака прямой кишки. Результаты исследования основаны на оценке результатов МРТ у пациентов с раком прямой кишки, выполненных до и после неoadъювантной химио-лучевой терапии. МРТ точно оценивает объемный сокращение опухоли инфильтрации и меньшую на опорно-регионарных лимфатических узлов повреждениа. Также МРТ обеспечивает надежные данные о корреляции расширения опухоли и окружности края резекции, существенно улучшить эффективность хирургического лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, ядерный магнитный резонанс, химиотерапия, неoadъювантная лучевая терапия

Obiective

Studiul de față propune stabilirea corelării comparative rezultatelor Imagisticii prin Rezonanță Magnetică obținute la pacienții cu cancer de rect, pre și post chimioradioterapie neoadjuvantă, în aprecierea eficienței tratamentului și evoluției procesului după gradul de avansare utilizând clasificarea TNM.

Introducere

Fiind una dintre cele mai răspândite forme de cancer și tot odată printre cele mai curabile, cancerul de rect (CR) continuă a avea un pronostic nefavorabil din cauza metastazării și, recidivării locale. Recidivarea locală se datorează frecvent rezectării incomplete a tumorii [1, 2], fiind direct proporțională de distanța dintre hotarul tumorii și marginea de rezecție circumferențiară (MRC) [3, 4]. Răspândirea infiltrației tumorale în/și afara peretelui intestinal, afectarea metastatică a nodulilor limfatici, afectarea vasculară, adâncimea extinderii în mezorect și distanța acesteia de fascia mezorectală (FM) – tot acest complex influențează direct asupra pronosticului de evoluție a CR. Importanța acestor structuri a devenit cunoscută datorită experienței radiologilor, fapt care a impus față de chirurghi o atitudine mai atenționată asupra coraportului infiltrației tumorale către FM. Atenția sporită către aceste structuri anatomice a influențat mult asupra pronosticului cancerului de rect. Evaluarea implicării în proces a structurilor anatomice limitrofe rectului în proces (cum ar fi fascia mezorectală), posibilitatea stadializării procesului tumoral, este cea mai importantă informație furnizată de către radiologi oncologilor la etapa pre-operatorie [4].

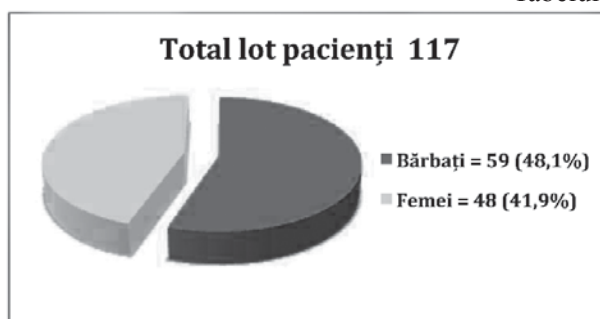
Terapia neoadjuvantă a cancerului de rect este folosită la pacienții cu proces tumoral ce se răspândește extra-parietal, mai frecvent în cazurile plasării tumorii în 1/3 inferioară și când sunt implicate în proces organele sau structurile anatomice pelviene (mușchii levator ani, spațiul inter-sfincter, sfincterul anal etc.), adică când volumul intervenției chirurgicale este restrâns și marginea de rezecție este în vecinătă-

te de infiltrația tumorală [5, 6]. Sunt aplicate diferite tehnici de terapie neoadjuvantă, cum ar fi cure de radio-terapie de scurtă sau de lungă durată, în îmbinare cu diferite preparate chimioterapeutice.

Material și metode

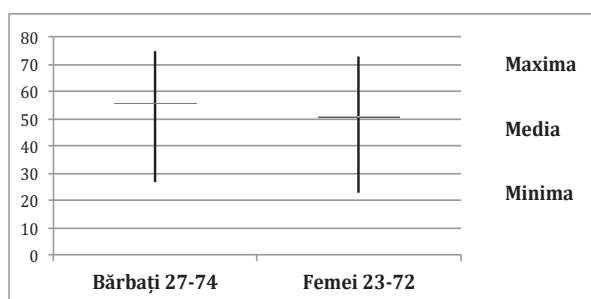
Studiul dat a inclus 117 pacienți cu cancer de rect confirmat prin biopsie (tabelul 1).

Tabelul 1



Structura de vârstă a lotului este expusă în tabelul 2:

Tabelul 2



Lotul menționat a fost investigat până și după cura de chimioradioterapie neoadjuvantă, care a constituit din 6 săptămâni de radioterapie (45-50 Gry) în paralel cu 800-1200 mg de Tegafur. Selectarea grupului de pacienți pentru terapia neoadjuvantă a fost predicată de gradul de avansare a procesului și coraportului acestuia cu structurile anatomice pelviene stabilite prin IRM, mobilității formațiunii la cercetarea per rect.

Imaginile RM în tehnicile T1w, T2w și T2 IR efectuate până la terapia neoadjuvantă, au fost comparate cu cele obținute la 4 săptămâni după efectuarea

terapiei neoadjuvante, ultimele fiind contrapuse cu datele IRM și morfopatologice ale piesei operatorii. Evaluarea datelor a fost realizată după clasificarea TNM.

La un număr restrâns de pacienți a fost cercetată prin IRM și piesa operatorie.

Investigațiile IRM la nivelul pelvisului au fost efectuate în cadrul Clinicii "Magnamed", Chișinău, perioada 2010-2014, la instalația Hitachi Airis Elite, 0,3 T. Pacienții au fost pregătiți pentru investigații în mod special cu prepararea intestinului gros și rect (clistere evacuatorii, purgative) și administrarea relaxantă (Atropină) cu 40 minute până la investigație (preventiv excluzându-se patologie cardiacă, glaucom). Până a începe scanarea intestinul pacienților a fost extins prin introducerea de aer per rectum. Au fost aplicate secvențe cu pasul de o grosime de 5.0 mm, orientate perpendicular porțiunii afectate a rectului, în tehnicile T2w, T1w și T2 IR cu supresiune de grăsime.

Interpretarea imagistică a fost realizată în baza imaginilor expuse pe filme și paralel stocate în stația de lucru. În primul rând afectarea tumorală a fost localizată ca nivel: plasament până la 5,0 cm de sfincterul anal s-a considerat ca afecțiune de porțiunea inferioară, 5,0-10,0 cm de porțiunea medie și mai sus de 10,0 cm de porțiunea superioară a rectului. Deasemenea, a fost clasată ca infiltrație patologică în preponderență de semnătate hiperintensă (afectare mucinoasă) și hipointensă (fără afectare mucinoasă) [7]. Relația dintre tumoră și sfincterul anal, direcționarea, adâncimea infiltrației extra-parietale și distanța marginii acesteia față de marginea de rezecție a fost calculată pe cea mai mică traiectorie. Marginea de rezecție a fost considerată fascia mezorectală, structură anatomică bine detaliată imagistic [8]. În cazul implicării în procesul fasciei mezorectale, mușchilor levatori, sau a sfincterului anal, tumora este considerată compromisă din punct de vedere al tratamentului chirurgical și al pronosticului post-operator, deoarece înlăturarea totală a acesteia este foarte dificilă.

O atenție majoră a fost atrasă asupra modificărilor ce parvin după tratamentul neoadjuvant și, în deosebi modificărilor fibrotice de la nivelul tumorii care apar ambele în hiposemnal în T2w [9]. Aprecierea gradului de regresie dimensională a tumorii este realizată prin evaluarea comparativă a volumului tumorii la etapa pre și post-terapiei neoadjuvante după următoarele criterii:

Gradul 0 – absența regresiei;

Gradul 1a – regresie cu mai puțin de 1/3 din volumul inițial al tumorii;

Gradul 1b – regresie cu mai puțin de 2/3 din volumul inițial al tumorii;

Gradul 2 – regresie cu mai mult de 2/3 din volumul inițial al tumorii;

Gradul 3 – regresie completă.

Concomitent a fost evaluată regresia după criteriul T (T4 în T3/T2, T3 în T2). Deasemenea, a fost evaluată prezența afectării nodulilor limfatici locoregionali cu evaluarea dimensională (după ambele axe), textuală și de contur. Au fost considerați măriți acei noduli limfatici care depășeau următoarele criterii dimensionale:

- mezorectali – 0,5 cm;
- iliaci interni – 0,7 cm;
- iliaci externi – 1,0 cm;
- iliaci comuni – 0,9 cm.

Au fost evaluați implicarea în proces a nodulilor limfatici peri-rectali, mezenterici-sigmoizi, mezenterici-inferiori, sacrați laterali, pre-sacrați, superiori, medii și inferiori rectali.

Rezultatele imagistice primare au fost discutate la prima etapă cu radiochimioterapeutul pentru aprecierea corectă a tacticii de tratament neoadjuvant. Rezultatele imagistice secundare, obținute la 4 săptămâni după finalizarea tratamentului neoadjuvant au fost deasemenea discutate în echipa multi disciplinară (radiochimioterapeutul, chirurgul și morfologul) pentru aprecierea corectă a strategiei și tacticii tratamentului chirurgical. După obținerea rezultatului final morfopatologic, echipa dată a avut o întâlnire repetată pentru a evalua prin contrapunere rezultatele obținute (imagistice, operatorii și morfopatologice).

Rezultate

Localizarea infiltrației tumorale la nivelul rectului a avut următorul spectru (tabelul 3).

Tabelul 3

Localizare	1/3 inferioară	1/3 medie	1/3 superioară
Nr. de pacienți (%)	13 (11,1%)	65 (55,5%)	39 (33,3%)
Carcinom mucinos	2 (15,3%)	14 (21,5%)	6 (15,4%)

La rândul său afectarea porțiunii inferioare a rectului a fost evaluată în dependență de implicarea în proces a sfincterului anal, care a fost vizualizată la 4 pacienți (30,7% cazuri din numărul de pacienți a nivelului respectiv).

Infiltrația tumorală cu caracter mucinos a fost depistată la 22 pacienți (18,8% cazuri). Direcționarea transparietală a infiltrației tumorale a fost localizată după cadranul ceasului (1-12) având o repartiție după cum urmează (tabelul 4).

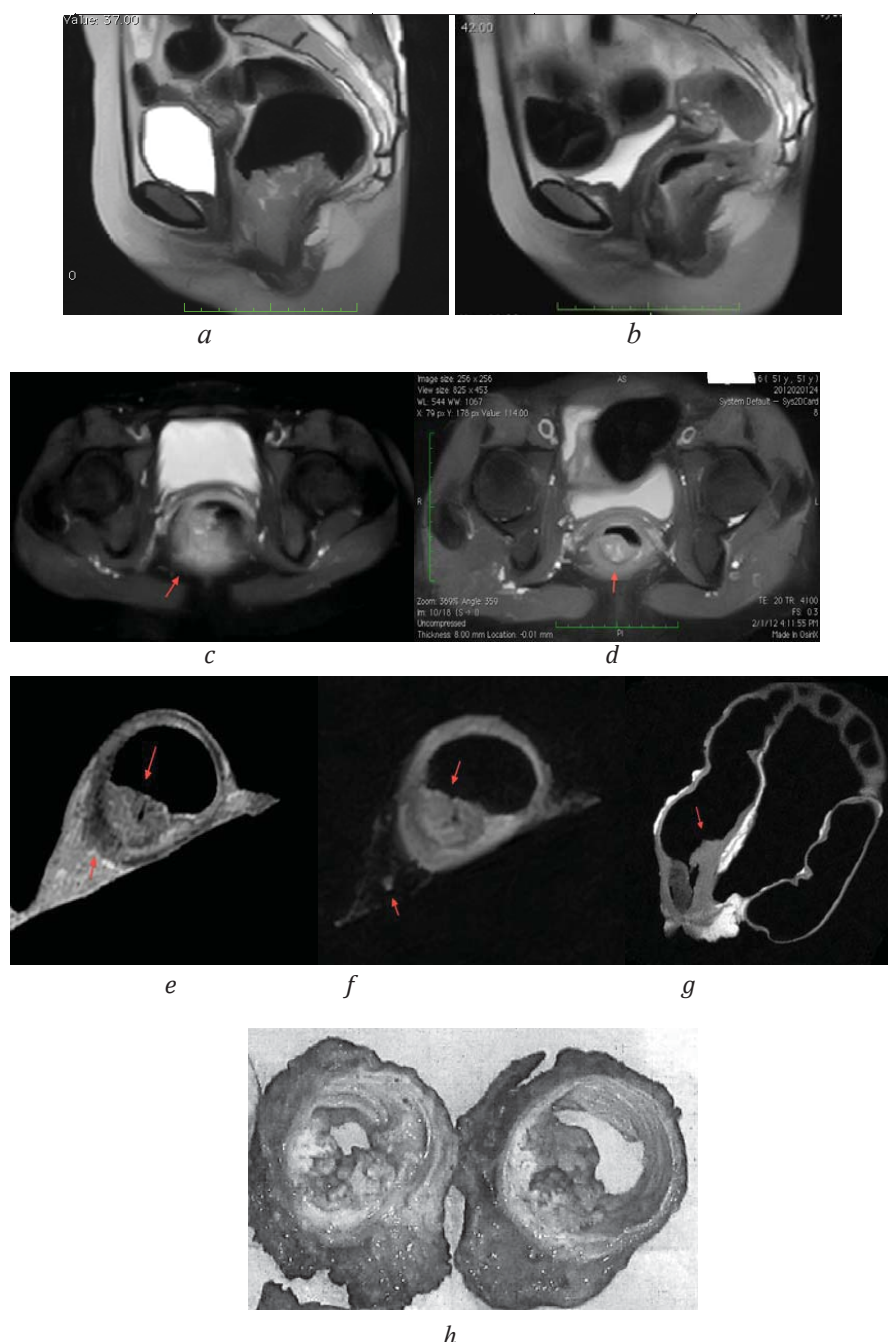


Figura 1. Imagini IRM1 obținute în diferite tehnici și planuri de scanare: pre-operator – a (T2w, sagital), c (T2w, transversal); post-operator – b (T2w IR, sagital), d (T2w IR, transversal); ale pieselor operatorii – e, f (T2w și T2 FIR, transversal), g (T1w, sagital); macropreparat secționat la nivelul tumorii – h. Se atestă afectarea canceroasă a peretelui postero-lateral dreapta al rectului în 1/3 inferioară, pe o porțiune de circa 5 cm, extindere exo-endofită cu infiltrația mezorectului și incipient a fasciei mezorectale în cadranul orelor 6-10 (imaginile a, c), noduli limfatici mezorectali nu au fost depistați – **stadiul T4 N0 Mx**; Post-radiochimioterapie se apreciază reducerea volumetrică a masei tumorale cu mai mult de 1/3 din volumul inițial și retragerea infiltrației patologice față de fascia mezorectală, marcând prezență de modificări fibrotice în mezorect (imaginile b, d); Scanarea IRM a piesei operatorii evidențiază cert extinderea procesului tumoral în plastul parietal rectal cu infiltrație delimitată a mezorectului (imaginile e, f, g) și pune în evidență prezența unui nodul limfatic mezorectal afectat canceros (imaginea f), fapt confirmat histopatologic – **stadiul T3 N1 Mx**.

Tabelul 4

Localizare	Cadran- nele 12-3	Cadra- nele 3-6	Cadra- nele 6-9	Cadra- nele 9-12
Nr. pacienți (%)	31 (26,4%)	42 (35,9%)	29 (24,7%)	15 (12,8%)

Inițial datele volumetriche ale infiltrației tumorale au variat între 10,4 cm² și 159,7 cm², media fiind 61,7 cm².

Reducerea volumetrică a infiltrației tumorale a fost vizualizată la 113 (96,5%) pacienți (tabelul 5).

Tabelul 5

Grad de involuție	Grad 0	Grad 1a	Grad 1b	Grad 2	Grad 3
Nr. pacienți (%)	4 (3,4%)	57 (48,7%)	34 (29,0%)	19 (16,2%)	3 (2,6%)

Involuția stadială după criteriul T - 51 (43,5%) pacienți, iar după criteriul N - 36 (30,7%) cazuri (tabelul 6).

Tabelul 6

Criteriul T	T4 în T3	T4 în T2	T3 în T2	T3 în T1-0
Nr. pacienți (%)	9 (17,6%)	2 (3,9%)	37 (72,5%)	3 (5,8%)

După criteriul N - 36 (30,7%) cazuri (tabelul 7).

Tabelul 7

Criteriul N	N2 în N1	N2 în N0	N1 în N0
Nr. pacienți (%)	17 (47,2%)	5 (13,8%)	14 (38,8%)

Absența nodulilor limfatici patologic modificați expusă IRM a fost confirmată morfopatologic în 48 (41,0%) din cazuri. Dificilă este diferențierea afectării canceroase față de cea inflamatorie a nodulilor limfatici locoregionali, veridicitatea fiind de până la 50% cazuri.

Extinderea tumorii în mezorect este vizualizată prin IRM cert, realizând o corelare obiectivă dintre tumoră și marginea de rezecție circumferențiară, fiind expusă corect în 88,1% cazuri (tabelul 8).

Tabelul 8

Gradul de extindere în mezorect	< de 1/3 din mezorect	< de 2/3 din mezorect	> de 2/3 din mezorect
Nr. pacienți (%)	17 (47,2%)	5 (13,8%)	14 (38,8%)

Concluzie

Rezultatele menționate caracterizează în primul rând eficiența chimioradioterapiei neoadjuvante la pacienții cu cancer de rect. Investigațiile IRM pre și post

CRT estimează cu certitudine evoluția modificărilor în cazul cancerului colorectal, cum ar fi diminuarea volumetrică a infiltrației tumorale, aprecierea extinderii acesteia și implicarea în proces a structurilor anatomice adiacente (criteriul T), coraportul cu marginea de rezecție circumferențiară. Parțial incerte sunt datele despre diferențierea afectării tumorale/inflamatorii a nodulilor limfatici locoregionali (criteriul N).

Evaluarea certă a criteriilor menționate permit cu certitudine de a elabora ce-a mai corectă și eficientă tactică de tratament chirurgical.

Bibliografie

1. Adam I.J., Mohamdee M.O., Martin I.G., et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707 -711 CrossRefMedline.
2. Quirke P., Durdey P., Dixon M.F., Williams N.S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2:996 -999 CrossRefMedline.
3. Heald R.J., Ryall R.D.H. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1 : 1479-1482 CrossRefMedline.
4. Peschard F., Cuenod C.A., Benoist S. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005; 8 : 1603-1609.
5. Minsky B.D. Adjuvant radiation therapy for rectal cancer: is there finally an answer? (editorial) *Lancet* 2001; 358:1285 -1286 CrossRefMedline.
6. [No authors listed]. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. N E.
7. Kim M.J., Park J.S., Park S.I. et al. Accuracy in differentiation of mucinous and nonmucinous rectal carcinoma on MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:48 -55 CrossRefMedline.
8. Beets-Tan R.G., Beets G.L., Vliegen R.F. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357 : 497-504 CrossRefMedline.
9. Brown G., Richards C.J., Newcombe R.G. et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999; 21.

STUDII ȘI SINTEZE

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI CERVICAL LOCAL AVANSAT ASOCIAT TERAPIEI IMUNOMODULATOARE CU *BioR*

Dumitru Sofroni¹ – dr. hab. med., prof. univ.,
Lilian Guțu¹ – dr. med., Nina Sameț¹,
Sergiu Roșca¹ – dr. med., cercet. șt. coordonator,
Veronica Ciobanu¹ – dr. med., Roman Balan¹ – dr. med.,
Irina Tripac¹ – dr. med., Neonila Casian¹ – dr. med.,
Virgil Ureche¹, Valentina Stratan¹ – dr. med.,
Valeriu Rudic² – dr. hab., prof. univ.,
Aurelian Gulea³ – dr. hab., prof. univ.,
Corina Cardaniuc⁴ – dr. med., Eugen Ancuța⁵ – dr. med., conf.,
Anton Emil⁵ – prof. univ.,
Institutul Oncologic din Republica Moldova¹,
Institutul de Microbiologie și Biotehnologie al Academiei de Științe din Republica Moldova²,
Universitatea de Stat din Republica Moldova, Departamentul Chimie³,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Chișinău, Moldova⁴,
USMF „Gr. T. Popa”, Iași, România⁵

Rezumat

Deși, echipamentele și tehnicile radioterapeutice au evoluat continuu, 2/3 din cazuri de progresie sunt localizate în zone iradiate. Studiul nostru a arătat că adăugarea agentului imun BioR la un astfel de tratament complex și agresiv al cancerului cervical local-avansat cum este chimioradiația poate diminua până la 38-40% efectele adverse legate de radioterapie și chimioterapie datorită proprietăților imunomodulatoare ale *Spirulinei platensis* care, de asemenea, posedă efecte antioxidante, eradicator de radicali liberi, citoprotector, antiinflamatori și hepatoprotector. Un aspect important constituie faptul că BioRul a preîntâmpinat apariția cazurilor de abandonare a tratamentului administrat din cauza efectelor adverse pronunțate. Recomandăm că schemele de tratament al cancerului de col uterin local-avansat să includă radioterapia și chimioterapia, îmbunătățind astfel rezultatele tratamentului, calității vieții și diminuând efectele adverse.

Cuvinte-cheie: cancer cervical, radioterapie, chimioterapie, imunoterapie, BioR

Summary. The complex treatment of locally-advanced cervical cancer in association with BioR immune treatment

Although the radiotherapeutic equipments and technics continuously evolved, 2/3 of progression cases are localized in irradiated areas. Our study revealed that adding the immune agent BioR to such a complex and aggressive treatment of locally-advanced cervical cancer as chemoradiation can diminish up to 38-40% the adverse effects linked to radiotherapy and chemotherapy due to immunomodulatory properties of *Spirulina platensis*, which also possess antioxidant, free radical scavenger cytoprotective, anti-inflammatory and hepatoprotector effects. An important issue constitutes the fact that BioR has declined that cases of treatment abortion because of side effects. We recommend that the treatment schemata of locally advanced cervical cancer includes radiation and chemotherapy, thus improving the treatment results, the quality of life and declining the side effects.

Key words: cervical cancer, radiotherapy, chemotherapy, immune treatment, BioR

Резюме. Комплексное лечение местно-распространенного рака шейки матки в ассоциации с иммунным лечением БиоРом

Хотя радиотерапевтические оборудование и техника непрерывно развивалась, 2/3 прогрессирования случаев расположены в облученных областях. Наше исследование показало, что добавление иммунного препарата BioR к такому сложному и агрессивному лечению местно-распространенного рака шейки матки как химиолучевой терапии, может уменьшить до 38-40% побочных эффектов, связанных с лучевой и химиотерапией в связи с иммуномодулирующими свойствами Спирулина, которые также обладают антиоксидантными, очищающими от свободных радикалов, цитопротекторными, противовоспалительными и гепатопротекторными эффектами. Важным элементом является тот факт, что BioR предотвратил случаи отмены лечения из-за выраженных побочных эффектов. Мы рекомендуем чтобы лечение местно-распространенного рака шейки матки включало лучевую и химиотерапию, тем самым улучшая результаты лечения, качество жизни и сокращая побочные эффекты.

Ключевые слова: рак шейки матки, радиотерапия, химиотерапия, иммунотерапия, БиоР

Introducere

În baza Proiectului Instituțional de Stat, noi am efectuat un studiu randomizat de tratament al cancerului cervical local-avansat cu tratament radioterapic concomitent cu patru cure cisplatină însoțită de imunoterapie cu BioR. Au fost înrolate paciente primare netratate anterior, diagnosticate cu cancer cervical scuamos, adenoscuamos sau adenocarcinom de stadiile IIB, III sau IVA, fără implicarea ganglionilor limfatici paraaortali. Pacientele trebuiau să aibă un indice leucocitar mai mare de 3 mii/cm³, trombocite mai mult de 100 mii/cm³.

Indicatorii cancerului cervical, deși au înregistrat actualmente îmbunătățiri semnificative în țările vestice în privința screening-ului și tratamentului displaziei cervicale, în Republica Moldova reprezintă în continuare o situație stringentă cu numeroase probleme de rezolvat. Important este faptul că cancerul cervical este o cauză majoră a decesului pacientelor afectate de procesele oncologice ale organelor genitale feminine, ocupând locul I și structura morbidității (47,3%) și mortalității, iar anual se înregistrează alte 500 000 cazuri noi de cancer cervical. Se constată că în Republica Moldova cancerul cervical doar în 43% cazuri se depistează în stadiul I și II, restul revenind pentru stadiul III și IV. Rezultatele precare în tratamentul cancerului cervical local-avansat dictează imperativ identificarea noilor abordări în terapia complexă a acestei patologii, explorând tactici noi de combinare a tratamentului chirurgical, radiant și medicamentos.

Chirurgia, radioterapia sau câteodată ambele au fost tratamentele preferabile ale cancerului cervical local-avansat. Actualmente, tratamentul cancerului cervical poate include un tratament prin asocierea concomitentă a chimio- și radioterapiei. Oricum, administrarea tratamentului imunomodulator terapie cancerului cervical avansat ar putea avea un beneficiu consistent. Având efecte adverse minime deoarece este administrat de sinestătător.

Material și metode

Eligibilitate. Pacientele primar-depistate cu cancer cervical: pavimentos, adenoscuamos sau adenocarcinom stadializate conform FIGO: IIB (patologie local-răspândită cu implicarea parametrilor), stadiul III (extinderea tumorii către pereții pelvieni) sau IVA (implicarea mucoasei vezicii urinare sau a rectului) au fost înrolate în studiu între ianuarie 2011 și iulie 2014. Toate țesuturile tumorale au fost evaluate histologic în cadrul departamentului histopatologic al Institutului Oncologic din Moldova. Pacientele cu metastaze extrapelviene și paraaortale sau intraperitoneale erau neeligibile.

Fiecare pacientă a fost supusă unui examen fi-

zic complet, unei examinări pelviene, radiografiei toracice, tomografiei computerizate al abdomenului pentru determinarea stadiului clinic al maladiei. De asemenea, pacientele trebuiau să prezinte un indice de performanță 0,1, 2 sau 3 (GOG – ginecologie oncologie grup) echivalent indicelui Karnovski 90-100, 70-80, 50-60 sau 30-40 și, absența oricărui alt cancer în anamneză. Nivelul creatininei serice nu mai mare de 8, nivelul bilirubinei serice nu mai mare de 1,5 ori decât limita de sus, nivelul aspartataminotransferazei nu mai mare de 3 ori decât limita de sus. Toate pacientele au semnat acordul informat conform legislației în viață.

Radioterapie. Radioterapia a fost administrată regiunii pelviene în 24 de fracții în volum de 40 Gy sau 30 fracții în volum total de 51 Gy, urmată de brahiterapia intracavitară (inserarea implantului radioactiv). Doza totală a alcătuit 40 Gy în cazul pacientelor cu stadiul IIB și 30 Gy în stadiul III și IVA al patologiei. Doza totală aplicată pe punctul A (referința locală e de 2 cm lateral și 2 cm superior de ostiumul cervical) a fost de 80,8 Gy în cazurile IIB și 80,0 Gy în stadiile III și IV. Doza totală aplicată pe punctul B (referința locală – la peretele pelvin) a fost de 55,0 Gy în cazurile IIB și 60,0 Gy în stadiile III și IV. Iradierea pelvină a fost delivrată prin porturi anteroposterior, posteroanterior și două câmpuri laterale. Radioterapia suspendată dacă leucocitele cădeau mai jos de 2 mii, iar amânarea până la o săptămână era permisă în cazul toxicității gastrointestinale sau genitourinare.

Chimioterapie. Pacientelor li s-a administrat cisplatină 40 mg/m² kgcorp timp de 4 săptămâni concomitent cu radioterapia externă. Aceste paciente au fost împărțite aleator în 2 grupuri: Grup BioR+ care au urmat preparatul autohton imunomodulator BioR și Grup BioR - fără BioR.

Investigațiile sistemului imun

În cadrul studiului au fost efectuate cercetări imunologice a 86 paciente cu cancer cervical, stadiile conform criteriilor studiului, care au urmat radioterapie de sinestătător sau concomitent cu chimioterapia cu platină, dintre care 47 cazuri din grupul BioR+ și 36 cazuri din grupul BioR. Au fost efectuate în total 249 de investigații utilizând metoda imunofenotipizării limfocitelor sângelui periferic cu anticorpii monoclonali pe parcursul aplicării tratamentului radioterapic. Panoul MON AT a inclus: CD 19 – B limfocite, CD3 – T limfocite, CD4 – T limfocite helper, CD8 – T limfocite citostatice/supresorii, CD5 – T limfocite mature, CD16 – kileri naturali, CD HELA DR – B limfocite și limfocite T activate. Au fost luate în considerație indicii imunoreglatori: CD4/CD8 (IRI) și CD4/CD3 (IRI 2), care caracterizează nivelul de tensionare a răspunsului imun. Investigația imu-

nologică a fost efectuată fiecărei paciente de 3 ori: până la începutul tratamentului (1), în mijlocul curei de radioterapie și chimioterapie (2) și la terminarea tratamentului (3).

Tratament imunomodulator. Din momentul începerii tratamentului radiant pacientelor li s-a administrat BioR 20 mg pe zi intravenos – 1 săptămână. Ulterior BioR 10 mg – 1 tab.x 2 ori pe zi per os – 4 săpt.

Analiza statistică. Punctele finale au fost supraviețuirea și supraviețuirea fără progresare. Progresarea a fost definită creșterea cu mai mult de 50% a două cele mai mari diametre ale tumorii primare sau metastazei. Supraviețuirea fără progresare a fost calculată din data intrării în studiu până la data, fie a primei evidențe radiografice sau fizicale a progresării,

fie a morții, fie a ultimului follow-up. Supraviețuirea a fost calculată din data intrării în studiu până la data decesului sau a ultimei vizite de follow-up.

Rezultate. În perioada ianuarie 2011 – iulie 2014 au fost înrolate prospectiv 103 paciente cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie concomitent cu cisplatin; 47 cazuri au făcut parte din grupul BioR+ care au urmat preparatul imunomodulator BioR și grupul BioR- (56 cazuri) – fără BioR. Deasemenea, au fost incluse retrospectiv 122 cazuri din arhiva Institutului Oncologic ale pacientelor cu cancer cervical stadiile IIB, III, IVA care au urmat radioterapie de sinestătător în anii 2001-2003. Nu au fost stabilite diferențe semnificative ale caracteristicilor clinice între cele 3 grupuri (tab. 1).

Tabelul 1

Caracteristica pacientelor

Caracteristici	Grupul BioR+ (N=47)	Grupul BioR- (N=56)	Grupul Control – doar radioterapie (arhivă), (N=122)
Tip histologic			
Adenocarcinom	1 (2,12)	3 (5,36)	7 (5,74)
Carcinom adenoscuamos	3 (6,36)	5 (8,9)	10 (12,2)
Carcinom pavimentos	43 (91,48)	48 (85,74)	105 (86,06)
Gradul de diferențiere			
G1	4 (8,48)	4 (7,12)	10 (8,2)
G2	31 (66)	36 (64,4)	83 (68)
G3	12 (25,4)	16 (28,48)	29 (23,78)
Vârsta, ani			
<30	0	1 (1,78)	4 (3,28)
31-40	14 (29,7)	19 (33,8)	38 (36,16)
41-50	15 (31,8)	17 (30)	36 (29,5)
51-60	9 (19,8)	8 (14,2)	23 (18,86)
61-70	8 (16,9)	9 (16)	16 (13)
>70	1 (2,12)	2 (3,56)	5 (4)
Indicele Karnovsky			
90-100	27 (57,4)	28 (50)	61 (50)
70-80	15 (32)	23 (41)	47 (38,5)
50-60	5 (10,6)	4 (7,12)	11 (2,45)
30-40	0	1 (1,78)	3 (7,4)
Stadiu FIGO			
IIB	27 (57,4)	25 (44,64)	64 (52,4)
IIIA	2 (4,24)	3 (5,3)	7 (5,7)
IIIB	17 (36,2)	25 (44,64)	40 (32,8)
IVA	1 (2,12)	3 (5,3)	11 (9)
Dimensiunile tumorii			
<4,0	6 (12,76)	9 (16)	14 (11,5)
4,1-5,1	5 (10,6)	5 (9)	21 (17,2)
5,1-6,0	12 (25,52)	15 (26,8)	34 (27,8)
6,1-7,0	9 (19)	11 (19,6)	19 (15,6)
7,1-8,0	8 (17)	10 (17,8)	17 (14)
> 8,0	7 (14,9)	8 (14,3)	16 (13,1)
Infiltrarea parametrilor			
Nu	0	1 (1,78)	2 (1,63)
Unilateral	22 (46,8)	26 (47)	58 (47,5)
Bilateral	25 (53,2)	29 (51,2)	62 (50,87)
Statutul ganglionilor limfatici pelvieni			
Pozitivi	7 (14,9)	9 (16)	18 (14,75)
Negativi	18 (38,2)	22 (39,3)	49 (40,1)
Neapreciați	22 (46,8)	25 (44,6)	54 (44,3)

Rezultatele investigațiilor sistemului imun:

Tabelul 2

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR-	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
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	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,1	1,2	1,23

Tabelul 3

Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei

Grupul BioR+	Etapele investigației, valorile medii către etapa radioterapiei		
	1	2	3
Antigenii CD			
CD 19	7,3	3,9	3,2
CD 3	49,8	41,2	33,8
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	14,0	16,4	10,7
CD/CD 8	2,05	1,4	1,3
CD 4 + CD 8 / CD 3	1,2	1,21	1,23

Supraviețuirea. Riscul relativ de deces a fost 0,57 (confidență de interval 95%) în grupul BioR+; BioR- – 0,58 și în grupul control – 0,6. Pacientele din

grupurile BioR+ și BioR- care au urmat chimioterapia cu platină au avut o supraviețuire fără progresare semnificativ mai lungă decât cele tratate doar cu radioterapie ($p > 0,001$). După ajustarea datelor privitor variabilelor de pronostic: stadiul clinic, dimensiunea tumorii, statutul ganglionilor limfatici pelvieni și vârsta, rata supraviețuirii fără progresare la 24 de luni au alcătuit 68% în BioR+, 65% în BioR- și 48% în grupul control. Mediana duratei de follow-up a fost de 35 luni. Ratele supraviețuirii au fost, de asemenea, mai bune în grupele cu cisplatin: 31 din 47 pacinte în BioR+ ($P=0,004$), 37 din 56 paciente în BioR- ($P=0,004$) comparativ cu 60 din 122 în grupul control. Pacientele din grupurile BioR+ și BioR- au avut mai puține progresări locoregionale (19% și 20%, respectiv) decât cele din grupa de control (30%). De menționat, că grupurile BioR+ și BioR-, care includeau în schema de tratament și platină, au avut o frecvență mai joasă de metastaze pulmonare (3% și 4%, respectiv) comparativ cu grupul control (30%).

Discuții. Tratamentul actual al cancerului cervical local-avansat este o metodă bună de stopare a patologiei, însă rata de eșec al controlului progresării cancerului cervical este destul de înaltă și alcătuiește 35-90%, fapt, ce se datorează în mare parte și statutului imunologic deprimat. Stare imunologică patologică generată atât de persistența în timp a proceselor oncologice declanșate la nivel de cervix, cât și de rezistența epuizată a organismului afectat.

Deși, metodele și echipamentul radioterapic au evaluat contunuu, în 2/3 cazuri progresarea are loc în siturile iradiate. Reieșind din faptul că ganglionii limfatici paraaortali sunt frecvent siturile răspândirii extrapelviene a maladiei și anume aceștia sunt cel mai important factor de pronostic într-un studiu GOG, doar pacientele fără implicarea ganglionilor

Tabelul 4

Efecte adverse

Efecte adverse	BioR+		BioR-		Control	
	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4	grad 0-2	grad 3-4
Leucopenie	23	11	26	14	18	12
Trombocitopenie	25	14	29	17	28	14
Alte efecte hematologice	21	3	26	3	16	7
Efecte gastrointestinale	19	4	21	8	30	12
Efecte genitourinare	16	5	16	6	32	12
Efecte cutanate	18	4	22	7	29	17
Efecte neurologice	17	0	16	3	34	11
Efecte pulmonare	23	0	26	2	34	9
Efecte cardiovasculare	40	0	46	2	30	12
Febră	21	1	24	4	38	0
Fatigabilitate	31	0	36	0	69	0
Durere	32	2	35	4	68	14
Scădere ponderală	34	1	38	2	66	7

paraaortali au fost incluse în studiu. Am stabilit rate de supraviețuire fără progresare și supraviețuire generală considerabil mărite în grupurile prospective BioR+ și BioR- comparativ cu grupul control în care radioterapia nu a fost însoțită de chimioterapia concomitentă. Iar comparând grupurile BioR+ și BioR-, supraviețuirea fără progresare a fost ușor mai mare în BioR+, anume cu 3% în BioR+, însă este nesemnificativ statistic. De remarcat, că efectele adverse complementare radioterapiei și chimioterapiei au fost cu 38-40% mai mici în grupul BioR+, fapt, datorat proprietăților *Spirulinei platensis* ce posedă proprietăți imunomodulatoare, antioxidante, de eliminator al radicalilor liberi, citoprotectoare, antiinflamatoare, hepatoprotectoare. Un important atu al BioR-ului a fost absența cazurilor de amânare cu 7-10 zile a tratamentului radiochimioterapic cauzată de toxicitatea tratamentului în grupul BioR+ comparativ cu 11 cazuri (20%). Cisplatina este precăutată ca un agent care mărește efectele radioterapiei prin inhibarea reparării distrugerii subletale induse de radiație și prin sensibilizarea celulelor hipoxice către radioterapie. Grație proprietăților sale citotoxice, preparatul reduce efectiv tumorile mari ceea ce conduce la reoxigenarea tumorii și la intrarea celulelor în faza radiosensitivă a ciclului celular. Toxicitatea indusă de agentul chimioterapic generează alterări ale statului imunologic local cu repercusiuni asupra întregului organism. Cercetările imunologice au demonstrat scăderea subpopulațiilor de bază a limfocitelor B și T, descreșterea numărului limfocitelor mature funcționale T CD5+ și IRI CD4/ CD8 care sunt notate chiar în mijlocul curei de tratament; scăderea numărului de celule ce poartă la suprafața membranei a moleculei de activare CD HLA DR+; în același timp, crește numărul kilerilor naturali CD 16+, care, probabil, este cauzat de asocierea pe parcursul tratamentului a proceselor inflamatorii în regiunea tumorii și 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.

Concluzii:

1. Tratamentul cancerului cervical local avansat necesită administrarea mandatorie a chimioterapiei concomitent cu radioterapia.

2. Includerea preparatului imunomodulator de generație nouă BioR în schema de tratament complex al pacienților cu cancer cervical local avansat conduce la prevenirea mai multor complicații, îmbunătățind indicii calității vieții, micșorând cazurile de amânare

a tratamentului și sporind rezultatele supraviețuirii fără progresare.

Bibliografie

1. Steel G.G., Peckham M.J. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:85-91.
2. Sinclair W.K. The combined effect of hydroxyurea and x-rays on Chinese hamster cells in vitro. *Cancer Res* 1968;28:198-206.
3. Fu K.K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985;55:Suppl:2123-30.
4. Rose P.G. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994;21:47-53.
5. Hreshchshyn M.M., Aron B.S., Boronow R.C., Franklin E.W. III, Shingleton H.M., Blessing J.A. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-22.
6. Stehman F.B., Bundy B.N., Keys H., Currie J.L., Mortel R., Creasman W.T. A randomized trial of hydroxyurea versus misonidazole adjunct to radiation therapy in carcinoma of the cervix: a preliminary report of a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:87-94.
7. Stehman F.B., Bundy B.N., Thomas G. et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1523-8.
8. Choo Y.C., Choy T.K., Wong L.C., Ma H.K. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94-100.
9. Monyak D.J., Twigg L.B., Potish R.A. et al. Tolerance and preliminary results of simultaneous therapy with radiation and cisplatin for advanced cervical cancer. In: Conference on the interaction of radiation therapy and chemotherapy. NCI monographs. No. 6. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1988:369-73. (NIH publication no. 88-2939.)
10. Piver M.S., Lele S.B., Malfetano J.H. cis-Diamminedichloroplatinum II based combination chemotherapy for the control of extensive paraaortic lymph node metastasis in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1987;26:71-6.
11. Malfetano J., Keys H., Kredentser D., Cunningham M., Kotlove D., Weiss L. Weekly cisplatin and radical radiation therapy for advanced, recurrent, and poor prognosis cervical carcinoma. *Cancer* 1993;71:3703-6.
12. Moran R.G., Danenberg P.V., Heidelberger C. Therapeutic response of leukemic mice treated with fluorinated pyrimidines and inhibitors of deoxyuridylylate synthesis. *Biochem Pharmacol* 1982;31:2929-35.
13. Stehman F.B., Bundy B.N., Kucera P.R., Deppe G., Reddy S., O'Connor D.M. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, and cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma: a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997;66:262-7.
14. Haraf D.J., Vokes E.E., Weichselbaum R.R., Pan-

je W.R. Concomitant chemoradiotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil and hydroxyurea in poor prognosis head and neck cancer. *Laryngoscope* 1992;102:630-6.

15. Weiser E.B., Bundy B.N., Hoskins W.J. et al. Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1989;33:283-9.

16. Schoenfeld D.A. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983;39:499-503.

17. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.

18. Mantel N. Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.

19. Cox D.R. Regression model and life-tables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187-220.

20. Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J., Keys H.M., Larson J.E., Fowler W.C. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.

21. Jampolis S., Andras E.J., Fletcher G.H. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 1975;115:681-5.

APRECIEREA COMPLEXĂ A FACTORILOR CE INFLUENŢEAZĂ ASUPRA METASTAZĂRII CANCERULUI ENDOMETRIAL

Dumitru Sofroni* – dr. hab. şt.med., prof., Eugen Ancuţa, Lilian Guţu* – dr. med.,
Irina Tripac* – dr. med., Veronica Ciobanu* – dr. med., Roman Balan* – dr. med.,
Institutul Oncologic, Republica Moldova*,
Spitalul Cuza Vodă, Iaşi, România****

Tel. +37369178909 Email: i_iacovlev@yahoo.com

Rezumat

Cancerul endometrial incipient, practic, nu metastazează în ganglionii limfatici: în cancerul intraendometrial astfel de observaţii lipsesc, iar în cancerul microinvaziv - este o cazuistică. De aceea la aprecierea clinică a stazării limfatice trebuie să fie excluse toate observaţiile cancerului endometrial incipient şi să se calculeze acest risc nu la cancerul local-difuz (invazia mai mare de 0,5 cm şi/sau diametrul mai mare de 2 cm), în care frecvenţa metastazării limfogene ajunge la 11,7%. Din numărul total de 1378 de bolnave au înregistrate metastaze în ovare la 6,4% din ele. Asupra frecvenţei metastazării în ovare influenţează aceiaşi factori care determină riscul afectării ganglionilor limfatici regionali. Prin urmare, cancerul endometrial nu se limitează la un diametru mic al tumorii combinate cu invazia superficială - nu este mai puţin important faptul că acest fel de cancer posedă capacităţi minimale metastazare în ganglionii limfatici pelvieni şi în ovare.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, metastaze, ovare, ganglioni limfatici pelvieni

Summary. Findings complex factors influencing the endometrial cancer metastasis

Early endometrial cancer, has no lymph node metastasis: cancer intraendometrial such observations are missing, and microinvasive cancer - is a casuistry. Therefore the clinical judgment of lymphatic nodes in all observations should be excluded. From 1378 patients ovary metastasis were recorded in 6.4% of them. The same factors influence on frequency of metastasis in ovaries that the risk of invasion in regional lymph nodes. Therefore, endometrial cancer is not limited to a small diameter of the tumor combined with superficial invasion - is no less important that this type of cancer has minimal capabilities of metastases in pelvic lymph nodes and ovaries.

Key words: endometrial cancer, metastasis, ovaries, pelvic lymph nodes

Резюме. Комплексная оценка факторов, влияющих на метастазирование рака эндометрия

Начальный рак эндометрия, практически не дает метастазы в лимфатические узлы: при интраэндометриальном раке такие наблюдения отсутствуют, при микроинвазивном раке - это казуистика. Из общего количества 1378 больных метастазы в яичники были зарегистрированы у 6,4%. На частоту метастазирования в яичники влияют те же факторы, которые определяют риск поражения региональных лимфатических узлов. Таким образом, рак эндометрия не ограничивается малым диаметром опухоли в сочетании с поверхностной инвазией - не менее важно, что этот тип рака обладает минимальными возможностями метастазирования в лимфатические узлы таза и яичники.

Ключевые слова: рак эндометрия, метастазы, яичники, лимфатические узлы таза

Unul dintre aspectele de discuţie referitoare la evoluţia clinică a cancerului endometrial este aprecierea capacităţii de metastazare a tumorii în ganglionii

limfatici regionali. Pe parcursul multor decenii a predominat concepţia şcolii lui Rouvier, în corespundere cu care apariţia metastazelor limfogene se consideră

deosebit de rară, caracteristică numai pentru diseminarea largă a cancerului de corp uterin. Se afirma că metastazele primare ortograde ale cancerului endometrial apar mai întâi în ganglionii limfatici lombari, iar în cazul blocului total se pot răspândi retrograd în colectoarele limfatice din grupa iliacă. De aceea majoritatea clinicienilor considerau inutilă extirparea ganglionilor limfatici pelvieni la bolnavele de cancer endometrial.

La începutul anilor '60 au apărut comunicări despre afectarea destul de frecventă a ganglionilor limfatici iliaci în cazul tumorilor endometriale, ce se răspândesc pe endocervix (T_2). Problema frecvenței, prin urmare și a importanței clinice efective de metastazare a cancerului endometrial, limitat de corpul uterin (T_1) în ganglionii limfatici pelvieni, a rămas nerezolvată.

O mare atenție s-a acordat problemei metastazării cancerului endometrial la secția oncoginecologică a ICȘ în domeniul oncologiei N.N.Petrov (Sankt Petersburg). În studiile lui Ia.V.Bohman (1964, 1989) se menționează că metastazele ortograde incipiente ale cancerului endometrial se localizează în ganglionii limfatici pelvieni (externi, interni iliaci și obturatori), dar nu în cei lombari, cum se considerase anterior. Acest fapt a fost constatat cu ajutorul limfografiei rentgenocontraste și este confirmat prin rezultatele aplicării histerectomiei largite (extinse). În anii '60-'70 extirparea extinsă a uterului, în modificarea lui Ia.V.Bohman, pentru cancerul endometrial se aplică în toate cazurile când nu existau contraindicații din cauza unor boli asociate. Ca rezultat, s-a putut constata în ce situații clinice limfoadenectomia iliacă este mai indicată și, în ce situații era facultativă. Analiza factorilor multipli ai frecvenței metastazării în lumina obiectivelor studiului nostru prezintă un interes excepțional pentru argumentarea concepției cancerului endometrial incipient. Din numărul total de 1378 de bolnave la care s-a confirmat histologic cancerul endometrial la 787(57,1%) a fost efectuată extirparea simplă a uterului cu anexele, în special, în cazurile de adenocarcinom și adenocantom. La 591(42,9%) din bolnave a fost efectuată histerectomia extinsă cu anexele și ganglionii limfatici pelvieni în modificarea lui Ia.V.Bohman (1964,1988). În cazurile de tumori limitate de corpul uterin (T_1) sau operația clasică Vertgeim-Meggs (ca în cancerul colului uterin) în cazurile de tumori ce au trecut pe endocervix (T_2). De menționat, în primul rând, că la examenul histologic al ganglionilor limfatici extirpați de la 591 bolnave la 40 (6,0%) din ele s-a constatat afectarea lor metastatică. Frecvența indicată nu este prea elocventă, deoarece ea variază substanțial în funcție de diferiți factori ce caracterizează organismul și tumoarea. În tabelul 1

este relevat coraportul dintre frecvența metastazării în ganglionii limfatici pelvieni și vârsta.

Tabelul 1

Coraportul dintre vârsta și frecvența metastazelor (pT_1) în ganglionii limfatici regionali

Vârsta, ani	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
<30	3	0	3
	100,0	0,0	100,0
	0,5	0,0	0,5
30-39	22	1	23
	95,7	4,3	100,0
	4,0	2,5	3,9
40-49	94	5	99
	94,9	5,1	100,0
	17,1	12,5	16,8
50-59	240	19	259
	92,7	7,3	100,0
	43,6	47,5	43,8
60-69	158	13	171
	92,4	7,6	100,0
	28,4	32,5	28,9
>70	34	2	36
	94,4	5,6	100,0
	6,2	5,0	6,1
Total	551	40	591
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

După cum rezultă din datele prezentate, la bolnavele de până la 30 de ani în ganglionii limfatici pelvieni metastazele lipsesc, iar în grupa de vârstă de 30-49 ani frecvența lor este relativ mică (4,3%), manifestându-se mai accentuat la femeile de peste ani (7,6%) ($p<0,05$). Aceasta denotă că vârsta înaintată reprezintă deja un semn de prognostic nefavorabil. Influența independentă a variantei patogenice asupra metastazării se poate urmări bine după datele expuse în tabelul 2.

Tabelul 2

Coraportul dintre starea ganglionilor limfatici regionali și varianta patogenică

Varianta patogenică	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
I	441	30	471
	93,6	6,4	100,0
	80,0	75,0	79,7
II	110	10	120
	91,7	8,3	100,0
	20,0	25,0	20,3
Total	551	40	591
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

Din numărul total de bolnave - 471 cu varianta I (hormonodependentă) de cancer endometrial la 30 (6,4%) s-au atestat metastaze în ganglionii ilieci, iar dintre 120 de paciente cu varianta II (autonomă) - la 10 (8,9%), adică de 1,5 ori mai frecvent ($p < 0,05$). Aceste particularități deseori au o mare importanță clinică, deoarece pot ajuta la găsirea unui compromis pozitiv: la multe bolnave cu varianta I patogenică, ce suferă de unele boli asociate (obezitate, diabet zaharat, boală hipertonică), extinderea volumului operației reprezintă un pericol, iar dacă tumoarea corespunde criteriilor cancerului minimal, în aceste cazuri se recomandă limitarea la o intervenție chirurgicală menajantă - extirparea simplă a uterului cu anexele. La bolnavele cu varianta II (autonomă): opacitatea de metastazare a tumorii este mai pronunțată. Dacă la majoritatea bolnavelor lipsesc tulburările endocrino-metabolice, atunci riscul histerectomiei extinse (largi) este redus.

Posibila influență a variantei patogenice, a gradului de diferențiere a cancerului endometrial asupra frecvenței metastazării se poate urmări la analiza datelor din tabelele 1 și 2.

Tabelul 3

Coraportul dintre forma histologică a tumorii și starea ganglionilor limfatici regionali

Forma histologică	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
Adenocarcinom	494	31	525
	94,1	5,9	100,0
	89,7	77,5	88,8
Adenocarcinom papilar	16	3	19
	84,2	15,8	100,0
	2,9	7,5	3,2
Cancer mezonefroid	5	2	7
	71,4	28,6	100,0
	0,9	5,0	1,2
Cancer adenosvamos	10	1	11
	90,0	9,1	100,0
	1,8	2,5	1,9
Cancer nediferențiat	2	0	2
	100,0	0,0	100,0
	0,4	0,0	0,3
Total	527	37	564
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

Sporirea frecvenței metastazării în ganglionii limfatici pelvieni este caracteristică pentru formele rare de cancer endometrial: adenocarcinomul papilar (15,8%) și adenocarcinomul cu celule lucide (mezonefroid) (28,6%), depășind de două ori indicii ade-

nocarcinomului ($p < 0,05$). Mai mult accentuată este influența gradului de diferențiere a tumorii asupra frecvenței metastazării limfogene. Dacă în cancerul înalt diferențiat ea constituie doar 3,2%, în cancerul moderat diferențiat - de două ori mai mare (8,4%), iar în cancerul slab diferențiat ajunge la 11,4% ($p < 0,001$) (tab.3 și 4).

Tabelul 4

Coraportul dintre gradul de diferențiere a tumorii și starea ganglionilor limfatici regionali

Diferențierea	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
G_1	213	7	220
	96,8	3,2	100,0
	38,7	17,5	37,3
G_2	274	25	229
	91,6	8,4	100,0
	49,8	62,5	50,7
G_3	62	8	70
	88,6	11,4	100,0
	11,3	20,0	11,9
Total	549	40	589
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

Se remarcă o dependență inversă conturată a frecvenței metastazării în funcție de abundența secreției în glandele adenocarcinomului: de la 9,2% în cazul lipsei secreției, până la 5,7% în cazul secreției pronunțate ($p < 0,001$) (tabelul 5).

Tabelul 5

Coraportul dintre starea ganglionilor limfatici regionali și nivelul secreției spontane în cancerul endometrial

Nivelul secreției	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
Lipsește sau este neînsemnată	217	22	239
	90,8	9,2	100,0
	42,2	55,0	43,1
Moderată sau pronunțată	297	18	315
	94,3	5,7	100,0
	57,8	45,0	56,9
Total	514	40	554
	92,8	7,2	100,0
	100,0	100,0	100,0

Prin urmare, datele indicate denotă că secreția spontană reflectă dependența hormonală mare, o autonomie și o malignizare mai redusă ale tumorii. Secreția pronunțată corelează cu diferențierea înaltă. Cu toate acestea, analiza factorilor multipli demonstrează că secreția spontană rămâne un semn prognostic pozitiv de reducere a capacității de metastazare a tumorii.

Tabelul 6

Coraportul dintre frecvența metastazării limfogene și localizarea cancerului

Localizarea	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
Treimea superioară	307	3	310
	99,0	1,0	100,0
	55,9	7,5	52,6
Toată cavitatea	188	27	215
	87,4	12,6	100,0
	34,2	67,5	36,5
Trecere pe endocervix	53	10	63
	84,1	15,9	100,0
	9,7	25,0	10,7
Total	548	40	588
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

Datele expuse în tabelul 6 trebuie să fie interpretate cu precauție, deoarece ele reflectă, în esență, nu numai influența localizării incipiente, ci și a răspândirii locale a procesului. Aceasta a devenit evident după analiza localizării cancerului incipient (inclusiv formele intraendometrială, microinvasivă și locală), care în 95% din cazuri era situat în regiunea fundului uterului sau a unghiurilor uterine. Însă atunci când se confirmă afectarea întregii mucoase a cavității uterine și, cu atât mai mult, trecerea procesului pe endocervix este o dovadă a unei răspândiri locale considerabile.

Într-un fel sau altul, atrage atenția raritatea metastazării limfogene a tumorilor localizate în treimea superioară a cavității uterine (1,0%) și creșterea lor de 12 ori, afectând toată cavitatea, de 16 ori în T_2 ($p < 0,001$).

Este cert, că profunzimea invaziei tumorii în miometru exercită o influență decisivă asupra capacității de metastazare limfogenă a tumorii (tabelul 7).

Coraportul dintre frecvența stării ganglionilor limfatici și localizarea cancerului

Invazia, cm	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
Fără invazie	107	0	107
	100,0	0,0	100,0
	19,5	0,0	18,1
Până la 0,5	172	8	180
	95,6	4,4	100,0
	31,3	20,0	30,5
0,6-1	121	7	128
	94,5	5,5	100,0
	22,0	17,5	21,7
> 1	150	25	175
	85,7	14,3	100,0
	27,3	62,5	29,7
Total	550	40	590
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

În cancerul intraendometrial metastazarea lipsește, realitate ce determină asemănarea acestei forme de cancer endometrial cu cancerul preinvasiv. Totuși, chiar la o invazie minimală (până la 0,5cm) frecvența metastazării reprezintă 4,4%.

De menționat, că la 13 din 16 cazuri cu metastaze, la o invazie de până la 0,5cm, diametrul tumorii depășea 2cm. Prin urmare, metastaza unui cancer microinvasiv adevărat în ganglionul limfatic iliac intern s-a atestat numai la 3 paciente.

Frecvența metastazării limfogene crește vădit în cazul invaziei profunde - până la 14,3% la o infiltrare a endometrului mai mare de 1 cm ($p < 0,001$) (tab. 8).

Tabelul 8

Coraportul dintre dimensiunea tumorii și frecvența metastazării limfogene a cancerului endometrial

Diametru, cm	Starea ganglionilor limfatici		Total
	pT_0	pT_1	
<0,5	73	0	73
	100,0	0,0	100,0
	13,4	0,0	12,5
0,6-1	64	0	64
	100,0	0,0	100,0
	11,7	0,0	10,9
1-2	135	2	137
	98,5	1,5	100,0
	24,7	5,0	23,4
2,1-3	92	7	99
	92,9	7,1	100,0
	16,8	17,5	16,9
3,1-4	118	14	132
	89,4	10,6	100,0
	21,6	35,0	22,5
4,1-5	35	9	44
	79,5	20,5	100,0
	6,4	22,5	7,5
> 5	27	8	35
	77,1	22,9	100,0
	4,9	20,0	6,0
Total	544	40	584
	93,2	6,8	100,0
	100,0	100,0	100,0

Examinând datele din tabelul 8, se poate constata că diametrul tumorii de asemenea influențează asupra capacității de metastazare limfogenă. Această capacitate nu se realizează în cazul unei dimensiuni a tumorii de până la 1 cm, dar se accentuează în tumorile mai mari de 3 cm cu un diametru mai mare: de la 10,6% până la 20,5% și 22,9% ($p < 0,001$).

O imagine mai bine conturată a influenței anumitor factori clinicomorfologici asupra relativ al riscului de metastazare poate fi creată analizând datele din tabelul 9.

Tabelul 9

Riscul relativ (R.R.) al anumitor factori care acţionează asupra metastazării limfogene a cancerului endometrial

Factorii de risc	Vârsta >60 ani în comparaţie cu grupa de 40-49 ani	Varianta II patogenică în comparaţie cu varianta I patogenică	Diametrul tumorii >2cm în comparaţie cu invaziile mai mici	Invazia >0,5cm în comparaţie cu invaziile mai mici	Diferenţierea G ₂ în comparaţie cu G ₁ , G ₃ în comparaţie cu G ₂	Secreţia lipseşte sau e slabă în comparaţie cu moderarea pronunţată	Lipsa infiltraţiei limfocitare a stromei în comparaţie cu cea pronunţată	Lipsa sensibilităţii tumorii faţă de progestine în comparaţie cu tumorile hormonodependente
R.R.	1,9	1,3	6,3	3,8	2,4	2,9	2,8	3,7
					5,1			
					1,8			
x ²	5,3	3,6	49,1	35,5	6,6	16,1	7,2	17,4
					15,9			
					5,7			
p	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Sporirea riscului metastazării limfogene în varianta II patogenică are un caracter de tendinţă clinică, influenţa celorlalţi factori prezentaţi în tabelul 9, este statistic autentică. Un comentariu aparte necesită aprecierea a doi factori: gradul reacţiei limfohistocitare a stromei tumorii şi sensibilitatea individuală faţă de progestageni, determinată în baza semnelor patomorfozei, hormonale (sporirea diferenţierii, transformarea secretorie a tumorii) la confruntarea structurii histologice a adenocarcinomului până la începutul hormonoterapiei neadjuvante - după terminarea acesteia (în micropreparatul operator).

În cazul lipsei infiltraţiei limfohistocitare a stromei în jurul tumorii poate exista o neînsemnată reacţie locală imunomorfologică, ce reflectă lipsa unei prime bariere în calea răspândirii tumorii în afara limitelor uterului. Sensibilitatea pronunţată a tumorii faţă de progestine denotă prezenţa, la bolnava respectivă, a unei combinaţii de factori prognostici pozitivi, printre care varianta I (hormonodependentă) patogenică, diferenţierea înaltă, conţinutul înalt de receptori citoplasmatici. Astfel de tumori, după cum s-a constatat la analiza anumitor factori, totalitatea cărora determină sensibilitatea hormonală a cancerului endometrial posedă un risc mai mic de metastazare limfogenă. Unul dintre argumentele raţionalităţii de evidenţiere a noţiunii de cancer endometrial incipient este dovada unei capacităţi foarte reduse de metastazare limfogenă. Din 214 paciente cu cancer endometrial, cărora li s-au extirpat ganglionii limfatici pelvieni, doar la 3(1,5%) au fost depistate metastaze, fapt care nu justifică riscul operator şi complicaţiile ce ţin de mărirea volumului intervenţiei chirurgicale.

În forma intraendometrială metastazele limfogene au lipsit; frecvenţa lor în cancerul invaziv a constituit 1,8%, iar în forma locală - 1%.

Pe acest fundal frecvenţa metastazării limfogene a cancerului endometrial local-difuz (cu invazia mai

mare de 0,5 cm şi/sau diametrul mai mare de 2cm) constituie 11,3%, indice aproximativ egal cu cel al cancerului colului uterin de stadiul I clinic, stabilit reoperator (T₁).

O altă problemă importantă a răspândirii cancerului endometrial este metastazarea în ovare. Din numărul total de 1378 de bolnave operate s-au constatat 80(6,4%) cazuri de metastaze în ovare, dintre care la 18 din ele erau însoţite de metastaze în ganglionii limfatici. Spre deosebire de răspândirea limfogenă, metastazarea în ovare s-a atestat mai des la bolnavele tinere: de 30-39 ani, de 40-49 ani - 8,3%, de 50-59 ani - 5,0%, de 60-69 ani - 4,3%, de peste 70 ani - 2,5% (p<0,05). În varianta I (hormonodependentă) cancerului endometrial frecvenţa metastazării (5,0%) este un pic mai redusă decât în varianta II patogenică, însă deosebirea statistică nu este autentică (p<0,05).

Dintre diversele forme histologice ale cancerului endometrial adenocarcinomul papilar se caracterizează printr-o frecvenţă înaltă de metastazare în ovare (15,0%), cancerul adenocarcinom dimorf (11,3%) şi cancerul nediferenţiat (1 din 4 cazuri). Însă predominarea vădită a adenocarcinomului tipic în comparaţie cu formele rare ale lui în studiul nostru nu ne-a permis să relevăm o legitate statistică autentică.

Mai pronunţată este influenţa asupra frecvenţei metastazării în ovare a gradului de diferenţiere a tumorii: în G₁ - doar 3,0%, în G₂ - 4,5% (p<0,05).

Luând în considerare particularităţile circulaţiei limfatice în corpul uterin, s-a putut admite posibilitatea metastazării mai recvente în ovare în cazul tumorilor localizate în regiunea fundului uterului şi a unghiurilor trompelor uterine - această presupunere, însă, nu este confirmată prin date: în cazul localizării cancerului endometrial în treimea superioară a uterului metastazele în care s-au atestat doar în 2,0%, la afectarea întregii mucoase uterine - în 8,8%, iar în trecerea tumorii pe endocervix (T₂) - în 5,6% (p<0,05).

După cum era de așteptat, metastazarea în ovare s-a dovedit a fi intimă în lipsa invaziei în miometru (0,5%) și crește până la 3,9% în invazia de până la 0,5 cm, e de 5,5% la o invazie de 0,6-1 cm și ajunge la 11,1% la infiltrarea miometrului, care depășește 1 cm ($p < 0,05$). O astfel de corelație directă există și între diametrul tumorii și capacitatea lui de metastazare în ovare. S-a observat legătura dintre starea ganglionilor limfatici pelvieni regionali și ovare.

Gradul riscului relativ de metastazare a cancerului endometrial este prezentat în tabelul 9. În acest tabel sunt expuși factorii ce exercită o influență statistic autentică asupra riscului dezvoltării metastazelor în ovare. O excepție reprezintă numai varianta patogenică ($p < 0,01$), dar și aici se urmărește tendința clinică de majorare a riscului. De problema metastazării cancerului endometrial în ovare ține posibilitatea apariției multor tumori primare sincronice multiple ale corpului uterin și ovarelor. O astfel de combinație s-a observat la 40 de bolnave (3,2%) și trebuie să se ia în considerare la diagnosticul clinicomorfoloic diferențiat.

Metastazarea cancerului endometrial incipient în ovare s-a observat doar în 2 cazuri. Prin urmare, în cancerul endometrial incipient frecvența metastazării în ovare constituie doar 0,4% (foarte puțin) în special la compararea cu metastazarea cancerului local-difuz la 82 din 842 de bolnave (9,7%).

Astfel, cancerul endometrial incipient nu se caracterizează nu numai prin diametrul mic al tumorii și prin absența invaziei pro-unde, ci și prin lipsa sau prin capacitatea minimă de metastazare în ganglionii limfatici pelvieni și în ovare. Aceasta deschide posibilități principiale noi pentru tratamentul menajant sau chiar cu păstrarea organului în cazul cancerului endometrial incipient. Această concluzie, firește, trebuie să fie confirmată prin analiza rezultatelor îndepărtate ale aplicării diferitelor metode de tratament.

Deci, în acest capitol s-a efectuat un studiu comparativ al capacității de răspândire a tumorii în afara limitelor uterului în formele incipiente și difuze ale cancerului endometrial. Au fost analizate particularitățile de metastazare a tumorii în ganglionii limfatici pelvieni regionali la 1378 pacienți cu cancer endometrial. Frecvența generală a metastazelor în grupele de ganglioni limfatici ilieci la 591 bolnave la care s-a efectuat histerectomia, a constituit 7,3%. Această cifră, este prea puțin informativă, deoarece într-un șir de situații clinice capacitatea de metastazare limfogena nu se realizează, pe când în alte situații probabilitatea indicată ajunge la 30-35%.

Au fost stabiliți factorii de risc relativ în apariția metastazelor limfogene: vârsta mai mare de 60 de ani în comparație cu grupa de vârstă de 40-49 ani - 1,9; varianta II (autonomă) patogenică în comparație cu varianta I (hormonodependentă) - 1,3; diametrul tu-

morii e mai mare de 2 cm în comparație cu cel mai mic - 6,3; invazia nu mai mare de 0,5 cm în comparație cu una mai mică - 3,8; gradul diferențierii morfologice: G_2 în comparație cu G_1 - 2,4; G_3 în comparație cu G_1 - 5,1, G_3 în comparație cu G_2 - 1,8; lipsa secreției spontane în comparație cu secreția pronunțată - 3,9; lipsa sensibilității tumorii față de progestine în comparație cu tumorile hormonosensibile - 3,7. Cancerul endometrial incipient, practic, nu metastazează în ganglionii limfatici: în cancerul intraendometrial astfel de observații lipsesc, iar în cancerul microinvaziv - este o cazuistică. De aceea la aprecierea clinică a stazării limfatice trebuie să fie excluse toate observațiile cancerului endometrial incipient și să se calculeze acest risc nu la cancerul local-difuz (invazia mai mare de 0,5 cm și/sau diametrul mai mare de 2 cm), în care frecvența metastazării limfogene ajunge la 11,7%. Din numărul total de 1378 de bolnave au înregistrate metastaze în ovare la 6,4% din ele. Asupra frecvenței metastazării în ovare influențează aceiași factori care determină riscul afectării ganglionilor limfatici regionali.

Concluzie. Cancerul endometrial nu se limitează la un diametru mic al tumorii combinare cu invazia superficială - nu este mai puțin important faptul că acest fel de cancer posedă capacități minimale metastazare în ganglionii limfatici pelvieni și în ovare.

Bibliografie

1. Sofroni D., Tripac I. ș.a. Cancerul endometrial. Particularitățile clinice, ultrasonografice și histologice. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. 2010, vol.27, nr.4, p.86-89.
2. Sofroni D., Tripac I. Caracteristica morfopatologică a tumorilor la pacientele cu risc sporit de cancer ereditar al organelor hormonodependente. In: *Culegere de articole și teze. Congresul III Național de Oncologie*. Chișinău 2010. p. 247.
3. Sofroni D., Tripac I. ș.a. Cancer Registru Național al familiilor cu risc de cancer al organelor sistemului reproductiv la femei și colorectal. Brevet de invenție Nr 5074 din 24.02.2012. USMF „Nicolae Testemițanu”.
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград: Медицина 1989; 432 с.
5. Ганина К.П., Полищук Л.З., Бучинская Л.Г. Цитоморфология и цитогенетика рака эндометрия. Киев: Наукова думка, 1990. 160 с.
6. Гуцу Л., Трипак И. и др. Рак тела матки у женщин репродуктивного возраста. Факторы прогноза. В: *Материалы VII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ*. Астана. 2012. с. 351-352.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. 2798 с.
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярные аспекты патогенеза превичномножественных опухолей. В: *Рос. онкол. журн.* 1998, т. 5, с. 47-51.

GREȘELI COMISE ÎN PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL INCOMPLET AL PANCREATITEI ACUTE POSTOPERATORII

Nicolae Ghidirim – dr. hab. med. prof. univ., Lilian Antoci – dr. med., Nadejda Corobcean – dr. med., Victor Catrinici – dr. med., Lorena Mednicov – dr. med., Vitalie Godoroja dr., Mircea Cernat – doctorand, Liliana Bacalîm – doctorand, Oxana Melega – dr. med., Boris Duda – dr. med.

Tel. 068202016; e-mail: ghidirim1942@mail.ru

Rezumat

Scopul lucrării este valorificarea importanței metodelor de profilaxie și tratament a pancreatitei acute postoperatorii întru ameliorarea rezultatelor terapeutice, complicațiilor și mortalității postoperatorii la bolnavii operați radical pentru cancer gastric. În grupul cercetat, constituit din 110 bolnavi de cancer gastric operați radical în perioada anilor 2010-2013, a fost efectuată profilaxia și tratamentul pancreatitei acute postoperatorii cu preparate antisecretorii, administrate în perioada intra- și postoperatorie precoce. Analiza rezultatelor studiului confirma eficacitatea metodei de profilaxie a pancreatitei acute postoperatorii prin predominarea formelor ușoare, incidența redusă a complicațiilor până la 9,09% și a relaparotomiilor până la 6,06, cu evitarea totală a deceselor. În pofida obținerii rezultatelor clinice promițătoare în cazul pancreatitei acute postoperatorii după implementarea metodei, studiul profundă a 6 cazuri de deces pe motivul pancreatitei acute postoperatorii înregistrate în 2014 a demonstrat, că metoda de profilaxie și tratament al pancreatitei acute postoperatorii implementată în 2010-2013 nu a fost efectuată într-un caz și efectuată în volum incomplet în celelalte 5 cazuri, ceea ce, probabil, a influențat evoluția gravă a pancreatitei acute postoperatorii și în mare măsură sfârșitul letal.

Cuvinte-cheie: cancer gastric, pancreatita acută postoperatorie, profilaxie și tratament, antisecretorii, pancreonecroză, hiperamilazemie

Summary. Committed mistakes in the incomplete prophylaxis and treatment of postoperative acute pancreatitis

The aim of the study is the confirmation of importance of the prevention and treatment methods of postoperative acute pancreatitis to improve the therapeutic outcomes, complications and postoperative mortality in case of patients radical operated for gastric cancer. In studied group, consisting from 110 patients radically operated for gastric cancer during 2010-2013, it was made prophylaxis and treatment of postoperative acute pancreatitis with antisecretory drugs, administered in the peroperative and early postoperative period. Analysis of the results of study confirm the efficacy of prevention and treatment methods of postoperative acute pancreatitis by dominance of mild form, low incidence of complications till 9,09% and relaparotomy to 6,06 with total avoidance of death. Despite obtaining promising clinical results for postoperative acute pancreatitis after implementing the method, depth analysis of six deaths case caused by postoperative acute pancreatitis recorded in 2014, demonstrated that the method of prophylaxis and treatment of postoperative acute pancreatitis, implemented in 2010-2013, was not performed in one case and performed incomplete in the other five cases, which probably influenced the evolution of postoperative acute pancreatitis and largely fatal end.

Key words: gastric cancer, postoperative acute pancreatitis, prevention and treatment, antisecretory drugs, pancreatonecrosis, hyperamilazemia

Резюме. Ошибки при неадекватном объёме профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита

Целью работы является оценка важности значения методов профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита для улучшения результатов лечения, осложнений и послеоперационной смертности у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. В исследуемой группе, состоящей из 110 пациентов радикально оперированных по поводу рака желудка в течение 2010-2013 годов, была проведена профилактика и лечение острого послеоперационного панкреатита антисекреторными препаратами, вводимые во интраоперационном и в раннем послеоперационном периоде. Анализ результатов исследования подтверждают эффективность метода профилактики острого послеоперационного панкреатита преобладанием лёгких форм, низким уровнем осложнений до 9,09% и минимальным числом релапаротомий до 6,06% с тотальным избеганием летальных исходов. Однако, глубокое изучение 6 случаев с летальным исходом по поводу острого послеоперационного панкреатита, зарегистрированные в 2014 году доказало, что метод профилактики и лечения острого послеоперационного панкреатита имплементированный в 2010-2013 вовсе не был проведён в одном случае и проведён в неполном объёме в остальных соответствующих 5 случаях, что, вероятно, повлияло на клиническое течение острого послеоперационного панкреатита и в большей степени на смертность.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационный панкреатит, профилактика и лечение, антисекреторные препараты, панкреонекроз, гиперamilаземия.

Introducere

Șase decese din cauza pancreatitei acute postoperatorii (PAPO) într-un singur an (2014)! Oare nu este prea mult vis-a-vis de nici un caz de deces pe parcursul a patru ani (2010-2013)? De ce s-ar fi întâmplat un astfel de fenomen? Care ar fi fost cauza sau cauzele celor constatate?

În chirurgia generală, PAPO înregistrează o frecvență de 0,5-20,1% între anii 1980-1990, în comparație cu 14-27%, constatate în perioada anilor 2000-2010 [10,12]. În chirurgia cancerului gastric, frecvența PAPO constituie 31,2% în 2006, în comparație cu 58,5% și chiar 100% în unele surse între 2010 – 2011 [8,9,14].

În chirurgia oncologică frecvența PAPO corelează strict cu volumul și caracterul operațiilor radicale. Astfel frecvența PAPO constituie până la 90% după gastrectomii în comparație cu 69% după rezecții gastrice subtotale. În același timp, frecvența PAPO depășește 85% după operațiile cu volum extins (combinat cu rezecții de alte organe și limfodiseccii), în comparație cu 65% în cazul operațiilor cu volum clasic [5,7,8,12]. Conform datelor literaturii, frecvența PAPO din totalitatea complicațiilor postoperatorii constituie un diapazon de 0,5-63% [15,16]. Riscul maximal pentru PAPO îl prezintă operațiile efectuate nemijlocit pe pancreas, iar specialiștii consideră, că după astfel de operații, în lipsa unui tratament profilactic, PAPO se va manifesta în toate cazurile, într-o formă sau alta [8]. Letalitatea în PAPO variază între 19,5 și 80%, iar în formele distructive - între 50 și 100%! [3,10,11].

Astfel, frecvența PAPO este în continuă creștere, atât în chirurgia generală, cât și în oncologie, mortalitatea extrem de înaltă confirmă actualitatea PAPO în condițiile radicalismului contemporan în oncologie, care include: sporirea operabilității cancerului gastric [9]; creșterea frecvenței operațiilor cu volum extins, cu risc de 2,5 ori mai mare în comparație cu operațiile clasice [15]; implementarea limfodiseccțiilor (LD) tip D2 și D3, a sporit frecvența PAPO de 3 și, respectiv, 4 ori [13]; absența unor criterii de probabilitate a declanșării PAPO, unui program standard de diagnostic și unor recomandări certe de profilaxie [7]. Alți specialiști demonstrează influența antisecretoarelor asupra evoluției clinice cu manifestarea formelor ușoare de PAPO și scăderea frecvenței pancreonecrozelor de 2,2 ori [8,12]. Alte studii clinice constată micșorarea indicelui letalității PAPO în rezultatul profilaxiei și tratamentului cu antisecretoare de la 91,6 până la 8,3%; de la 10,1 până la 6,7% și de la 6,6 până la 1,9% [2,4,7,14,17].

Problema PAPO în chirurgia gastrică radicală, este și va fi actuală, pe de o parte, fiind condiționată

de tendințele radicalismului oncologic, pe de altă parte fiind privată de un algoritm standard de profilaxie, recomandat în perioada de până la operație, în timpul operației și pe parcursul perioadei postoperatorii, o metodă certă, care să includă un anumit regim de dozare și mod de administrare care, odată implementate, să asigure patogenetic repaosul funcțional al pancreasului în perioada postoperatorie [8,9,12,15].

Un studiu clinic cu implementarea profilaxiei PAPO a fost efectuat în secția gastrologie a Institutului Oncologic în perioada anilor 2006-2013, care a demonstrat că antisecretoarele nu au influențat frecvența PAPO în comparație cu tratamentul cu anti-enzimatic, dar a condus la creșterea frecvenței formelor ușoare de PAPO de la 39,23% până la 90,91% cu diminuarea frecvenței complicațiilor PAPO de la 20,76% până la 9,09%, a relaparotomiilor de la 14,62 la 6,06% și evitarea totală a deceselor în comparație cu 4 cazuri, care au constituit 3,07% în grupul de control.

Alte rezultate obținute de specialiștii în domeniu în urma implementării diferitor metode de profilaxie și tratament cu antisecretorii demonstrează influența antisecretoarelor asupra debutului, moment clinic și patogenetic foarte important [1].

Astfel, antisecretoarele nu sunt preparatele *panaceu* în tratamentul PAPO, dar influența acestora asupra frecvenței PAPO conduce automat la descreșterea frecvenței formelor severe, complicațiilor și a deceselor.

În lumina celor elucidate mai sus vom încerca să analizăm o situație mai puțin plăcută, constatată în secția gastrologie a Institutului Oncologic, unde pe parcursul anului 2014 au fost înregistrate 6 cazuri de deces pe motiv de pancreonecroză după operații radicale la bolnavii cu cancer gastric, cărora li s-a administrat preparate antisecretorii cu scop profilactic și de tratament.

Scopul lucrării valorificarea importanței metodelor de profilaxie și tratament a pancreatitei acute postoperatorii, întru ameliorarea rezultatelor terapeutice, complicațiilor și mortalității postoperatorii la bolnavii operați radical pentru cancer gastric.

Metodologia studiului

Studiul retrospectiv este constituit din 110 pacienți operați radical în perioada anilor 2010-2013. Conform genului: 76 - bărbați (69,09%) și 34 - femei (30,91%), constituind un raport de 2:1.

Vârsta pacienților cuprinsă în limitele de 31 și 80 de ani, a înregistrat o frecvență maximă între 51 și 70 de ani, constituind 77,27% (85 de cazuri).

Toți pacienții au fost monitorizați atât pre- cât și postoperator 3 zile, iar ulterior doar la necesitate, prin aprecierea amilazei serice, lipazei, amilazei pancreatice, diastazei, proteinei C-reactive.

În grupul cercetat a fost efectuată profilaxia și tratamentul PAPO cu preparate antisecretorii, administrate subcutanat, în perioada intraoperatorie și postoperatorie precoce, care include:

- intraoperator și în primele 8 ore postoperatorii: Sandostatină, 0,1mg subcutanat și postoperator administrarea antisecretoarelor a continuat 3 zile, a câte 0,1 mg de 2 ori pe zi subcutanat, combinat cu analgezice opioide (Promedol, 2%, 1ml, intramuscular, 3 zile postoperatorii de 3 ori în 24 de ore) și antiemeticice (Contrical, 50 000 U/I de 2 ori pe zi timp de 3 zile postoperatorii).

Studiul prospectiv este constituit din 6 bolnavi decedați pe parcursul anului 2014 ca urmare a declanșării PAPO și a pancreonecrozei după operații radicale pe motiv de cancer gastric.

Rezultate obținute

Analizând rezultatele implementării metodei de profilaxie și tratament al pancreatitei acute postoperatorii declanșate după operațiile radicale în cancerul gastric, în studiul retrospectiv, am observat influența acestuia asupra evoluției clinice, complicațiilor și mortalității [1].

Tabelul 1

Reprezentarea procentuală a frecvenței, evoluției clinice și complicațiilor PAPO în grupul studiat

Itemii studiați	Grup prospectiv (n=110) cu profilaxia PAPO	
Frecvența PAPO	33 cazuri	30%
Forme ușoare	30 cazuri	90,91%
Forme severe – Complicații	3 cazuri	9,09%
Relaparotomii	2 cazuri	6,06%
Decese	0	0%

Analizând datele din tabelul 1, putem confirma eficacitatea metodei de profilaxie a PAPO implementate în studiu și în activitatea practică, prin predominarea formelor ușoare, incidența redusă a complicațiilor PAPO până la 9,09% și a relaparotomiilor până la 6,06, cu evitarea totală a deceselor. Cât privește frecvența PAPO, în studiul nostru a diminuat nesemnificativ statistic sub influența antisecretoarelor.

În continuare ne vom referi la studiul prospectiv cu analiza succintă a fiecărui caz dintre cele finalizate cu deces în urma declanșării pancreatitei acute postoperatorii din anul 2014.

Pacientul X, în vârstă de 65 de ani s-a aflat în secția gastrologie între 05.05–14.06.2014 cu diagnosticul: *Cancer cardioesofagian (T4N1M0), stadiul IV*, confirmat morfologic Nr. 40269-91/14 - *Adenocarcinom slab diferențiat cu invazie în toate straturile peretelui gastric cu metastaze în 2 din 4 ganglioni limfatici paracardiali*.

Operat pe 13.05.2014 în volum de **Gastrectomie**

totală prin acces toraco-abdominal, cu rezecția în bloc a 1/3 inferioare a esofagului, diafragmei și rezecție hepatică segmentară. Limfodisecție D2 (grupul 12).

Intraoperator: o formațiune tumorală localizată în regiunea cardioesofagiană, circulară, cu dimensiuni între 15 × 14 cm., cu invazia diafragmei și lobului stâng hepatic. Limfadenopatie peritumorală perigastrală a vaselor gastrice stângi și ligamentului hepato-duodenal, până la 1,5 cm.

Profilaxia PAPO a fost efectuată intraoperator cu Sandostatină 0,1 mg, administrată subcutanat și postoperator, începând cu I zi până la a 16 zi postoperatorie, câte 0,1 mg, o singură administrare în 24 ore.

Debutul hiperamilazemiei a fost înregistrat în I zi postoperatorie cu valoarea de 188 U/L. La a doua zi postoperator hiperfermentemia a constituit valoarea maximă de 203,7U/L. În următoarele zile s-a observat o descreștere lentă, astfel, la a 8 zi postoperatorie, valoarea amilazei serice s-a normalizat, simultan cu depistarea unei valori extrem de înalte de 29540 U/L în lichidul intraabdominal. La a 9 zi postoperator la Ro-scopia baritată se constată dehiscența anastomozei esofago-jejunale.

Decesul pacientului a fost constatat pe 14.06.2014 (la 32 zile p/o). Cauza decesului conform diagnosticului morfopatologic: *Șoc endotoxic cu dereglări poliorganice cauzate de PAPO hemoragică totală, peri- și parapancreatită necrotică cu focare multiple de steatonecroză și hemoragie în țesutul pancreatic*.

Discuții. Volumul combinat al intervenției chirurgicale radicale efectuate, limfodisecția lărgită și accesul toraco-abdominal sunt factori favorizanți, care amplifică traumatismul peroperator al zonei hepato-pancreatoduodenale cu risc moderat pentru declanșarea PAPO. În același timp administrarea îndelungată a antisecretoarelor, timp de 16 zile, doar o dată pe zi, s-a dovedit a fi insuficientă pentru inhibiția secreției pancreatice, cu evoluția dehiscenței de anastomoză, declanșarea pancreonecrozei și, în cele din urmă, a decesului, deși, cifrele amilazemiei nu au fost prea elevate, valoarea maximă constituind 203,7 U/L.

Concluzii. Administrarea antisecretoarelor în volum adecvat, conform metodei elaborate, ar fi fost suficientă, luând în considerație, trauma chirurgicală și riscul moderat pentru dezvoltarea PAPO, și cel puțin, după părerea noastră, ar fi evitat decesul bolnavului.

Pacientul X, în vârstă de 63 de ani s-a aflat în secția gastrologie între 07.04-10.05.2014 cu diagnosticul: *Maladie sincron multiplă. Cr. renal pe stânga. St. IV (2013). Stare după nefrectomie pe stânga cu rezecția parțială a venei cave cu trombectomie și plastie cu PPF. Splenectomie. Cancer cardioesofa-*

gian. T4N2M0. Stadiul IV, confirmat morfologic Nr. 34546-72/14.

– *Adenocarcinom moderat diferențiat cu invazie în toate straturile stomacului, cu trecere la esofag, cu metastaze în 2 din 5 ganglioni limfatici ai curburii mici (grupul 3) și 2 din 5 ganglioni limfatici paraesofagieni.*

Operat pe 17.04.2014 în volum de **Gastrectomie totală. Limfodiseecție D2** (grupul 8).

Intraoperator: o formațiune tumorală în regiunea cardioesofagiană, circulară, cu dimensiuni cuprinse între 2 × 3 cm. fără implicarea seroasei. Proces aderențial postoperator. Limfadenopatie pe curbura mare (grupul 4) până la 0,5 cm. și a arterei hepatice comune (grupul 8) până la 2 cm.

Profilaxia PAPO a fost efectuată intraoperator cu Sandostatină 0,1 mkg, administrată subcutanat și postoperator în ziua operației (în secția ATI). Administrarea antisecretoarelor a fost reluată la a 5 zi și continuată până la a 9 zi, sumar 5 zile, în aceeași doză câte 2 administrări timp de 24 de ore. În ziua a 6 și a 7 s-a administrat antimetabolitul 5-FU a câte 0,5 mg, intravenos.

Debutul hiperamilazemiei a fost înregistrat în I zi postoperatorie cu valoarea de 163,1 U/L. În următoarele 3 zile se constată o ușoară descreștere, dar în ziua a 5 postoperatorie, valoarea amilazemiei serice crește brusc atingând cifra de 899,2 U/L, astfel ca valoarea acesteia să atingă maxima către ziua a 6 postoperator, constituind 1062,0 U/L. Deja la ziua a 7 postoperator, amilazemia suportă o descreștere substanțială până la 149,0 U/L, astfel ca la ziua a 8 revine la valori normale. Caracterul eliminărilor prin drenaje a fost biliar din ziua a treia postoperatorie și bilios-enteric către ziua a zecea. La Ro-scopie baritată, efectuată la a 12 zi postoperator, se constată extravazarea contrastului în flancul drept și bazinul mic.

Astfel, cu diagnosticul de *Peritonită biliară*, pe data de 29.04.14 (la a 12 zi postoperatorie) s-a efectuat operația: *Relaparotomie, Aderoliză. Colecistectomie. Sutura defectelor intestinului subțire. Sănarea cavității abdominale.*

Intraoperator: peritonită biliar-fibrinoasă. În regiunea ligamentului Treitz - un defect de 0,7 cm., din care se elimină conținut intestinal. La distanța de 5 cm și 10 cm – 2 orificii în jejun de până la 0,3 cm. Diagnosticul postoperator – *Colecistită acută gangrenoasă perforativă. Perforația intestinului subțire. Peritonită biliară.*

Decesul pacientului a fost constatat la 10.05.2014 (a 23 zi postoperatorie). Cauza decesului, conform diagnosticului morfopatologic: *Peritonită biliară fibrinoasă. Colecistită gangrenoasă perforativă. Perforații multiple ale jejunului. PAPO cu dereglări micro-*

circulatorii. CID sindrom cu hemoragie intestinală și dezvoltarea hemoperitoneului.

Discuții. Adero- și visceroliza laborioasă peroperatorie ca urmare a unui proces aderențial pronunțat (stare după nefrectomie pe stânga cu rezecția parțială a venei cave cu trombectomie din ea și plastie cu PPFE. Splenectomie), limfodiseecția tip D2 a favorizat declanșarea PAPO, manifestată prin valori maxime de 1062,0 U/L. Dar, totodată, colecistita gangrenoasă perforativă argumentează dereglare de pasaj biliopancreatoduodenal cu posibil reflux biliopancreatic foarte caracteristic în asemenea situații, care favorizează autoactivarea și autoliza pancreasului, iar caracterul bilios și cel bilios-enteric al eliminărilor prin drenaje, relatează și despre agresivitatea bilei și asupra țesutului parapancreatic, ceea ce menține și favorizează reactivitatea pancreasului.

Concluzii. O dată în plus ne convingem, că perioada postoperatorie precoce este cea mai vulnerabilă pentru pancreas și cea mai favorabilă pentru declanșarea PAPO, cu atât mai mult atunci, când retrospectiv sunt constatate operații în anamneză pe organele adiacente pancreasului, în cazul dat, rinichii și splina. Colecistita acută, declanșată în perioada postoperatorie, poate influența evoluția clinică a PAPO cu evoluție spre pancreonecroză, dat fiind faptul, că pancreatițele biliare sunt cele mai agresive și se soldează frecvent cu decese. Totuși, noi insistăm la administrarea antisecretoarelor în volum adecvat, conform metodei elaborate, care și în acest caz complicat, ar fi evitat, probabil, decesul bolnavului, cu toate că examenul morfopatologic nu descrie focare de pancreonecroză.

Pacienta X, în vârstă de 58 de ani s-a aflat în secția gastrologie între 16.01-27.02.2014 cu diagnosticul: *Cancer al corpului gastric. T2N0M0, stadiul IB, confirmat morfologic Nr. 5289/2014 – Adenocarcinom cu celule în "inel cu pecete".*

Operat pe 23.01.2014 în volum de **Gastrectomie totală.**

Intraoperator: o formațiune tumorală infiltrativă în 1/3 inferioară a corpului gastric și pe curbura mică.

Profilaxia PAPO a fost efectuată doar intraoperator cu Sandostatină 0,1 mkg, administrată subcutanat. Postoperator, la ziua a 13 și a 14 postoperator a fost administrat 5-FU, 5 ml, intravenos.

Debutul hiperamilazemiei a fost înregistrat în I zi postoperatorie cu valoarea de 140,2 U/L. În următoarele 2 zile postoperatorii amilazemia crește până la valorile maxime înregistrând 180,6 U/L, cu normalizare între a 4 și a 7 zi postoperatorie. La Ro-scopia baritată efectuată la a 7 zi postoperatorie - Dehiscenta anastomozei interintestinale. La a 8 zi postoperator iarși se constată un puseu de hiperamilazemie serică

înregistrând 113,4 U/L, iar valorile acesteia în lichidul intraabdominal constituie 2189,0 U/L. La a 12 zi postoperator iarăși crește amilaza serică, deja până la 382,7 U/L, iar la Ro-scopia baritată în dinamică se constată: *Pneumonia lobului inferior al plămânului drept și prezența aerului subdiafragmal, cauzat leziunea peretelui organului cavitărilor. Ocluzie intestinală parțială.* Consultația neurologului constată: AVC nespecificat, posibil hemoragic în sistemul ventricular. Encefalopatie dismetabolică paraneoplazică. Către ziua a 20^a zi postoperator amilazemia atinge maximum de 413,0 U/L și revine la normal doar la a 28^a zi.

Decesul pacientei a fost constatat la 27.02.2014 (a 35 zi postoperatorie). Diagnosticul morfopatologic: *Pancreonecroză. Peritonită fibrinoasă localizată. Șoc endotoxic. Detres sindrom respirator al adulților. Edem pulmonar și cerebral. Hiperemia venoasă acută generalizată și distrofie proteică ale organelor parenchimatoase. Cauza decesului conform diagnosticului morfopatologic: Șoc endotoxic, cauzat de pancreatită acută postoperatorie.*

Discuții. Volumul clasic al intervenției chirurgicale radicale efectuate prezintă cel mai redus risc pentru evoluția PAPO. Dehiscenta anastomozei interintestinale putea fi declanșată și prin dereglarea pasajului intestinal, decompresia neadecvată a tractului digestiv cu hipertensiune intraluminală, care, în același timp poate deregla sever pasajul biliopancreatoduodenal cu instalarea hipertensiunii intraductale în pancreas și favorizarea refluxului biliopancreatic cu toate consecințele ce urmează intraglandular. Cu toate acestea, normalizarea fermentemiei la ziua a 4 postoperator ar fi redus vigilența chirurgului în aspectul PAPO.

Concluzii. Manifestarea intermitentă a amilazemiei serice timp de 28 de zile, înregistrând recăderi și ascensiuni, începând cu prima zi postoperatorie pledează pentru o evoluție benignă a PAPO, iar administrarea antisecretoarelor în volum adecvat, ar fi fost probabil suficientă chiar pentru evitarea debutului PAPO, luând în considerație, trauma chirurgicală minoră și riscul minimal pentru declanșarea acesteia.

Pacienta X, în vârstă de 72 de ani s-a aflat în secția gastrologie între 26.02-10.03.2014 cu diagnosticul: *Cancer gastric antral, cu implicarea parțială a capsulei pancreasului. T4N1M0, Stadiul IV. Stenoza pilorică decompensată,* confirmat morfologic Nr. 18918-34/05.03.14.

- *Adenocarcinom moderat diferențiat G2 cu infiltrarea tuturor straturilor peretelui gastric. Metastaze în ganglionii limfatici curbura mare.*

Operat pe 05.03.2014 în volum de **Rezecție gastrică subtotală.**

Intraoperator: proces tumoral în regiunea pilo-

roantrală, cu stenoza pilorică decompensată. Pe rețelele posterior gastric tumora implică capsula pancreasului pe o arie de 20 cm. În timpul mobilizării stomacului - traumatismul cefalopancreasului în zona implicării în procesul tumoral.

Profilaxia PAPO nu a fost efectuată. Timp de 5 zile postoperatorii, începând cu ziua operației, cu scop de profilaxie și tratament s-a administrat Gordox, câte 300000 U, intravenos, o dată în 24 de ore.

Debutul hiperamilazemiei a fost înregistrat chiar în ziua operației, constituind 162,3 U/L. În următoarele 3 zile postoperatorii, amilazemia crește până la valorile maxime de 344,6 U/L, menținându-se peste 300 U/L și a 3 zi postoperator, ulterior cu o descreștere, astfel, ca la ziua a 6 postoperatorie să revină la valori normale. La Ro-scopia baritată, efectuată la a 2 zi postoperatorie, constată pneumonia lobului inferior al plămânului drept.

Decesul pacientei a fost constatat la 10.03.2014 (la a 35 zi p/o). Cauza decesului conform diagnosticului morfopatologic: *Pancreatita acută postoperatorie cu dereglări la nivelul patului microcirculator, care s-a complicat cu sindrom respirator al adulților, edem pulmonar.*

Discuții. Rezecția gastrică subtotală nu prezintă risc major pentru declanșarea PAPO. Cât privește traumatismul direct al pancreasului, în cazurile tumorilor loco-regional extinse, acesta echivalează cu riscul major al intervențiilor chirurgicale efectuate nemijlocit pe pancreas, iar amilazemia serică manifestată în ziua operației este un argument în favoarea celor expuse.

Concluzii. Traumatismul direct al pancreasului este indicație obligatorie pentru profilaxia PAPO în volum și regim adecvat, chiar în absența oricărei alte indicații (volum chirurgical combinat și extins). Implementarea metodei de profilaxie și tratament cu antisecretoare timp de 5 zile postoperatorii, luând în considerație riscul major pentru PAPO, ar fi fost suficientă pentru inhibiția secreției pancreatice și, probabil, evitarea decesului.

Pacienta X, în vârstă de 62 de ani s-a aflat în secția gastrologie 2014 cu diagnosticul: *Cancer al bondului gastric. Progresare.*

Operat în volum de **Operație reconstructivă.**

Profilaxia PAPO cu antisecretorii a fost efectuată intra- și postoperator în volum neadecvat.

Debutul hiperamilazemiei a fost înregistrat din ziua operației, constituind 186,4 U/L. În următoarele 4 zile postoperatorii, amilazemia crește până la valorile maxime de 436,7 U/L, ulterior cu diminuare. La a 5 zi postoperatorie a fost efectuată: **Relaparotomie. Lavaj și drenarea cavității abdominale. Intraoperator s-a constatat: Abces subdiafragmal erupt cu peritonită. Pancreonecroză.**

Decesul pacientului a fost constatat la 24 de ore de la relaparotomie. Cauza decesului conform diagnosticului morfopatologic: *Pancreonecroză. Șoc endotoxice cu insuficiență poliorganică.*

Discuții. Operațiile reconstructive sunt laborioase și depășesc traumatismul chirurgical în gastrectomii, fiind, de regulă, însoțite și de un proces aderențial masiv.

Concluzii. Operațiile repetate pe organele abdominale conectate anatomic și funcțional cu pancreasul, întotdeauna prezintă risc major pentru declanșarea unei pancreatite postoperatorii, iar profilaxia adecvată cu antisecretorii ar fi evitat decesul și în acest din urmă caz.

Discuții generale

Perioada postoperatorie precoce este cea mai vulnerabilă pentru starea funcțională a pancreasului și cea mai favorabilă pentru declanșarea PAPO, cu atât mai mult atunci, când anamnestic sunt constatate intervenții chirurgicale pe organele intraabdominale. Colecistita acută, în perioada postoperatorie, poate declanșa și influența evoluția gravă a PAPO, pancreatitele biliare fiind cele mai agresive soldate frecvent cu decese.

Volumul combinat al intervenției chirurgicale radicale efectuate, limfodisecția lărgită și accesul toraco-abdominal amplifică traumatismul peroperator al pancreasului și țesutului parapancreatic cu risc crescut pentru declanșarea PAPO. Volumul clasic al intervenției chirurgicale radicale are tangență redusă vis-a-vis de PAPO, riscul majorându-se în condițiile unei decompresii neadecvate a tractului digestiv, care poate dereglă sever pasajul biliopancreatoduodenal și favorizarea refluxului biliopancreatic și duodenopancreatic cu toate consecințele deja cunoscute.

Traumatismul peroperator direct al pancreasului, în cancerul gastric loco-regional extins, echivalează cu traumatismul major al pancreasului în rezecțiile de pancreas, care de regulă, evoluează cu PAPO în 100%.

Concluzii generale

Din materialul prezentat se conturează clar, că profilaxia și tratamentul PAPO nu au fost efectuate într-un caz și efectuate în volum incomplet în celelalte 5 cazuri. Fără doar și poate, antisecretoarele nu prezintă remedii-panaceu, dar cu siguranță, dacă ar fi fost efectuată metoda de profilaxie și tratament al pancreatitei acute postoperatorii în volum adecvat, numărul deceselor ar fi fost mult mai mic.

Bibliografie

1. Corobcean N. Profilaxia și tratamentul pancreatitei acute postoperatorii la bolnavii operați pe motiv de cancer gastric: Autoreferatul tezei de doctor în medicină: 321.20/IMSP Institutul Oncologic. Chișinău, 2015.

2. Афанасиев С. Г. Возможности медикаментозной профилактики панкреатита при хирургическом лечении рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2011. №5. С.24

3. Егоров А. В., Мусаев Г. Х., Вычужанин Д. В. Аналоги Соматостатина в профилактике и лечении острого послеоперационного панкреатита. Москва, 2013. С.12.

4. Кондратенко В. Г., Васильев А. А., и соавт. Окстрестатин в комплексном лечении больных с острым панкреатитом. Укр. журнал хирургии, 2008, №2. С. 105-108.

5. Кошельник О. Л. Экспериментальна розробка методів ранньої діагностики і профілактики гострого панкреатиту: Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.03.04; Одес. держ. мед. ун-т; Одеса, 2005; стр. 19.

6. Крылов Н. Н., Егоров А. В., Латифова Л. В., Вычужанин Д. В. Клинико-экономические аспекты медикаментозной профилактики острого послеоперационного панкреатита. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2011. № 1. С. 10–16.

7. Ляtifова Л. В. Острый панкреатит после операций с лимфаденектомией по поводу рака желудка (прогноз, профилактика, диагностика: Автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.17; Москва, 2011,

8. Ничитайло М. Ю., Пидмурьяк О. О. Острый послеоперационный панкреатит. Хмельницкий, 2011. С.106.

9. Сафаров А. Н. Острый послеоперационный панкреатит после операций на желудке по поводу рака и язвенной болезни: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.27 / Гос. науч. центр лазер, медицины. Москва, 2006;

10. Степанюк Илья Викторович. Профилактика и диагностика острого послеоперационного панкреатита: автореф.; Москва, 2009.

11. Татауров А.В., Александров Д.А., Масляков В.В. и соавт. Алгоритм профилактики и лечения послеоперационного панкреатита. Анналы хирургии. 2010. № 2. С. 22-27.

12. Чернявский А. А., Лавров Н. А., Хирургия рака желудка и пищевода-желудочного перехода. Нижний Новгород: 2008. С. 151.

13. Черноусов А. Ф., Егоров А. В., Черноусов Ф. А. и соавт. „Окстреотид-депо” в профилактике панкреатита после радикальных операций при раке желудка с расширенной лимфаденектомией”. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2012; 8: 39-43.

14. Bostanci E.B., Kayaalp C., Ozogul Y. et al. Comparison of complications after D2 and D3 dissection for gastric cancer//Eur. J. Surg. Oncol. 2004. V. 30. P. 20-25.

15. I-Ming Kuo, Frank Wang, Keng-Hao Liu, Yi-Yin Jan. Post-gastrectomy acute pancreatitis in a patient with gastric carcinoma and pancreas divisum. World J Gastroenterol 2009 September 28; 15(36): 4596-4600.

16. Kaya E. Can octreotide prevent post-ERCP pancreatitis? Am World J Gastroenterol. 2007 Jul; 102(7):1540-1; author reply 1541-2.

EVALUĂRILE PREALABILE CĂTRE OVARIECTOMIE ALE BOLNAVELOR DE CANCER AL GLANDEI MAMARE FAZA REPRODUCTIVĂ ÎN PERIOADA PREOPERATORIE

Nicolae Ghidirim – dr.hab.ş.t.med., prof.univ., Larisa Sofroni – dr.hab.ş.t.med., conf. cercet.,
Lilia Bacalîm – asist.univ., doctorand, Ionela Clipca – dr.ş.t.med., Nadejda Corobcean – dr.ş.t.
med., asist.univ., Oxana Odobescu – asist.univ., doctorand,
Inga Chemencendji – morfopatolog

Rezumat

Este binecunoscut faptul că tumorile glandei mamare în aproximativ 70% sunt tumori hormono-dependente, astfel în cazul pacienților aflate în fazele reproductive și perimenopauză este necesară o reducere maximal posibilă a acțiunii estrogenilor prin blocarea acestora sau prin reducerea numărului de estrogeni liberi circulanți. În baza datelor preliminare din acest studiu, blocarea chirurgicală sau chimică (inhibiția ovariană) a producerii de estrogeni a fost efectuată preponderant adjuvant (19 cazuri din 42, 45%), de sinestătător sau în asocieri cu chimio- și/sau radioterapie, urmată de tratamentul de durată cu Tamoxifen.

Cuvinte-cheie: cancer al glandei mamare, faza reproductivă, perimenopauză, tratament

Summary. Preventiv assessment for oophorectomy in reproductive breast cancer patients in the before surgery period

It is well known that breast tumors in 70% are hormone-dependent tumors, so if patients in reproductive and perimenopausal phases required maximum reduction possible by blocking estrogen action or by reducing circulating free estrogen. Based on preliminary data from this study surgical or chemical stop (ovarian ablation) producing estrogen it was performed adjuvant (19 case from 42, 45%), alone or in combination with chimio- and/or radiotherapy, followed by treatment with Tamoxifen.

Key words: of breast cancer, reproductive and perimenopausal phases, treatment

Резюме. Предварительная предоперационная оценка показаний к овариэктомии у больных раком грудной железы в репродуктивной фазе женщин

Опухоли молочной железы являются гормоно-зависимыми и у женщин в репродуктивной фазе и перименопаузе необходимо прекратить максимально воспроизводство эстрогенов различными путями самым надежным и быстрым прекращением их производства является удаление яичников лапароскопически или лапаротомически. На основании предварительных данных наших исследований, хирургическое или химическое блокирование эстрогенов было выполнено адьюванто в (19 случаев из 42 45%), самостоятельно или в комбинации с химио и/или радиотерапией, с продолжительным лечением Тамоксифеном.

Ключевые слова: опухоли молочной железы, репродуктивная фаза, лечение

Actualitatea temei

Ovariectomia în neoplasmul de sân reprezintă cel mai vechi și cunoscut tratament endocrin. Prima relație privind ovariectomia datează din 1829, când A. Cooper, a remarcat că, după extirparea ambelor ovare la o pacientă cu neoplasm de sân și metastaze vertebrale lombare, au cedat durerile de la nivelul coloanei vertebrale. Mai târziu, în 1896, medicul scoțian George Thomas Beatson din Glasgow, efectuând 10 ovariectomii la paciente cu cancer al glandei mamare (CGM) avansat (metastaze la distanță), a observat că la 3 paciente dintre acestea s-a obținut o regresie completă a cancerului. Pe atunci încă nu se cunoștea faptul că eficacitatea tratamentului este în dependență de prezența receptorilor estrogenici (ER+) și progesteronici pozitivi (PgR+). Dintre pacientele cu CGM operate, 80% primesc tratament hormonal [1,3,5,12,15]. Pentru CGM cu ER-, tratamentul hormonal nu este indicat [1,3,4,7,9]. În rezultatul numeroaselor studii s-a demonstrat faptul că cel mai important predictor al răspunsului la hormonoterapie (HT)

este expresia receptorilor hormoni (RH) pentru ER sau PgR la nivelul celulei tumorale; se consideră că aproximativ 50-60% dintre pacientele cu CGM sunt RH+ (hormono-receptor); dintre acestea numai 20-40% prezintă un răspuns important la HT, iar altele 20-30% se stabilizează pentru o perioadă de cel puțin 6 luni [2,14,17]. Alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbidițiile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii, scopul principal fiind stoparea producerii de estrogen și progesteron (inhibiția ovariană). Inhibiția ovariană indiferent de metoda de tratament aplicată (chimică sau chirurgicală), este asociată cu o scădere semnificativă a recidivelor (6%, $2p=0,0007$) și deceselor (6.3%, $2p=0,001$) pentru femeile în perioada reproductivă (<50 ani) [6,8,9,16]. Cea mai eficientă și sigură metodă de inhibiție ovariană reprezintă ovariectomia.

Ovariectomia reprezintă manevra hormonoterapică curentă ce reduce imediat și sigur nivelul estrogenilor circulanți la 100% dintre bolnave, concentrația

restantă fiind aceea cunoscută în perioada de menopauză. Conform unui studiu efectuat de Haldar K. et al. (2011), răspunsul organismului la tratament depinde de statusul receptorilor hormonal (ER, PgR), cu rate de răspuns de 60-75% înregistrate în tumorile cu ER+, cu durată medie a răspunsului de 6 luni. Rolul asocierii ovariectomiei la pacientele care primesc chimioterapie (CHT) adjuvantă rămâne controversat (majoritatea studiilor nu demonstrează beneficii), mai ales la pacientele cu vârste >40 ani cu amenoree permanentă după CHT (50%) [25, 26]. Astfel, după cum s-a menționat mai sus, ovariectomia este cea mai veche formă de tratament sistemic la femeile în premenopauză, în stadiile incipiente, care ameliorează supraviețuirea pe termen lung chiar și în absența CHT [1, 2, 3, 4]; pare mai benefică la femeile tinere, cu risc mai mic de insuficiență ovariană post CHT.

Deși, riscurile actuale sunt mici, totuși ovariectomia induce o menopauză prematură, cu toate consecințele ce urmează după aceasta: osteoporoză, creșterea riscului de boală coronariană, pierderea fertilității, scăderea libidoului.

Scopul cercetării este evaluarea preliminară către ovariectomie a bolnavelor de CGM faza reproductivă în perioada preoperatorie.

Material și metode de cercetare:

Tipul studiului realizat este descriptiv (integral, selectiv), axat pe tactica de tratament cu prezentarea prealabilă a rezultatelor imediate și la distanță ale bolnavelor de CGM faza reproductivă în perioada preoperatorie. Au fost studiate cartelele de ambulator și fișele de observație clinică a 42 de paciente tratate de CGM în faza reproductivă care s-au aflat în laboratorul Mamologie, secțiile Chimioterapie și Radioterapie ale IMSP Institutul Oncologic.

Rezultate și discuții

În studiu au fost incluse 42 de paciente cu vârstă între 21 – 50 de ani, vârsta medie fiind 38.46 ani. În dependență de stadiu, în studiu au fost incluse paciente cu stadiul I – 13 (31%), stadiul II – 19 (45.23%), stadiul III – 8 (19%) și stadiul IV – 2 (4.76%), (vezi figura 1).

Conform datelor literaturii de specialitate [3,7,9,10], tactica de tratament al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă se determină în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii. În lotul de studiu însă, determinarea receptorilor hormonal a fost efectuată în mod diferit în dependență de tratamentul administrat și de dotarea cu reactive pentru examen imunohistochimic al Institutului Oncologic (vezi figura 2).

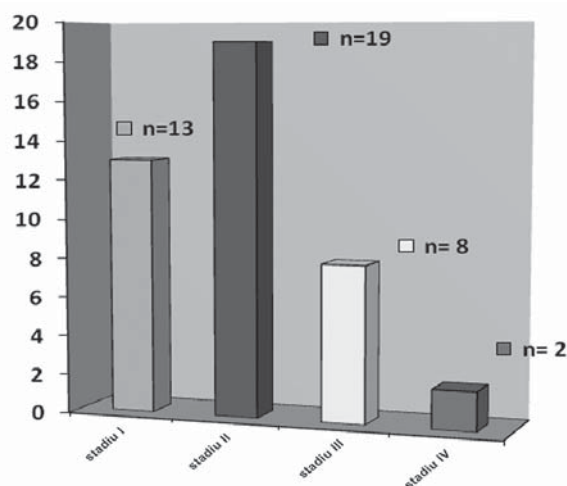


Figura 1. Repartizarea pacientelor conform stadiului

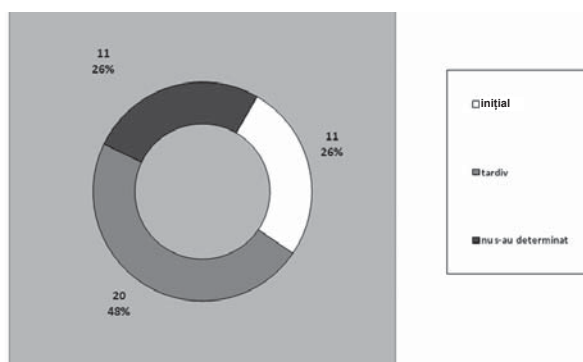


Figura 2. Timpul de determinare a RH la pacientele cu CGM în faza reproductivă

Astfel, din totalul de 42 de paciente incluse în acest studiu, numai în 11 cazuri (26.2%) RH au fost determinați inițial, la momentul depistării CGM. În restul 20 de cazuri (47.61%), RH au fost determinați pe parcursul tratamentului fie neoadjuvant sau adjuvant. Iar la 11 paciente cu CGM, perioada reproductivă, ceea ce constituie 26,2%, statutul imunohistochimic nu a fost determinat, argumentând aceasta probabil, prin imposibilitatea tehnică (absența reactivelor) de determinare a RH în acea perioadă (studiu retrospectiv). Tactica de tratament a pacientelor cu CGM în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii este demonstrată în tab. 1.

Este bine cunoscut faptul că tumorile ER+PgR+ au o sensibilitate crescută la tratamentul hormonal. Neoadjuvant, în lotul de studiu, indiferent de statutul RH, a predominat tratamentul chimio- și/sau radioterapeutic (RT) (32;76.2%vs7;16.6%). La pacientele, care neoadjuvant au primit tratament CHT/RT, în dependență de starea RH, rezultatele au fost următoarele: la 4 paciente din 7(57,14%) care au primit tratament neoadjuvant statutul hormonal ER+PgR+Her2neu+, în rezultatul a 2-6 cure de CHT neoadjuvantă după

Tabelul 1

Tactica de tratament în dependență de statutul imunohistochimic al tumorii

Tratament		Statut imuno-histochimic		ER+PgR+ Her2neu +	ER+PgR+ Her2neu -	ER+PgR- Her2neu -	ER-PgR- Her2neu -	ER-PgR- Her2neu +	ER+PgR- Her2neu +	Nu s-au efectuat (n=11)	Total
		(n = 7)	(n = 15)	(n = 3)	(n = 1)	(n = 3)	(n = 2)				
Neoadjuvant	CHT	4	10	2	1	3	2	10	32		
	RT		3	1				3	7		
	HT		1						1		
Chirurgical	Oper. organome-najantă	3	1						2	6	
	Mast. tip Madden	4	13	2	1	3	3	10	36		
Adjuvant	Inhibiție ova-riana	chimic	2	1					1	4	
		chirurgi-cală	1	4	2			1	7	15	
	Tamoxifen	1	4	2		1		6	14		
	CHT	5	9		1	2	2	12	31		
	RT	11	2	1	1	1		4	20		

diverse scheme de tratament, s-a înregistrat un efect clinico-paraclinic pozitiv cu regresia parțială a procesului tumoral; în cazul ER+PgR+Her2neu-, 66.6% (10 din 15 cazuri) au fost supuse tratamentului CHT, dintre care în 3 cazuri a fost efectuat tratamentul combinat (CHT+RT). Efectul clinico-paraclinic în urma tratamentului CHT (2-6 cure) a fost slab pozitiv sau chiar negativ (7;70%) cu progresare locală și persistența mensesului, iar în 2 cazuri s-a înregistrat o progresare sistemică (Mt în oase). În urma RT, la toate cele 3(30%) paciente supuse tratamentului radioterapic, s-a înregistrat o regresie cu circa 50%; efect pozitiv cu stabilizarea procesului a fost înregistrat la 2 din 3 cazuri cu ER+PgR-Her2neu-; în cazul unei paciente cu ER-PgR-Her2neu-, în urma a 3 cure de PCT după schema FAC (1,2;100;1,5), s-a înregistrat inițial o dinamică intens pozitivă cu o regresie clinico-paraclinică de peste 50%, însă, care din păcate, pe parcursul tratamentului combinat și complex administrat, s-a înregistrat o progresare sistemică cu Mt multiple (ficat, oase, plămâni); la 2 din 3 cazuri cu ER-PgR-Her2neu+ la care s-a administrat tratament neoadjuvant CHT, efectul a fost pozitiv cu o regresie parțială a tumorii, pe când într-un caz avansat din start, efect în urma numeroaselor cure de CHT (Paclitaxel, Doxorubicină, Vinar, Xeloda) nu s-a înregistrat o dinamică pozitivă; efect pozitiv cu stabilizare s-a înregistrat la pacientele cu ER+PgR-Her2neu+ (2 din 2); din totalul de 10 paciente din 11(90.9%), la care nu s-au determinat deloc RH dar care au primit tratament neoadjuvant CHT și RT, la 6 paciente (60%) s-a înregistrat un efect

clinico-paraclinic pozitiv, pe când în 4 cazuri (40%), dinamica pozitivă a absentat. Inhibiția ovariană cu Zoladex a fost efectuată numai într-un singur caz la o pacientă cu CGM st. IIA tratată inițial peste hotarele țării cu ER+PgR+Her2neu- (hormonosensibilă), ceea ce și argumentează corectitudinea tratamentului administrat. Din totalul de 42 de paciente din studiu, 36 (85,7%) au suportat intervenție chirurgicală în volum de mastectomie tip Madden și în 6 cazuri (14,28%) – rezecție sectorală lărgită cu limfadenectomie locoregională. Volumul intervenției chirurgicale a fost în dependență de stadiul bolii și dorința pacientei. Tactica tratamentului adjuvant a fost în majoritatea cazurilor chimioterapie și/sau radioterapie urmată ulterior de inhibiție ovariană (chimică – inhibă secreția LH cât și a FSH la nivel hipofizar (Zoladex, Lucrein-depoT, Diferilin) sau chirurgicală – ovariectomie laparoscopică sau laparotomică). Ovariectomia (inhibiția ovariană) chimică sau chirurgicală urmată de tratamentul de durată cu Tamoxifen a fost indicată în caz de contraindicații pentru CHT/RT (epilepsie, hepatită virală B sau ciroză cu dereglarea funcției fermentative, menses persistent, rezistența sporită la tratamentele administrate ulterior cu progresarea procesului). Din cele 42 de paciente cercetate, ovariectomia chirurgicală sau chimică a fost efectuată numai la 19 paciente (45%), dintre care în 8 cazuri (20%) a fost efectuată fără determinarea RH (paciente tratate în perioada când nu se efectua analiza imunohistochimică în IOM), indicațiile pentru aceasta fiind în 4 cazuri reacții adverse severe după tratamentul chimioterapic sub formă de

grețuri, astenie pronunțată ș.a. sau dereglarea funcției hepatice cu majorarea indicilor transaminazelor, în 2 cazuri – persistența mensesului după 4 - 6 cure de CHT, iar în 2 cazuri, ovariectomia a fost indicată din cauza epuizării metodelor de tratament folosite anterior cu progresare locală și sistemică a cancerului. În restul 57.9% (11 din 19 cazuri), ovariectomia a fost indicată imediat după tratamentul chirurgical, dintre care în 4 cazuri cu ER+PgR+Her2neu-, iar în 7 cazuri a fost indicată după CHT și/sau RT.

Concluzii:

1. Tactica de tratament al pacientelor cu CGM în perioada reproductivă se determină în dependență de statutul imunohistochemic al tumorii, în studiu în 11 cazuri (26.2%), RH au fost determinați inițial, la momentul depistării CGM, 20 de cazuri (47.61%) pe parcurs iar în 11 cazuri, RH nu au fost determinați.

2. Conform, datelor preliminare obținute din studiu, inhibiția ovariană a fost efectuată în majoritatea cazurilor adjuvant la 19 paciente, ceea ce reprezintă 45%, dintre care în 57.9% (11 din 19 cazuri), ovariectomia a fost indicată imediat după tratamentul chirurgical cu ER+PgR+Her2neu-.

Bibliografie

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. Washington (DC): ACOG; 2008 Jan. (*ACOG practice bulletin*; no. 89). *Obstet Gynecol* 2008 Jan;111(1):231-41.
2. Barron, T.I., Connolly, R., Bennett, K. et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109:832-100.
3. Costantino J.P., Kuller L.H., Ives D.G. et al.: Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 89 (11): 776-82, 1997.
4. Davidson N., O'Neil A., Vukov A. et al. Effect of chemo hormonal therapy in premenopausal, node positive, receptor positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. *proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18 : 67 (abstr 249).
5. De Samblanx H., Schrijvers D. Monoclonal antibodies. In Melstedt H, Schrijvers D, Bakaloukos D, Greil R (eds): European Society for Medical Oncology Handbook of principles of translational research *Informa Healthcare* 2007: 115.
6. E. Davidson A., O'Neil A., Vukov. Chemo hormonal therapy in premenopausal, node- positive, receptor-positive breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial. (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22 : 5 (abstr 15).
7. Eisen A., Messersmith H., Franek J., Trudeau M. Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early stage invasive breast cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2010 Jul 6. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.:1-9.
8. Goldhirsh A., Coleoni M., Gelber R. Endocrine therapy of breast cancer. *Ann Oncol* 2002, 13 (Suppl 4) 61-68.
9. Goldhirsh A., Wood W., Gelber R. et al. Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *J Clin* 2003; 21:3357-3365.
10. Jakesz R., Hausmaninger H., Kubista E. et al. Randomized adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer - Austrian breast and colorectal cancer study group trial 5. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4621-4627.
11. Kataja V., Hietanen P., Joensuu H. et al. The effects of adjuvant anastrozole, exemestane, tamoxifene, and toremifene on serum lipids in postmenopausal women with breast cancer – randomized study. *Program and abstracts of the 25-th San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 11-14, 2002 9 (abstr 634).
12. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
13. Klijn J.G.M., Blamey R.W., Boccardo F. et al. Other endocrine and biological agents in the treatment of advanced breast cancer. In Miller WR, Ingle JN, Endocrine Therapy in breast cancer. New York: Marcel Dekker Inc. 2002: 79-90.
14. Kuo E.Y., Finkelstein S.E., Rebecca Aft. Principles and practice of surgery in cancer therapy. In Govondan R(ed): *The Washington Manual of Oncology*. Second edition, Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2008:1.
15. Love R.R., Mohsin S.K., Havighurst T. et al. Over expression of HER 2 neu as a prognostic factor and as a predictive factor for response to adjuvant combined endocrine therapy in premenopausal Vietnamese women with operable breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2001, 69:220 (abstr.).
16. Miller W.R. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18:1102.
17. Miron L. Principles of oncologic surgery. In Miron L (ed): General oncology. Publishing "Egal" Ba-cau.: 2000:226-236.

CANCERUL MAMAR BILATERAL (CMB) - SIMULTAN, SINCRON, METACRON ȘI METASTATIC (ASPECTE TEORETICO-PRACTICE ȘI METODOLOGICE)

**Ion Mereuță¹ – dr.hab.med., prof.univ., Simona Chiaburu² – dr. med., postdoctorand,
1,2,3 IMSP Institutul Oncologic, ^{1,3}IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Veronica Șveț³ – asistent
universitar, Eugen Darii – dr. med. (România)**

e-mail: ion.mereuta@usmf.md¹, chiaburu.simona@mail.ru², veronicashvet@gmail.com³

Rezumat

Articolul argumentează actualitatea cancerului mamar bilateral (CMB) - simultan, sincron, metacron și metastatic. Autorii, prin analiza comparativă, subliniază că până în prezent savanții nu au definit aceste noțiuni și sunt tratate diferit. În unele sisteme de sănătate, timpul apariției și nozologia CGM este determinată prin acte normative ministeriale. Se specifică, că și în serviciul oncologic din Republica Moldova sunt necesare aceste determinări, inclusiv statistice. În studiu au fost incluse 107 bolnave cu CMB, cu vârsta medie cuprinsă între 17-70 ani. Obiectul de studiu a fost cazul îmbolnăvirii CMB și fenomenele studiate factorii de risc a cancerelor bilaterale simultane, sincrone, metacrone și metastatice. Au fost studiate, aspectele CMB - vârsta, TNM și stadiu, preferința anatomică a CM, formele histopatologice. Factorii de risc în apariția CMB simultan, sincron și metacron nu diferă de cei a cancerului unilateral, evidențându-se că sunt cancere cu forme evolutive particulare, factorii preponderenți fiind cel hormonal și cel genetic. Vârsta medie a cancerului bilateral este 60-69 ce constituie 28,06% ($p > 0,005$). Formele CMB a avut următoarea structură - simultan 6 (5,60%), sincron 36 (32,71%), metacron 48 (44,85%), metastatic 17 (15,88%). În CMB prevalează carcinomul ductal invaziv - 63 (58,87%) cazuri. Cronologic CMB metacron a fost înregistrat la 2 ani 9 (18,76%), la 5 ani 30 (62,5%), la 7 ani 2 (4,16%), la 10 ani și mai mult 7 (14,58%). Afectarea SD 21 (43,75%), SS 27 (56,25%). Analiza comparativă a datelor obținute și cele bibliografice, arată că problema CMB este actuală, complicată și necesită studii complexe. Autorii argumentează necesitatea evidențierii selective în Raportul Statistic Nr.7 “Privind cazurile noi de tumori maligne” și Darea de seamă “Nr.35-săn” “Privind bolnavii cu tumori maligne, localizările multiple independente cu tumori maligne (C97)”, evidențierea lor în rubrică aparte, cele mai frecvente localizări, inclusiv CGM.

Cuvinte-cheie: cancerul mamar bilateral, simultan, sincron, metacron, metastatic, vârsta, TNM stadiu, preferința anatomică, formele histopatologice, factorii de risc

Summary. Simultaneous, synchronous metachronous, and metastatic bilateral breast cancer (theoretical, practical and methodological aspects)

Article argues timeliness of bilateral breast cancer-simultaneous synchronous and metachronous metastatic. The authors, through comparative analysis, points out that until now scientists did not define these terms in different countries, is treated differently. In some health systems, time of occurrence and definition BC is determined by ministerial acts. Specify that the oncology service in Moldova these determinations are necessary, including statistics. The study included 107 patients with BC, with an average age between 17-70 years. The subject of study was a case of morbidity with BC and phenomena's studied cancer risk factors of simultaneous bilateral, synchronous, metachronous and metastatic BC. BC aspects were studied - age, TNM stage and pathological preference of BC, histological forms. Risk factors in the occurrence of simultaneously synchronous and metachronous BC deaths did not differ unilaterally evidencing the evolutionary particular forms of cancer with dominate factors as hormonal and genetic. The average age of bilateral cancer is 60-69 that is 28.06% ($p < 0.005$). Simultaneously forms of BC had the following structure-6 (5.60%), synchronous 36 (32.71%), metachronous 48 (44.85%), metastatic 17 (15.88%). In bilateral BC ductal invaziv carcinoma prevails - 63 (58.87%) cases. Metachronous cancer appearance after 2 years and 9 (18.76%), at 5 years 30 (62.5%), 7 Years 2 (4.16%), at 10 years and more than seven (14.58%). Affection of right breast 21 (43.75%), left breast 27 (56.25%). Comparative analysis of the obtained data and the literature shows that the problem of bilateral BC is an actual problem, complicated and still not studied. The authors argue the need to selective highlight Statistical Report No.7 «On new cases of malignancy» and The statement «Nr.35-san» «About patients with malignant tumors, multiple independent locations of malignancy (C97)» to be highlighted in particular heading, including the most common locations including BC.

Key words: bilateral breast cancer, simultaneous, synchronous metachronous, and metastatic, TNM stage, pathological preference, histological forms, risk factors

Резюме. Двухсторонний рак молочной железы одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический (теоретико-практические и методологические аспекты)

Статья аргументирует актуальность двухстороннего рака молочной железы - одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический. Авторы на основе сравнительного анализа подчеркивают что до сих пор нет единого мнения в трактовке этих понятий. Разные школы, в разных странах, в разных системах здравоохранения, различна. В определенных системах онкологии эти нозологии определены приказами минздрава. Это изменяют и статистические показатели. В исследовании были включены 107 больных с двухсторонним раком молочной железы с возрастом 17-70 лет. Были исследованы разные показатели - возраст, стадия TNM, очередность поражения молочных желез, гистологические формы, факторы риска. Было доказано, что главные факторы в возникновении двухстороннего рака молочной железы - это гормональный и генетический. Средний возраст 60-69 лет, что соответствует 20,06% ($p > 0,005$). Частота возникновения одномоментного рака молочных желез - это гормональный и генетический. Средний возраст 60-69 лет, что соответствует 20,06% ($p > 0,005$). Частота возникновения одномоментного рака молочных желез - 6 (5,6%), синхронного 36 (32,71%), метакронного 48 (44,88%), метаста-

тического 17 (15,88%). Чаше всего встречается дуктальный инвазивный рак - 63 (58,78%). Метакронный рак возникает на 2-ом году 9 (18,76%), на 5 год 30 (62,5%), на 7 -й год 2 (4,16%), на 10-й год 7 (14,58%) правая молочная железа - 21 (43,75%), левая - 27 (56,58%). Авторы подтверждают что проблемы двухстороннего рака молочной железы актуальны и нуждаются в исследовании. Авторы аргументируют необходимость в изменениях статистических отчетов Nr.7 и Nr.35.

Ключевые слова: двухсторонний рак молочной железы, одномоментный, синхронный, метакронный и метастатический. возраст, стадия TNM, очередность поражения молочных желез, гистологические формы, факторы риска

Introducere

În literatura de specialitate, dar și în practica oncologică sunt descrise cazuri de localizare primitivă bilaterală a cancerului mamar, descrise ca niște forme evolutive particulare - când tumoarea apare simultan, dar și este diagnosticată clinic unimomentan. Incidența cancerelor mamare bilaterale este apreciată de diferiți autori la 0,3 - 12%; 0,2- 11%; 1,2 - 14%. Criteriu clinic principal este afectarea ambelor glande mamare, iar cel care determină formele CMB - simultan, sincron sau metacron este timpul. Majoritatea cercetărilor apreciază cancerul mamar simultan - depistat clinic în ambele glande mamare în același moment, sincron - dacă intervalul între depistarea cancerului unui sân și cancerul la sânul restant este cuprins între 1-6 luni, 1-2 ani, metacron - cancerul depistat și confirmat histologic după 6 luni sau 2 ani de la confirmarea cancerului glandei mamare contralaterale, diferite școli oncologice tractează diferit această problemă. Clinica universitară mamologică IPUSMF “Nicolae Testemițanu” argumentează științific – sincron la 6 luni; metacron după 6 luni de la confirmarea cancerului în prima glandă mamară.

(I. Mereuță și col.), dar actualmente datele statistice nu sunt bazate pe un act normativ. Aceasta a și determinat efectuarea studiului dat.

Scopul lucrării Argumentarea și determinarea diagnosticului CMB.

Metode de cercetare. În cercetare au fost incluse 107 bolnave cu cancer mamar bilateral, cu vârsta cuprinsă 18-70 de ani, care au fost selectate din evidența Cancer Regstru Național.

Rezultate: Au fost analizate 107 cazuri de CMB după grupele de vârstă (tabelul 1), în dependență de forma clinică TNM și stadiu (tabelul 2), formele histopatologice (tabelul 3), a operațiilor efectuate (tabelul 4,5).

Cercetarea a stabilit, că CMB metacron se întâlnește în 44,85% cazuri iar cel sincron - 32,71%. Cel mai frecvent sunt afectate de CMB femeile de vârsta 60-69 de ani cu 28,06%.

Mai frecvent s-a depistat CMB metacron, în 44,8% cazuri. În stadiul I 10%, în stadiul II - 68,2% și în stadiul III și IV -20,6%.

Frecvent s-a depistat cancerul ductal invaziv- 58,9% formele nediferențiate- 3,7%.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavelor cu CMB al GM după grupele de vârstă

Formele a CMB	Grupele de vârstă													
	8-29		30-39		40-49		50-59		60-69		>70		Total	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Simultan	-	-	-	-	1	0,93	1	0,93	2	1,86	2	1,86	6	5,60
Sincron	-	-	4	3,73	7	6,54	9	8,341	11	10,28	5	4,67	35	32,71
Metacron	1	0,93	8	7,47	8	7,47	13	12,14	12	11,21	6	5,60	48	44,85
Metastatic	-	-	-	-	1	0,93	3	2,80	5	4,67	8	7,47	17	15,88
Total	1	0,93	12	11,21	17	15,88	26	24,3	30	28,06	21	19,62	107	100

Tabelul 2

Repartizarea bolnavelor cu CMB în dependență de forma clinică TNM și stadiu

Formele CMB	Stadiu TNM									
	Nr. Bolnav.		T1N0M0 (st. I)		T0-2N0-1M0 T2-3N0-2M0 (st. IIA-IIIB)		T0-4N1-3M0 (st. III)		Total cu CGM	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Simultan	6	5,6	1	16,7	4	66,6	1	16,7	6	100
Sincron	30	33,7	4	11,1	28	77,8	4	11,1	30	100
Metacron	48	44,8	5	10,4	36	75	7	14,6	48	100
Metastatic	17	15,9			5	29,4	12	70,6	17	100
Total	107	100	10	10	73	68,2	24	20,6	107	100

Tabelul 3

Caracteristica bolnavelor cu CMB în dependență de forma clinică și histopatologică

Forme CMB	Nr. Boln. cu CGM		Formele histologice CGM											
			Lobular		Medular		Ductal invaziv		Papilar		Forme nediferențiate		Total	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Sumultan	6	5,6	1	16,7	1	16,7	3	50	1	16,6			6	100
Sincron	36	33,7	2	5,6	1	2,7	30	83,4	2	5,6	1	2,7	36	100
Metacron	48	44,8	10	20,8	5	10,4	25	52	6	12,5	2	4,3	48	100
Metastatic	17	15,9	7	41,1	2	11,8	5	29,4	2	11,8	1	5,9	17	100
Total	107	100	20	18,7	9	8,4	63	58,9	11	10,3	4	3,7	107	100

Tabelul 4

Tratamentul chirurgical al CMB (sincron și metacron)

Tipuri de intervenție chirurgicală	CPMS al GM sincron		CPMM al GM metacron	
	c.a.	%	c.a.	%
Rezecții sectorale simple	1	2,8	2	4,2
Operații organomenajante	2	5,5	4	8,3
Mastectomii radicale	31	86,2	41	85,4
Mastectomii paliative	2	5,5	1	2,1
Total	36	100,0	48	100,0

Analiza determină, că 86,2% din cancerul bilateral sincron au suferit mastectomie radicală și 85,4% din cancerul metacron.

Tabelul 5

Cancerul mamar metastatic, frecvența, eficacitatea metodelor de diagnostic

Organul afectat	Metastaze în organe		Metode de diagnostic a metastazelor	Eficacitatea diagnosticului
	c.a.	%		
Oasele bazinului	4	23,5	Scintigrafia scheletului	75,0±1,4
Vertebrele (lombare, toracice)	5	29,4	Scintigrafia scheletului	76,0±1,8
Plămâni	3	17,6	TC, Radiografia plămânilor	94,7±3,1 98,4±1,9
Ficatul	2	11,8	TC abdomenului USG ficat	87,3±1,2 84,4±1,9
Creier	2	11,8	TC a creierului RMN a creierului	82,4±1,7 98,0±2,2
Rinichii	1	5,9	USG rinichilor, TC renală	86,2±1,3 89,4±2,1
Total	17		Metodele radiologice+radioimagistice	94±2,2

CM metastatic afectează în 29,4% vertebrele preponderent lombare, oasele bazinului în 23,5% și mai rar rinichii - 5,9%. Opinia generală a diferitor savanți, reprezentanți ai diferitor școli oncologice, este că localizarea bilaterală primitivă a carcinomului mamar nu reprezintă o manifestare extremă, dar mai mult o evoluție particulară. Majoritatea cercetărilor constată, că factorii de risc nu sunt diferiți de cei ai cancerului unilateral, dar aceste localizări primar bilaterale, simultane au unele particularități epidemiologice. Caracteristic sunt frecvențele similitudinii morfologice a celor două tumori, sunt atestate cazuri de controversă. Aceasta induce multe probleme de management a diagnosticului, tratamentului, pronosticului etc.

Incidența CMB este de 1,3 - 15% (Heaton K., Peoples G., 1999). Din punct de vedere metodologic - cancerul mamar bilateral simultan - depistat și confirmat unimomentan, sincron, în cazul dacă intervalul dintre depistarea și confirmarea la un sân și la altul este de 1-6 luni (Agelopoulos K., Tidov N. et al., 2003, Newman L., Sahin A., 2005, de la Rochfor Dierea, Asslain B. et al. 1944). Alți autori argumentează, că intervalul de timp e de la 1 lună la 2 ani, cancer metacron - pentru orice cancer controlateral apărut după 6 luni la bolnavele ce au supraviețuit după primul cancer. Școlile oncologice ale țărilor CSI, consideră că cancerul metacron a sânului se determină după 2 ani, de la depistarea și confirmarea primului cancer în prima glandă mamară (Davidov M., 2006, Leteaghin V., 2004).

Cercetările unor autori arată, că CMB sincron are o frecvență de 0,3- 3%, metacron 10% în dependență de criteriul timpului ales (Intra M., Rotmenszn Y. et al., 2004, Veronesi U., 2004, Ieron D., 2000). Autorii argumentază, că până în prezent nu există consens în ce privește descrierea raportului de prioritate a tumorilor la nivelul glandelor mamare (Lesse M., Rosa N., 1982, Colios I., Man S., 2000). În cazurile depistării cancerului mamar simultan bilateral prioritate în diagnostic, se atribuie glandelor mamare cu cea mai avansată tumoare (de la Rochforgiere A., Asselain B., 1994), iar glandele mamare cu indicele T mai mic,

este considerată controlaterală. Referitor la cancerul sincron și metacron, prima tumoare depistată și confirmată este considerată cea primară, iar cealaltă devine contralaterală. Acest criteriu este aplicat și ca regulă după efectuarea USG, mamografiei, TC sau RMN, EP etc. Cei mai ponderali factori de risc a CMB sunt - vârsta tânără, premenopauza și nuliparitatea (Frachia A., Robinson D., 1985, Gogas I., Marcopoulos C., 1999), de la vârsta de 50 de ani riscul crește cu 10%, pentru apariția cancerului în glanda contralaterală.

Mulți autori atestă, că majoritatea CMB metacron 56,4% și sincron 50,2% sunt depistate în menopauză (Enghin K., 1998) și anamneza familială (prezența cancerului mamar sau ovarian la rudele de gradul I și II), a determinismului genetic. Predispozițiile genetice sugerate de vârsta tânără, anamneza genetică pozitivă și apariția CMB, ajunge la 25% dezvoltându-se cancer în glanda mamară bilaterală în ultimii 10 ani. Alți autori argumentează rolul factorului radiant. Cercetătorii subliniază, că majoritatea CMB sunt ductal-invazive (Intra M., Rotmensz N., 2004, Gollamali S., Gllman R., 1997), dar și lobulare (necaracteristic pentru cancerul multiplu), caracterul multicentric. E de menționat faptul că cancerelor sincrone au un comportament biologic similar, caracteristic prin similitudini morfologice la nivelul ambelor sâni, dar pot fi și aspecte histologice asociate, diferențierea G1, G2 peste 2/3 din cazuri, asemănări în expresiile receptorilor RE și RP, invazie vasculară peritumorală și expresia Ki - 67 scăzute, volum tumoral redus atât clinic, cât și morfologic (Bremar M., Steinman D., 2001). O problemă metodologică este și cea a similitudinii morfologice a CMB. Mulți autori subliniază problema originii mono- sau biclonale a CMB, a criteriilor de diferențiere a tumorilor primare bilaterale de metastazele controlaterale, accentuând cele histologice - prezența unui component *in situ*, diferențierea histologică sau rezultatul histologic diferit la nivelul celor două glande mamare. Alții subliniază și aspectele cronologice - absența sau existența metastazelor hematogene sau limfogene și intervalul de timp între depistarea la cele două localizări.

Sunt evidențiate și explorările genetice pentru identificarea originii mono- sau biclonală a tumorilor din ambele glande mamare. Este important, ca tumorile primare să fie evidențiate, diagnosticate simultan cu metastazele lor contralaterale. În cazurile când metastazele sunt identificate și confirmate metacron e necesar să se ia în considerație alterările genetice ce pot avea loc sub influența factorilor tratamentului, chimioterapeutici și radiologici. Chiar în aceste condiții savanții au demonstrat aplicând la criteriile clinice, epidemiologice, genetice, că CMB sunt de origine monoclonală (Imyanitov E., Suspitsin E.,

2002). Majoritatea autorilor subliniază, că nu sunt diferențe semnificative între CMB în ce privește indicii de supraviețuire (Mases M., Adamietz I., 1997) și intervalul liber de recurență (Herond V., Komarnicky L., 2000). Pronosticul este cronologic între cele două localizări. Cu cât timpul dintre depistarea și confirmarea diagnosticului între cele două localizări în SD și SS, este mai mic, cu atât pronosticul este mai nefavorabil. Cancerelor sincrone recidivează mai frecvent decât cele unilaterale, dar nu influențează asupra supraviețuirii (Engink B., 1999). Mulți autori argumentează efectuarea mastectomiei bilaterale cu scop de profilaxie, pentru înlăturarea riscului oncologic cu risc genetic și, reconstrucția mamară (Hortmanl, Schoidd, 1999). Această operație a fost efectuată și în Clinica mamologică universitară (Mereuță I. și coaut., 2014).

Pentru cancerelor simultane sau sincrone se preferă tradițional mastectomia bilaterală. Cancerelor metacrone nu provoacă la savanți discuții terapeutice. Atât datele bibliografice internaționale, cât și cele autohtone, atestă, că în procesul diagnosticării CMB trebuie să se țină cont de utilizarea criteriului cronologic, localizării - bilaterale. Depistarea simultană a cancerului mamar nu cumulează riscul oncologic, a caracterului biologic al tumorilor, posibil caracterul primar multiplu al malignității, decât spectrul real al bilateralității cancerului mamar.

Termenul "cancer metastatic" determină - recidivarea, diseminarea și metastazarea CGM și înglobează în sine cancerul primar - metastatic și progresarea procesului tumoral după tratamentul aplicat. Evident, este dificil atât diagnosticul, cât și tratamentul, care are particularitățile sale. Pacientele cu recidivele locale, necesită în primul rând - mastectomie, în cazul efectuării operației organomenajante anterior sau electroexciziei metastazelor, în cazul efectuării anterioare a mastectomiei. După tratamentul chirurgical, ca etapă a tratamentului complex, după indicații și posibilități e necesar de efectuat radioterapia la regiunea recidivei, administrarea polichimioterapiei și a hormonoterapiei. În cazurile metastazării sistemice, preponderent după tratamentul radical, este indicat și tratamentul sistemic. În cazul identificării terapiei sistemice de I linie, trebuie să se ia în considerație individualitatea cazului, în baza particularităților biologice a tumorii, cu scopul atingerii unui rezultat eficace și inofensiv. Metastazele solitare pot apărea atât hematogene, cât și limfogene. Mai mulți autori argumentează posibilitatea metastazării CM prin expresia celulelor și proteinelor ErbB-2. Aname agresivitatea celulelor tumorale o putem determina din tumoarea primară până la apariția metastazelor la distanță. Evident, că metastazele le putem determina prin metode sofisticate - RMN, CT, scintigrafie ș.a.). Metastazele

pot apărea în ficat, creier, oase, plămâni, alte organe). Aceste celule canceroase, pot sta în faza latentă 5-7 ani, dezvoltându-se și evidențiindu-se clinic peste ani în condiții specifice. Metastazele limfogene a CGM apar în ganglionii limfatici regionali - axilari, subclaviculari, subscapulari, în ganglioni limfatici parasternali homolaterali. Pot fi și cazuri particulare. Metastazele hematogene apar mai frecvent în oasele spongioase, plămâni, maduva spinării, rinichi, ficat, creier. Metastazele în oase - de regulă se manifestă prin dureri (în vertebre, oasele bazinului, articulații etc.) care cresc în intensitate. În cazurile Mt în vertebrele lombare simptomatic ne amintește o lumbosalgie uneori pot fi și dereglări sfincteriene. Metastazele în creier - cefalee, slăbiciune generală și în membre, dereglări de vedere pot fi și cognitive. Metastazele în plămâni - tusea seacă uneori cu expectorație, dispnee. Metastazele hepatice - dureri abdominale sau sub rebordul costal drept, ulterior se dezvoltă icterul, scăderea ponderală. Analiza comparativă și experiența proprie, ne dovedește, că supraviețuirea și majorarea perioadei de remisie se poate atesta în cazurile când tumoarea nu metastazează în organele vitale plămâni, creier, ficat, în cazurile afectării secundare nu mai mult de trei organe, dacă celulele metastatice sunt cu receptori pozitivi, dacă tumoarea reacționează pozitiv la chimio- și hormonoterapie, dacă apare posibilitatea de aplicare și a altor metode de tratament. Datorită faptului administrării tratamentului complex la bolnavele cu CMB metastatic au o supraviețuire de 5 ani de 50,9%. În țările europene acest indice este și mai impunător. Putem folosi în diagnosticul metastazelor

și markerii tumorali - CEA, CA15-3, CA 27-29. Ei corelează semnificativ 30-32%.

Concluzii:

1. Factorii de risc în apariția CMB simultan, sincron și metacron nu diferă de cei a cancerului unilateral, evidențiindu-se că sunt cancere cu forme evolutive particulare, factorii preponderenți fiind cel hormonal și cel genetic.
2. Vârsta medie a cancerului bilateral este 60-69 ce constituie 28,06% ($p > 0,005$).
3. Formele CMB a avut următoarea structură - simultan 6 (5,60%), sincron 36 (32,71%), metacron 48 (44,85%), metastatic 17 (15,88%).
4. În CMB prevalează carcinomul ductal invaziv-63 (58,87%) cazuri.
5. Cronologic apariția cancerului metacron la 2 ani 9 (18,76%), la 5 ani 30 (62,5%), la 7 ani 2 (4,16%), la 10 ani și mai mult 7 (14,58%). Afectarea SD 21 (43,75%), SS 27 (56,25%).
6. CM metastatic afectează vertebra 29,4%, creier în 11,8%, plămâni 17,6%.
7. Metodele radioimagistice de diagnostic a MT au o eficiență de $94 \pm 2,2\%$. Pentru o evidență selectivă în Raportul Statistic Nr.7 "Privind cazurile noi de tumori maligne" și Darea de seamă "Nr.35-săn" "Privind bolnavii cu tumori maligne, localizările multiple independente cu tumori maligne (C97)", evidențierea lor în rubrică aparte, cele mai frecvente localizări, inclusiv CGM.
8. Analiza comparativă a datelor obținute și cele bibliografice arată că problema CMB este o problemă actuală, complicată și necesită studii complexe.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE, METABOLICE, ȘI NEURO-PSIHICE LA BOLNAVII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ

Lorena Vudu – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +37379314035, lorina_vudu@yahoo.com

Rezumat

Hipotiroidia ocupă un loc important între patologiile endocrine. Scăderea concentrației hormonilor glandei tiroide determină dereglările tuturor proceselor metabolice, cât și provoacă modificări patologice în toate organele și sistemele. Spectrul dereglărilor din partea sistemului neuro-psihic este vast: depresie, pseudodemență, dereglări afective, sindromul apneei în somn, polineuropatii etc. Manifestările neuro-psiحية pot fi determinate de dereglările din partea metabolismului aminoacizilor mediatorii. La pacienții cu hipotiroidie primară s-a depistat prevalența aminoacizilor sanguini inhibitorii. **Cuvinte-cheie:** hipotiroidie, aminoacizii mediatorii, dereglări neuro-psiحية

Summary. Clinical, metabolic and neuropsychiatric features in patients with primary hypothyroidism

Hypothyroidism has an important place among endocrine pathologies. The decrease in thyroid hormones level causes metabolic disorders, as well as pathological changes in all organs and systems. The spectrum of the neuropsychic system disorders is vast: depression, pseudodementia, affective disorders, sleep apnea syndrome, polyneuropathy etc. Neuro-

psychiatric manifestations may be determined by the disorders of the metabolism of mediator amino acids. In patients with primary hypothyroidism prevail plasmatic inhibitor amino acids.

Key words: hypothyroidism, mediator amino acids, neuro-psychiatric manifestations

Резюме. Клинические, метаболические, нервно-психические особенности у пациентов с первичным гипотиреозом

Гипотиреоз занимает одно из ведущих мест среди эндокринных заболеваний. Снижение уровня гормонов щитовидной железы приводит к нарушению со стороны всех метаболических процессов, а также вызывает патологические изменения во всех органах и системах. Спектр нарушений со стороны нейропсихической сферы широк – депрессия, псевдодеменция, аффективные расстройства, синдром апноэ во сне, полинейропатии и др. Нейропсихические проявления могут быть обусловлены нарушениями со стороны обмена медиаторных аминокислот. У пациентов с первичным гипотиреозом выявлено преобладание ингибиторных аминокислот в сыворотке крови.

Ключевые слова: гипотиреоз, медиаторные аминокислоты, нейропсихические нарушения

Introducere

Hipotiroidia – este un sindrom caracterizat prin micșorarea activității funcționale a glandei tiroide (GT). În ultimul timp se observă o creștere a patologiilor tiroidiene, inclusiv a cazurilor de hipotiroidie (H). Astfel, incidența H, după diferiți autori variază de la 0,2 – 2% [4] până la 3,8 – 4,6% [8], iar după datele Canaris G. J, chiar până la 21 % [1].

În țările dezvoltate H se depistează la 2-6% din populație. Studiul populațional NHANCE III realizat pe un eșantion de 17353 de locuitori ai SUA cu vârsta mai mare de 12 ani, a arătat că 4,6% din populație suferă de H (4,3% - subclinic, și 0,3% - manifest).

Creșterea numărului de bolnavi este determinată de mediul ecologic și social nefavorabil omului și societății întregi – caracterizat de nivelul înalt de radiație, numeroase industrii poluante, accentuarea stresului psihoemoțional ș.a.

La baza dezvoltării hipofuncției GT stă inflamația autoimună apărută în urma insuficienței imunologice. Calinin A. P. și Potemkina E. E. [9] prezintă date, conform cărora H la adulți în 70% este determinată de tiroidita autoimună.

Având în vedere că hormonii GT influențează toate procesele metabolice din țesuturile și organele corpului, în H apar diferite dereglări atât din partea sistemului cardiovascular și gastrointestinal, cât și reproductiv și neuropsihic ș.a.

În baza celor expuse actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este indiscutabilă. Ea este condiționată nu numai de răspândirea largă a formelor manifeste și subclinice ale acestuia, dar și de caracterul polimorf al manifestărilor clinice, îndeosebi a simptomatiei neuropsihice, dificultatea depistării acestora în stadiile incipiente ale maladiei, deoarece aceasta evoluează pe neobservate. Un anumit grad de simptome neuropsihice se atestă la toți bolnavii cu H, chiar și H subclinică este asociată cu stări precum depresia, demența, de-

reglările afective, sindromul apneei nocturne etc. În majoritatea cazurilor pacienții cu H prezintă dereglări de memorie, manifestă diminuarea funcției cognitive, care influențează cert indicii mortalității la pacienții peste 65 de ani și se consideră ca factor independent al unui risc crescut al mortalității.

Deficitul de hormoni tiroidieni provoacă modificări profunde a diverselor funcții fiziologice și metabolice ale organismului. H rezultă cu diminuarea proceselor metabolice, cu scăderea considerabilă a necesității de oxigen și a intensității reacțiilor de oxidoreducere și a metabolismului bazal. Are loc frânarea proceselor de sinteză și catabolism. Mixedemul, care se manifestă în H severă, îndelungată, prezintă edemul mucinos, cu acumularea glicozaminoglicanilor, a produselor de descompunere a derivatelor proteinei, ale acidului glucuronic și condroitinsulfuric care posedă o hidrofilitate sporită, produce acumularea lichidului extracelular și a natriului.

În ultimul timp o mare atenție se acordă dereglărilor metabolismului lipidic – dislipidemiei, proceselor de coagulare, angiopatiilor. Cappola A.R., Ladenson P.W. [2] au arătat că incidența și gravitatea aterosclerozei este mult mai mare la pacienții cu H, comparativ cu grupul de control. Persoanele cu vârste mai mult de 50 de ani prezintă un risc înalt de dezvoltare a aterosclerozei în caz de H. Un studiu realizat de Gupta A. și Sinha R.S. a depistat o concentrație mare de colesterol la pacienții cu H subclinic, comparativ cu persoanele sănătoase. În H manifestă se atestă creșterea concentrației de colesterol total, LDL-C, apolipoproteină B ca urmare a scăderii catabolismului LDL-C.

Privind perturbarea statusului neuropsihic vom menționa că o particularitate caracteristică a modificării psihicului în H este adinamia și obnubilarea psihică. M.Bleuler menționa că în mixedem mai des și într-o măsură mai mare, decât în alte maladii endocrine, se atestă tulburarea memoriei și scăderea

capacităţii intelectuale de tip organic. În cazuri avansate se dezvoltă sindromul amnezic şi tabloul de demenţă organică, condiţionată de encefalopatia hipotiroidiană. Simptomele depresive se observă destul de frecvent în H manifestă, dar şi în H subclinică pot fi importante în tabloul maladiei. În astfel de cazuri tratamentul doar cu preparate antidepressivă nu are efect.

La pacienţii cu H, de rând cu dereglările diverselor tipuri de metabolism, Vudu L. [5] a stabilit şi dezorganizarea metabolismului aminoacizilor (AA) liberi, care, cum este cunoscut, direct sau indirect reglează procesele neurologice de bază: de excitare şi inhibare, starea de veghe şi somn, agresia şi anxietatea, emoţii, memoria şi procesul de învăţare.

Deoarece în realizarea funcţiei SNC şi periferic un rol important îl au AA, liberi, unii dintre care au funcţie stimulatorie, iar alţii – inhibitorie, dereglările

conţinutului AA pot servi cauză în dezvoltarea diferitor procese patologice, care se manifestă şi prin disfuncţiile sistemului nervos. În acest context, o semnificaţie deosebită îi revine AA excitanţi - glutamatului, asparaginei, care sunt mediatori excitanţi în mai multe structuri ale creierului, participând la transmiterea fluxului senzorial aferent. Este descrisă legătura între acţiunea excitantă şi toxică a glutamatului şi a aspartatului. AA cu efect inhibitor - acidul γ -aminobutiric (GABA), glicina, taurina manifestă acţiune sedativă, antihipoxică, vasodilatatoare, miorelaxantă, nootropă, analgezică, anticonvulsivă şi altele.

Cele expuse mai sus, cât şi studierea insuficienţei a metabolismului AA în dependenţă de funcţia GT la bolnavii cu H, au determinat necesitatea continuării cercetării conţinutului de AA mediatori în sânge la pacienţii sus menţionaţi.

Material şi metode

În studiu au fost incluşi 67 de pacienţi cu H primară pe fondal de tiroidită autoimună, cu vârsta de la 24 până la 66 ani. Diagnosticul de H pe fondal de tiroidită autoimună a fost stabilit pe baza datelor clinice şi de laborator (TSH > 4,02 μ UI/ml, T4free < 10,6 pmol/l, AcTPO > 50UI/ml).

Valorile TSH-ului, tiroxinei libere (T4free), anticorpilor antiperoxidaza (Ac anti TPO) au fost determinate prin metoda ECLIA. AA sanguini au fost examinaţi prin metoda cromatografiei lichide la analizatorul de aminoacizi AAA339M.

Pacienţilor le-a fost propusă o baterie de teste pentru evaluarea funcţiilor cognitive: testul Landolt, testul MMSE, scala spitalicească a depresiei şi anxietăţii. Înregistrarea potenţialului cognitiv auditiv evocat P300 a fost efectuată cu ajutorul dispozitivului „Neurosoft” (Rusia).

Rezultate şi discuţii

A fost studiat un lot constituit din 67 de pacienţi

din care 81% au constituit femeii (54) şi 19% - bărbaţi (13). Analiza manifestărilor clinice a depistat modificări din partea sistemului cardiovascular (bradicardie – la 21 persoane, hipotensiune – la 10, iar hipertensiune arterială – la 26 pacienţi). Dereglări a tractului gastrointestinal: constipării au fost evidenţiate la 30 pacienţi, dischinezia căilor biliare, litiaza căilor biliare - la 13 pacienţi (19 %), creşterea masei corporale pe parcursul a 1-3 ani a fost la 40 pacienţi. Din partea tegumentelor şi derivatelor sale: tegumentele uscate, căderea părului de pe cap, epilarea treimeii externe a sprincenelor, paliditatea tegumentelor, hipercheratoza a fost depistată la 52 pacienţi. Afectarea sistemului otorinolaringologic a fost evidenţiată prin scăderea auzului, îngroşarea vocii la 61% din pacienţi (42 persoane). Intoleranţa la frig s-a manifestat la 52 pacienţi. Din partea sistemului neuropsihic au fost evidenţiate: scăderea memoriei la 47 pacienţi, somnolenţă ziua la 49, stări depresive la 33, cefalee la 48, parestezii preponderent a membrilor superioare - 49.

La 28 de bolnavi, diagnosticul de hipotiroidie a fost stabilit după 3-4 ani de la apariţia primelor manifestări a bolii.

Analiza prealabilă comparativă a profilului de AA şi a valorilor modificării acestora a evidenţiat 3 grupe de modificări a metabolismului AA, ceea ce ne-a determinat, ca analiza profilului de AA mediatori să fie efectuată conform fiecărei grupe în parte. A fost evidenţiată 1) o grupă de pacienţi, la care pool-ul total de AA sporeşte, 2) o grupă de pacienţi, la care conţinutul acestora scade şi 3) o grupă, la care conţinutul AA nu se modifica esenţial.

Analiza conţinutului fiecărui din AA inhibitori şi excitanţi în parte mărturiseşte, că modificările concentraţiei GABA, taurinei şi glutaminei la toţi pacienţii cu H au caracter individual, pe când a asparaginei nu suportă schimbări esenţiale şi numai a glicinei este direcţionat ascendent la toate trei grupe de pacienţi cu H. Aşa dar, sporirea conţinutului de glicină poate fi considerată ca test specific H. Sporirea conţinutului glicinei, probabil, este cauzată atât de intensificarea sintezei ei, cât şi de diminuarea dezaminării ei în acid glioxil.

Vom menţiona, că glicina îndeplineşte un rol semnificativ în metabolismul organismului, participând la organizarea structurii terţiare şi cuaternare ale proteinelor, la biosinteza porfirinelor, purinelor, multiplilor AA şi substanţe fiziologic active, stimulează sinteza hormonului somatotrop. Glicina este donator al aminogrupei în procesul de sinteză a hemoglobinei, glutatationului, creatinei, betaninei etc.

Luând în considerare importanţa glicinei în metabolismul organismului, nu este exclus, că sporirea acestui AA are caracter adaptiv, prin ce se diminuează unele consecinţe nefaste ale reducerii secreţiei GT.

În același timp, vom semnala, că analiza valorilor AA inhibitori pe grupe în parte a evidențiat, că în I grupă avea loc creșterea acestora (taurina a constituit $32,0674 \pm 11,7076^*$ mcmol/100ml, în control - $5,9821 \pm 1,0349$ mcmol/100ml; glicina - $32,0674 \pm 11,7076^*$ mcmol/100ml, în control - $17,4829 \pm 2,5875$ mcmol/100ml; acid γ -aminobutiric - $0,5518 \pm 0,1669^*$ mcmol/100ml, în control - $0,2814 \pm 0,0518$ mcmol/100ml), în grupa II – sporirea glicinei ($23,5834 \pm 5,1760^*$ mcmol/100ml) și acidului γ -aminobutiric ($0,5864 \pm 0,2433^*$ mcmol/100ml) și scăderea taurinei ($3,3156 \pm 0,8443^*$ mcmol/100ml), pe când în grupa III - cantitatea glicinei, ca și la celelalte grupe de pacienți sporește ($25,4235 \pm 2,1693^*$ mcmol/100ml), iar a taurinei și γ -aminobutiricului se menține la nivelul controlului ($5,1322 \pm 1,1406$ mcmol/100ml și $0,2906 \pm 0,1110$ mcmol/100ml respectiv).

Cercetările conținutului AA excitanti în parte au permis de a stabili, că asparagina nu suferă schimbări esențiale nici la o grupă de pacienți cu H (control - $7,9683 \pm 1,5777$ mcmol/100ml; grupa I - $6,1901 \pm 1,6933$ mcmol/100ml; grupa II - $6,8358 \pm 1,0804$ mcmol/100ml; grupa III - $9,4617 \pm 2,4973$ mcmol/100ml), iar nivelul glutaminei scade la grupele II și III (control - $39,1263 \pm 5,5951$ mcmol/100ml; grupa II - $18,5191 \pm 2,8600^*$ mcmol/100ml; grupa III - $17,1459 \pm 4,9314^*$ mcmol/100ml) și crește la grupa I ($49,5525 \pm 13,4537^*$ mcmol/100ml).

În scopul determinării proceselor nervoase dominante cu caracter inhibitor sau excitant la diverse grupe de pacienți cu H, s-a estimat indexul corelației AA inhibitori/excitanți. În rezultat la ce s-a remarcat sporirea acestui indice în grupa pacienților I până la $1,15 \pm 0,18^*$, în grupa de pacienți cu vectorul aminoacizilor descendent - până la $1,55 \pm 0,44^*$, iar la pacienți din grupul III - până la $2,60 \pm 0,36^*$ (controlul constituie $0,89 \pm 0,11$). Cu alte cuvinte, la pacienții cu H primară predomină procesele neurofiziologice inhibitori. Luând în considerare participarea AA mediatori în reglarea activității reflectoare a organismului, interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, sistemelor cardiovascular și respirator, somnului și vegheii, a funcției integrale a creierului, a comportării etc., se poate conchide, că dereglările profilului și valorilor AA mediatori în mare măsură determină apariția diverselor disfuncții a sistemului nervos central și periferic și contribuie la dezvoltarea unor modificări psihice.

Predominarea în componența AA mediatori a sumei AA inhibitori și ca urmare a proceselor nervoase

inhibitoare dezvoltă cauza manifestării la pacienții cu H a dereglărilor activității motorii, reflexelor tendinoase, statutului emoțional, a bradifreniei, somnolenței, diminuării memoriei, polineuropatiei, depresiei, interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, sistemului cardiovascular etc.

Cele menționate pot fi confirmate prin modificările neuropsihice la acești pacienți. S-a constatat că în H subclinică suferă adesea sfera emoțională - apare melancolia, scad memoria și atenția. În cazul H manifeste, tulburările neuropsihice sunt mai pronunțate, în special, la pacienții vârstnici. Pacienții se plâng de cefalee, vertij, slăbiciune la nivelul membrelor, scăderea memoriei și atenției, iritabilitate, fatigabilitate cronică, tulburări de somn. La ei sunt dezorganizate reglarea reacțiilor comportamentale, interrelațiile hipotalamo-hipofizare, funcțiile sistemelor cardiovascular, respirator, eliminarea mediatorilor în creier etc.

Studierea corelației indicilor spectrului potențialului evocat cognitiv P300 și reglării vegetative ritmului cardiac la pacienții cu H a depistat că în cazul efortului cognitiv se dereglează legăturile funcționale între ritmul cardiac și potențialul evocat cognitiv.

Concluzii: 1. Tabloul clinic la pacienții cu hipotiroidie este determinat nu numai de modificările sistemului cardiovascular, digestiv, a tegumentelor, dar și sferei neuropsihice. 2. Hipotiroidia se asociază cu dereglări ale metabolismului aminoacizilor: atât a profilului, cât și a valorilor numerice ale aminoacizilor sanguini, care au caracter individual. 3. Pentru pacienții cu hipotiroidie este caracteristică predominarea conținutului aminoacizilor inhibitori, comparativ cu cei excitanti și dereglărilor neuropsihice.

Bibliografie

1. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine, 2000; Vol.160.- N4, p.526-34.
2. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. J.Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun; 88 (6), p. 2438-44.
3. Koing S., Moura Neto V., Thyroid hormone actions on neural cells. Cell.Mol.Neurobiol, 2002 Dec; 22(5-6), p.517-544.
4. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43 (1), p. 55-68.
5. Vudu L., Dereglările metabolismului aminoacizilor mediatori la pacienții cu hipotiroidie. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2014; 1(322), p.15-19.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Фундаментальная и клиническая тиреодология. Москва, 2007, 546с.

REABILITAREA TERAPEUTICĂ A BOLNAVELOR CU CANCER MAMAR ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE

Simona Chiaburu¹ – dr. med.,
¹IP IMSP IO

e-mail: chiaburu.simona@mail.ru

Rezumat

În cercetare au fost incluse 200 paciente cu cancer mamar, T₁₋₃N₀₋₂M₀, stadiu- I-III A, după tratament chirurgical-mastectomie, vârsta medie 48 ±2.2 ani, cărora li s-a aplicat diferite metode de tratament de recuperare - magnetoterapie 30, terapia cu laser- 30, terapie cu magnito-laser -30, acupunctură -25, terapie magnito-aeroionică -25, reabilitare complexă - 60. Efectul reabilitării a fost estimat ca „bun”, „satisfăcător”, și „nesatisfăcător”. Reabilitarea s-a efectuat atât în condiții de ambulator, cât și la sanatoriu. Grupul de control a alcătuit 30 bolnave cu cancer mamar T₁₋₃N₀₋₂M₀, stadiu-I-III A, cu vârsta medie 50±2.3 ani, cărora li s-a administrat tratament postoperator tradițional. Pe parcursul reabilitării un criteriu selectiv au fost indicatorii de imunitate. Un criteriu al eficacității recuperării terapeutice a fost criteriul bioenergetic (PO₂, pH, coeficientul Astrand și alt.). Cercetarea a arătat că reabilitarea complexă (psihoterapia+terapia, magnito-aeroionică, detoxifiția, tiaminizarea) a avut un efect „bun” și „satisfăcător” de 79±0,2%, p>0,005. Evaluarea integrală a rezultatelor modelării a 9 indicatori imunologici studiați a arătat o eficacitate de 22%. Activitatea bioenergetică a sporit selectiv cu 12,3±0,2% pentru magnetoterapie, 14,2±0,4% terapie cu laser și 23±1,4% după reabilitarea complexă, (p>0,05) comparativ cu grupul de control la care nu s-au obținut rezultatele benefice concludente. Autorul cercetării argumentează implementarea reabilitării complexe și integrale a bolnavelor cu cancer a glandelor mamare.

Cuvinte-cheie: reabilitarea terapeutică, cancer mamar, perioada postoperatorie

Summary. Therapeutic rehabilitation of breast cancer patients in postoperative period

In study was included 200 patients with breast cancer T₁₋₃, N₀₋₂, M₀ Stage I-III A, after surgery -mastectomy, the average age which received different methods of treatment and recovery - magnetotherapy 30, laser therapy - 30, magneto-laser- 30, acupuncture - 25, magneto- aeroionic therapy - 25, complex rehabilitation - 60. The rehabilitation effect was estimated as "good", "satisfactory", and "unsatisfactory". Rehabilitation was performed in ambulatory and sanatorium condition. The control group constitute 30 patients with Breast cancer T₁₋₃, N₀₋₂, M₀ Stage I-III A, TNM stage, the average age 49±1,8 years, which underwent traditional postoperative treatment. During treatment a selective criteria was the immunity indices. One criteria of efficacy of recuperation was bioenergetics criteria (PO₂, pH, Astrand coefficient ect.) the study show that the complex rehabilitation (Psychotherapy, magnito-aeroionic therapy+detoxification+thiaminisation) had a "good", "satisfactory" effect by 79% ±0,2, p 0,05. The integral evaluation of modeling results of 9 studied immunologic indices show the efficacy of 22%. The byo-energetic activity had increased selectively with 12,3±0,2% for magnetotherapy, 14±0,4% laser therapy, and 23after complex rehabilitation, (p 0,05) comparatively with control group which did not receive the benefic concluding results. The author argued implementation of complex and integral rehabilitation of breast cancer patients.

Key words: therapeutic rehabilitation, breast cancer, postoperative period

Резюме. Терапевтическая реабилитация маммологических больных в послеоперационном периоде

В исследовании были включены 200 больных с РМЖ, T₁₋₃N₀₋₂M₀, стадия - I-III A, после мастэктомии, средний возраст 48±2.2 лет, которым было произведены различные методы реабилитации магнитотерапия - 30, лазеротерапия - 30, магнито-лазерная терапия - 30, акупунктура -25, магнитоаерионная терапия - 25 и комплексная реабилитация - 60. Эффект реабилитации был определен как «хороший», «удовлетворительный», и «неудовлетворительный». Реабилитация была произведена в амбулаторных и санитарных условиях. Контрольная группа составила 30 больных с РМЖ T₁₋₃N₀₋₂M₀, стадия - I-III A, средний возраст которого был 50±2,3 года, которые получили традиционные методы послеоперационного лечения. Особые критерии реабилитации были показания иммунитета и биоэнергетики. Исследования показали, что комплексная реабилитация (психотерапия+магнито-аерионная терапия+детоксикация+тiamинизация) имело «хороший» и «удовлетворительный» результат в 79±0,2%, p>0,005. Также и иммунологические показатели показали эффективность в 22%. Биоэнергетические показатели (PO₂, pH, коэффициент Астранда и увеличались при комплексной реабилитации на 23±1,4% (p>0,05). Авторы аргументируют внедрение в практику комплексную и интегральную реабилитацию маммологических больных.

Ключевые слова: терапевтическая реабилитация, рак молочной железы, послеоперационный период

Introducere

În anul 2014 CGM rămâne problema medico-socială importantă. Au fost înregistrate 954 noi cazuri de CGM, ce determină locul 2 în structura cu 12,5%. Depistarea CGM în stadiile incipiente N1N0M0 nu

depășește 13,6%, T2N0M0 - 49,9%. Semnificativ este faptul diagnosticării bolnavelor cu CGM la controlul profilactic - 45,2%, iar la adresare - 36,1%. Bolnavele cu CGM după tratament combinat și complex inclusiv mastectomii necesită reabilitare terapeutică,

chirurgicală, socială și profesională. Autorii au argumentat necesitatea reabilitării complexe și integrale a bolnavelor cu CGM pe drumul clinic -”diagnostic - tratament complex inclusiv mastectomii - reconstrucția mamară - integrare socială”. Cercetarea actuală se referă la reabilitarea terapeutică ca component al reabilitării integrale a bolnavelor cu CGM.

Scopul lucrării. Studiarea eficacității reabilitării terapeutice și a imunoterapiei la bolnavele cu cancer mamar în perioada postoperatorie.

Sarcinile:

1. A crea un model de proiectare a indicatorului integral al eficienței reabilitării pacienților cu CGM și evaluarea comparativă a tratamentului în două moduri: prin terapie lazero-magnetică și terapie magnetoaeroionică, precum și de terapie imunocorecție.

2. A demonstra că, aplicarea lazeromagnetoterapiei și magneto-aeroionice îmbunătățesc indicatorii sistemului imunitar la paciențele cu CGM.

3. A compara rezultatele dinamicii parametrilor imunității la pacienții cu CGM, tratate prin lazero-magneto-terapie și terapie magnetoaeroionică, cu rezultatele indicatorilor sistemului imunitar, obținut prin imunoterapie bolnavelor cu CGM.

4. A elabora indicatorul integral al eficienței reabilitării.

Metode de cercetare. În studiu au fost incluse 200 de paciente cu cancer al glandelor mamare în stadiile TNM, după mastectomii, cărora li s-a administrat tratament de reabilitare cu diferite metode fizice de tratament inclusiv imunoterapia și prin metoda reabilitării complexe. Efectul reabilitării a fost determinat prin criteriile „bună”, „satisfăcător”, și „nesatisfăcător” inclusiv criteriile bioenergetice.

Rezultate. Terapia magnetică s-a folosit la 30 de paciente după mastectomie și efect bun de reabilitare

au obținut 7 (23,3%) paciente. La utilizarea terapiei cu laser în formă pură (30 de pacienți) indicatorul “efect bun” s-a manifestat la 8(26,7%) paciente, “satisfăcător” – la 15 (15%), și 7 (23,3%) paciente – fără efect.

Combinăția de terapie magnetică și de tratament cu laser (30 de paciente) a crescut numărul de pacienți cu un “efect bun” până la 10 (33,3%) cu efect “satisfăcător”– la 12 (40,0%). Trebuie remarcat faptul că rezultatele nesatisfăcătoare s-au observat la 8 (26,7%) paciente. Acupunctura a fost folosită la 25 de paciente, iar eficacitatea reabilitării este după cum urmează: “bună” – la 5 (20,0%), “satisfăcătoare” -10 (40,0%), iar la 10 (40,0%) – fără efect. Terapia magnetoaeroionică în forma ei pură a avut un efect “bun” în 10 (40,0%) cazuri. La 6 (24,0%) tratamentul a fost ineficient. Reabilitarea complexă s-a aplicat la 60 de paciente, cu un efect “bun” eficacitatea tratamentului a fost observată la 56 (93,4%) paciente. Numai la o pacientă (1,6%) tratamentul a fost ineficient. Conform analizei utilizării reabilitării complexe, eficiența tratamentului crește cu 66,7% în comparație cu grupul de control și cu 45,4% în raport cu performanțele medii din toate grupele. Astfel, datele noastre sugerează că reabilitarea complexă, inclusiv psihoterapie, terapie magnetoaeroionică, de detoxifiere și tiaminizare, aplicată la bolnavele onco-mamologice după tratament radical este eficace în 93,4% din cazuri. Apariția complicațiilor postoperatorii sunt legate nu numai de natura intervenției chirurgicale, dar de asemenea și, de utilizarea radioterapiei. După cum se vede în tabelul 1, complicații după operație au fost depistate în 45% cazuri (90 de pacienți).

Edemul târziu, limfostaza a fost diagnosticată la 38 de paciente sau 42,2%, la 22,2% din acestea edemul a fost de gradul I. După o reabilitare complexă

Tabelul 1

Eficiența diferitor metode de reabilitare a pacienților mamologice operate radical

Metoda de recuperare	Nr. cercet.		Efectul reabilitării					
	abs.	%	Bun		Satisfăcător		Nesatisfăcător	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%
1. Magnetoterapie	30	100	7	23,3	13	43,4	10	33,3
2. Terapia cu laser	30	100	8	26,7	15	15,0	7	26,7
3. Terapie magneto-lazer	30	100	5	20,0	10	40,0	10	40,0
4. Acupunctură	25	100	10	40,0	9	36,0	6	24,0
5. Terapie magnetoaeroionică	25	100	56	93,4	3	5,0	1	1,6
6.Reabilitare complexă: psihoterapie, terapia magnetoaeroionică, detoxifiere, tiaminizare	60							
TOTAL	200	100	96	48,0	62	31,0	42	21,0
Grupul de control	30	100	8	26,7	14	46,7	8	26,6

Tabelul 2

Reabilitarea medicală terapeutică la bolnavele după mastectomie

Complicații	Reabilitarea în policlinică				Reabilitarea sanatorială			
	până la tratament		după tratament		până la tratament		după tratament	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Total bolnavi - 200	90	100						
S-au depistat patologii la 90(45%)	10	9,6	2	1,9	0	0	0	0
Limfostază a membrilor superioare	38	42,2	8	8,8	4	28,6	-	-
St. I	20	22,2	8	8,8	4	28,6	-	-
St.II	11	12,3	-	-	-	-	-	-
St.III	7	7,7	-	-	-	-	-	-
Plexită	1	1,1	-	-	-	-	-	-
Contr.umăr (artroză, fibroză)	1	1,1	-	-	-	-	-	-
Dureri în cutia toracică	76	84,5	34	37,7	10	58,8	2	11,7
T o t a l	40	44,5	8	8,8	4	28,6	-	-

rata a scăzut la 8,8% (8 paciente). Durerea în piept în regiunea cicatricii postoperatorie s-a notat la 76 de paciente, adică 84,5%. Trebuie remarcată o intensitate acută, adâncimea și caracterul durerii. După tratament, durerea s-a menținut la 37,7%. După cum arată tabelul 2 până la reabilitarea sanatorială doar la numai 4 paciente (28,6%) s-a observat fenomenul de limfostază a membrului superior de gradul I, care s-a oprit complet după măsurile de reabilitare. Frecvența manifestărilor de durere a scăzut de la 58,8% (10 paciente) la 11,7% (2 paciente), demonstrând necesitatea unei reabilitări pe etape (2-3) și întotdeauna coerente. Aceste date demonstrează utilitatea unei reabilitări complexe, care include psihoterapie, magnetoterapie aeroionică, detoxicare și utilizarea tiaminei în timpul tratamentului de reabilitare la pacientele cu cancer profilul mamologie tabelul 2. Cinetica pozitivă a parametrilor EMG (+19%), corelează cu parametrii înalți ai eficacității sumare (93,4%) și reducerea semnificativă a numărului de complicații scapulohumerale (35,7%).

Au fost evidențiați diverși parametri imunologici pentru investigarea eficacității reabilitării pacienților operați de cancerul de sân: nivelul conținutului de imunoglobulină G în sânge, nivelul conținutului de imunoglobulină A în sânge, nivelul conținutului de imunoglobulină M în sânge, nivelul conținutului de limfocite maxime în sânge (T-maximale), nivelul conținutului de limfocite spontane în sânge (T-spontane), nivelul conținutului de limfocite activ identificate în sânge (T-activ identificate), nivelul conținutului de limfocite teofilin-rezistente în sânge (T-tfr), nivelul conținutului de limfocite teofilin-sensibile în sânge (T-tfs), nivelul conținutului de Bm limfocite în sânge (Bm). Pentru a compara rezultatele tratamentului de reabilitare am selectat două metode: metoda terapie laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică (metodă 1); metoda terapie imunocorectoare (metoda

2). Cercetarea a cuprins același grup de pacienți într-o anumită perioadă de timp (1992-1993). Aceste metode de cercetare au o diferență majoră: Metoda terapie laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică a fost efectuată la paciente după jumătate de an de la intervenția chirurgicală pentru cancerul de sân. Metoda terapie imunocorectoare a fost efectuată la paciente imediat după intervenția chirurgicală pentru cancerul de sân. În cele din urmă, durata tratamentului pentru metoda reabilitării 1 și metoda 2 alcătuiau aceeași perioadă de timp (10-14 zile). Pentru a monitoriza dinamica indicilor s-a recurs la selecție: 32 de paciente cu st.I sau II cu cancer de sân (metoda 1); 74 de paciente cu st. I sau II cu cancer de sân (metoda 2). Trebuie remarcat faptul că grupul care constă din 32 bolnave a primit după operație terapia lazero-magnetică și magnetoaeroionică. Grupul de paciente din 74 de bolnave au primit o zi vitamine: "C" (5%-3.0i/m), "B1" (3%-1.0i/m), "B6" (1%-1.0i/m). În plus, pe lângă vitamine, pacienții au primit zilnic metiluracil 0,5x3 ori. Pentru a atinge obiectivele a fost formată o matrice de date inițiale. Această matrice reprezintă un tabel în care se înregistrează rezultatele sistemului imun la unele paciente pe zi de la începerea tratamentului (prima zi) și în ultima zi de tratament (ziua 14). La baza dezvoltării modelului este cercetarea dinamicii indicatorilor prezentată începând cu 1 zi de tratament și finisând cu cea de-a 10-14-a zi de tratament. Având în vedere faptul că pentru cercetare avem cele două metode de tratament, au fost formate două matrice de intrare: matricea bolnavilor mamologici, tratați prin metoda de terapie laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică și, matricea pacienților tratați cu terapie imuno-corectivă. Matricea de date inițiale pentru grupul de paciente tratate prin terapia laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică a inclus - bolnave mamologice, nivelul conținutului de imunoglobulină G în sânge în 1 zi de tratament și a 14 -a zi de tratament. Evaluarea

eficacității reabilitării la pacientele cu cancer de sân a fost efectuată pe baza a 9 indicatori majori, care caracterizează statutul imunologic al pacientei.

Tabelul 3

Evaluarea diferențelor de fiabilitate între indicatorii de imunitate din 1-a și a 14-a zi de tratament la pacientele onco-mamologice tratați prin terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică

Indicatorii imunității	Dinamica tratamentului		“t”*	“P”**
	1 zi	a 14-a zi		
Imunoglobulina G	6,5±0,2	7,8±0,3	3,60	< 0.01
Imunoglobulina A	0,9±0,1	1,7±0,1	5,66	< 0.001
Imunoglobulina M	1,03±0,04	0,91±0,05	1,87	> 0.05
T-limfocite maxime	65,7±2,4	71,3±1,1	2,12	< 0.05
T-limfocite spontane	56,1±2,2	56,3±1,9	2,13	< 0.05
T-limfocite active identificate	10,6±1,7	15,7±1,3	2,38	< 0.05
T-limfocite teofilin-rezistente	32,5±1,9	39,8±2,7	2,21	< 0.05
T-limfocite teofilin-sensibile	14,8±2,0	15,7±3,7	0,21	> 0.05
Bm limfocite	2,2±0,2	2,3±0,7	0,14	> 0.05

** t - Criteriu de valabilitate Student.

*** P - Estimarea fiabilității diferențelor de performanță.

Analizând rezultatele prezentate în tabelul 3, trebuie menționat faptul că aplicarea terapiei laseromagnetică și terapiei magnetoaeroionice la pacientele cu cancer de sân, a condus la creșteri semnificative în următorii indicatori: Imunoglobulina G; Imunoglobulina A; T- limfocite maxime; T- limfocite spontane; T- limfocite active; T- teofilin limfocite rezistente.

Rezultatele arată creșterea imunității și consolidarea rolului mecanismelor de protecție ale organismului. Cu toate acestea, s-au observat modificări semnificative a unor indicatori, cum ar fi: Imunoglobulina M; T- teofilin limfocite sensibile; Vm limfocite. Astfel, din 9 indicatori cercetați în studiu, în 6 s-a observat îmbunătățirea în mod semnificativ a dinamicii. Pentru analiza comparativă, am investigat dinamica sistemului imunitar la pacientele onco-mamologice care au efectuat după operația de mastectomie terapie imuno-corectivă (tabelul 4).

După cum se poate vedea din tabelul 4, aplicarea terapiei imuno-corective la pacientele cu cancer de sân, a condus la o creștere semnificativă a valorilor următorilor parametri: Imunoglobulina G; Imunoglobulina A; E-limfocite teofilin - rezistente.

Tabelul 4

Evaluarea diferențelor de fiabilitate între indicatorii de imunitate din 1-a și a 14-a zi de tratament la paciente cu CGM tratate prin terapie imuno-corectivă

Indicatorii imunității	Dinamica tratamentului		“t”	“P”
	1 zi	a 14-a zi		
Imunoglobulina G	6,0±0,4	7,7±0,2	3,80	< 0.001
Imunoglobulina A	0,6±0,09	1,04±0,1	3,27	< 0.01
Imunoglobulina M	1,5±0,2	0,96±0,09	2,46	< 0.05
T-limfocite maxime	67,1±5,1	68,6±4,0	0,23	> 0.05
T-limfocite spontane	54,6±3,6	54,3±2,7	0,07	> 0.05
T-limfocite active identificate	12,6±2,4	14,3±1,9	0,55	> 0.05
T-limfocite teofilin-rezistente	19,6±1,5	38,1±2,2	6,95	< 0.001
T-limfocite teofilin-sensibile	19,6±2,1	14,2±5,3	0,95	> 0.05
Bm limfocite	3,0±0,2	2,7±0,3	0,83	> 0.05

Aceste rezultate indică, deasemenea, că ridicarea imunității și consolidarea rolului mecanismelor de protecție ale organismului. Cu toate acestea, s-au observat modificări semnificative a unor indicatori, cum ar fi: Limfocitele T - maxime; Limfocitele T - spontane; Limfocitele T – active identificate; Limfocitele T – teofilin sensibile; Bm limfocite. Astfel, din cei 9 indicatori luați în studiu, în 3 s-au observat îmbunătățiri în mod semnificativ a dinamicii. Din rezultatele prezentate este dificil de a decide care metodă este de preferat în reabilitarea pacientelor operate pentru mastectomie. Pentru a răspunde la această întrebare am definit un indicator integrant a eficienței reabilitării pacientelor onco-mamologice și am definit o evaluare generalizată a rezultatelor de tratament a bolnavilor prin terapie laseromagnetică și, prin terapie corectivă imunitară. Calculul indicatorului integrant al eficacității efectuate pe toți cei 9 indicatori atât în grupul de pacienți tratați prin terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică (metoda 1) și din grupa de paciente cu terapie de corectare imună (metoda 2). O etapă intermediară de calcul al indicatorului integral al eficacității tratamentului este etapa de a evalua validitatea diferențelor în dinamică a indicatorilor. După calcularea conform criteriului t-Student s-a verificat valoarea fiabilității indicatorului. Estimarea fiabilității diferenței în indicii de imunoglobulină G la pacientele după mastectomie și tratate prin terapie laseromagnetică și terapia magnetoaeroionică este prezentată în tabelul 4. O analiză logică a rezultatelor conduce la concluzia că, în urma aplicării metodei de

terapie laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică la pacientele cu mastectomie s-a observat o creștere semnificativă a nivelului de imunoglobulină G. Această legitate se manifestă nu numai în grupul de studiu cu paciente selectate ($n = 32$), dar și la toate pacientele, care vor folosi această metodă ($P < 0,05$). Astfel, prin evaluarea fiabilității diferențelor de performanță a indicatorilor conform criteriului Student s-a dovedit faptul că metoda laseromagnetică și terapie magnetoaeroionică îmbunătățesc semnificativ dinamica următorilor indicatori: Imunoglobulina G; Imunoglobulina A; T- limfocitele maxime; T- limfocitele spontane; T - limfocitele active identificate; T - limfocitele teofilin rezistente. Funcția de atribuire "F" are scopul de a concluziona logic despre rezultatele dinamicii parametrilor studiați. Pentru că se face o comparație a dinamicii (1 zi și ziua a 14-a) în model se construiește o funcție binară de atribuire, care include începutul și sfârșitul tratamentului. Din tabel se vede că, în urma aplicării metodei de terapie laseromagnetică nivelul de imunoglobulină G a crescut de la 6,5% (1 zi) la 7,8% (a 14-a zi). Din punct de vedere al logicii medicale, aceasta sugerează că dinamica acestui indicator este pozitivă. În plus, în rezultatul calculului Student obținem că dinamica pozitivă este o certitudine ($p < 0,01$). Rezultă concluzia logică: opțiunea 1 corespunde cel mai bine rezultatului obținut. În consecință, ca urmare a tratamentului prin terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică la pacientele cu cancer de sân a crescut nivelul de imunoglobulină G în sânge și acestui indicator i se alocată o funcție $F_1 = 1$. O altă concluzie ar fi posibilă în cazul în care am cerceta indicele conținutului de imunoglobulină M (tabelul 4). Ca urmare a aplicării metodei de terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică nivelul conținutului de imunoglobulină M a scăzut de la 1,03% (1 zi) la 0,91% (ziua 14). Din punct de vedere al logicii medicale se poate trage concluzia că dinamica indicatorului este negativă. Cu toate acestea, rezultatul de calcul conform criteriului Student contrazice această afirmație ($P > 0,05$). Din opțiunile de mai sus ar trebui să tragem concluzia că: varianta 3 corespunde cel mai bine rezultatului obținut. Ca urmare: în rezultatul tratamentului prin terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică la pacientele după mastectomie nu se schimbă conținutul de IgM în sânge. Deoarece indicele este invalid, funcția este $F = 0$. Combinând logica medicală cu calcule matematice exacte am reușit să proiectăm o evaluare obiectivă a eficienței tratamentului integrat pentru orice număr de indicatori selectați pentru studiu.

În tabelul 5 sunt prezentate rezultatele construirii funcției de destinație pentru pacientele cu mastectomie tratate cu terapie laseromagnetică și magnetoaero-

ionică (metoda 1) și tratate prin terapie corectivă imunitară (metoda 2) pentru toți indicatorii selectați pentru a investiga eficacitatea tratamentului. Rezultatele prezentate arată în mod clar că punctele de aplicare a metodelor 1 și 2 sunt diferite. Dacă metoda de terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică acționează pozitiv asupra dinamicii imunoglobulinei G, imunoglobulinei A, limfocite T - maxime, T-spon-tane, T-activ identificate, T -teofilin-rezistente, atunci terapia imunocorectivă acționează eficient asupra dinamicii de imunoglobuline G, A, M, și limfocitelor T - teofilin-rezistente. Această diferențiere este pozitivă, deoarece aplicarea simultană a celor două metode la pacientele cu mastectomie va oferi un efect de reabilitare mai pronunțat decât fiecare metodă utilizată separat. Rezultatele construirii funcției de destinație pentru metoda de terapie laseromagnetică și magnetoaeroionică (metoda 1) și pentru metoda terapiei imunocorectivă (metoda 2) la bolnavele după mastectomie.

Tabelul 5

Indicator	Funcția de destinație F	
	Metoda 1	Metoda 2
Nivelul conținutului de imunoglobulină G în sânge	1	1
Nivelul conținutului de imunoglobulină A în sânge	1	1
Nivelul conținutului de imunoglobulină M în sânge	0	1
Nivelul conținutului de limfocite maxime în sânge (T-maximale)	1	0
Nivelul conținutului de limfocite spontane în sânge (T-spontane)	1	0
Nivelul conținutului de limfocite activ identificate în sânge (T- activ identificate)	1	0
Nivelul conținutului de limfocite teofilin-rezistente în sânge (T- tfr)	1	1
Nivelul conținutului de limfocite teofilin-sensibile în sânge (T- tfs)	0	0
Nivelul conținutului de Bm limfocite în sânge (Bm)	0	0

Pentru proiectarea evaluării integrale a eficacității tratamentului a fost utilizat indicatorul "rata creșterii". Rata de creștere – este un indicator relativ, care reflectă informația cu privire la diferența procentului tratamentului în ziua a 14-a este mai bună decât în prima zi de tratament. Valoarea ratei de creștere a indicatorului de testare pentru acest studiu a fost determinată pe baza formulei:

$$T_i = \frac{(Post - Anter)}{Anter} \times 100$$

unde: T_i - rata de creștere a indicatorului și a tratamentului ca urmare a aplicării tratamentului de regenerare de 14 zile; Post – valoarea indicelui în ziua a 14-a de tratament, Anter – valoarea indicelui în 1 zi a tratamentului. Prezentăm calculul ratei de creștere pentru nivelul de globulina G (tabelul 5), la pacienții tratați prin metoda 1. Din tabelul 5 vedem, că în ziua a 12- a de tratament, nivelul conținutului de imunoglobulină G a fost Post = 7,8%. În prima zi, cifra a fost – Anter = 6,5%. Ca urmare a aplicării metodei de terapie lazeromagnetică și magnetoaeroionică rata creșterii acestui indicator în cele 14 zile a fost:

$$T_1 = \frac{7,8\% - 6,5\%}{6,5\%} \times 100 = +20\%$$

Rezultatele obținute pot fi interpretate după cum urmează: ca urmare a aplicării metodei de terapie lazeromagnetică și magnetoaeroionică nivele de imunoglobulină G în sânge a crescut cu 20%. Aceeași procedură a fost realizată pentru metoda 2. Rezultatul de calcul a ratei de creștere a arătat că aplicarea metodei 2 a crescut conținutul de imunoglobulină G la pacienți cu 28%. Analiza comparativă a metodelor 1 și 2 a permis să se concluzioneze că rata de imunoglobulină G crește mai efectiv atunci când este folosită metoda 2. Calcularea ratei de creștere a fost efectuată pentru toți parametrii studiați pentru toate tratamentele de studiu. În studiul nostru, acești indicatori au fost 9, iar metode de reabilitare – 2.

Rezultatele de calcul a ratei de creștere și determinarea eficacității tratamentului integral pentru toți cei 9 parametri sunt prezentate în tabel și rezultatele calculului evaluării integrale a eficacității tratamentului pacienților cu mastectomie prin metoda 1 și metoda 2 prezentate în tabelul 6.

Tabelul 6

Rezultatele eficacității tratamentului bolnavilor cu mastectomie tratați prin metoda de terapie lazeromagnetică și magnetoaeroionică (metoda 1) și prin metoda terapiei imuno-corective (metoda 2)

Indicator	Funcția de destinație F	
	Metoda 1	Metoda 2
Nivelul conținutului de imunoglobulină G în sânge	20%	28%
Nivelul conținutului de imunoglobulină A în sânge	89%	73%
Nivelul conținutului de imunoglobulină M în sânge	0	0

Nivelul conținutului de limfocite maxime în sânge (T-maximale)	9%	0
Nivelul conținutului de limfocite spontane în sânge (T-spontane)	12%	0
Nivelul conținutului de limfocite activ identificate în sânge (T-activ identificate)	48%	0
Nivelul conținutului de limfocite teofilin-rezistente în sânge (T- tfr)	22%	94%
Nivelul conținutului de limfocite teofilin-sensibile în sânge (T- tfs)	0	0
Nivelul conținutului de Bm limfocite în sânge (Bm)	0	0
Evaluarea integrală a eficacității	22%	22%
Metodă efectivă de tratament	+	+

“0” – lipsa dinamicii sigure (P > 0.05)

Rezultatele modelării au arătat că pentru 9 parametri studiați, evaluarea integrală a eficacității tratamentului pacienților cu mastectomie prin metoda terapiei lazeromagnetice și magnetoaeroionice a fost de – 22%, iar evaluarea cumulativă a eficacității tratamentului prin terapie corectivă imunitară a fost, de asemenea, egală cu 22%. Acest rezultat conduce la concluzia fără echivoc că metoda de terapie lazeromagnetică și magnetoaeroionică ca eficacitate este echivalentă terapiei imuno-corective.

Având în vedere aceste rezultate și faptul că metoda de terapie imuno-corectivă s-a utilizat pacienților imediat după mastectomie, iar metoda terapiei imuno-corective peste 1,5 ani, putem concluziona că utilizarea simultană a acestor două metode, după mastectomie va spori, în mod semnificativ, efectul de reabilitare și va reduce perioada postoperatorie a pacienților.

Astfel, importanța dezvoltării unui model matematic a constat, în primul rând, elaborarea unui indicator integral al eficienței de reabilitare a pacienților cu mastectomie. În al doilea rând – s-a stabilit echivalența metodelor de evaluare integrală a terapiei lazeromagnetice și magnetoaeroionice și metoda de terapie imuno-corectivă. Într-al treilea rând, propunem o nouă abordare metodologică la dezvoltarea unei evaluări integrale a eficacității tratamentului folosite pentru a determina în mod obiectiv prioritatea unei anumite metode de tratament. Înregistrarea selectivă a bioenergiei la pacienții oncologici. Aceste studii sunt prezentate în tabelul 7.

Magnetoterapie - sub influența terapiei magnetice la toate pacientele s-a înregistrat reacție hipoergică cu scăderea resurselor energetice cu 14%, scăderea presiunii parțiale a oxigenului cu 12,6%, creșterea consumului maximal de oxigen cu 5%, deplasarea acido-

Tabelul 7

Evaluarea fiabilității diferenței indicatorilor bioenergetici ai sângelui înainte și după tratamentul de recuperare la bolnavele cu CGM

Indicatorii bioenergetici ai sângelui	Metoda de tratament	Rezultatul tratamentului		“t”	“P”
		până	după		
PO2	1	84,10±0,06	73,5±0,06	178,0	< 0.001
	2	84,20±0,08	88,8±0,11	60,85	< 0.001
	3	80,08±0,07	91,6±0,04	106,90	< 0.001
	4	81,40±0,07	84,1±0,07	169,60	< 0.001
	5	80,05±0,09	87,8±0,07	157,90	< 0.001
	6	81,36±0,05	89,8±0,05	187,50	< 0.001
	7	73,30±0,14	74,1±0,11	17,28	< 0.001
pH	1	7,40±0,003	7,40±0,007	7,87	< 0.001
	2	7,37±0,004	7,39±0,004	3,15	< 0.01
	3	7,38±0,004	7,40±0,004	3,3	< 0.01
	4	7,37±0,004	7,40±0,002	2,5	< 0.05
	5	7,38±0,003	7,40±0,005	2,6	< 0.05
	6	-	-	-	-
	7	7,39±0,003	7,38±0,005	2,5	< 0.05
MPC	1	2,70±0,04	2,67±0,04	0,71	> 0.05
	2	2,18±0,11	2,50±0,03	2,36	< 0.05
	3	2,13±0,03	2,35±0,05	3,31	< 0.01
	4	2,10±0,02	2,48±0,04	8,24	< 0.001
	5	2,20±0,04	2,57±0,08	9,28	< 0.001
	6	2,10±0,05	2,68±0,05	9,75	< 0.001
	7	2,10±0,04	2,01±0,04	1,22	> 0.05
Coeficientul Astrand	1	24,23±0,44	20,77±0,39	7,09	< 0.001
	2	26,17±0,44	34,75±0,46	14,71	< 0.001
	3	24,09±0,41	36,73±0,51	23,23	< 0.001
	4	25,57±0,40	30,21±0,33	54,10	< 0.001
	5	24,49±0,31	41,51±0,43	58,10	< 0.001
	6	24,81±0,33	42,88±0,32	60,20	< 0.001
	7	23,75±0,49	26,13±0,44	3,49	< 0.05
UOC	1	42,30±0,08	38,10±0,06	32,9	< 0.001
	2	42,00±0,09	49,90±0,09	108,5	< 0.001
	3	42,00±0,44	60,90±0,08	46,8	< 0.001
	4	37,90±0,09	41,40±0,07	58,1	< 0.001
	5	37,80±0,07	47,60±0,04	257,1	< 0.001
	6	37,80±0,07	72,80±0,03	281,1	< 0.001
	7	39,2±0,11	44,1±0,13	40,7	< 0.001
MOC	1	5,78±0,04	5,67±0,04	1,88	> 0.05
	2	6,36±0,04	7,15±0,05	12,79	< 0.001
	3	5,23±0,04	9,35±0,06	55,80	< 0.001
	4	4,90±0,05	11,12±0,07	123,27	< 0.001
	5	4,70±0,06	10,91±0,08	147,14	< 0.001
	6	4,80±0,07	11,13±0,07	183,4	< 0.001
	7	5,01±0,05	4,31±0,07	7,26	< 0.001
SI	1	3,50±0,03	3,08±0,03	6,58	< 0.001
	2	3,51±0,05	5,41±0,05	25,0	< 0.001
	3	3,52±0,03	5,88±0,05	30,2	< 0.001
	4	3,26±0,06	5,92±0,04	37,08	< 0.001
	5	3,58±0,06	5,98±0,03	39,07	< 0.001
	6	3,69±0,04	5,96±0,08	42,01	< 0.001
	7	2,18±0,07	3,18±0,09	11,03	> 0.001
UPS Astrand	1	52,89±0,08	58,05±0,05	53,52	< 0.001
	2	53,98±0,07	58,33±0,10	30,42	< 0.001
	3	52,35±0,08	36,86±0,08	103,82	< 0.001
	4	52,36±0,07	46,93±0,09	124,64	< 0.001
	5	53,81±0,07	42,30±0,07	128,16	< 0.001
	6	52,47±0,03	38,86±0,05	176,14	< 0.001
	7	50,64±0,49	42,13±0,09	15,65	< 0.001

1 – Magnetoterapia, 2 – Laseroterapia, 3 – Terapie magnetică cu laser, 4 – Acupunctura, 5 – Terapie magnetoaeroionică, 6 – Reabilitare complex, 7 – Grupul de control

tică a metabolismului țesuturilor. Efectul magnetic a provocat o inhibare semnificativă a parametrilor de bază ai hemodinamicii centrale și creșterea proporției de rezistență periferică – cu 8,8%. Configurația sumară a circulației sangvine a dobândit caracter hipochinet, cu toate acestea, funcția de autoreglare adaptivă, precum și acomodarea cardiovasculară au păstrat suficientă toleranță. Modificările menționate mai sus ale bioenergiei au fost stabilite deja la a 4 procedură și au rămas stabile pe perioada următoarelor 6 zile după încheierea cursului.

Terapia cu laser - aplicarea laseroterapiei este, în general, însoțită de acoperirea deficitului de energie și de stabilire, în majoritatea cazurilor (88%), a stării normoergice sau hiperergice la majoritatea pacientelor. În studiul nostru am folosit un fascicul laser heliu-neon la pacienții care au suferit un tratament radical pentru cancerul de sân. Coeficientul de Astrand a crescut cu 34%. Creșterea presiunii parțiale a oxigenului – cu 5,5% (de la 84,1±0,08 la 88,8) este direct corelată cu pragurile de consum maxim de oxigen, care a crescut cu 13,6% (de la 2,8 la 2,5±0,03). Cinetica indicatorilor metabolici de bază și-a menținut stabilitatea acido-bazică la nivelul 7,38-7,40. Acomodarea cardiovasculară a fost satisfăcătoare și era caracterizată de o funcție suficientă de adaptare de auto-reglare. Configurația eucinetică sau mai rar hiperkinetică a circulației sangvine era definită de o dinamică pozitivă UOC, MOC și SI, scăderea rezistenței periferice cu 29,6%. Efectul pozitiv al impactului laseroterapiei asupra energeticii pacientelor după mastectomie este evident.

Terapia magnetică cu laser - combinarea celor două metode de recuperare a determinat impactul schimbărilor semnificative pentru toți parametrii investigați în general. Coeficientul Astrand a crescut după 3-4 proceduri de la 24,09± 0,4 la 36,73±0,51 (52,5%). De asemenea, s-a observat o creștere a presiunii parțiale a oxigenului de la 80,09±0,07 la 91,6±0,04 (14,4%). În același timp, s-a notat stabilizarea compoziției acido-bazice a sângelui la nivelul 7,40. Componentul bioenergiei cardiovasculare la toți parametrii – UOC, MOC, SI aveau un chinetism pronunțat pozitiv în mediu cu 18%, UPS-ul a scăzut de la 52,35±0,08 la 36,86±0,08 (29,6%). În acest caz, se pare că inducția magnetică completează acțiunea fasciculului laser și are un efect favorabil asupra performanței bioenergiei.

Acupunctura - utilizarea acupuncturii în formă pură a fost însoțită de un efect favorabil asupra bioenergiei în totalitate. Deci, după cursul de tratament coeficientul Astrand a crescut de la 25,57±0,4 la 30,21±0,33 (18,4%). Totodată, se remarcă ascensiunea și presiunea parțială a oxigenului de la 81,4±0,07

la 84,1±0,06 (33,2%). Compoziția acido-bazică a sângelui a fost stabilă la nivelul 7,37-7,4. Veriga cardiovasculară a bioenergiei se deosebea printr-un hiperchinetism moderat (UOC a crescut cu 7%, MOC cu 12%, SI cu 8%). Nivelul de rezistență periferică specifică a scăzut cu 10,3%, de la 52,35±0,07 până la 46,93±0,09. Ca rezultat, se crede că pentru pacienții mamologici cu statut somatofuncțional acupunctura are un efect pozitiv asupra ratei de bioenergie.

Terapia magnetoaeroionică - combinând cele două metode de tratament de recuperare la pacientele onco-mamologice operate radical au determinat schimbări semnificative în bioenergie. Deci, după 3 sau 4 proceduri coeficientul Astrand a crescut brusc cu mai mult de 38%. Concomitent, presiunea parțială de oxigen a crescut cu 10%, iar consumul maxim de oxigen de către țesuturi – cu 12%. Trebuie remarcată și stabilizarea compoziției acido-bazică la nivelul 7,39-7,40. Diferențele de performanță ale parametrilor înainte și după tratament au fost semnificative ($P < 0,001$). În același timp, componenta cardiovasculară de bioenergie pentru configurarea generală a circulației sanguine diferă printr-un hiperchinetism pronunțat. În acest caz, s-a manifestat o înaltă rezistență a modificărilor, deși nivelul de rezistență periferică în anumite perioade a scăzut cu mai mult de 10-15%. Trebuie să presupunem că saturația țesuturilor organismului cu oxigen îmbogățește resursele energetice și contribuie, astfel, la transformări hiperergice. Deci, putem concluziona că terapia magnetoaeroionică favorizează eliminarea dezechilibrului energetic la pacientele oncologice.

Reabilitarea complexă - la pacientele onco-mamologice tratate prin reabilitarea complexă a modificărilor bioenergetice au fost în mare parte corecte. Deci, după 3-4 proceduri de impact complex, factorul Astrand a crescut cu 72,8% (24,81±0,33 – 42,88±0,32). În paralel, a fost observată o creștere în presiunea parțială a oxigenului cu 81,36± 0,05 – 89,8±0,5 (10,4%), consumul de oxigen de către țesuturi de la 2,1±0,05 la 2,68±0,05 (6,27%). În același timp, componentul cardiovascular al bioenergiei la toți indicatorii și configurația circuitului sangvin se diferențiază printr-un hiperchinetism evidențiat, deși, nivelul rezistenței periferice specifice a scăzut cu 25,9% (de la 52,47±0,03 – 38,86±0,05). Astfel, reabilitarea complexă pare a fi acceptabilă din punct de vedere al conservării energiei din organism.

Grupul de control - evoluția principalilor indicatori ergochinetici din grupul de control a prezentat următoarele modificări: nivelul presiunii parțiale a oxigenului și coeficientul de Astrand au scăzut sub pragul standard. Indicele consumului maxim de oxigen nu s-a modificat semnificativ (în limitele 2,0-2,4

l/min) și nu este semnificativă ($P < 0,05$). Componenta cardiovasculară de bioenergie se caracteriza printr-un hipochinetism sigur și prin creștere constantă, stabilă a rezistenței periferice (în limitele 37,4-53,3 unități). Din datele obținute rezultă clar că, utilizarea metodelor de rutină de tratament reabilitațional la pacientele mamologice operați radical din punct de vedere al bioenergiei nu sunt raționale.

Concluzii:

1. Reabilitarea terapeutică trebuie să fie un component al reabilitării integrale a bolnavelor cu CGM.
2. La bolnavele cu CGM, după tratament combinat și complex inclusiv după mastectomii sau depistat diverse patologii, inclusiv complicații posttratatment-limfostaza membrului superior din partea operației, plexită, contractura articulară, sindromul algic, în 45% cazuri.
3. Cei mai înalți indici ai reabilitării terapeutice au fost evidențiate după aplicarea metodei complexe de reabilitare - psihoterapie, terapia magnitoae-

roionică, detoxicația și tiaminizarea, cu efect "bun" - 26,7% și "satisfacător" - 46,7%.

4. Analiza comparativă a 9 parametri imunologici după metodele de reabilitare au demonstrat o eficacitate egală cu 22% în ambele grupe.

5. Indicii bioenergetici în urma aplicării diferitor metode de reabilitare au fost diferiți. Magnetoterapia a înregistrat o reacție hipoergică cu 14%, scăderea presiunii parțiale a O_2 cu 12,6%, și creșterea consumului maximal de O_2 cu 5% și, deplasarea acidotică a metabolismului țesuturilor. Laseroterapia a acoperit deficitul de energie în 88% din cazuri. Coeficientul Astrand a crescut cu 34%, presiunea O_2 cu 5,5% s-au îmbunătățit și indicatorii bioenergetici ai sângelui în mediu cu $29,6\% \pm 0,3$ ($p > 0,05$). La grupul de control s-au atestat indici ne semnificativi ce sunt necesare metode terapeutice complexe ca component a reabilitării integrale.

6. Utilizarea metodelor de rutină în reabilitarea bolnavelor cu CGM, după mastectomii nu sunt raționale.

REABILITAREA FIZICĂ A BOLNAVELOR CU CANCER AL GLANDELOR MAMARE DUPĂ MASTECTOMII

Simona Chiaburu¹ – dr. med.,

¹IP IMSP IO

e-mail: simona.chiaburu@mail.ru

Rezumat

Articolul demonstrează eficacitatea reabilitării fizice a bolnavelor cu cancer a glandelor mamare după mastectomii, frecvența apariției sindromului brahioscapular și eficacitatea tratamentului. În cercetare au fost incluse 46 bolnave cu CGM, vârsta medie $46 \pm 1,6$ ani $T_{1-3}N_{0-2}M_0$, st.III -A după mastectomii la care s-a dezvoltat sindromul braheoscapular. Grupul de control l-a constituit 30 bolnave cu CGM $T_{1-3}N_{0-2}M_0$, st.III - A cu vârsta medie $48 \pm 2,4$ ani după mastectomii la care au fost administrate metodele tradiționale de tratament de reabilitare. Bolnavelor li s-a aplicat metode fizice de tratament - gimnastică curativă, masaj curativ paravertebral $Th_6 - Th_{12}$, pneumomasaj. Criteriile de obiectivizare a rezultatelor tratamentului au fost - determinate intensității sindromului algic, dinamometria, determinarea edemului brațului homolateral operației, electromiografia. Indicii s-au înscris la etapele postoperatorii peste 30±3 zile, 55±3 zile, 110±5 zile, iar în grupa de control la 80±2 zile. Cercetările au demonstrat eficacitatea benefică determinată de micșorarea intensității sindromului algic - $2,2 \pm 0,3$ baluri, a edemului cu $1,3 \pm 0,4$ cm cu 15% îmbunătățirea indicilor dinamometriei și a indicilor electromiografici a SPIEFF m-s nervului ulnar cu $9,2 \pm 0,3\%$, iar a nervului median cu $2,4 \pm 0,4\%$, ce demonstrează ameliorarea proceselor neurodinamice de regenerație după tratamente fizice de reabilitare. Autorii argumentează necesitatea implementării reabilitării fizice, ca component al reabilitării integrale a bolnavelor cu cancer mamar.

Cuvinte-cheie: reabilitarea fizică, cancer al glandei mamare, mastectomie

Summary. Physical rehabilitation of the breast cancer patients suffering after mastectomy

The article demonstrates the efficacy of physical rehabilitation of breast cancer patients after mastectomy, the frequency of appearance of brahial - scapular syndrome and treatment efficacy. In study was included 46 patients with breast cancer (BC) the average age $48 \pm 2,4$ years $T_{1-3} St. III - A$ after mastectomy which underwent the brahial - scapular syndrome. The control group constitute 30 patients with breast cancer after mastectomy which follow traditional methods of treatment and rehabilitation. Patients received physical treatment methods - curative masaje $Th_6 - Th_{12}$ paravertebral, curative gymnastic, pneumomasaje. The criteria of objectivity of result of treatment was determined - decreasing of algic syndrome, dynamometry, determining of edema of the homolateral arm to surgery, electromyography. The data was taking at postoperative steps after 30±3 days, 55±3 days, 110±3 days, in the control group 80±2 days. The study prove the benefic efficacy determined by decreasing of algic syndrome - $2,2 \pm 0,3$ points, edema with $1,3 \pm 3$ cm, with 15% improving of dynamometry indices and electromyography indices of SPIEFF ulnar nerve with $9,2 \pm 3\%$ points, of median nerve with $2,4 \pm 3$ days, which demonstrate improving regeneration

neurodynamic processes of regeneration after physical treatment of rehabilitation implementation as component of integral rehabilitation of breast cancer patients.

Key words: physical rehabilitation, breast cancer, mastectomy

Резюме. Физическая реабилитация больных раком молочной железы после мастэктомий

Авторы статьи демонстрируют эффективность физической реабилитации больных с РМЖ после мастэктомий, частота постмастэктомического и брахиоскапулярного синдрома, эффективность их лечения. В исследование были включены T₁₋₃N₀₋₂M₀ стадия III -А после мастэктомий, с брахеоскапулярным синдромом. В контрольную группу - 30 больных с РМЖ, средний возраст 48±2,4 лет T₁₋₃N₀₋₂M₀, с стадия III -А после мастэктомий. Больные получали физические методы реабилитации - лечебная гимнастика, лечебный паравертебральный массаж, на уровне Th₆-Th₁₂, пневмомассаж. Критерии эффективности были - уровень болевого синдрома в баллах, динамометрия плеча на уровне локтевого сустава, электромиография. Показатели эффективности лечения регистрировали на 3 этапе - 30 ±3 дня, 55 ±3 дня, 110±5 дней после операций. В группе контроля на 80±2 дня. Исследование показало эффективность - снижение болевого синдрома на - 2,2 ±0,3 балла, снижение отека плеча на 1,3±0,4 см, на 92% улучшение электромиографических данных и на 15% динамометрических данных. Авторы аргументируют необходимость внедрения физической реабилитации, как компонент интегральной реабилитации маммологических больных.

Ключевые слова: физическая реабилитация, рак молочной железы, мастэктомия

Introducere

Unii autori afirmă că cancerul glandei mamare continuă să afecteze 11% din toată populația feminină și are o creștere anuală de 1.2%. Majoritatea tumorilor glandei mamare - 80% sunt benigne, dar 1 din 9 fac cancer mamar. Datele statistice confirmă creșterea atât a morbidității, cât și a mortalității prin cancer mamar. În aceste condiții crește și invaliditatea. Aceste tendințe se referă și la Republica Moldova. După tratamentul radical, apare necesitatea reabilitării medicale, terapeutice, fizice și chirurgicale, reabilitarea psihologică, profesională și socială, ridicării calității vieții lor. După tratamentul chirurgical la bolnavele cu CGM apar complicații - sindromul algic, sindro-

mul braheoscapular însoțit de - brațul gros, fibroza și altele. Reabilitarea psihică și fizică sinestătoare este posibilă la un număr restant de pacienți afirmă Gerasimenco V.N., Maltin E.N. și alții. Diferiți savanți argumentează aplicarea diferitor metode fizice de reabilitare - masaj curativ, pneumomasaj, psihoterapia combinată cu gimnastica curativă etc.

Scopul lucrării: Studiarea rezultatelor reabilitării fizice a bolnavelor cu cancer a glandelor mamare după mastectomii.

Metode de cercetare: Lotul de cercetare a fost constituit din 46 de bolnave cu CGM - T₁₋₃N₀₋₂M₀, st. III-A, după mastectomii cu vârsta medie 46 ±1,6 ani. Bolnavelor li s-a administrat metode de reabilitare fi-

Tabelul 1

Dinamica indicilor sindromului algic a edemului brațului și dinamometriei la pacientele cu CGM după mastectomii

	Etapale reabilitării fizice (indici)			
	Până la tratament	I etapă	II etapă	III etapă
		2-14 zile	15-60 zile	60-120 zile
Intensitatea sindromului algic (baluri)	3,3±0,35	2,2±0,41	1,9±0,63	1,1±0,5
Edemul brațului (>cm față de brațul sănătos)	2,8±1,06	2,6±0,97	2,1±0,51	1,07±0,43
Dinamometria	14,85±1,93	16,5±2,13	18,4±1,02	22,16±2,1

N =46 *p>0,05

Tabelul 2

Dinamica amplitudei articulației umărului

Mișcările	Norma (°)	Până la reabilitare	După reabilitare	Creștere grad (°)	Creștere procentuală (%)
Flexia umărului	180	154,68±2,91	166,74±3,21	12,06	7,8
Extensia umărului	180	139,12±1,90	150,2±2,01	11,11	7,9
Adducția umărului	60	43,21±2,86	50,03±3,02	7,42	16,2
Rotația internă	70	50,24±2,32	258,31±2,11	8,10	16
Rotația externă	90	71,23±2,04	79,94±1,89	8,71	11,2

N =46 *p>0,05

Tabelul 3

Indicatorii electromiografici de performanță la pacientele mamologice în timpul tratamentului

Indice	Până la tratament		După tratament	
	Nervul		Nervul	
	Ulnar	Median	Ulnar	Median
SPI eFF m-s	38,2±2,2	36,8±1,3	47,0±2,7	45,4±3,3
SPI aFF m-s	42,5±1,8	41,2±2,4	61,0±1,2	53,2±1,5
M-răspuns MCV	4810±222	42100±1940	6510±340	5870±210
Amplituda PD MCV	32,1±1,0	38,1±6,4	37,5±1,9	49,3±1,7

N=46, p>0.05

zică - gimnastica curativă, pneumomasaj la membrele superioare. Criteriile de eficacitate a tratamentului - intensitatea sindromului algic (baluri), evoluția edemului brațului homolateral operației, dinamometria, electromiografia. Indici: s-au înregistrat la etapele postoperatorii peste 30±3 zile, 55 ±3 zile, 110±5 zile. Grupul de control a alcătuit 20 bolnave cu CGM - T₁₋₃N₀₋₂M₀, st.III-A, după mastectomie, fără aplicarea metodelor fizice de reabilitare. Controlul indicilor la grupul control a fost efectuat la 80 ±12 zile.

Rezultate: Reabilitarea fizică a bolnavelor cu CGM după mastectomie este o parte componentă a reabilitării integrale la acest grup de paciente. Cercetarea a demonstrat că aplicarea metodelor fizice de reabilitare - gimnastica curativă, masajul curativ, la brațul homolateral operat, pneumomasajul, masajul paravertebral la nivelul vertebrelor Th6-Th12, ameliorează indicii dinamometriei și diminuează sindromul algic (tab. 1).

Semnificative și concludente au fost indicii amplitudinii articulației umărului (tab. 2). În urma cercetării dinamicii amplitudinii articulației umărului au fost determinați diferiți indici - flexia umărului care în urma reabilitării a crescut cu 12,06 grade sau cu 7,8%, extensia umărului a crescut de la 139,12±1,90 grade până la 150,23±2,01 (p>0,05) ce corespunde cu o creștere de 11,11 grade sau cu 7,9%. Cea mai mare eficacitate în urma reabilitării fizice a fost la adducția umărului care a crescut cu 7,42 grade sau cu 16,2% și ceilalți indici de mișcare au crescut - rotația internă și externă cu 16 și, consecutiv 11, 2%.

Pentru a studia funcțiile de recuperare a nervilor periferici la pacienții mamologici am cercetat 46 de paciente după mastectomie radicală, înainte și după reabilitare complexă (tab. 3).

Creșterea după tratament a SPI eFF a fost de 29,6% (de la 38,2± 2,2 până la 47,0±2,7 m-s) la ulnar și 20,6% (de la 36,8±1,3 la 45,4±3,3 m-s) pentru nervul median. Pentru fibrele aferente, cifra a fost de 43,5% (de la 42,5±1,8 la 61,0±1,2) și 29,7% (de la 41,2±2,4 la 53,2±1,5 m -s). În consecință, rata M-răspuns a crescut cu 35,3% (de la 4810±222 până la 6510±340) pentru ulnar și cu 44,4% (de la 4210±194 până la 5870±210) pentru nervul median. Reabilitarea complexă a crescut semnificativ amplituda PD

(15,8% și 24,4%, respectiv). Astfel, rezultatele sugerează, fără îndoială, rolul și relația proceselor neurodinamice cu mecanismele de regenerare, după o recuperare completă la pacienții onco-mamologici. Aceste date demonstrează utilitatea unei reabilitări complexe, care include psihoterapia, magnetoterapia aeroionică, detoxicarea și utilizarea tiaminei în timpul tratamentului de reabilitare la pacienții cu cancer de profil mamologic. Cinetica pozitivă a parametrilor EMG (19%), corelează cu parametrii înalți ai eficacității sumare (93,4%) și reducerea semnificativă a numărului de complicații scapulohumerale - 35,7%.

Concluzii:

1. Reabilitarea fizică a bolnavelor cu CGM trebuie efectuată după mastectomie la diferite perioade. Programul de reabilitare începe după ziua a doua până a 14-a zi postoperatorie cu aplicarea metodelor fizice în dependență de fonul somatofuncțional al bolnavei, volumul intervenției chirurgicale (Mastectomia Madden) elemente de rezecție a mușchilor pectorali, Mastectomia Pirogov, Mastectomia Chiricuța etc. în dependența de complicațiile postoperatorii. E necesar existența și corelația dintre reabilitarea fizică precoce cu metodele diferențiale de gimnastică curativă, masajul curativ centripet și paravertebral la nivelul Th6 - Th12 și de reabilitare psihoemoțională și de motivație a pacientei. Perioada a doua a reabilitării fizice începe la a 15-a zi și continuă până la a 60-a zi postoperatorie și a 3-a etapă de la a 60-a zi până la 120-a zi postoperator.

2. Intensitatea sindromului algic este diminuată cu 1,93±0,53 baluri, edemul brațului s-a micșorat cu 1,3±0,4 cm. Indicii dinamometrici cu 15% SPIe FF m-s.

3. Cea mai mare creștere a amplitudinii articulației umărului după reabilitarea fizică au fost adducția umărului care a crescut cu 7,42° ceea ce a constituit 16,2%.

4. Indicatorii electromiografici s-au îmbunătățit, pentru nervul ulnar cu 15% cu 9,2±0,3% și cu 12,4±0,4% pentru nervul median. Ce demonstrează procesele neurodinamice și funcționalitatea membrului superior.

STATUSUL HORMONAL AL PACIENTELOR CU TUMORI MALIGNNE PRIMAR-MULTIPLE ALE ORGANELOR HORMONAL DEPENDENTE

Larisa Sofroni – dr.hab.med., conf. cercet., Valentina Stratan – dr.șt. biol.,
Diana Tcaciuc – cercet. șt.
IMSP Institutul Oncologic

e-mail sofronilarisa@yandex.ru tel.serviciu 022 85. 24. 60

Rezumat

Prezentul studiu, fiind consacrat uneia din cele mai dificile ramuri ale oncologiei clinice – TMPN ale OHD, totalizează rezultatul investigațiilor prospective complexe și aprofundate ale aspectelor etiopatogenetice ale acestor afecțiuni la pacientele din țara noastră. S-a stabilit deja, că factorii de risc pot fi diverși nu numai în diferite populații, dar și se pot schimba în aceeași populație în rezultatul schimbărilor sociale, stării ecologice etc. Din această cauză concepțiile legate de particularitățile homeostazei hormonale ale acestor paciente provoacă până în prezent discuții aprinse. În literatura de specialitate se vehiculează diferite păreri referitor la caracteristica homeostazei hormonale la pacientele cu CPMB al GM, cancer endometrial, ovarian, al glandei tiroide, segmentului drept al colonului. S-a constatat că apariția TPM este determinată de dereglări severe ale echilibrului neurohormonal, ale sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian și organele „țintă” care creează fondul premorbid și influențează evoluția proceselor în eficacitatea tratamentului polineoplaziilor.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, cancer de colon, cancer tiroidian, ovare, endometriu, dereglări hormonale, prolactina, estradiol

Summary. Hormonal status of patients with primary multiple cancer of hormone dependent organs of women

This study, being dedicated to one of the most difficult branches of clinical oncology - TMPN of OHD, (Primary Multiple Malignant Neoplasm's of hormone dependent organs) totaling result of complex and thorough investigations of prospective ethiopathogenetic aspects of these diseases in patients in our country. Has already been established that risk factors can be different not only in different populations, and the same population may change as a result of social changes, ecological etc. Therefore concepts related to hormonal homeostasis peculiarities of these patients causes heated debates so far. The literature is circulated different views on hormonal homeostasis in patients with feature CPMP GM, endometrial, ovarian, thyroid gland, the right segment of the colon. It was found that the appearance is determined TPM severe balance disorder neuro-hormones in Systemic hipotalamo-hipofizar-ovarian and bodies «target» creating premorbid background and influences the evolution and efficacy of treatment

Key words: breast cancer, colon cancer, thyroid cancer, ovary, endometrium, Hormona disorders, prolactin, estradiol

Резюме. Гормональный статус пациенток с первично-множественными злокачественными опухолями гормонозависимых органов

Исследование посвящено одной из самых сложных отраслей клинической онкологии – первично-множественным злокачественным новообразованиям гормонозависимых органов – и обобщает результаты сложных и тщательных исследований предполагаемых этиопатогенетических аспектов этих заболеваний у больных в нашем регионе. Уже установлено, что факторы риска могут отличаться не только в разных популяциях, но варьируют в результате социальных, экологических и т.д. изменений. Поэтому понятия связанные с гормональными особенностями гомеостаза этих пациентов вызывают важные споры до сих пор. Данные литературы представляют различные мнения по поводу гормонального гомеостаза у больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями гормонозависимых органов: молочной железы, эндометрия, яичников, щитовидной железы, правого сегмента толстой кишки. Было установлено, что развитие множественных злокачественных новообразований гормонозависимых органов определяется выраженной дисфункцией на нейрогормональном уровне в гипоталамо-гипофизарной системе и органами «мишень», создавая тем самым преморбидный фон, который влияет на клиническое течение и эффективность лечения множественных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: Рак молочной железы, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, яичников, эндометрия, гормональные нарушения, пролактин, эстрадиол

Actualitatea temei

Până în prezent au fost publicate un număr restrâns de studii privind valoarea indicilor homeostazei hormonale în CPM al OHD. Problemele determinate de dereglările hormonale la pacientele cu neoplazii primar-multiple ale organelor hormonal dependente

sunt foarte importante, deoarece în mecanismele de dezvoltare ale maladiilor oncologice, îndeosebi a celor hormonodependente, aceste modificări au o însemnătate primordială.

Determinarea statutului hormonal în CPM al OHD este un procedeu obligatoriu în cadrul investi-

gației complexe a pacienților, dar în pofida existenței unui număr considerabil de studii, sunt păreri diverse despre rolul și mecanismul acțiunii hormonilor în cancerigeneză.

Rolul patogenic al prolactinei și al estrogenilor în riscul TMPM nu este susținut unanim de toți cercetătorii, unii considerând că nivelul acestor hormoni nu joacă nici un rol în dezechilibrul homeostazei hormonale, sau mai mult ca atât, că nu ar avea efect cancerigen.

Caracterul dereglărilor hormonale sunt determinate de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice ale organelor sistemului ginecologic, hepatobiliar, endocrin – a organelor participante la metabolismul și epurarea hormonilor.

Ținând cont de faptul că rolului dereglărilor hormonale în cancerul mamar li s-au consacrat numeroase studii, în timp ce relațiile științifice despre alte localizări cum ar fi cancerul ovarian, endometrial, al glandei tiroide, de colon cu afectarea glandei mamare și fără afectarea acesteia sunt modeste, am inițiat cercetările în acest domeniu.

Scopul lucrării

Studierea particularităților statusului hormonal al pacienților cu cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente cu scopul normalizării acestora.

Material și metodele de investigație

Acest studiu prospectiv a inclus datele clinice și paraclinice a 305 pacienți oncologici, tratați în IMSP IO din Republica Moldova în perioada anilor 2000–2005, a căror vârstă a fost 25–79 de ani. Paciențele investigate au fost repartizate în două loturi: lotul I a fost format din 107 pacienți cu CPM al OHD – al glandelor mamare, corpului uterin, ovarelor, glandei tiroide și segmentul drept al colonului și lotul II – 198 pacienți cu cancer mamar unilateral.

Paciențele lotului I la rândul lor au fost divizate în următoarele subgrupe (Fig. 1):

1. Cancer primar-multiplu bilateral al glandelor mamare – 74 pacienți:
 - A. 30 pacienți cu cancer sincron;
 - B. 44 pacienți cu cancer metacron.
2. Cancer mamar asociat cu cancer hormonodependent de altă localizare – 22 pacienți.
3. Cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente, care nu includ glandele mamare – 11 pacienți.

Paciențele au fost examinate și tratate în secțiile de mamologie, tumorilor capului și gâtului, microchirurgie, ginecologie, tumori ovariene, proctologie, chimioterapie, radioterapie și, respectiv, în cabinetele de profil ale policlinicii oncologice.

La cele 107 pacienți cu CPM al OHD au fost depistate în total 219 tumori maligne primare, dintre care 103 pacienți (96,3%) au avut câte 2 tumori, 3 pacienți (2,8%) – câte 3 tumori, iar o pacientă (0,9%) a avut 4 tumori maligne primar-multiple.

Din cele 22 de pacienți cu cancer mamar asociat cu cancer hormonodependent de altă localizare în 7 (31,8%) cazuri cancerul mamar a fost asociat cu cancerul glandei tiroide, tot în 7 (31,8%) cazuri – cu cancerul corpului uterin, în 6 cazuri (27,3%) – cu cancerul colonului, iar în 2 cazuri (9,1%) – cu cancerul ovarian.

În lotul celor 11 pacienți cu CPM al OHD, care nu includ glandele mamare, în 4 cazuri (36,4%) paciențele au avut cancerul segmentului drept al colonului. În 3 cazuri paciențele au avut câte două, iar într-un caz – trei tumori maligne ale diferitor segmente ale colonului (creșterea multicentrică și recidivele postoperatorii au fost excluse).

La paciențele cu TMPM ale OHD și CU al GM s-au apreciat următorii indicii ai homeostazei hormonale: Prolactina, LH, FSH, Progesteron, Cortizol, Estradiol, T-3, T-4, TSH.

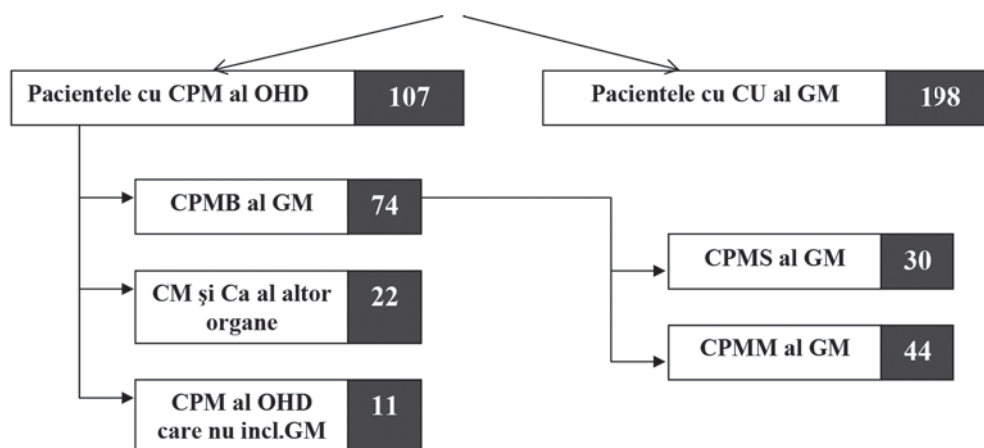


Fig. 1. Loturile și subgrupele pacienților conform numărului tumorilor și localizării neoplaziilor maligne

Pentru aprecierea homeostazei hormonale s-a folosit metoda imunoenzimatică (imunofermenativă) ELISA, care oferă posibilitatea de a aprecia concentrații foarte mici de substanțe în serul sangvin datorită afinității sporite dintre antigeni (Ag) și anticorpi (Ac). Hormonii cu molecule mai mari (LH, FSH, TSH) și markerii tumorali s-au apreciat prin metode simultane, iar hormonii cu molecule mici (T3, T4, Estradiolul, Progesteronul) – prin metode competitive dintre antigenul seric și antigenul marcat pentru o cantitate limitată de anticorpi specifici, fixați pe pereții interiori ai godeului – firma „DSL” (Diagnostic Sistem Laboratories) și firma „UBI” (United Biotech Inc).

Valorile numerice ale cercetărilor realizate au fost supuse analizei statistice, calculându-se parametri variaționali, indicatorii intensivi, valorile medii (M), eroarea standard a mediei (m), intervalul de fidelitate a mediei (e).

Pentru compararea variabililor discrete s-a utilizat metoda X^2 cu corecția Yates și metoda exactă a lui U-Fișer, luând în considerație numărul mic de paciente în lotul cu TPM fără implicarea în proces a glandelor mamare.

Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-a determinat prin metoda T-Student. Statistic semnificative s-au considerat diferențele când valoarea bilaterală a indicilor a fost $p < 0,05$.

Rezultate

După cum se știe în centrul reglării funcțiilor gonadice se află hipotalamusul, care transformă impulsurile în semnale neurohormonale (*releasing hormones*). Acestea din urmă, acționând asupra hipofizei, provoacă sinteza și secreția hormonilor gonadotropi

care stimulează gonadele endocrine periferice. Ultimele produc, la rândul lor, hormoni cu acțiuni metabolice specifice generale asupra organelor „țintă”.

Dereglările funcționale ale sistemului hipotalamo-hipofizar conduc, de regulă, la dereglări ale nivelului nu numai al unui singur hormon, dar foarte frecvent și al nivelului celorlalți hormoni produși de lobul anterior al hipofizei (tab. 1).

Studiul indicilor hormonilor adenohipofizei a relevat la pacientele cu polineoplazii maligne ale OHD caracteristica funcției acesteia, mai precis, a celulelor care secretă prolactina. Investigația relatează despre creșterea veridică a nivelului de prolactină de 1,5 ori la pacientele cu CPMB al GM, preponderent din contul pacientelor cu procese sincrone – $31,5 \pm 1,6$, comparativ cu cele metacron – $23,4 \pm 1,8$, față de cele cu CU al GM și constituie – respectiv, $26,7 \pm 3,5$ ng/ml și $18,4 \pm 1,1$ ng/ml – ($p_{I-IV} < 0,01$), ($p_{A-IV} < 0,001$) și ($p_{B-IV} < 0,05$).

La pacientele cu CM și Ca al altor organe și la cele cu CPM al OHD care nu includ GM nivelul prolactinei nu a deviat considerabil – respectiv, $18,0 \pm 2,6$ ng/ml și $19,2 \pm 1,1$ ng/ml.

Hormonul luteinizant (LH), secretat de celulele bazofile adenohipofizare ce contribuie la dehiscenta foliculului, la dezvoltarea și maturizarea corpului galben, la secreția progesteronului, denotă nivel majorat de 1,8 ori la pacientele cu afectarea glandelor mamare – $48,7 \pm 1,6$ mIU/ml, față de cele care nu au incluse în proces glandele mamare – $26,9 \pm 1,9$ mIU/ml și de 1,2 ori – la pacientele cu CPMB al GM – $45,9 \pm 4,0$ mIU/ml, față de procesele unilaterale ale GM – $36,8 \pm 1,9$ mIU/ml, de 1,3 ori – la pacientele cu CM și Ca al

Tabelul 1

Caracteristica statutului hormonal al sistemului hipotalamo-hipofizar la pacientele cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Valoarea indicilor (M±m)								
	Prolactina (ng/ml)	Variația ponderii specifice		LH (mIU/ml)	Variația ponderii specifice		FSH (mIU/ml)	Variația ponderii specifice	
		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max
I.CPMB al GM	26,7±3,5	10,7	150,1	45,9±4,0	10,1	114,0	36,8±1,6	9,6	34,9
A.Sincron	31,5±1,6	9,8	199,8	43,2±5,5	3,6	66,4	43,7±1,5	6,1	199,5
B.Metacron	23,4±1,8	14,5	37,3	47,7±1,6	2,6	65,0	32,0±1,5	5,1	97,1
II.CM și Ca al altor organe	18,0±2,6	6,8	40,5	48,7±1,6	1,6	63,6	52,2±1,1	4,5	72,6
III.CPM al OHD care nu includ GM	19,2±1,1	7,5	29,9	26,9±1,9	0,8	45,8	14,5±1,1	1,9	37,2
IV.CU al GM	18,4±1,1	4,5	14,9	36,8±1,9	2,1	55,6	29,7±1,9	1,8	57,8
P	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{A-IV} < 0,001$ $p_{B-IV} < 0,05$			$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{I+II-III} < 0,001$			$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{A-IV} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{I+II-III} < 0,001$		

altor organe – $48,7 \pm 1,6$ mIU/ml, față de pacientele cu CU al GM – ($p_{I-IV} < 0,05$), ($p_{I+II-III} < 0,001$) și ($p_{II-IV} < 0,001$)

Nivelul FSH-ului, secretat de celulele bazofile adenohipofizare, stimulează creșterea și maturizarea foliculelor în ovare, răspunde de sinteza și secreția estrogenilor – denotă o creștere veridică a nivelului de 1,2 ori la pacientele cu procese maligne bilaterale ale glandelor mamare – $36,8 \pm 1,6$ mIU/ml (preponderent din contul pacientelor cu procese sincrone – $43,7 \pm 1,5$ mIU/ml, comparativ cu cele metacrone – $32,0 \pm 1,5$ mIU/ml), față de cele cu un singur cancer mamar – $29,7 \pm 1,9$ mIU/ml – ($p_{I-IV} < 0,01$) și ($p_{A-IV} < 0,001$).

La pacientele cu CM și Ca al altor organe nivelul FSH-ului e de 3,2 ori mai mare decât la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, respectiv, $52,2 \pm 1,1$ mIU/ml și $14,5 \pm 1,1$ mIU/ml, între aceste loturi am depistat diferență veridică – ($p_{II-IV} < 0,001$) și ($p_{I+II-III} < 0,001$).

Un rol important în echilibrul hormonal al organismului îl are interacțiunea ovar-glande suprarenale. Insuficiența ovarelor duce la micșorarea nivelului hormonilor ovarieni în sânge, ceea ce provoacă secreția intensă a hormonilor gonadotropi, iar hormonii secretați de glandele suprarenale inhibă funcția hipofizei, fapt ce duce la inhibiția secundară a ovarelor.

Nivelul hormonilor periferici ce caracterizează funcția glandelor endocrine periferice (a ovarelor și a suprarenalelor) denotă o scădere a funcției acestora la pacientele cu CM asociat cu cancerul altor organe și la cele cu CPM, care nu afectează glandele mamare,

față de pacientele cu CPMB al GM (tab. 2).

În lotul pacientelor cu CPMB al GM nivelul estradiolului este de 1,2 ori mai mare decât în lotul cu procese unilaterale ale GM, respectiv, $74,6 \pm 1,2$ pg/ml și $62,1 \pm 0,8$ pg/ml, de 4,7 ori mai mare decât la pacientele cu CM asociat cu cancerul altor organe și de 7 ori – decât la cele cu CPM, care nu afectează glandele mamare și constituie, respectiv $74,6 \pm 1,2$ pg/ml, $15,9 \pm 5,3$ pg/ml și $10,8 \pm 3,5$ pg/ml. La acest indice în toate grupurile am depistat diferențe veridice – ($p_{I-IV} < 0,001$); ($p_{A-IV} < 0,001$); ($p_{B-IV} < 0,001$); ($p_{II-IV} < 0,001$) și ($p_{I+II-III} < 0,001$).

Creșterea estradiolului plasmatic la pacientele cu cancer mamar în premenopauză, posibil, are origine exclusiv suprarenală, din cauza aromatizării extraglandulare a androgenilor plasmatici. În faza luteinică a ciclului ovarian se dezvoltă și se maturizează corpul galben, producător de progesteron, care paralel cu alți hormoni (LH, estrogenii) sincronizează semnalul hipotalamic și răspunsul hipofizar.

Nivelul progesteronului s-a dovedit a fi de 1,4 ori mai mare la pacientele cu CPMB al GM față de cele cu CU al GM și a constituit, respectiv, $9,6 \pm 1,4$ ng/ml și $6,8 \pm 1,1$ ng/ml, la paciente cu procese sincrone – de 1,7 ori mai mare, ce a făcut diferența veridică între loturi – ($p_{A-IV} < 0,05$). La pacientele cu CM și Ca al altor organe nivelul progesteronului a constituit $4,8 \pm 1,4$ ng/ml, față de numai $0,8 \pm 0,2$ ng/ml – la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, fapt ce confirmă o hiperestrogenemie și hiperprogestinemie la pacientele cu polineoplazii maligne cu afectarea GM, înde-

Tabelul 2

Caracteristica statutului hormonal al glandelor endocrine periferice ale pacientelor cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Valoarea indicilor ($M \pm m$)								
	Estradiol (pg/ml)	Variația ponderii specifice		Progesteron (ng/ml)	Variația ponderii specifice		Cortizol (mg/dl)	Variația ponderii specifice	
		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max
I.CPMB al GM	$74,6 \pm 1,2$	36,6	197,2	$9,6 \pm 1,4$	0,8	28,7	$19,9 \pm 1,9$	11,8	127,7
A.Sincron	$78,6 \pm 1,4$	20,8	178,2	$11,7 \pm 1,6$	0,8	27,2	$19,1 \pm 0,2$	9,2	98,4
B.Metacron	$71,9 \pm 19,4$	23,6	119,9	$8,3 \pm 1,6$	0,6	26,2	$20,4 \pm 1,9$	7,6	86,8
II.CM și Ca al altor organe	$15,9 \pm 5,3$	15,4	98,5	$4,8 \pm 1,4$	0,4	19,6	$19,1 \pm 1,6$	6,4	46,9
III.CPM al OHD care nu includ GM	$10,8 \pm 3,5$	7,8	45,9	$0,8 \pm 0,2$	0	14,9	$11,6 \pm 1,5$	4,9	50,2
IV.CU al GM	$62,1 \pm 0,8$	0,8	40,3	$6,8 \pm 1,1$	0,2	16,2	$20,2 \pm 0,7$	3,8	43,3
P	$p_{I-IV} < 0,001$ $p_{A-IV} < 0,001$ $p_{B-IV} < 0,001$ $p_{II-IV} < 0,001$ $p_{I+II-III} < 0,001$			$p_{A-IV} < 0,05$ $p_{I+II-III} < 0,001$			$p_{I+II-III} < 0,001$		

osebi la pacientele cu CPMB al GM ($p_{I+II-III} < 0,001$).

Cortizolul, hormonul principal sintetizat de scoarța suprarenalelor, care menține în limitele normei echilibrul fiziologic al organismului, acționând la nivelul metabolismului și al echilibrului electrolitic, s-a dovedit a fi practic identic la pacientele cu CPMB al GM – $19,9 \pm 1,9$ mg/dl și la cele cu CU al GM – $20,2 \pm 0,7$ mg/dl, de 1,7 ori mai scăzut la pacientele cu CPM al OHD fără afectarea GM, față de pacientele cu polineoplazii cu implicarea în proces a glandelor mamare și a constituit, respectiv, $11,6 \pm 1,5$ mg/dl și $19,9 \pm 1,9$ mg/dl – ($p_{I+II-III} < 0,001$).

Deci, pentru pacientele cu polineoplazii maligne ale OHD tipul dereglărilor homeostazei hormonale deviază în funcție de localizarea polineoplaziilor, ceea ce vorbește despre faptul că aceste variante de dereglări hormonale au precedat apariției tumorilor de o anumită localizare și conform variantei dereglărilor homeostazei e posibil de prognozat incidența în tumorile maligne de diverse localizări.

Așadar, pentru pacientele cu neoplazii bilaterale ale glandelor mamare este caracteristică o creștere a nivelului de prolactină de 1,5 ori față de cele cu CU al GM – respectiv, $26,7 \pm 3,5$ ng/ml și $18,4 \pm 1,1$ ng/ml, a LH-ului - de 1,2 ori, respectiv, – $45,9 \pm 4,0$ mIU/ml și $36,8 \pm 1,9$ mIU/ml, a FSH-ului – de 1,2 ori, respectiv, $36,8 \pm 1,6$ mIU/ml și $29,7 \pm 1,9$ mIU/ml.

În acest lot de paciente nivelul estradiolului este de 1,2 ori mai mare decât în lotul cu procese unilaterale ale GM, respectiv, $74,6 \pm 1,2$ pg/ml și $62,1 \pm 0,8$ pg/ml, nivelul progesteronului s-a dovedit a fi de 1,4 ori mai mare, respectiv, $9,6 \pm 1,4$ ng/ml și $6,8 \pm 1,1$ ng/ml, iar nivelul cortizolului s-a dovedit a fi practic identic – $19,9 \pm 1,9$ mg/dl și $20,2 \pm 0,7$ mg/dl.

Deci, pacientele cu neoplazii bilaterale ale glandelor mamare se caracterizează prin creșterea nivelului de prolactină – $26,7 \pm 3,5$ ng/ml, față de pacientele cu procese unilaterale mamare $18,4 \pm 1,1$ ng/ml. Nivelul LH-ului la pacientele cu polineoplazii maligne cu afectarea GM este considerabil mai mare – $45,9 \pm 4,0$ mIU/ml, $48,7 \pm 1,6$ mIU/ml, $36,8 \pm 1,9$ mIU/ml, decât la pacientele fără implicarea în proces a GM – $26,9 \pm 1,9$ mIU/ml. Nivelul FSH-ului la fel este mai ridicat la pacientele cu afectarea GM – $36,8 \pm 1,6$ mIU/ml, $52,2 \pm 1,1$ mIU/ml, $29,7 \pm 1,9$ mIU/ml, comparativ cu paciente cu CPM al OHD, care nu includ GM – $14,4 \pm 1,1$ mIU/ml.

Pentru pacientele cu CM și Ca al altor organe și cele CPM al OHD care nu includ GM, nivelul prolactinei nu a deviat considerabil – respectiv, $18,0 \pm 2,6$ ng/ml și $19,2 \pm 1,1$ ng/ml, dar sunt caracteristice creșterea LH-ului de 1,8 ori – $48,7 \pm 1,1$ mIU/ml și $26,9 \pm 1,9$ mIU/ml, a nivelului FSH-ului este de 3,2 ori – $52,2 \pm 1,1$ mIU/ml și $14,5 \pm 1,1$ mIU/ml.

Prin urmare, pentru pacientele cu CPM al OHD, care includ GM, este caracteristic nu atât majorarea nivelului de prolactină, cât mărirea LH-ului și FSH-ului, comparativ cu pacientele cu procese primar-multiple care nu afectează GM.

Deci, în ceea ce privește nivelul hormonilor glandelor endocrine periferice, pacientele cu polineoplazii cu afectarea GM, mai ales, cele cu afectarea ambelor glande mamare, se caracterizează prin nivel majorat al estradiolului – $74,6 \pm 1,2$ pg/ml, $62,1 \pm 0,8$ pg/ml, $15,9 \pm 5,3$ pg/ml, față de pacientele fără afectarea GM – $10,8 \pm 3,5$ pg/ml. Nivelul progesteronului, la fel este considerabil mai mare la pacientele cu implicarea în proces a GM – $9,6 \pm 1,4$ ng/ml, $6,8 \pm 1,1$ ng/ml, $4,8 \pm 1,4$ ng/ml, comparativ cu pacientele fără afectarea GM – $0,8 \pm 0,2$ ng/ml. Nivelul cortizolului practic nu diferă în nici un lot de paciente, dar totuși are o tendință de scădere în lotul pacientelor cu polineoplazii maligne, care nu afectează GM – $11,6 \pm 1,5$ mg/dl, comparativ cu CPMB al GM – $19,9 \pm 1,9$ mg/dl și față de procesele mamare unilaterale – $20,2 \pm 0,7$ mg/dl.

Concluzii:

1. Pacientelor cu CPM al OHD care includ GM le este caracteristică majorarea considerabilă a nivelului de estradiol și progesteron și creșterea relativă a nivelului de cortizol, comparativ cu pacientele cu procese primar-multiple care nu afectează GM.

2. În CPM al OHD cu includerea GM sunt caracteristice dereglări hormonale complexe, preponderant la nivelul adenohipofizei: pentru CPMS al GM – o hiperprolactinemie veridică comparativ CU al GM – $31,5 \pm 1,6$ și $18,4 \pm 1,1$ ng/ml ($p_{A-IV} < 0,001$), majorarea nivelului FSH-lui - $43,7 \pm 1,5$ și $29,7 \pm 1,9$ mIU/ml ($p_{A-IV} < 0,001$), iar majorarea LH-ului este caracteristică pentru orice tip de CPM al OHD care includ GM, față de cele fără afectarea GM.

Bibliografie

1. Angel R., Ionescu M., Sandru A. Cancerul glandei mamare. Bucuresti, 2002, p.184-188.
2. Aydiner A., Karadeniz A., Uygun K. et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms // Am J Clin Oncol 2012, 878;p. 384-90.
3. Balmana, J., Stoffel E. M., Emmons K. M. et al. Comparison of motivations and Belev N.,Samotaya E.,-Garcavtseva R. et al. Genetic heterogeneity of Colon Cancer.//7-th. Internat. Cancer Congress Brazil,1998, p. 228.
4. Belev N., Sofroni D., Iahontov T. Cancerul colului uterin în structura neoplasmelor maligne primar-multiple //Simpozion NationalDiagnosticul "Tratamentul si profilaxia afecțiunilor precanceroase și al cancerului organelor reproductive la femei", Chișinău 1999, p. 30-31.
5. Герасимова Л. Сочетанные гормонально-зависимые заболевания матки и молочных желез в современных экологических условиях Республики Беларусь. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Минск. 2007. с.12.

6. Гилязутдинов И., Хасанов Р. Множественная эндокринная неоплазия. // Гормонозависимые опухоли. Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. С.-Петербург. 2002. с. 451-453.

7. Годорожа Н. Профилактика рака молочной железы. Кишинев: Штиинца. 1991. с. 184.

8. Гореликова О. Первично-множественные злокачественные опухоли//Вестник ОНЦ АМН России. М. 2014, с. 35.

9. Демидов С. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочных желез и способы его коррекции. Автореф. дисс.канд. мед. наук. М. 1991. с. 22.

10. Джубалиева С., Лосина Н., Пролактин как фактор прогноза при раке молочной железы// Онко-

логия на рубеже XXI века. Сборник тезисов. Москва, 2009. с. 103-104.

11. Дильман В.М. и др. Гормоны в экспериментальной и клинической онкологии. -М., 2000. с. 217-220.

12. Дудниченко А., Синявина Л., Дышлева Л. Особенности гормонального состояния у больных с дизгормональными дисплазиями и раком молочной железы//Онкология на рубеже XXI века. Сборник тезисов. Москва 2009. с. 220-223.

13. Заридзе Д. Некоторые показатели гормонального статуса и риск развития РМЖ // Вопросы онкологии. №7, 2002, с. 817-822.

CONDUITA PERIOPERATORIE LA PACIENTELE CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ŞI DIABET ZAHARAT TIP II

Larisa Sofroni – dr.hab.med., conf. cercet., Diana Tcaciuc – colab. şt. stag., Andrei Badan – dr.med., V. Jovmir – dr.hab.med., prof. cercet., Vitalie Machidon – dr.med., conf. cercet., Elena Cudina – dr.med., conf. cercet., Alexandru Cotruță – dr.med., cercet. şt., Natalia Botnariuc – dr.med., cercet. şt., Lilia Bacalâm – doctorand, IMSP Institutul Oncologic

e-mail sofronilarisa@yandex.ru tel.serviciu 022 85. 24. 60

Rezumat

Incidența cancerului glandelor mamare (CGM) și diabetului zaharat tip II (DZ) este în continuă creștere pe parcursul ultimelor decenii. Asocierea ambelor patologii impune o conduită deosebită la toate etapele tratamentului specific, etapa chirurgicală fiind o provocare constantă atât pentru chirurghi, cât și pentru anesteziologi și reanimatologi. Conduita perioperatorie impune realizarea unui complex de măsuri, privind pregătirea specială a pacienților, ținând cont nu numai de patologia oncologică, ci și de prezența DZ tip II. Utilizarea unor metode speciale de investigații, a măsurilor îndreptate spre normalizarea glicemiei, selectarea volumului optim al intervențiilor chirurgicale și al tipului de anestezie sunt prirogativele de bază în pregătirea perioperatorie a acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, diabet zaharat tip II, conduita perioperatorie

Summary. Tactics perioperative at patients with breast cancer and diabetes mellitus

The incidence of breast cancer and diabetes mellitus type II (DM) is in continuous growth over the past decades. The combination of both diseases require a particular tactics at all stages of specific treatment, surgical stage is a constant challenge for both surgeons, anaesthesiology and reanimathology. Perioperative tactics requires the realization of complex measures on special preparation of patients, taking into account not only the oncological, but also the presence of type II diabetes. The use of special investigative methods, measures aimed at normalizing blood glucose, selecting the optimum volume of surgery and type of anesthesia are basic prirogativele perioperative preparation of these patients.

Key words: breast cancer, diabetes mellitus type II, tactics perioperative

Резюме. Тактика ведения пациенток с раком молочной железы и сахарным диабетом II типа в периоперационный период

Заболеваемость раком молочной железы и сахарным диабетом 2-го типа непрерывно растет в течение последних десятилетий. Сочетание обоих заболеваний требует определенной тактики на всех этапах лечения, подготовка к оперативному вмешательству данной категории пациенток является важной проблемой не только для хирургов, но и для анестезиологов-реаниматологов, требуя создания комплекса мер по диагностике, выбора оптимального хирургического объема вмешательства, и адекватного послеоперационного ведения данной категории больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, сахарный диабет II типа, периоперационный период

Actualmente în lumea științifică se desfășoară polemici active ce țin de posibila corelare a patologiei oncologice și a diabetului zaharat tip II.

Asocierea „cancer mamar – diabet zaharat” invo-

că mai multe subiecte de discuții, printre care aspectele etopatogenice comune, particularitățile imunologice, genetice, clinice și morfologice.

O problemă deosebită abordată atât de chirurghi,

cât și de anesteziologi-reanimatori este conduita perioperatorie a acestor pacienți. De aceea, investigațiile noastre abordează unele aspecte ale tratamentului chirurgical, inclusiv ale conduitei pacienților cu DZ tip II, care prezintă următoarele particularități:

- evoluția patologiei chirurgicale pe fondalul diabetului zaharat deseori se agravează;
- patologia de bază poate iniția trecerea diabetului zaharat latent în diabet zaharat manifest;
- predispunerea către dezvoltarea complicațiilor septico-purulente;
- procesele septice, care complică evoluția postoperatorie la pacienții din categoria respectivă, conduc la dezvoltarea hiperadrenalinemiei și acidozei, decompensând DZ preexistent;
- funcțiile compromise ale ficatului, rinichilor, sistemului de coagulare condiționează predispunerea către dezvoltarea sindromului CID și a trombozelor;
- limforee abundentă în majoritatea absolută a cazurilor cu vitalizarea precară a plăgilor postoperatorii;
- durată prelungită de spitalizare cu dezavantaj economic considerabil;
- tergivesarea și/sau restricționarea tratamentului adjuvant postoperator.

Diabetul zaharat concomitent condiționează la pacienții cu CGM restricții vădite la toate etapele tratamentului, chiar și în lipsa decompensării acestuia, datorită complicațiilor specifice: cardio-, nefro- și neuropatii, condiționând minimalizarea sau chiar refuzul administrării tratamentului specific: radioterapie, chimioterapie și chirurgical (Семиглазов В.Ф., Максимов С.Я., и др. 2009).

Răspunsul metabolic la actul anestetic-chirurgical influențează diferite procese cu implicarea diferitelor sisteme de reglare prin creșterea secreției hormonilor de contrareglare: cortizol, catecolamine, glucagon, hormon de creștere, citokine cu scăderea secreției de insulină, insulinorezistență, hiperglicemie, glicogenoliză, gluconeogeneză, intensificarea catabolismului prin proteoliză, lipoliză, formarea de corpi cetoni, creșterea metabolismului bazal (fig. 1).

Așadar, totalitatea problemelor enunțate impune realizarea unui complex de măsuri, privind pregătirea și efectuarea tehnicilor de anestezie în cadrul intervențiilor chirurgicale, procedurilor diagnostice și curative, selectarea optimă a volumului tratamentului chirurgical la pacienții cu CGM și DZ tip II.

Factorii care influențează negativ statusul metabolic la pacienții cu CGM și diabet zaharat tip II:

- Anxietatea;
- Repausul alimentar prelungit;

- Medicația anestezică;
- Infecțiile;
- Răspunsul metabolic posttraumatic;
- Afecțiuni preexistente asociate;
- Tratamente concomitente (corticosteroizi etc.).

Complicațiile precoce sau/și tardive, ce pot surveni în urma actului anestetic-chirurgical sunt următoarele:

- **metabolice** (cetoacidoza diabetică; coma diabetică hiperosmolară; acidoza lactică; hipoglicemia; tulburări electrolitice: hipopotasemie, hiperpotasemie);
- **cardiovasculare** (hipotensiunea arterială, crize hipertensive, aritmii, infarct miocardic, edem pulmonar acut);
- **renale** (insuficiență renală acută, agravarea insuficienței renale cronice);
- **infecțioase** (supurarea plăgilor postoperatorii, limforee prelungite).

Evaluarea preoperatorie a pacienților cu CGM și DZ tip II pune în evidență riscul renal, cardiovascular, a parametrilor hematologici și hemostatici, echilibrul metabolic și acido-bazic.

Obiectivele specifice de realizare a evaluării preoperatorii sunt:

- Determinarea gradului de compensare al diabetului;
- Controlul adecvat al nivelului glicemiei și normalizarea profilului glicemic;
- Menținerea echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic;
- Evaluarea riscului de dezvoltare a complicațiilor acute intra- și postanestezice;
- Managementul complicațiilor cronice existente;
- Prevenirea complicațiilor metabolice, cardiovasculare, renale, infecțioase;
- Minimalizarea duratei de spitalizare.

Un rol important în pregătirea perioperatorie o are și informarea pacientului despre existența riscului anestetic-chirurgical și al volumului intervenției chirurgicale.

Principiile obligatorii în pregătirea preoperatorie a pacienților

1. Toate intervențiile chirurgicale la pacienții cu DZ se efectuează doar în condiții de staționar;
2. Consultația obligatorie a specialiștilor: oftalmolog, cardiolog, nefrolog, neurolog;
3. Colaborare pe tot parcursul tratamentului între chirurg, anesteziolog și endocrinolog;
4. Intervențiile chirurgicale planificate se efectuează în primul rând, preferabil, dimineața;
5. Examinarea complexă (conform programului unic): hemoleucograma, sumarul urinei, aprecierea

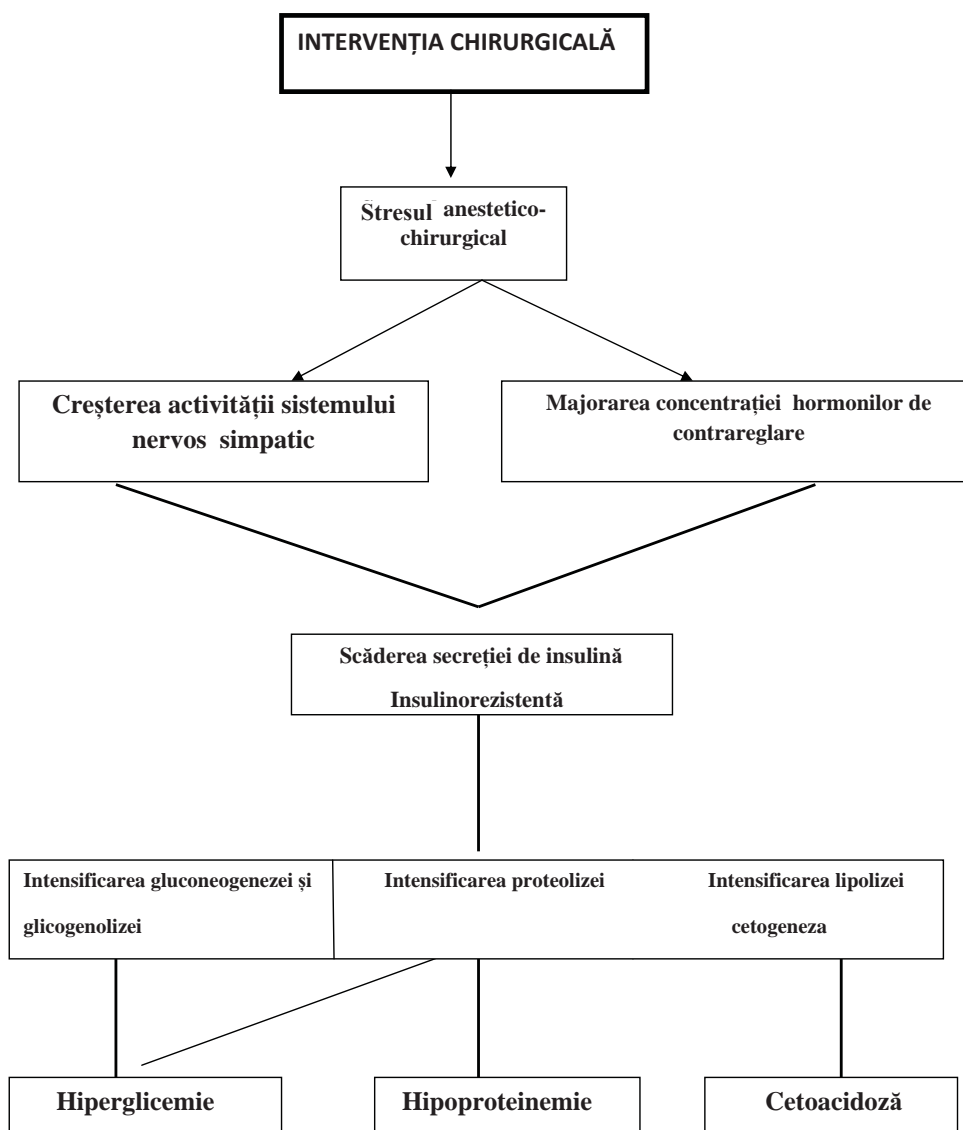


Figura 1. Răspunsul metabolic la actul chirurgical

glucozei și corpiilor cetonici în urina nictemerală, microalbuminuria, proteinuria nictemerală, biochimia sângelui (glicemia, proteina totală, enzimele hepatice, bilirubina, ureea, creatinina, ionograma), coagulograma, ECG, ecocardiografia, radiografia cutiei toracice;

6. Cu 2-3 zile înaintea intervenției chirurgicale pacientele se transferă la tratament cu insulină cu acțiune rapidă cu monitorizarea glicemiei fiecare 3 ore. (DZ de tip 1 - modificarea schemei de insulinoterapie, DZ de tip 2 - sistarea remediilor antidiabetice orale și transfer la insulinoterapie);

7. Normalizarea profilului glicemic în limitele 5-10 mmol/l;

8. Se recomandă normalizarea tuturor indicilor atât ai metabolismului glucidic, lipidic și proteic, cât și a echilibrului hidroelectrolitic, acidobazic;

9. Se determină nivelul hemoglobinei glicozilate (care nu posedă capacitatea de transport a oxigenului). Cu cât este mai mare nivelul hemoglobinei glicozilate, cu atât mai mare este riscul de leziune hi-

poxică a organelor și țesuturilor în timpul intervenției chirurgicale. Se recomandă normalizarea hemoglobinei glicozilate < 9,0%;

10. Monitoringul strict al glicemiei (în dimineața intervenției chirurgicale, intra- și imediat postoperator);

11. Evitarea episoadelor de hipo- și hiperglicemie;

12. Anularea biguanidelor cu o săptămână înainte de actul chirurgical planificat (risc de acidoză metabolică) și a sulfonilureicelor cu minim 24 ore preoperator, deoarece posedă o acțiune prelungată;

13. Pacientele cu CGM și DZ tip II supuse intervențiilor chirurgicale obligator se vor afla la evidență și tratament postoperator în secția de terapie intensivă timp de 24 ore.

Asistența anestetică intraoperatorie

Scopul principal al conduitei anestetice intraoperatorii constă în prevenirea hipoglicemiei, intraoperator este imprudent de a obține euglicemie, deși trebuie

de evitat și hiperglicemiile excesive (>13,9 mmol/l);

Hiperglicemia intraoperatorie deseori se asociază cu:

1. Hiperosmolaritate;
2. Infectarea plăgii postoperatorie sau dezvoltarea proceselor inflamatorii ale altor organe (ca rezultat al disfuncție fagocitelor);
3. Micșorarea reactivității vasculare ca rezultat al diminuării producției de oxid nitric (NO);
4. Stresul operator și traumatizarea țesuturilor induce creșterea hormonilor contrareglatori (catecolamine, hormonul de creștere) și a mediatorilor inflamației (factorul necrozei tumorale, interleukinele) cu hiperglicemie rezistentă la insulină.

Este necesar de apreciat nivelul glicemiei nemijlocit înainte de intervenția chirurgicală și imediat după aceasta. Necesitatea monitorizării mai frecvente a glicemiei este determinată de durată și volumul intervenției chirurgicale, precum și de labilitatea și gradul de compensare al diabetului. Pacientelor cu forma gravă a diabetului cu episoade frecvente de hipo- și hiperglicemii li se va determina intraoperator glicemia la fiecare oră. Intraoperator nivelul glicemiei la pacientele cu CGM și DZ tip II poate varia de la 8,5-11 mmol/l (conform recomandărilor Protocolului Clinic Național). Paralel cu monitorizarea la fiecare oră a glucozei se recomandă de a monitoriza și concentrația potasiului în serul sangvin. Conduita intraoperatorie prevede perfuzii cu soluții de NaCl 9% Glucoză 5% sau 10%, tamponată cu insulină (1 U insulină cu AS la 2-3g glucoză în DZ tip 1 și 1 U insulină cu AS la 3-5 g glucoză în DZ tip 2).

Obligator se va ține cont și de unii factori, care presupun creșterea necesității de insulină (distrucție tumorală, patologia ficatului, obezitatea, stări infecțioase, tratamentul cu corticosteroizi) sau micșorarea necesarului de insulină (denutriție paraneoplazică, insuficiență hepato-renală, etilism cronic etc.).

Asistența anestetică postoperatorie

În perioada postanestezică, postoperator se vor respecta următoarele principii de conduită:

- Aprecierea imediată a nivelului glicemiei cu interval de 1-3 ore următoarele 3-4 zile. Hiperglicemia indusă de stres poate persista și în perioada postoperatorie.
- Determinarea precoce a complicațiilor apărute și tratamentul intensiv al acestora.
- Antidiabeticele orale pot fi reluate postoperator după transferul pacientei în secția de profil și consultația repetată a medicului endocrinolog.

Așadar, **conduita perioperatorie a pacientelor cu CGM și DZ tip II** presupune o abordare multifactorială:

- Utilizarea intraoperatorie a insulinei sau a glucozei este argumentată strict de nivelul glicemiei;

- Preoperator, dimineța se apreciază glicemia; se administrează 1/3-1/2 din doza matinală de insulină rapidă s/c, urmată de infuzie i/v de soluție de glucoză de 5% cu un debit de 1-1,5ml/kg/h;

- Unele paciente cu DZ tip II suportă satisfăcător intervențiile chirurgicale de volum minimal, de scurtă durată și fără administrare de insulină;

- În timpul anesteziei, apariția semnelor de hiperactivitate simpatică, ca răspuns la hipoglicemie, pot fi interpretate ca o anestezie inadecvată;

- În DZ crește riscul complicațiilor infecțioase și este obligator de respectat regulile de aseptie;

- Pacientele cu diabet au risc major de infectare endogenă și necesită administrarea antibioticelor, inclusiv și intraoperator.

Concluzii:

1. Pacientele cu CGM și DZ tip II din start prezintă risc înalt pe tot parcursul perioadei perioperatorii: hiperglicemie, hipoglicemie, cetoacidoză, dereglări severe a metabolismului acido-bazic și hidro-electrolitic, dereglări hemodinamice, cardiace, cerebrale, renale etc.

2. Pacientele cu CGM și DZ tip II necesită o monitorizare complexă pe toată perioada perioperatorie: **preoperator** (internare cu câteva zile înainte de intervenția chirurgicală, înlocuirea sulfonilureicelor cu durată lungă de acțiune), **intraoperator** (intervenție la ore matinale, omiterea micului dejun și a anti-diabeticilor perorale, perfuzie cu soluție de glucoză 5% sau 10% tamponată cu insulină, monitorizarea glicemiei la 1-2 ore), **postoperator** (monitorizarea obligatorie a glicemiei primele 2-3 zile postoperator, revenirea la antidiabeticele perorale și respectarea regimului alimentar).

3. Succesul tratamentului chirurgical la această categorie de paciente va fi doar în condițiile conlucrării multidisciplinare a specialiștilor (chirurghi, anesteziologi, endocrinologi, cardiologi, neurologi etc.).

Bibliografie

1. Protocol clinic standardizat în diabetul zaharat necomplicat, Chișinău, 2012.
2. Protocol clinic standardizat în anestezie, Chișinău 2013.
3. Protocol clinic național *Cancerul glandei mamare*, Chișinău, 2012.
4. Cullen, Barash *Clinical Anesthesia*, VI edition., 2009.
5. Morgan, Mikhail, Murray, *Clinical Anesthesiology*, IV edition, 2006.
6. Mark R. Ezekiel, *Handbook Of Anesthesiology* 2007-2008.
7. Kettle, Arky, *Endocrine Pathophysiology*, 2001.
8. D.Grigorie *Endocrinologie clinică*. Ediție 2008.
9. Zota Larisa *Curs de prelegeri Endocrinologie Clinică*, Chișinău, 2004.

10. V. Ghicavii, N. Bacinschi. *Farmacologie*, Chişinău, 2010.
11. Гельфанд Д., *Анестезиология и интенсивная терапия.*, 2006.
12. Айткенхеда, Смит., *Анестезиология*, 2010.
13. Глумчера И., Трещинского В., *Руководство по Анестезиологии.*, 2008.
14. Национальное руководство., *Интенсивная терапия.*, Москва 2009.
15. Жукова Е., Сумин В., *Неотложная эндокринология*, 2006.
16. Семиглазов В., Максимов С., Булгатова Е., *Рак молочной железы*, Москва, 2009.

IMUNODEPRESIA – POTENȚIAL FACTOR DE RISC ÎN CANCERUL PRIMAR-MULTIPLU AL ORGANELOR HORMONODEPENDENTE

**Larisa Sofroni – dr.hab.med., conf. cercet., Valentina Stratan – dr.med.,
medic biolog, Diana Tcaciuc – colab. şt. stagiar,
IMSP Institutul Oncologic**

e-mail sofronilarisa@yandex.ru tel.serviciu 022 85.24.60

Rezumat

La baza apariției tumorilor maligne în general și, în special, ale celor hormonal dependente stă starea imună a organismului. Deficiențele imune sunt un cunoscut factor favorizant al apariției cancerului. Sistemul de supraveghere imunologică este sensibilizat de neoantigenele care apar pe suprafața celulelor transformate malign și printr-o serie de mecanisme imunologice celulare și umorale provoacă distrugerea lor. Un argument convingător în rolul depresiei imunologice în cancerigeneză este rezultatul creșterii frecvenței cazurilor de neoplazii la pacientele cu terapie imunosupresivă îndelungată. Conform acestei teorii o imunitate deficientă ar cauza apariția polineoplaziilor și chiar generalizarea lor, iar o imunitate activă, eficientă ar reține dezvoltarea lor, determinată de acțiunea diversilor factori cancerigeni, ar produce regresivitatea lor sau evoluția lentă a maladiei. Incontestabil, sistemul imun are un rol major în protejarea organismului împotriva cancerului.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, endometriu, ovare, imunitate celulară, umorală, T-limfocite, B-limfocite, imunoglobuline

Summary. Immunosuppression – potential risk factor of primary multiple cancer of hormone dependent organs of women

On the emergence of malignant tumors in general and, in particular, it is dependent on hormonal status of the body's immune. Immune deficiencies are a known factor favoring the emergence of cancer. Immunological surveillance system is sensitized new antigens appearing on the surface of malignant and transformed cells by a series of cellular and humoral immune mechanisms cause their destruction. A convincing in the role of immunological depression is the result of increased carcinogenicity cases of cancer in patients with long immunosuppressive therapy. According to this theory deficient immunity would cause cancers appearance and even their generalization and active immunity, would retain effective their development, driven by the action of various carcinogens, would produce their regression or slow progress of the disease. Unquestionably, the immune system plays a major role in protecting the body against cancer.

Key words: breast, endometrium, ovary, cellular immunity, humoral, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunoglobulins.

Резюме. Иммунодепрессия – потенциальный фактор риска в развитии первично-множественного рака гормонозависящих органов

Развитие злокачественных опухолей в целом и, в частности, гормонозависящих органов зависит от иммунной системы организма. Иммунодепрессия является благоприятствующим фактором для появления и развития рака. Иммунная система реагирует на неоантигены на поверхности трансформированных злокачественных клеток и запускает клеточные и гуморальные иммунные механизмы для их уничтожения. Длительная иммунодепрессия способствует развитию механизмов канцерогенеза. Отмечается учащение случаев рака у пациенток на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Бесспорно, иммунная система играет важную роль в защите организма от рака.

Ключевые слова: молочная железа, эндометрий, яичники, клеточный, гуморальный иммунитет, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммуноглобулины

Actualitatea temei

În ultimele decenii au apărut numeroase cercetări științifice dedicate particularităților imunologice ale pacienților cu cancer primar-multiplu al glandelor mamare.

După cum se știe, imunitatea celulară – T-limfocitele – au câteva funcții importante:

- răspund de dezvoltarea reacțiilor imunologice celulare de hipersensibilitate cu acțiune întârziată;
- efectuează reacția imunității transplantationale;
- răspunde de rezistența contra unor infecții bacteriale;
- efectuează protecția contra cancerului;
- reglează principalele funcții ale organismului cu ajutorul T-supresorilor.

Răspunzătoare de imunitatea organismului este și imunitatea umorală – imunoglobulinele și B-limfocitele. Antigenele umorale corespund structurilor particulare ale tumorii, ele se pot localiza intracelular, extracelular sau pe membrana celulei tumorale, cea din urmă fiind mai importantă din punct de vedere imunologic, deoarece organismul poate recunoaște asemenea antigene drept „non-self”, dezvoltând reacția imună.

Limfocitele B sunt celule limfoide cu origine în măduva osoasă, principala lor funcție este de recunoaștere a antigenelor și, ca urmare, de diferențiere în celulele secretoare de imunoglobuline – anticorpi.

Scopul studiului

Studierea capacității reactive a organismului la pacienții cu cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente.

Material și metode de investigații

Studiul s-a efectuat în baza datelor clinice și paraclinice a 305 pacienți oncologici, tratați în IMSP IO din Republica Moldova în perioada anilor 2000 – 2005, vârsta cărora a variat de la 25–79 de ani.

Pacienții investigați au fost repartizați în două loturi:

lotul I este format din 107 pacienți cu CPM al OHD – al glandelor mamare, corpului uterin, ovarelor, glandei tiroide și segmentul drept al colonului;

lotul II – 198 pacienți cu cancer mamar unilateral.

Pacienții lotului I la rândul lor au fost divizați în următoarele subgrupe.

- a. Cancer primar-multiplu bilateral al glandelor mamare – 74 pacienți:
 - A. 30 pacienți cu cancer sincron;
 - B. 44 pacienți cu cancer metacron;
- b. Cancer mamar asociat cu cancer hormonodependent de altă localizare – 22 pacienți;
- c. Cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente, care nu includ glandele mamare – 11 pacienți.

Pentru determinarea statusului imunologic s-au apreciat:

- a) imunitatea celulară (T-limf. spontane; T-limf. teofilin rezistente; T-limf. teofilin sensibile; T-limf. active);
- b) din imunitatea umorală s-au determinat B limfocitele;
- c) imunoglobulinele clasei A, G și M.

Pentru determinarea atât a imunității celulare, cât și a B limfocitelor s-a folosit metoda testelor de rozetare.

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor clasei A, G și M s-a efectuat prin metoda de imunodifuzie radiară în gel (după Mancini).

Cercetările imunologice au constatat în aprecierea numărului relativ și absolut de limfocite. Pentru aprecierea acestora în ziua cercetării s-a apreciat numărul leucocitelor și procentul limfocitelor după formula sângelui. În baza acestor doi indici am aflat valoarea absolută a limfocitelor care ne-a servit pentru calcularea numărului absolut al diferitor subpopulații limfocitare.

S-a determinat cantitatea relativă și absolută a populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T. Pentru calculul numărului absolut de limfocite T- spontane în 1 ml de sânge ne-am folosit de formula: $T_{\text{spont}} = \text{Limfocite (abs)} \times \% \text{ limfocite formatoare de rozete spontane} : 100$.

Determinarea imunității celulare a constatat în determinarea relativă și absolută a populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T: T-limfocite totale determinate spontan, T-limfocite active, T-limfocite tratate cu teofilină, T - limfocite teofilin rezistente, iar diferența dintre cantitatea de celule T-control, prelucrate cu soluție fiziologică și T teofilin rezistente a constituit T-limfocitele sensibile la teofilină.

Determinarea imunității umorale – a B limfocitelor.

Limfocitele B umane posedă la nivelul membranei celulare receptori, care atașează la suprafața membranei hematii de oaie încărcate cu anticorpi și complement. Limfocitele B formează rozete prin intermediul receptorilor. Rozetele se fixează și se numără în froturi native sau colorate. Calcularea numărului nativ de limfocite B în 1 ml de sânge s-a efectuat după formula: $B_{\text{limf.}} = \text{limfocitele absolute} \times \% \text{ limfocitelor formatoare de rozete} : 100$.

Valorile numerice ale cercetărilor realizate au fost supuse analizei statistice, calculându-se parametrii variaționali, indicatorii intensivi, valorile medii (M), eroarea standard a mediei (m), intervalul de fidelitate a mediei (e).

Pentru compararea variabililor discrete s-a utilizat metoda X^2 cu corecția Yates și metoda exactă a

lui U-Fişer, luând în considerație numărul mic de paciente în lotul cu TPM fără implicarea în proces a glandelor mamare.

Semnificația diferențelor statistice dintre valorile medii s-a determinat prin metoda T-Student. Statistic semnificative s-au considerat diferențele când valoarea bilaterală a indicilor a fost $p < 0,05$.

Rezultate

La pacientele investigate s-au apreciat următorii indici: T-limfocitele totale, T-limfocitele teofilin-rezistente, T-limfocitele teofilin-sensibile și T-limfocitele active; din imunitatea umorală s-au determinat B limfocitele; imunoglobulinele clasei A, G și M.

La pacientele cu procese bilaterale ale glandelor mamare T-limfocite totale au alcătuit $46,4 \pm 0,9\%$, la pacientele cu procese metacrone acest indice a fost mai înalt – $47,0 \pm 1,4\%$, decât la cele sincrone – $45,4 \pm 1,1\%$, (Tab. 1).

La pacientele cu CM și Ca al altor organe T-limfocitele totale au alcătuit $46,0 \pm 2,4\%$, iar la cele cu CPM al OHD care nu includ GM acest indice a fost cel mai mic – $44,6 \pm 2,2\%$, față de $48,6 \pm 0,3\%$ – la pacientele cu cancer mamar unilateral ($p_{I-IV} < 0,05$; $p_{A-IV} < 0,01$).

La pacientele cu CPMB al GM T-limfocitele teofilin rezistente au alcătuit $27,2 \pm 0,7\%$, nivelul cel mai mic a fost la pacientele cu CPM al OHD care nu includ GM – $25,3 \pm 3,2\%$, față de pacientele cu CU al GM, la care T-limfocitele teofilin-rezistente au fost cel mai înalte – $29,6 \pm 0,3\%$ ($p_{I-IV} < 0,01$ și ($p_{A-IV} < 0,001$).

La pacientele cu CPMB și CU al GM T-limfocitele teofilin-sensibile practic au fost identice – $18,2 \pm 0,9\%$ și $18,9 \pm 0,3\%$, față de cele cu CPM al OHD care nu includ GM, care au avut cel mai mic indice – $17,6 \pm 2,2\%$. Cel mai mare indice l-au avut pacientele cu CM

Tabelul 1

Imunitatea celulară a pacienților cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Indicii imunității celulare ($M \pm m$)			
	T-limf. tot. (%)	T-limf. teofil.rez. (%)	T-limf. teofil. sens. (%)	T-limf. act. (%)
I.CPMB al GM	$46,4 \pm 0,9$	$27,2 \pm 0,7$	$18,3 \pm 0,7$	$28,2 \pm 1,0$
A.Sincron	$45,4 \pm 1,1$	$26,1 \pm 0,9$	$18,6 \pm 1,0$	$27,1 \pm 1,3$
B.Metacron	$47,0 \pm 1,4$	$27,9 \pm 1,1$	$18,2 \pm 0,9$	$28,2 \pm 1,5$
II.CM și Ca al altor organe	$46,0 \pm 2,4$	$27,9 \pm 1,2$	$19,2 \pm 1,4$	$28,4 \pm 1,9$
III.CPM al OHD care nu includ GM	$44,6 \pm 2,2$	$25,3 \pm 3,2$	$17,6 \pm 2,2$	$25,9 \pm 2,9$
IV.CU al GM	$48,6 \pm 0,3$	$29,6 \pm 0,3$	$18,9 \pm 0,3$	$31,5 \pm 0,3$
P	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{A-IV} < 0,01$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{A-IV} < 0,001$		$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{A-IV} < 0,01$ $p_{B-IV} < 0,05$

Tabelul 2

Imunitatea umorală la pacientele cu diverse asociații de CPM al OHD și cancer mamar unilateral

Grupul de paciente	Valoarea indicilor (mg/ml) ($M \pm m$)									
	Ig A	Variația ponderii specifice		Ig G	Variația ponderii specifice		IgM	Variația ponderii specifice		B- limfocite (%)
		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max		Val. min	Val. max	
I.CPMB al GM	$1,7 \pm 0,2$	2,0	0,8	$9,3 \pm 0,3$	16,2	6,8	$1,0 \pm 0,1$	0,6	1,2	$14,6 \pm 1,6$
A.Sincron	$1,6 \pm 0,2$	2,0	0,9	$8,9 \pm 0,2$	13,0	7,5	$1,0 \pm 0,1$	0,8	1,1	$16,9 \pm 1,1$
B.Metacron	$1,9 \pm 0,3$	1,9	0,8	$9,6 \pm 0,4$	12,0	7,8	$1,0 \pm 0,1$	0,6	1,2	$13,1 \pm 0,6$
II.CM și Ca a altor organe	$1,8 \pm 0,4$	1,7	0,7	$9,1 \pm 0,5$	11,2	6,8	$1,2 \pm 0,1$	1,0	1,2	$11,6 \pm 1,1$
III.CPM al OHD care nu includ GM	$1,3 \pm 0,2$	1,8	0,6	$8,5 \pm 0,3$	12,0	8,7	$0,9 \pm 0,1$	0,9	1,3	$11,6 \pm 1,2$
IV.CU al GM	$1,8 \pm 0,1$	2,0	1,0	$8,9 \pm 0,1$	13,1	8,9	$1,1 \pm 0,1$	1,1	1,7	$11,7 \pm 0,2$
P				$p_{I+II-III} < 0,05$						

și Ca al altor organe $-19,2\pm 1,4\%$, însă diferență statistic veridică între loturi nu am depistat. T-limfocite active practic au fost depistate în mod egal la pacientele cu polineoplazii cu afectarea glandelor mamare – în $28,2\pm 1,0\%$ – $28,4\pm 1,9\%$ cazuri, la pacientele cu CPM al OHD care nu includ GM acest indice a fost cel mai mic – $25,9\pm 2,9\%$, față de pacientele cu CU al GM – $31,5\pm 0,3\%$ ($p_{I-IV} < 0,01$), ($p_{A-IV} < 0,01$) și ($p_{B-IV} < 0,05$).

Imunitatea umorală la pacientele cu polineoplazii și cancer mamar denotă indicii IgA mai mari la pacientele cu afectarea glandelor mamare – $1,6\pm 0,2$ – $1,9\pm 0,3$ mg/ml, comparativ cu cele fără implicarea acestora în proces – $1,3\pm 0,2$ mg/ml (Tab. 2).

Nivelul IgG de asemenea e mai înalt la pacientele cu implicarea în proces a glandelor mamare, decât la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, respectiv $9,6\pm 0,4$ mg/ml și $8,5\pm 0,3$ mg/ml – ($p_{I-II-III} < 0,05$).

Indicii Ig M relatează despre o scădere identică la pacientele fără afectarea glandelor mamare, față de cele care au avut implicate în proces GM – $0,9\pm 0,1$ și $1,2\pm 0,1$ mg/ml.

Cantitatea B-limfocitelor s-a dovedit a fi mai ridicată la pacientele cu procese bilaterale ale glandelor mamare – $14,6\pm 1,6\%$, îndeosebi în CPMS al GM – $16,9\pm 1,1\%$, față de CM și Ca al altor organe, CPM al OHD care nu includ GM și pacientele cu CU al GM – $11,6\pm 1,1\%$ – $11,7\pm 0,2\%$, cu toate acestea, nu am depistat semnificație statistic veridică.

Concluzii:

1. Pacientele cu CPMB al GM, îndeosebi cele cu CPMS al GM, față de cele cu CU al GM se caracterizează prin scăderea indicilor imunității celulare: a T-limf. totale ($45,4\pm 1,1$ și $48,6\pm 0,3\%$), a T-limf. teofil. rez. ($26,1\pm 0,9$ și $29,6\pm 0,3\%$) și a T-limf. act. ($27,1\pm 1,3$ și $31,5\pm 0,3\%$), iar cele cu CPM, care nu includ GM se caracterizează prin scăderea imunității umorale (a Ig G), față de cele cu afectarea GM ($8,5\pm 0,3$ și $9,3\pm 0,3\%$).

2. Imunitatea umorală la pacientele cu polineoplazii și cancer mamar denotă indicii IgA mai mari

la pacientele cu afectarea GM – $1,6\pm 0,2$ – $1,9\pm 0,3$ mg/ml, comparativ cu cele fără implicarea acestora în proces – $1,3\pm 0,2$ mg/ml. Nivelul IgG de asemenea e mai înalt la pacientele cu implicarea în proces a GM, decât la cele cu CPM al OHD care nu includ GM, respectiv $9,6\pm 0,4$ mg/ml și $8,5\pm 0,3$ mg/ml – ($p_{I-II-III} < 0,05$), iar indicii Ig M relatează despre o scădere identică la pacientele fără afectarea GM, față de cele care au avut implicate în proces GM – $0,9\pm 0,1$ și $1,2\pm 0,1$ mg/ml.

Bibliografie

1. Гатаулин И., Петров С., Шамсутдинова Я. Клинико-иммуноморфологические аспекты диагностики и прогнозирования результатов лечения колоректального рака. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2013. 2. с. 282-283.
2. Грнев М., Голубева А. Рак, иммунитет, иммунореабилитация //Вестник хирургии. 2008. 1. с. 76-77.
3. Демидов С. Гормонально-иммунологический статус при пролиферативных дисплазиях молочных желез и способы его коррекции. Автореф. дисс.канд. мед. наук. М. 1991. с. 22.
4. Дмитриев Ю., Павлова И., Федорова Т. Иммуномониторинг онкологических больных. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2005. 2. с. 307-308.
5. Добренский М., Добреникий А. Состояние клеточного иммунитета у больных гормональными гиперплазиями и раком молочной железы и его динамика в процессе лечения//Вопр. практ. онкол./Астрах. Гос. Мед. Акад. 2009. с. 62-67.
6. Довгалоук А. Рак молочной железы. Этиология, клиника, диагностика, лечение вопросы медико-социальной экспертизы и реабилитации. С.-Петербург. 2001.
7. Имянитов Е., Окулов В., Того А. Иммуно-генотерапия рака. Сборник научных работ онкологического диспансера С.-Петербурга. С.-Петерб., 2006. с. 226-234.
8. Имянитов Е., Пожарисский Н., Хансон К. Молекулярно-генетические подходы к профилактике, диагностике и лечению новообний//Казанский Мед. Журн. 4. 2000. с. 322.

TUBERCULOZA ȘI TUMORILE ORGANELOR TORACELUI: CONCEPȚIA FTIZIOPNEUMOLOGULUI ȘI ONCOLOGULUI (ASPECTE INTERDISCIPLINARE)

Constantin Iavorschi¹ – dr. hab.med., prof. cercet., Nicolai Nalivaico¹ – dr. med., conf. univ., șef serviciu diagnostic, Victor Eftodii² – dr. hab. med., Valentina Bolotnicova¹ – dr.med., conf. cercet., Ana Moscovciuc¹ – dr. med., conf. cercet., Iurie Simionică¹ – dr. med., conf. cercet., Albina Brumaru¹ – dr. med.,

¹IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”,

²IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

e-mail: ciavorschi@gmail.com

Rezumat

În articol este elucidată actualitatea problemei diagnosticării etiologice în cazul depistării schimbărilor în plămâni și în mediastin. Sunt prezentate analiza și tendințele contemporane în epidemiologia tuberculozei organelor respiratorii. Retrospectiv, sunt studiate datele despre frecvența depistării cancerului pulmonar la etapele de ambulator și staționar ale bolnavilor în Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și la cercetările de screening al persoanelor din grupele de risc în anii 2013-2014. Sunt prezentate particularitățile semiologiei radiologice a cancerului și tuberculozei pulmonare. Sunt arătate oportunitățile integrării serviciilor ftiziopneumologie și oncologie, de asemenea, direcțiile de bază ale optimizării calității asistenței medicale a populației.

Cuvinte-cheie: tuberculoza, cancerul pulmonar, depistare, monitoring

Summary. Tuberculosis and the chest wall tumors: phtisiopneumologist and oncologist outlook (Interdisciplinary aspects)

The article reflects the current problems in the etiological diagnosing and detecting changes in lungs and mediastinum. There have been studied the retrospective data on the frequency of lung cancer detection in outpatient and inpatient at different stages at the Institute of Phtisiopneumology „Chiril Draganiuc” and the screening researches of lung cancer and tuberculosis. There are established the collaboration opportunities of phtiopneumological and oncological services and the main directions to be optimized to the benefit of the population medical care.

Key words: tuberculosis, lung cancer, detection, monitoring

Резюме. Туберкулез и опухоли органов грудной клетки: взгляд фтизиопульмолога и онколога (Междисциплинарные аспекты)

В статье отражена актуальность проблемы этиологической диагностики в случаях выявления изменений в легких и средостении. Представлен анализ и современные тенденции в эпидемиологии ТБ органов дыхания. Ретроспективно изучены данные о частоте выявления рака легких на амбулаторном и стационарном этапах обследования больных в институте фтизиопульмонологии “Кирилл Драганюк” и при скрининговом обследовании контингентов групп риска в 2013-2014 гг. Представлены особенности рентгенсиомиотики рака легких и туберкулеза. Показана целесообразность интеграции фтизиопульмонологической и онкологической служб и основные направления оптимизации медицинской помощи населению.

Ключевые слова: туберкулез, рак легкого, выявление, мониторинг

Introducere

În ultimii ani suntem martorii unui progres esențial în strategia depistării, diagnosticării și tratamentului tuberculozei (TB) și proceselor neoplastice pulmonare, datorită implementării tehnologiilor moderne molecular-genetice (Xpert MBT/PIF), optimizării diagnosticului radiologic, tomografiei computerizate cu rezoluție înaltă (HRCT), rezonanței magnetice (RM), ecografiei și altor metode imagistice contemporane, însă situația epidemiologică privind TB și patologia oncologică pulmonară rămâne încordată.

Conform datelor literaturii [1,2,3,4], luând în considerație actualitatea problemei globale, acestea

i se acordă o atenție deosebită din partea medicinei contemporane la noi în țară și străinătate, fiind abordată ca o situație extraordinară. Incidența înaltă a tuberculozei și cancerului pulmonar, care afectează cele mai apte categorii ale populației de muncă, este o problemă nu numai medicală, dar și social-economică. În cadrul examenelor de screening al populației, efectuate tot mai frecvent, este evaluat riscul îmbolnăvirii cu cancer pulmonar pentru pacienții, care suferă de TB, fibroză pulmonară idiopatică, în special – persoanele fumătoare cu stagiul îndelungat. De aceea, sarcina actuală a instituțiilor medicale sanitare publice (IMSP) și direcțiilor prioritare de activitate

constau în depistarea activă a pacienților cu tuberculoză și cancer pulmonar, de rând cu optimizarea permanentă a metodelor pasive de identificare a acestor maladii. Datele medicinei bazate pe dovezi, arată, că depistarea TB și cancerului pulmonar are o importanță prioritară numai în cazurile identificării oportune, precoce a acestor maladii, dar în condițiile actuale, cu regret, acest lucru nu se întâmplă.

Scopul: optimizarea eficacității programelor de screening și algoritmului diagnosticării (depistării), fortificarea activităților interdisciplinare ale serviciului fiziopneumologic și oncologic din R. Moldova în combaterea TB și cancerului pulmonar.

Material și metode. Design-ul cercetării: analiza retrospectivă a datelor oficiale statistice ale epidemiologiei TB sistemului respirator (SR), documentației medicale, rezultatelor investigațiilor radiologice ale pacienților, dirijați la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc" în anii 2013-2014.

Accentul a fost pus pe analiza, periodicitatea examenelor radiologice profilactice, contactul cu bolnavii cu TB. Au fost studiate și prezentate particularitățile manifestărilor clinice și semiologiei radiologice, cauzele erorilor de diagnostic. A fost examinată frecvența cancerului pulmonar și altor procese neoplastice la bolnavii cu TB și boli nespecifice ale aparatului respirator la etapele de examinare și tratament în condiții de ambulator și staționar.

De asemenea, au fost prezentate rezultatele examenelor de screening al organelor toracelui la 15125 persoane din grupele de risc de îmbolnăvire cu TB, efectuate în aa. 2013-2014 utilizând complexul radiodiagnostic digital mobil "Pulmoscan".

Rezultate și discuții. Anual, în Republica Moldova se înregistrează mai mult de 3000 cazuri noi de TB a sistemului respirator (SR), 400-500 decedează de TB. Incidența cazurilor noi de TB a SR în fiecare an din perioada anilor 2010-2014 a constituit, respectiv 88,9 – 91,5 – 90,2 – 86,3 – 78,0 cazuri la 100000 populație. Incidența cazului nou de TB pulmonară cu forme distructive a fost: 32,9 – 32,0 – 31,3 – 29,9 – 26,5. Incidența cazului nou cu TB pulmonară, BAAR + după microscopie: 31,1 – 31,2 – 330 – 28,6 – 25,7. Mortalitatea prin TB pentru toate formele clinice: 17,8 – 16,1 – 14,4 – 11,1 – 11,8 la 10000 populație. Prevalența instantanee (contingente), sistemul respirator: 150,7 – 145,0 – 140,3 – 12,93 – 116,1 la 100000 populație. În general, constatăm o scădere treptată a incidenței globale a tuberculozei în ultimii ani, dar o structură nefavorabilă a formelor clinice ale TB, care mențin situația epidemiologică încordată în republică.

În această situație complicată și încordată, IMSP Institutul de Ftiziopneumologie, ca instituție de frunte, îndeplinește funcția de Centru de Diagnosticare,

unde sunt dirijați pacienții cu suspjecție la TB și alte patologii pulmonare, inclusiv patologia oncologică, pentru examinare, stabilirea diagnosticului și diagnosticului diferențial.

Astfel, în a. 2013 în secția consultativă a Institutului, cancerul a fost verificat la 106 pacienți sau 0,32% din numărul total de pacienți dirijați la consultații din republică, iar în a. 2014 – la 84 (0,26%).

În cadrul examinărilor de screening, efectuate în acești ani la 15125 persoane din grupele cu risc de îmbolnăvire cu TB, au fost depistate 114 cazuri de TB pulmonară activă, anterior necunoscute medicilor ftiziopneumologi, precum și 1742 persoane cu sechele de TB pulmonară, inclusiv cu modificări mari – 378 persoane și cu modificări mici – 1364. Incidența TB pulmonare active în această cohortă a persoanelor examinate a alcătuit 7,5 la 1000 persoane.

În cadrul acestor examinări au fost evidențiate semne radiologice sugestive pentru procese neoplastice ale organelor toracelui la 158 persoane, inclusiv cancer pulmonar periferic la 87, cancer central – 20, tumori mediastinale – 3, procese pulmonare metastatice – 9, tumori benigne – 39. Incidența proceselor pulmonare sugestiv neoplastice și benigne a alcătuit 10,5 la 1000 persoane examinate, inclusiv cancer periferic – 5,8%, central pulmonar – 1,3%, tumori ale mediastinului – 0,2%, procese pulmonare metastatice – 0,6%, tumori benigne – 2,6%.

În ultimii 2 ani din Clinica Institutului au fost externați 4917 pacienți, dintre care 77 (1,6%) – cu diagnosticul de cancer pulmonar. Necesari de menționat, că în a. 2013 în Clinică a fost stabilit diagnosticul de cancerul pulmonar la 26 (1,1%), iar în a. 2014 numărul acestor pacienți a crescut până la 51 (2,0%). În structura clinică gender predominau bărbații (78,3%) cu o vârstă mai mare de 50 ani.

Combinarea TB pulmonare active și cancerului a fost menționată în 1,23% cazuri, reprezentate mai frecvent de TB pulmonară infiltrativă și cancerul central. În aceste cazuri s-a menționat o depistare tardivă a cancerului central în cadrul TB pulmonare cu o evoluție gravă reciprocă a ambelor maladii, care s-a manifestat prin progresarea cancerului și eficacitatea redusă a tratamentului pentru TB.

Letalitatea pacienților externați din staționar în a. 2013 a alcătuit 3,18%. Au decedat 78 pacienți, dintre ei – 3 cu cancer pulmonar. Indicele letalității de cancer pulmonar în acest an a alcătuit 10,35%. În a. 2014 letalitatea pacienților externați din Clinică a alcătuit 3,75%, cu o tendință de creștere. Au decedat 99 pacienți cu patologie pulmonară, dintre ei – 7 cu cancer. Indicele letalității de cancer pulmonar a alcătuit 12,1%.

În cadrul evaluării managementului diagnostică-

rii și diagnosticului diferențial dintre TB și procesele neoplastice SR, accentuând rolul important al examenului radiologic, noi am luat în considerație noțiunea de “cancer pulmonar”, care unește în sine procese neoplastice diferite după etiologie. De pe poziții clinico-anatomice și radiologice, am diferențiat două forme de bază: cancer central și periferic, suplimentar – forma mediastinală, care mai frecvent s-a manifestat prin proces metastatic în plămâni și pleură, ganglioni limfatici intratoracici cu focarul primar mai frecvent “neidentificat” în plămâni, de asemenea formele diseminate cu afectări multifocale și leziuni metastatice.

Analiza integrală a materialelor prezentate ale pacienților incluși în studiu, ne permite să constatăm, că modificările pulmonare infiltrative caracteristice pentru tuberculoză și pneumoniile paracanceroase cu modificări obstructive, formațiunile rotunde cu manifestări clinice șterse, frecvent asemănătoare după semiologia clinică și radiologică, necesită diagnostic diferențial în baza standardelor clinico-diagnostice și până în prezent reprezintă un lucru dificil pentru clinicist.

Pacienții cu procese neoplastice, care se dezvoltă sub “masca” de TB pulmonară, la adresare primară la medic, sunt supuși unui examen clinic neadecvat și corespunzător – unui tratament medicamentos neargumentat, iar diagnosticul corect, de regulă, este stabilit tardiv.

În prezent menționăm o asemănare mai mare a semiologiei radiologice a unor forme de TB cu cancerul central pulmonar, deoarece în ambele cazuri patologia este condiționată de bronhostenoze, modificări nodulare sau infiltrative paracanceroase. Însă, frecvent este trecut cu vederea faptul, că la etapele precoce de dezvoltare, cancerul pulmonar nu are semne patognomice și semiologie radiologică specifică, iar în legătură cu acest fenomen sunt comise un șir de greșeli diagnostice.

Una dintre cauzele mai frecvente ale diagnosticului eronat, de rând cu similitudinea semiologiei clinico-radiologice, este supra-aprecierea factorului localizării procesului conform lobilor și segmentelor pulmonare. Există părerea, că segmentele anterioare ale lobilor superiori reprezintă localizarea preferată a cancerului, iar segmentele posterioare și apicale – localizarea preferată a tuberculozei. Însă, această concepție frecvent duce în eroare medicii, prin urmare pacienții timp îndelungat sunt la supraveghere cu diagnosticul eronat.

Recunoscând anumite similitudine a semiologiei radiologice a cancerului central cu unele forme ale TB pulmonare, considerăm, că există anumite diferențe, care permit să suspectăm cancerul la etape relativ mai precoce de dezvoltare. În asemenea cazuri, important este volumul investigațiilor, aplicând metode noi cli-

nico-diagnostice performante. Cancerul periferic, la etapele precoce de dezvoltare, mai frecvent se aseamănă cu un focar inflamator (infiltrat) sau pneumofibroză, mai rar acesta ne reamintește de o formațiune benignă sau chist pulmonar.

În diagnosticul diferențial pot fi incluse un șir de maladii, însoțite de evoluția condensărilor pulmonare în jur, dar mai frecvent este caracteristic pentru un tuberculom sau așa-numitele pneumonii rotunde. În acest context, considerăm, că procesul diagnosticului diferențial nu trebuie să se termine odată cu spitalizarea pacientului în staționarul specializat. De asemenea, este necesară monitorizarea clinico-radiologică în dinamică, evaluarea rezultatelor examenului de laborator și altor investigații pe fundalul tratamentului. Pentru diagnosticarea cancerului pulmonar în condițiile unui staționar de ftiziopneumologie, este importantă aplicarea metodelor noi, performante clinico-diagnostice. De asemenea, pentru depistarea TB în secțiile de oncopneumologie este necesară examinarea bacterioscopică și bacteriologică a sputei. Acest lucru ar trebui să fie amintit în special, în legătură cu așa-numitul fenomen de “ieșire” MBT, când în zona procesului distructiv pulmonar din cadrul cancerului poate exista un focar vechi, calcificat de TB la persoanele, care au suportat TB în anamneză.

În afară de faptul că, pentru a evita hipo- sau hiperdiagnosticarea, spitalizarea non-corespunzătoare a pacienților și un rezultat nefavorabil al bolii, este necesară perfecționarea permanentă algoritmului de examinare și diagnosticare a pacienților până la etapa de spitalizare.

Concluzii. În condițiile actuale, TB pulmonară și procesele neoplastice rămân o problemă medico-socială complicată. O influență importantă asupra situației epidemiologice o are managementul depistării acestor maladii. Din aceste considerente, este necesară optimizarea algoritmului examinării pacienților și efectuarea diagnosticului diferențial cât mai devreme, deoarece depistarea tardivă mai frecvent duce la incidența înaltă a complicațiilor, pierderii capacităților vitale ale organului afectat și corespunzător – la invalidizare.

Materialele prezentate confirmă încă odată necesitatea implementării pe larg în medicina practică a tehnologiilor diagnostice înalt informative, care vor contribui la stabilirea oportună a diagnosticului corect și corespunzător – la indicarea tratamentului adecvat pacienților cu diferită patologie a SR, inclusiv tuberculoză și cancerul pulmonar. Aceasta va permite nu doar prevenirea răspândirii lor, dar și micșorarea esențială a cazurilor de forme avansate ale acestor maladii.

Abordările metodice contemporane și aspectele organizatorice ale depistării și diagnosticului diferen-

țial ale TB și cancerului pulmonar, necesită implementare la toate etapele și nivelele acordării asistenței medicale populației.

În condițiile actuale, în cadrul reformelor asistenței medicale, este foarte importantă integrarea activităților asistenței medicale, serviciilor de fiziopneumologie, oncologie și radiologie, fortificarea calificării lor, sporirea vigilenței fiziopneumologice și oncologice, asigurarea interacțiunilor constructive între ei.

Prioritățile profilactice în controlul TB și cancerului pulmonar impun următoarele activități:

- Optimizarea lucrului cu grupele cu risc sporit de îmbolnăvire;
- Fortificarea activităților de educare sanitară și cultură a populației;
- Asigurarea monitorizării efective a activității în controlul TB și cancerului pulmonar;
- Antrenarea societății civile (organizațiilor obștești, ONG) în realizarea programelor naționale de control al acestor maladii.

Bibliografie

1. Cernat V., Donscaia A., Bîlba V., Coșciug N. et al. *Managementul depistării precoce a maladiilor oncologice și optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2014, nr. 4, 304 -310.
2. Болотникова В. А., Яворский К. М., Наливайко Н. Н. и др. *Туберкулез легких: аспекты эпидемиологии и значимость ассоциированных с нею факторов*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 2014, nr. 4, p. 15-18.
3. Бугаков А. А., Оразбаев С. Ж., Исакова С. Ф., Потапчук М. Г. *Диагностика рака легкого в условиях противотуберкулезного диспансера*. В: 24-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, 14-17 окт. 2014г.: сб. тр. Москва, 2014, с.288.
4. Козлова А. В., Замятина Л. И., Белоборова Н. Г. и др. *Частота рака легких среди больных туберкулезом органов дыхания*. В: 16-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, 14-17 ноября 2006г.: сб. тр. С-Петербург, 2006, с.26.

CORELAȚIA INDICILOR IMUNITĂȚII CELULARE ȘI ALE GENEI BRCA1 5382 INSC LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR ȘI DIABET ZAHARAT TIP 2

**Diana Tcaciuc – colab. șt. stagiar,
IMSP Institutul Oncologic**

email diana.tkaciuk@gmail.com tel.serviciu 022 85 24 18

Rezumat

Factorul ereditar reprezintă o condiție non-modificabilă de risc pentru dezvoltarea cancerului mamar manifestând unele asociații familiale și genetice. Din punct de vedere etiopatogenetic în cancerul glandei mamare (CGM) se declanșează o cascadă întreagă de modificări imunologice, care apar sub influența unor factori triggeri, pe un fond genetic bine determinat. Se presupune că riscul crescut de apariție a CGM în caz de mutație în genele BRCA este condiționat de capacitatea genelor mutante de a iniția reacții imune. Diabetul zaharat tip 2 este deasemenea o patologie cu teren imunologic precar și prezintă multiple verigi patogenetice comune cu CGM. Scopul studiului a constat în analiza particularităților imuno-genetice la pacienți cu CGM și DZ tip 2 și determinarea gradului de corelare al ambelor patologii. În studiu au fost incluse 246 de pacienți cu CGM, dintre care 107 cu diabet zaharat tip 2 și 139 de pacienți cu CGM fără diabet zaharat. Studiul a fost efectuat pe material prospectiv în anii 2010-2014 în laboratorul științific Mamologie oncologică, IMSP Institutul Oncologic. Rezultatele studiului nostru au confirmat existența diverselor modificări în sistemul imun la pacienții cu CGM sub influența genei BRCA1 și asocierii DZ de tip 2.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, diabet zaharat, reacții immune, BRCA 1

Summary. Correlation indices of cellular immunity and gene BRCA1 at patients with breast cancer and diabetes mellitus type 2

Family history is a condition non-modifiable risk for breast cancer development and genetic manifesting some family associations. In terms etiopathogenetic breast cancer triggers a whole cascade of immunological changes that occur under the influence of factors triggers, a well-established genetic background. It is assumed that the increased risk of breast cancer in case of mutation in BRCA genes. Mutated gene is conditioned on the ability to initiate immune reactions. Type 2 diabetes is also a chronic pathology precarious immunological field and presents many common pathogenetic links with breast cancer. The purpose of this study was to analyze the immuno-genetic aspects in patients with breast cancer and type

2 diabetes determining the correlation of both pathologies. The study included 246 patients with CGM, of which 107 with type 2 diabetes and 139 non-diabetic patients with breast cancer. The study was conducted on prospective material for 2010-2014 in scientific laboratory Mammology Oncology, Oncological Institute. Our results confirmed the existence of various changes in the immune system in patients with BRCA1 gene breast cancer under the influence and involvement of T2DM.

Key words: breast cancer, diabetes, immune reactions, BRCA1

Резюме. Корреляционные показатели клеточного иммунитета и мутации гена BRCA1 у пациенток с раком молочной железы и сахарным диабетом 2 типа

Наследственная предрасположенность является немодифицируемым условием риска развития рака молочной железы и проявлением генетических семейных ассоциаций. Развитие рака молочной железы (PMЖ) запускает целый каскад иммунологических изменений, которые происходят под влиянием факторов триггеров и выраженном генетическом фоне. Предполагается, что развитие PMЖ при наличии мутации в генах BRCA, под воздействием мутации обуславливает способность инициировать различные иммунные реакции. Сахарный диабет 2 типа также является хронической патологией с выраженным многообразием иммунологических изменений и представляет много общих патогенетических связей с PMЖ. Целью данного исследования было проанализировать иммуно-генетические особенности у пациенток с PMЖ и сахарным диабетом 2 типа и определить корреляции между данными заболеваниями. В исследование были включены 246 пациенток с PMЖ, из которых 107 с PMЖ и сахарным диабетом 2 типа и 139, с PMЖ, но не страдающих диабетом. Исследование было проведено на проспективном материале с 2010-2014 гг. в отделении маммологии, Института Онкологии, г. Кишинева. Наши результаты подтвердили существование различных изменений в иммунной системе у больных с PMЖ с наличием гены BRCA1 под влиянием и при участии СД 2 типа.

Ключевые слова: рак молочной железы, диабет, иммунные реакции, BRCA1

Introducere

Din punct de vedere etiopatogenetic în cancerul glandei mamare se declanșează o cascadă întregă de modificări imunologice, care apar sub influența unor factori triggeri, pe un fond genetic bine determinat. Actualmente este demonstrată relația dintre CGM și genele BRCA. Cele mai frecvente cazuri de CGM ereditare sunt asociate cu modificările genetice în gena BRCA1 (BReast CAncer 1) și, rareori, în gena BRCA2 (BReast CAncer 2), mai frecvent caracteristică pentru cancerul ovarian.

Funcția genei BRCA este să repare țesutul afectat și să asigure creșterea normală a celulelor la nivelul glandei mamare. Uneori aceste gene conțin mutații, care sunt transmise din generație în generație, ceea ce crește riscul apariției CGM. Mutațiile în genele BRCA1 și BRCA2 apar la maxim 10% din cazurile de cancer mamar. Pacientele diagnosticate cu CGM și care au mutații la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2 deseori au un istoric familial de cancer mamar, ovarian ori alta formă de cancer. Chiar și așa, majoritatea celor care dezvoltă cancer mamar nu au moștenit o genă modificată și nu au istoric familial cu această maladie, dar totuși au o mutație la nivelul acestor gene, o mutație nouă pe care o vor transmite urmașilor. Sunt studii, care prezintă că genelor BRCA li se atribuie un rol central în activitatea sistemului imun, care sunt mediate prin moleculele HLA, deoarece ele fixează fragmentele antigenice (peptidele) pentru a fi transportate limfocitelor.

Se cunoaște deja că și diabetul zaharat (DZ) poa-

te fi ereditar. Studiile familiale au evidențiat că rudele de gradul I ale unui pacient cu diabet zaharat de tip II au un risc de 3 ori mai mare de a face aceeași boală. Sunt cunoscute aproximativ 50 de gene presupus a fi implicate în determinismul DZ de tip 2. Dr. Frayling et al. au identificat în populația generală cele mai frecvente gene asociate cu creșterea în greutate. Ei au arătat că variațiile acestor gene sunt corelate cu indicele de masă corporală și cresc cu 70% riscul de obezitate. Gena cunoscută sub numele de FTO, reprezintă un factor de risc pentru DZ de tip 2. Ea a fost descoperită într-un studiu genetic extins efectuat în Marea Britanie. Dr. Bowden a afirmat că “descoperirea variantelor de gene a adus un plus de informații despre factorii de risc în diabet. Multe dintre actualele descoperiri au venit din cercetările care au combinat studiile individuale din multiple populații, acest fapt conferind o acuratețe crescută în depistarea genelor implicate în diabetul zaharat în populația generală”. Dr. Barosso și colegii săi au identificat recent o nouă variantă a genei MC4R, ce se află pe cromozomul 17 împreună cu genele BRCA și, care influențează cantitatea de grăsime, greutatea și riscul de obezitate. Această variantă poate coexista cu variantele genei FTO. Persoanele care prezintă variantele ambelor gene prezintă o greutate crescută în comparație cu persoanele care nu au aceste variante de gene. Dr. Espen Spangenburg și echipa sa de laborator sunt primii care au identificat că gena BRCA1 este exprimată nu doar în țesutul glandular mamar, dar și în mușchii scheletici și că aceasta joacă un rol-cheie în

mecanismele de depozitare de lipide, răspunsul la insulină, insulinoză și funcția mitocondrială în celulele musculaturii striate. Deasemenea, nu se știe încă dacă genele identificate până acum interacționează, crescând susceptibilitatea la obezitate și diabet zaharat.

În consecință, persoanelor cu genotipuri BRCA le este caracteristică o reacție specifică selectivă la diverși epitopi (grupările unui antigen care sunt recunoscute de organism ca "non-self") ai complexelor antigenice. Se presupune că riscul crescut de apariție a CGM în caz de mutație în genele BRCA este condiționat de capacitatea genelor mutante de a iniția reacții imune. Aceasta ar argumenta faptul că pacientele cu prezența mutațiilor în genele BRCA pot condiționa inițierea CGM și dezvoltă reacții imune insuficiente în controlul tumorii. Acest mecanism influențează negativ asupra reacțiilor de apărare ale sistemului imun și poate fi un factor important în dezvoltarea CGM.

Scopul studiului a constat în analiza particularităților imunogenetice la pacientele cu CGM și DZ tip 2 și determinarea gradului de corelare al ambelor patologii.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluse 246 de paciente cu CGM, dintre care 107 cu diabet zaharat tip 2 (lotul I) și 139 de paciente cu CGM fără diabet zaharat (lotul II). Studiul a fost efectuat pe material prospectiv în anii 2010-2014 în laboratorul științific Mamologie oncologică, IMSP Institutul Oncologic.

La paciente s-au determinat următorii indici:

- indicii imunologici ai claselor limfocitare conform determinantelor clonale CD (precursoare), CD 4 (helperi), CD 5 (helper citotoxic), CD 8 (supresori), CD 16 (killeri naturali), CD 19 (B limfocite) în serul sangvin;

- frecvența mutației majore a genei BRCA1 5382insC.

Pentru determinarea genei BRCA1 s-a utilizat metoda de imunofenotipare, folosind testele de determinare a AND-ului BRCA1 5382 insC în regim de timp real (RQ-PCR).

Pentru obținerea rezultatelor au fost utilizate următoarele metode: metode de corelație, corelație factorială, calcularea ratelor, proporțiilor, valorilor medii etc.

Rezultate

În pofida studiilor cromozomiale aprofundate, până în prezent nu s-a descoperit nici un procedeu sau metodă, care să schimbe harta genetică a individului, ce este cauzată de variațiile populaționale ale genelor BRCA și ale DZ tip 2. Hiperproliferarea și diferențierea anormală (scăzută) a limfocitelor, anomaliile apoptozei în CGM asociat DZ tip 2 sunt rezultatul

unor secvențe imunologice complexe, această asociere fiind considerată un statut autoimun mediat de celulele CD4, CD8 și CD16, a cărei complexitate este confirmată și de prezentul studiu.

Analiza factorială prin metoda ANOVA cu parametrizarea limitată prin σ a prezentat corelare dependentă pentru BRCA1 care s-au întâlnit în lotul pacientelor cu CGM și DZ tip 2 comparativ cu lotul 2 (fără diabet zaharat) ($p=0,0043$). Aceasta înseamnă că există particularități genice BRCA1 specifice pentru pacienții cu CGM și DZ tip 2 în comparație cu pacientele cu CGM fără DZ tip 2, ce se confirmă și prin reprezentarea grafică de redistribuție a genei BRCA1 (tabelul 1, figura 1).

Tabelul 1

Indicele corelării factoriale a prezenței mutației genei BRCA1 la pacientele cu CGM și fără DZ tip 2

	Lotul I	Lotul II	P
BRCA1	r=0,93	r=0,34	P<0,005

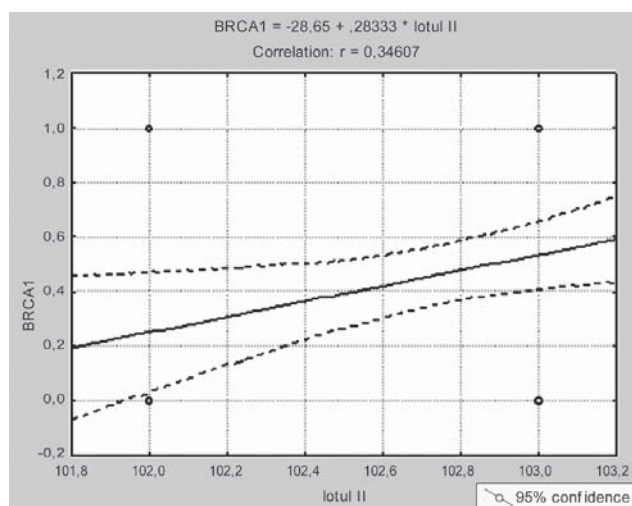
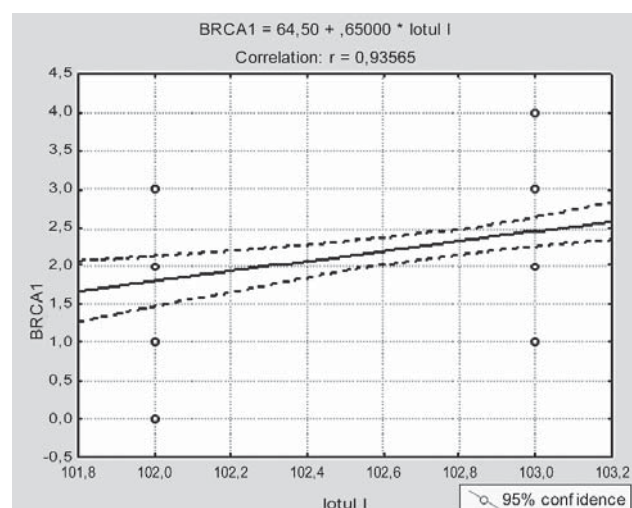


Figura 1. Reprezentarea grafică a corelării factoriale a prezenței mutației în gena BRCA1 la pacientele cu CGM

Cercetarea influenței genei BRCA 1 asupra statutului imun al pacienților a prezentat date valoroase în privința corelării valorilor cu indicii ce caracterizează activitatea imunocelulară. Cercetarea corelațională a genei BRCA1 și statutului imunocelular la pacienții cu CGM prin analiza factorială aplicând metoda ANOVA cu parametrizarea limitată prin σ a demonstrat că în cazul limfocitelor T CD3 lipsește o oarecare interdependență cu prezența mutației în gena BRCA1, indicele corelațional fiind nesemnificativ ($r=0,45$; $p>0,05$). Totodată, în cazul limfocitelor T CD4 s-au înregistrat diferențe între grupurile de pacienți. Dacă în cazul pacienților din lotul I s-au determinat corelări statistic semnificative între prezența mutației în gena BRCA1 și CD4 ($p<0,005$), atunci pentru pacienții din lotul II nu s-au înregistrat corelări statistic semnificative ($p>0,05$). Aceasta înseamnă că seturile genice care induc CGM în asociere cu DZ au proprietatea de a activa celulele CD4 și a lansa răspunsul imun incomplet, grăbind apoptoza celulară.

Examinarea rolului genei BRCA1 la formarea corelării a determinat că cele mai semnificative valori s-au prezentat în cazul valorilor glicemiei de peste 6,8 mmol/l, pe când seturile care nu conțineau gena BRCA1 au prezentat tendință corelativă cu valorile scăzute și normale ale limfocitelor T CD4, având efect relativ protectiv în evoluția CGM (tabelul 2, figura 2).

Tabelul 2

Indicele corelării factoriale a prezenței mutației în gena BRCA1 cu valorile medii relative ale limfocitelor T CD4

	Lotul I (CD4)	Lotul II (CD4)	P
BRCA1	$r=0,92$	-	$P<0,001$
BRCA1	-	$r=0,70$	$P<0,05$

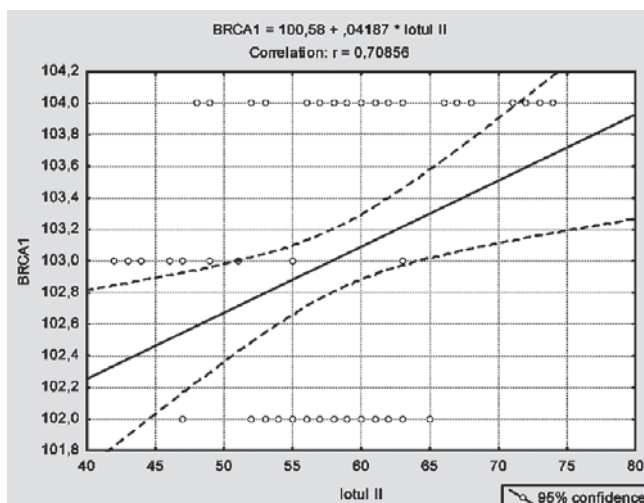
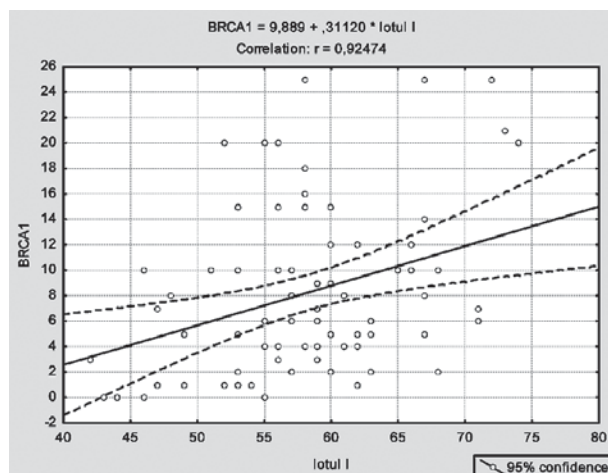


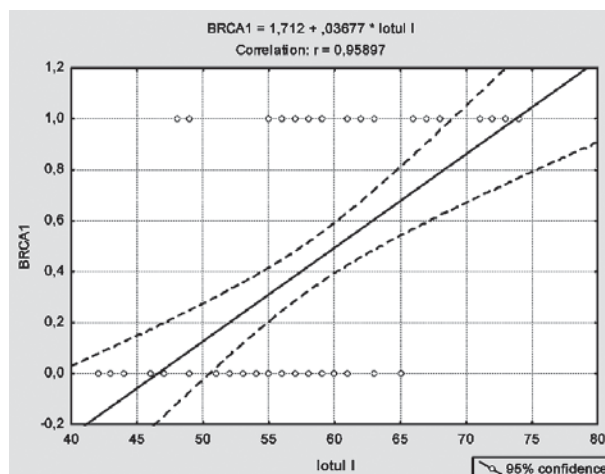
Figura 2. Reprezentarea grafică a corelării factoriale a prezenței mutației în gena BRCA1 cu valorile medii relative ale limfocitelor T CD4

În cazul limfocitelor T CD8 s-a înregistrat corelarea factorială cu prezența mutației în gena BRCA1, tendința principală fiind scăderea lor în serul sanguin, ce poate caracteriza scăderea diferențierii lor sau inducerea unei imunodeficiențe secundare (cum se întâmplă în cazul nu doar în CGM, dar, mai semnificativ, în DZ tip 2) (tabelul 3, figura 3).

Tabelul 3

Indicele corelării factoriale a genei BRCA1 la pacienții cu CGM cu valorile medii relative ale limfocitelor T CD8.

	Lotul I (CD8)	Lotul II (CD8)	P
BRCA1	$r=0,95$	-	$P<0,0001$
BRCA1	-	$r=0,62$	$P<0,05$



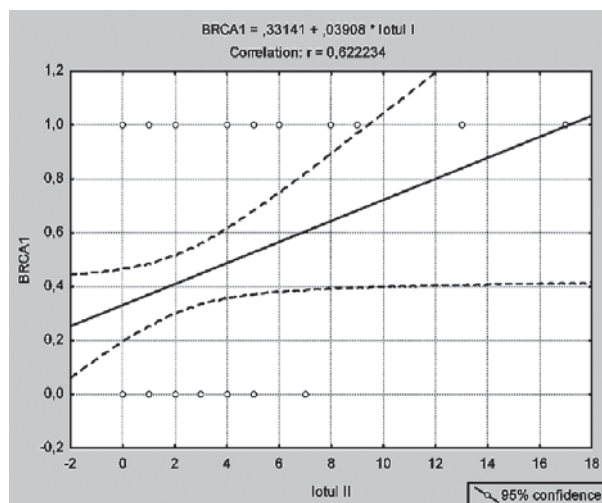


Figura 3. Reprezentarea grafică a corelării factoriale a genei BRCA1 la paciențele cu CGM cu valorile medii relative ale limfocitelor T CD8

Sumarul acestor modificări în concordanță cu loturile pacienților incluse în studiu este prezentat în tabelul 3. Concordanța acestor valori a fost confirmată prin semnificație statistică majoră pentru ambele loturi de pacienți cu valorile $p < 0,0001$.

Actualmente este bine conturat faptul că prezența mutației în gena BRCA1 reprezintă factor de risc pentru agresivitatea CGM, mai ales, în asocierea cu DZ tip 2. Analizând schimbările imunologice conform subtipurilor constatăm că în lotul pacienților cu CGM și DZ tip 2, mutația în gena BRCA1 determină scăderea limfocitelor T CD8, iar în lotul pacienților cu CGM fără DZ induce creșterea lor. Luând în considerare modificările pe care le induce mutația în gena BRCA1, putem concluziona că ea provoacă o imunosupresie generală cu micșorarea reacției imune. Posibil, că această diferență, înregistrată în cazul limfocitelor T CD8, este cauzată nu numai de influența BRCA1, dar și de acțiunea concomitentă stimulantă a limfocitelor T CD4, asupra cărora DZ acționează în mod absolut invers decât asupra limfocitelor T CD8. Astfel, proliferarea programată indusă de către hiperglicemiei și genele BRCA1 ai limfocitelor T CD4 în cadrul CGM va atenua creșterea și maturizarea limfocitelor T CD8, iar în cadrul CGM fără DZ tip 2 induce proliferarea limfocitelor T CD8 cu suprimarea, posibil secundară, a limfocitelor T CD4.

Pentru caracteristica generală a statusului imunocelular în cadrul CGM este necesar de analizat corelarea genei BRCA1 cu valorile limfocitelor T CD16 (tabelul 4, figura 4).

Tabelul 4

Indicele corelării factoriale a prezenței mutației în gena BRCA1 cu valorile medii relative ale limfocitelor T CD16

	Lotul I (CD16)	Lotul II (CD16)	P
BRCA1	$r=0,99$	-	$P < 0,0001$
BRCA1	-	$r=0,92$	$P < 0,005$

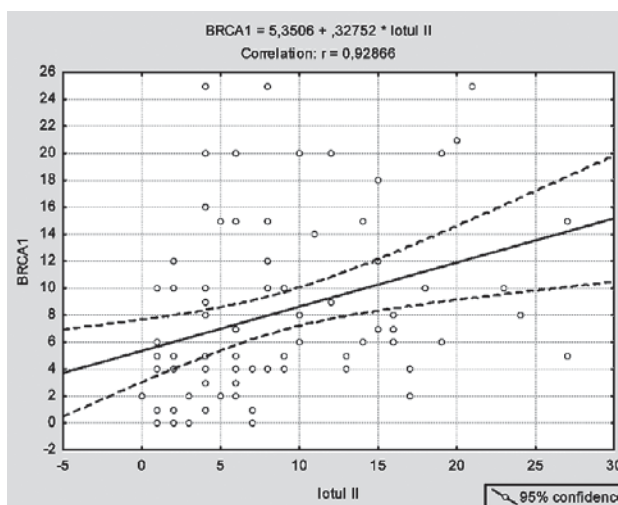
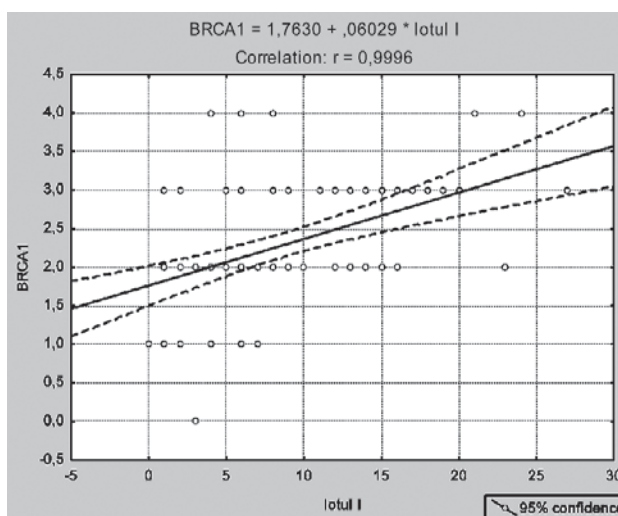


Figura 4. Reprezentarea grafică a corelării factoriale a genei BRCA1 cu valorile medii relative ale limfocitelor CD16

Analiza factorială prin metoda ANOVA cu parametrizarea limitată prin σ a genei BRCA1 în CGM în funcție de nivelul limfocitelor T CD16 a confirmat încă odată că gena BRCA1 determină evoluția gravă a bolii și inhibă proliferarea limfocitară CD16 ($p < 0,0001$ pentru lotul I și $p < 0,005$ pentru lotul II), ceea ce denotă o inhibiție a accelerării imunității anti-tumorale la paciențele cu variantele clinice severe ale bolii (tabelul 4).

Din datele prezentate putem concluziona că gena BRCA1 determină hipoactivarea limfocitelor CD16 cu inhibiția reacției citotoxice specifice antitumorale cu preponderență în cazul pacientelor cu CGM în asocierie cu DZ tip 2. Prezența mutației în gena BRCA1 deseori se asociază cu evoluția severă a DZ agravând și mai mult evoluția clinică a bolii prin combinarea unui component autoimun sever.

Concluzii

Rezultatele studiului nostru au confirmat existența diverselor modificări în sistemul imun la pacientele cu CGM sub influența genei BRCA1 și asocierii DZ de tip 2.

1. În baza rezultatelor obținute în ceea ce privește rolul genei BRCA1 și influența ei asupra procesului imunopatologic în CGM, am constatat că organismul uman are o anumită susceptibilitate genetică, și probabil, la intervenția unui factor de mediu ar fi capabil să declanșeze un mecanism imun de diferită intensitate, manifestat printr-o disbalanță a celulelor imunocompetente (CD4, CD8 și CD16), mecanisme ce stau la baza imunității antitumorale.

2. Astfel, pentru pacientele cu CGM au fost caracteristice unele modificări imunopatologice conjugate cu gena BRCA1, care au fost, probabil, agravate de influența DZ tip 2. Ultimul, având o influență majoră asupra imunodepresiei celulare, care a avut un caracter general nespecific, însă cu repercusiuni manifeste asupra imunității antitumorale CD16 cu scăderea severă a numărului lor în sângele periferic.

3. Ipoteza etiopatogenetică se rezumă la prezența unei predispoziții genetice cât pentru CGM, atât și pentru DZ tip 2, iar intervenția unui factor de mediu este capabilă să declanșeze boala, care mai apoi este autoîntreținută prin mecanisme imunopatologice.

Bibliografie

1. Antoniou A.C., Easton D.F. Polygenic inheritance of breast cancer: Implications for design of association studies. *Genet Epidemiol.* 2009; 25: p.190–202.
2. Antoniou A.C. et al. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet. Epidemiol.* 2006; 21: p.1–18.
3. Barnes D. et al. Evaluation of association methods for analysing modifiers of disease risk in carriers of high risk mutations. *Genet. Epidemiol.* 2012; 36: p.274–291.
4. Barroso I., Langenberg C., Sharp S.J. et al. Medical Research Council Epidemiology Unit, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom. Gene-lifestyle interaction and type 2 diabetes: the EPIC interact case-cohort study. 2014;11;5:e1001647.
5. Bowden D.W., Cox A.J., Hugenschmidt C.E., Raffield L.M., Langefeld C.D., Freedman B.I., Williamson

J.D., Hsu F.C. Heritability and genetic association analysis of cognition in the Diabetes Heart Study. *Neurobiol Aging.* 2014 Aug;35(8): p.103-112.

6. Bowden D.W., Cox A.J. Diabetes: Unravelling the enigma of T2DM *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Nov;9(11): p.632-643.

7. Bowden D.W., Ng M.C. Is genetic testing of value in predicting and treating obesity? *N C Med J.* 2013 Nov-Dec;74(6): p.530-533.

8. Bryant H. Reconsidering the public health approach to breast cancer screening. *Cancer Forum.* 2014; 38(3): p. 202-206.

9. Diabetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples (T2D-GENES) Consortium, *Nat Genet.* Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility 2014 Mar;46(3): p.234-244.

10. Frayling I., Ward R. Should we consider introducing systematic screening for Lynch Syndrome? *Cancer Forum.* 2014; 38(3): p.229-232.

11. Hernandez L. et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J. Pathol.* 2012; 227: p.42–52.

12. Lann D., LeRoith D. The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2008;13: p.371–379.

13. Larsson S.C., Mantzoros .CS., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121: p.856–862.

14. Narod S.A. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2010, 7(12): p.702-707.

15. Roder D. Breast Cancer Screening: Update in the Australian context. *Cancer Forum.* 2014; 38(3): p.197-198

16. Snape K. et al. Predisposition gene identification in common cancers by exome sequencing: insights from familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134: p. 429–433.

17. Spangenburg E. E., Jackson, E.-K. Gidlund, J. Norrbom, A. P. Valencia, D. M. Thomson, R. A. Schuh, P. D. Neuffer, BRCA1 is a Novel Regulator of Metabolic Function in Skeletal Muscle. *The Journal of Lipid Research*, 2014.

18. Turnbull C, et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2010;42: p.504–507.

19. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:321–345.

20. 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.

RECURENȚA CANCERULUI MAMAR ÎN STADIUL II

Vitalie Machidon – dr. med., conf. cercet.,
Larisa Sofroni – dr. hab. med., conf. cercet.,
Vasile Jovmir – prof., dr. hab. med.,
Diana Tcaciuc – colab. șt., Anastasia Stanislav – med. ord.,
IMSP Institutul Oncologic
vamachidon@yahoo.com tel. serviciu 022 852418

Rezumat

Acest studiu științific retrospectiv include 114 pacienți cu cancer mamar metastazant (CMM) și abordează conexiunea tratamentului specific administrat atât preoperator, cât și postoperator la pacienții cu cancer mamar stadiul II, la care ulterior a progresat boala.

Cuvinte-cheie: cancer mamar metastazant, tratament preoperator, postoperator, rezultat morfopatologic

Summary. Recurrent Breast cancer, II stage

Retrospective study included 114 patients with metastasizing breast cancer. It is shown approach of connection of preoperative, surgical, postoperative treatment in BC II stage.

Key words: metastasizing Breast cancer, preoperative, surgical, postoperative treatment, morphological results

Резюме. Особенность рака молочной железы при II-й стадии заболевания

В ретроспективном исследовании были включены 114 пациенток с метастатическим раком молочной железы. Было изучено действие предоперационного, хирургического и послеоперационного лечения у больных II стадии заболевания.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, предоперационное, хирургическое, послеоперационное лечение, гистологический результат

Actualitatea temei

Cancerul glandei mamare se plasează pe I loc în structura incidenței prin neoplazme la sexul feminin, anual în lume înregistrându-se peste 1 mln. de noi cazuri și peste 370 mii cazuri de deces.

Necătând la existența metodelor instrumentale contemporane de diagnostic al cancerului mamar (mamografia digitală, ultrasonografia, tomografia computerizată, tomografia prin rezonanță magnetică etc.) până în prezent problema depistării preclinice a cancerului mamar rămâne încă nesoluționată. Cu părere de rău, în stadiul I al bolii se adresează aproximativ 10-11% de pacienți, iar practic fiecare a 2-a pacientă se adresează tardiv.

Cancerul mamar în stadiile tardive, rămâne o afecțiune incurabilă, cu o supraviețuire cuprinsă între 18-24 luni. Deși, în ultimul timp au fost înregistrate progrese notabile în tratamentul cancerului mamar prin optimizarea chimioterapiei, hormonoterapiei, radioterapiei, aproximativ la o treime din pacienți procesul malign progresează. Numeroasele studii științifice consacrate problemei abordate sunt incomplete și, cu părere de rău, nu ilucidază succesele așteptate.

Scopul. Analiza retrospectivă a progresării procesului malign la pacienții cu CGM în stadiul II al bolii în dependență de tratamentul administrat.

Material și metode. În studiu au fost incluse 114 pacienți cu CMM în stadiul II al bolii, care au fost tratate în IMSP Institutul Oncologic, dintre care în stadiul IIa 24,6% și în stadiul IIb 75,4% pacienți. Din stadiul IIa doar 2 pacienți (7,1%) au fost diagnosticate cu răspândirea procesului de T1N1M0 și 26 (92,9%) – cu T2N0M0, o singură pacientă (1,2%) a fost depistată cu răspândirea procesului de T3N0M0 și 85 (98,8%) – cu T2N1M0. Luând în considerație numărul mic de pacienți cu T1N1M0 și T3N0M0 am decis de a studia în integritate stadiul IIa și IIb.

Rezultate

La adresare pacienții cu CMM au prezentat o vârstă cuprinsă între 25 și 74 ani. În stadiul IIa pacienții cu vârstă între 25-40 ani au alcătuit 14,3% cazuri (4 pacienți), 41-50 ani – 50% cazuri (14 pacienți), 51-60 ani – 25% cazuri (7 pacienți), 61-70 ani la 10,7% (3 pacienți). În stadiul IIb vârstă între 29-40 ani a fost stabilită în 7% cazuri (6 pacienți), 41-50 ani – 41,9% cazuri (36 pacienți), 51-60 ani – 37,2% cazuri (32 pacienți), 61-74 ani în 13,9% cazuri (12 pacienți).

Am face și o constatare legată de vârstă între stadii, dar puțin o rezervăm, pentru a ne confirma că din întreg lotul de pacienți vârstă cuprinsă între 25-40 ani a fost constatată în 8,8% cazuri (10 pacienți), 41-50 ani – în 43,8% cazuri (50 pacienți), 51-60 ani în

34,2% cazuri (39 paciente), 61-74 ani - în 13,2% cazuri (15 paciente). Vârsta cuprinsă între 41-60 ani o au 75% paciente cu CMM.

Dacă ne referim la locul de trai, atestăm că 50,9% (58 paciente) au reședință urbană, iar 49,1% (56 paciente) – rurală.

Ținând cont de timpul adresării la medic putem relata, că doar 30 paciente (26,3%) din 114 au indicat timpul depistării tumorii. S-au adresat imediat după ce au observat tumora numai 16,7% (5 paciente), o adresare în primele trei luni a fost constatată la fiecare al doilea caz - în 50,0% (15 paciente), o adresare de la 4 luni până la un an - în 23,3% (7 paciente) și o adresare la mai mult de un an a fost stabilită în doar 10% (3 paciente). Remarcăm faptul că 66,7% paciente s-au adresat în primele trei luni de la depistarea tumorii.

Necătând la faptul, că mai mult de jumătate de paciente (66,7%) s-au adresat în primele 3 luni de la depistarea tumorii, procesul malign a generalizat. Această cifră ce ne indică la agresivitatea cancerului mamar și, cu părere de rău, consemnăm faptul că și o depistare, la prima vedere, precoce nu a fost un criteriu cert că nu vor progresa procesele maligne. Indiscutabil este că pacientele ar trebui să se adreseze într-un stadiu preclinic al maladiei, ce ne-ar oferi o supraviețuire generală satisfăcătoare și un prognostic favorabil.

Dacă ne referim la timpul avansării procesului tumoral, atunci la cele 114 paciente cu stadiul II al maladiei s-a depistat avansarea procesului până la 2 ani în 29,8% (34 paciente). De la 2 până la 6 ani avansarea procesului a fost stabilită în 48,2% cazuri (55 paciente), de la 6 ani - 21,9% (25 paciente) au fost depistate cu avansare la distanță.

Din lotul pacientelor cu stadiul IIa al maladiei până la 2 ani au avansat 6 (21,4%), de la 2 la 6 ani - 18 paciente (64,3%). Avansarea procesului după 6 ani de la tratament s-a depistat la 4 paciente (14,3%).

La pacientele în stadiul IIb al maladiei avansarea procesului peste 2 ani a fost depistat în 32,5% (28 paciente), de la 2 la 6 ani - la 43% (37 paciente) și mai mult de 6 ani - la 24,4% (21 paciente).

Așadar, pacientele cu CGM în stadiul IIa au avut avansarea de până la 6 ani în 85,7%, iar cele în stadiul IIb al maladiei - în 75,6% cazuri.

Dacă ne referim la tratamentul specific administrat, din lotul total de paciente în stadiul II al maladiei a fost administrat tratament neoadjuvant la 86 paciente (75,4%), pe când 28 paciente (24,6%) - nu au primit tratament preoperator. Cele 86 paciente care au beneficiat de tratament neoadjuvant, 42 paciente (48,8%) au fost supuse tratamentului radioterapic, 32 paciente (37,2%) au beneficiat de tratament chimi-

oradioterapic concomitent, chimioterapia neoadjuvantă și radioterapia hiperdozată au fost administrate în câte 5,8% cazuri (câte 5 paciente) și, hipertermia electromagnetică locală - în 2,3% cazuri (2 paciente).

Din cele 28 paciente care au fost înregistrate cu stadiul IIa al procesului malign au beneficiat de tratament preoperator 22 paciente (78,6%), nu au administrat tratament preoperator 6 paciente (21,4%). Din totalul pacientelor care au administrat tratament neoadjuvant (22 paciente) de radioterapie au beneficiat 54,5% (12 paciente), de tratament chimioradioterapic concomitent - 5 paciente (22,7%), de radioterapie hiperdozată - 3 paciente (13,6%), de polichimioterapie - o pacientă (4,5%) și hipertermie - o pacientă (4,5%).

Din cele 86 paciente care au fost înregistrate cu stadiul IIb de tratament preoperator au beneficiat 74,4% (64 paciente), fără tratament preoperator - 25,6% (22 paciente). Din totalul pacientelor cărora s-a administrat tratament neoadjuvant (64 paciente) au beneficiat de radioterapie 46,9% (30 paciente), de tratament chimioradioterapic concomitent 42,2% (27 paciente), numai de polichimioterapie 6,25% (4 paciente), de radioterapie hiperdozată - 3,1% (2 paciente) și de hipertermie - o pacientă 1,6%. Efectuând o comparație între tratamentul neoadjuvant în cancerul mamar stadiul IIa și IIb atestăm că tratament preoperator nu a fost administrat la 21,4% cu stadiul IIa și 25,6% paciente - în stadiul IIb al maladiei, fără diferență statistic veridică.

Atestăm o diferență neînsemnată a administrării radioterapiei în stadiul IIb - 46,9%, comparativ cu 54,5% - în stadiul IIa, în schimb depistăm o diferență veridică a unui tratament combinat din chimioterapie și radioterapie în stadiul IIb - 42,2%, comparativ cu 22,7% - în stadiul IIa.

Așadar, tratamentul preoperator radioterapic au fost supuse 36,8% (42 paciente), 28,1% (32 paciente) au administrat radioterapie și chimioterapie, 4,4% (5 paciente) - radioterapie hiperdozată, 4,4% (5 paciente) - numai chimioterapie și 1,8% (2 paciente) - hipertermie electromagnetică locală. Nu au fost supuse tratamentului neoadjuvant 24,6% (28 paciente). Analizând datele căpătate, putem concluziona că atât la pacientele fără tratament preoperator, cât și la cele cu tratament preoperator procesul malign a progresat și, cu părere de rău, frecvența metastazării cancerului mamar în stadiul II este impunătoare: în stadiul IIb este semnificativ mai mare, comparativ cu stadiul IIa.

Concluzii:

1. Cancerul glandei mamare în stadiul II se consideră o imperială sursă a posibilei metastazări. Ponderea pacienților cu cancer mamar care au metastazat este 40,1%.

2. Pentru pacientele în stadiul IIa și IIb al maladii ei vârsta, locul de trai, tratamentul preoperator și cel postoperator și tipul morfopatologic au fost practic identice.

3. S-au adresat în primele 3 luni de la depistarea tumorii 66, 7% paciente, dar necătând la aceasta doar 7,9% au supraviețuit 5 ani după generalizarea procesului malign.

Bibliografie

1. Boneterre J., Mercier M. Response to chemotherapy after relapse in patients with or without previous adjuvant chemotherapy for breast cancer./ The French Epirubicin Studs Group. Cancer Treat Rev. 1993;19 (suppl B):21-30.

2. Crown J. Adjuvant systemic chemotherapy of patients with node-positive breast cancer. Perry M (Edit). American Society of Clinical oncology, Educational book, Alexandria, VA, 2004:28-35.

3. Dediu Mircea, Anghel Rodica, Nuțu Dumitru, Șerban Donea, Emilian Bușilă. //Actualități privind tratamentul sistemic și stadializarea cancerului mamar// Satu-Mare:Daya, 2005.

4. Ducuing J. / Precis de cancerologie// Collection de medicaux Masson. Cie editeurs, Paris. 1932. P.333-337 P.448-451.

5. Тарутинов В.И. // Молочная железа. Рак и предраковые заболевания. Киев-2006.P.281.

CARACTERISTICA DIZABILITĂȚII PRIMARE A PACIENTELOR CU CANCER MAMAR

Valerian Cucieru^{1,2}, Valeria Baraliuc¹, Veaceslav Robu¹, Cristina Cucieru²,

¹Medic expert, CS-DDCM Nr. 1; ²IMSP Institutul Oncologic

e-mail: v.cucieru@gmail.com; tel.mob: 068699369

Rezumat

Patologiile oncologice reprezintă una din problemele medico-sociale prioritare în întreaga lume, inclusiv și în Republica Moldova, având un impact major asupra stării de sănătate a populației, incluziunii în câmpul muncii și asupra calității vieții. Cancerul glandei mamare este situat pe primul loc în structura morbidității oncologice la femei (50,5‰) și dizabilității primare neoplazice (16,25%). Fiecare a patra pacientă diagnosticată de cancer mamar este încadrată în grad de dizabilitate. În studiul nostru ne-am propus de a analiza caracteristica dizabilității primare la pacientele cu cancer mamar (348 cazuri expertizate primar în anul 2014 în cadrul CS-DDCM Nr.1). Cercetarea a demonstrat că majoritatea pacientelor au fost în vârstă aptă de muncă (88,5%). Cele cu stadiul II și III al tumorii au fost încadrate predominant în grad accentuat de dizabilitate.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, dizabilitate primară, expertiză medico-socială

Summary. Primary disability characteristic at patients with breast cancer

Oncological diseases represent one of priority medical-social problems in the world, including Republic of Moldova, having a major impact on the health of the population, inclusion in the labor market and quality of life. Breast cancer is situated on the first place in the oncological structure of morbidity (50,5‰) and primary disability (16,25%). Every fourth patient diagnosed with breast cancer is included in degree of disability. In our study we proposed to analyze the characteristics of primary disability at patients with breast cancer. Research has shown that most patients were of working age (88,5%). Patients with II and III stage of tumor got mostly accentuated degree of disability.

Key words: breast cancer, primary disability, medical-social expert commission examination

Резюме. Характеристика ограничения возможности и трудоспособности больных раком молочной железы

Онкологические заболевания являются одним из приоритетных медико-социальных проблем во всем мире, в том числе и в Республике Молдова, оказывая существенное влияние на здоровье населения, включения в рынок труда и качества жизни. Рак молочной железы находится на первом месте в структуре онкологической заболеваемости у женщин (50,5‰) и онкологического первичного ограничения возможности и трудоспособности (16,25%). Каждой четвертой пациентке с раком молочной железы присваивается степень ограничения возможности и трудоспособности. В нашем исследовании мы проанализировали характеристику больных раком молочной железы впервые освидетельствованных. Исследования показали, что большинство пациентов были в трудоспособном возрасте (88,5%). Подавляющее большинство больных со II и III стадиями процесса были освидетельствованы и определена выраженная степень ограничения возможности и трудоспособности.

Ключевые слова: рак молочной железы, первичное определение степени ограничения возможности и трудоспособности, освидетельствование

Introducere

Cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoră malignă în rândul femeilor. În structura morbidității oncologice generale în Republica Moldova în 2014 CGM ocupă locul II cu 10,8% după cancerul colorectal (12,5%), fiind urmată de tumorile pielii (9,8%), cancerul pulmonar (9,7%), hemoblastoze (5,7%), cancerul gastric (5,0%) și cancerul glandei tiroide (4,4%). Morbiditatea prin CGM în 2014 constituie 50,5‰₀₀₀, prevalența - 499,0‰₀₀₀, iar mortalitatea - 32,2‰₀₀₀.

Dizabilitatea reprezintă un termen generic pentru afectări/deficiențe, limitări de activitate și restricții de participare, care denotă aspectele negative ale interacțiunii dintre individ (care are o problemă de sănătate) și factorii contextuali în care se regăsesc (factorii de mediu și cei personali). Anual persoanele cu dizabilități în Republica Moldova inevitabil creează probleme de angajare și reangajare în câmpul muncii, integrare socială, incluziune în familie. Dizabilitatea în rândul pacienților cu patologii oncologice este determinată de un șir de factori: medicali (tratamentul de lungă durată ce includ operațiile radicale, chimio- și radioterapia), sociali, economici, factorii contextuali fizici și psihologici. Prin urmare cancerul mamar reprezintă o problemă globală, cu un impact nefast asupra sferei socio-economice a țării.

În 2014 au fost încadrați primar în grad de dizabilitate în Republica Moldova 12254 persoane. Dintre ele pe primul loc se situează patologiile oncologice cu 2398 cazuri (19,6%), urmate de bolile aparatului circulator – 2373 (19,4%), bolile aparatului locomotor – 1398 (11,4%) și bolile sistemului nervos – 1007 (8,2%).

În cadrul CS-DDCM (Consiliului Specializat pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă) Nr.1, profil oncologic, în anul 2014 au fost încadrate primar în grad de dizabilitate 2141 persoane. În 348 cazuri au avut diagnosticul de CGM, constituind 16,25% din numărul total. Astfel cancerul mamar este situat pe primul loc în structura dizabilității primare oncologice, urmat de cancerul colorectal cu 8,1%, cancerul pulmonar – 7,9%, cancerul glandei tiroide – 5,3%, cancerul colului uterin – 4,3%. Așadar dizabilitatea.

La 100000 populație revin aproximativ 12,2 persoane încadrate primar în grad de dizabilitate cu CGM. Astfel, fiecare a patra persoană diagnosticată cu cancer mamar este încadrată în grad de dizabilitate.

O problemă majoră este impactul asupra sferei economice și sociale a țării, deoarece aceste paciente suportă de cele mai multe cazuri un tratament complex de lungă durată, ce se răsfrânge incontestabil

asupra stării de sănătate, întâmpină dificultăți în procesul de reamplasare în câmpul muncii și reîncadrare în societate.

Scopul. Analiza dizabilității primare a pacienților cu cancer mamar.

Material și metode

În studiu au fost incluse 348 paciente cu diagnosticul de cancer mamar încadrate primar în grad de dizabilitate în cadrul Consiliului Specializat de Determinare a Dizabilității și Capacității de Muncă (CS-DDCM) Nr.1, profil oncologic, pe parcursul perioadei 01.01.2014 – 01.01.2015.

Criteriile de selecție a pacienților au fost următoarele: stadiul tumorii, gradul de dizabilitate, vârsta, locul de proveniență. Au fost analizate rapoartele trimestriale și anuale a CS-DDCM Nr.1.

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului s-a determinat că din numărul total de 348 paciente, predomină cele încadrate în grad accentuat de dizabilitate – 214 (61,5%) și stadiul II al tumorii – 214 (61,5%) - tabelul 1. Stadiul IIB se întâlnește cel mai frecvent – 98 cazuri (28,2%). Majoritatea pacienților cu stadiu II și III al tumorii au fost încadrate în grad accentuat de dizabilitate, cu păstrarea capacității de muncă între 25 și 40%. În stadiul I din 28 paciente (8%), majoritatea (71,4%) au fost încadrate în grad mediu de dizabilitate. Pacientele cu stadiul IV al tumorii au fost încadrate predominant în grad sever de dizabilitate (36 din 48 - 75%). Deci, stadiul tumorii servește ca unul din criteriile importante în aprecierea gradului de dizabilitate.

Din tabelul 2 și 3 se observă că numărul persoanelor apte de muncă, cu vârsta cuprinsă între 18 și 56 de ani, a constituit 308 (88,5%). Limitele de vârstă 40-49 și 50-56 ani sunt cele mai afectate, respectiv, în 127 (36,5%) și 124 (35,6%) cazuri, majoritatea având stadiul II al maladiei, precum și încadrarea în grad accentuat de dizabilitate a fost predominantă la aceste vârste.

Numărul total al pensionarilor a constituit 40 de paciente (11,5%) dintre care 24 (60%) au fost încadrate în grad accentuat, 27 paciente (67,5%) având stadiul 2.

După locul de proveniență predomină paciențele din mediul urban – 181 cazuri (52%). În mediul urban, ca și în cel rural predomină stadiul II al bolii (urban – 31,9%, rural 29,6%) și gradul accentuat de dizabilitate (urban – 30,5%, rural – 31%).

Deși, în stadiile III și IV au fost înregistrate aproape același număr de cazuri, în mediul rural au fost încadrate mai multe paciente în grad sever decât în cel urban, ceea ce denotă faptul că factorul social joacă un rol important în aprecierea gradului de dizabilitate.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților cu cancer al glandei mamare în dependență de stadiul tumorii și gradul de dizabilitate

Stadiul	Gradul de dizabilitate						Total	
	Sever		Accentuat		Mediu			
	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%
I			8	2,3	20	5,7	28	8,0
IIA			48	13,8	31	8,9	79	22,7
IIB			98	28,2	37	10,6	135	38,8
IIIA			25	7,2	3	0,9	28	8,0
IIIB	6	1,7	23	6,6	1	0,3	30	8,6
IV	36	10,3	12	3,4			48	13,8
TOTAL	42	12,1	214	61,5	92	26,4	348	100,0

Tabelul 2

Repartizarea pacienților în dependență de vârstă și stadiu tumorii

Vârsta	Stadiul													
	I		IIA		IIB		IIIA		IIIB		IV		Total	
	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%
18-29			1	0,3	5	1,4	1	0,3	1	0,3	2	0,6	10	2,9
30-39	5	1,4	14	4,0	11	3,2	4	1,1	6	1,7	7	2,0	47	13,5
40-49	13	3,7	23	6,6	58	16,7	14	4,0	3	0,9	16	4,6	127	36,5
50-56	6	1,7	30	8,6	45	12,9	7	2,0	19	5,5	17	4,9	124	35,6
57 și m/mult	4	1,1	10	2,9	17	4,9	2	0,6	1	0,3	6	1,7	40	11,5
TOTAL	28	8,0	78	22,4	136	39,1	28	8,0	30	8,6	48	13,8	348	100,0

Tabelul 3

Repartizarea pacienților după vârstă și gradul de dizabilitate

Vârsta	Gradul de dizabilitate							
	Sever		Accentuat		Mediu		Total	
	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%
18-29	1	0,3	6	1,7	3	0,9	10	2,9
30-39	6	1,7	28	8,0	13	3,7	47	13,5
40-49	12	3,4	84	24,1	31	8,9	127	36,5
50-56	19	5,5	72	20,7	33	9,5	124	35,6
57 și m/m	4	1,1	24	6,9	12	3,4	40	11,5
TOTAL	42	12,1	214	61,5	92	26,4	348	100,0

Tabelul 4

Repartizarea pacienților în dependență de mediul de proveniență, gradul de dizabilitate și stadiul tumorii

Locul de trai	Gradul de dizabilitate						Stadiul tumorii							
	Sever		Accentuat		Mediu		I		II		III		IV	
	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%	N/a	%
Urban	17	4,9	106	30,5	58	16,7	16	4,6	111	31,9	31	8,9	23	6,6
Rural	25	7,2	108	31,0	34	9,8	12	3,4	103	29,6	27	7,8	25	7,2
TOTAL	42	12,1	214	61,5	92	26,4	28	8,0	214	61,5	58	16,7	48	13,8

Concluzii:

Printre pacientele cu cancer mamar încadrate primar în grad de dizabilitate majoritatea sunt apte de muncă (88,5%). Majoritatea pacienților cu stadiu II și III al tumorii au fost încadrate în grad accentuat de dizabilitate.

Fiecare a patra pacientă diagnosticată de cancer al glandei mamare este încadrată în grad de dizabilitate.

Determinarea gradului de dizabilitate și aprecierea păstrării capacității de muncă s-a efectuat în baza stadiului tumorii, deficiențelor funcționale și structurale ale organismului și factorului bio-social.

Bibliografie

1. Legea nr.60 din 30.03.2012 privind *Incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități*.
2. Hotărâre de Guvern nr.65 din 23.01.2013 cu privire la *Determinarea dizabilității și capacității de muncă*.
3. Кабилдина Н.А., Шериева Т.М., Кабилдин К.С., Шакирова А.Ф. *Клиническая и экспертная характеристика впервые освидетельствованных больных раком молочной железы*, Международный журнал экспериментального образования, № 5 за 2014 год, стр.32-35.
4. Морозов Р.Н. *Медико-социологические предикторы ресоциализации больных раком молочной железы*, Диссертация канд. мед. наук, Волгоград, 2015, стр.10-18.
5. Meneses K., Azuero A., Su X., et al. *Predictors of attrition among rural breast cancer survivors* // Res. Nurs. Health, Vol. 37, № 1, 2014, p. 21-31.
6. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. *Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных* // Современные проблемы науки и образования, № 2, 2013, с. 447.
7. Андрианов О.В., Шахсуварян С.Б., Ковшарь Ю.А., Бобров А.С. *Медико-социальная реабилитация инвалидов вследствие злокачественных новообразований молочной железы в пожилом и старческом возрасте* // Медико-социальная экспертиза и реабилитация, № 3, 2009, с. 6-10.
8. Thompson A., Brennan K., Cox A. et al. *Evaluation of the current knowledge limitations in breast cancer research: a gap analysis* // Breast Cancer Res., Vol. 10, № 2, 2008, p. 26.
9. David A.M., Năstase S. *Calitatea vieții la pacienții cu afecțiuni oncologice și patologii depresiv-anxioasă comorbidă*, Calitatea vieții, XXIII, nr. 1, 2012, p. 45-62.
10. Collins K., McClimens A., Mekonnen S., Wyld L. *Breast cancer information and support needs for women with intellectual disabilities: a scoping study* // Psychooncology, Vol. 12 - 10.1002/pon.3500, 2014, p.35-38.

ROLUL MARKERILOR TUMORALI ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE

**Alexandru Cotruță – dr. med., Larisa Sofroni – dr. hab. med., conf. cercet.,
Elena Cudina – dr. med., Simona Chiaburu – dr. med., Liudmila Damir – med. ord.,
ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova
e-mail:saidmdsaidmd@rambler.ru**

Rezumat

Markerii tumorali sunt utili, în special, pentru monitorizarea tratamentului. Markerul tumoral CEA (Carcinoembrionic Antigen) 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 sangele persoanelor sănătoase. Valori mari de CEA se depistează la persoane cu cancer, inclusiv cu CGM. 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 pronostic și monitorizare a evoluției maladiei maligne. Markerul CA 15.3 poate fi introdus ca metodă de screening în segmentul de vârstă pre- și postmenopauză a populației feminine.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, markeri tumorali, CEA, CA 15.3

Summary. The importance of breast cancer tumor markers

Tumor markers are particularly useful for monitoring of treatment. Tumor marker CEA (carcinoembryonic antigen) fulfills different roles in prognosis and clinical course of breast cancer. Cancer cells produce large amounts of CEA, but the marker is found and normally (in small quantities) in the blood of healthy persons. High values of CEA is detected in people with cancer, including breast cancer. Another tumor marker of breast cancer, the new generation is the antigen CA 15.3, which in the opinion of many authors, is a major index in prognosis and monitoring possibilities of the development of malignant disease. The marker CA 15.3 can be introduced as a method of screening in pre- and postmenopausal age segment of the female population.

Key words: breast cancer, tumor markers, CEA, CA 15.3

Резюме. Роль опухолевых маркеров при рака молочной железы

Опухолевые маркеры являются особенно важными для мониторинга лечения рака молочной железы. Маркер Карциноидоэмбриональный антиген (РЭА)-выполняет различные роли в прогнозе клинического течения рака молочной железы. Раковые клетки продуцируют большие количества РЭА, но маркер (в небольших количествах)

выявляется и в крови здоровых людей. Высокие значения РЭА обнаруживается у онкологических больных, в том числе при раке молочной железы. Опухолевый маркер рака молочной железы раковый антиген СА-15. 3, который, по мнению многих авторов, является одним из основных показателей в прогнозе и мониторинге возможного развития злокачественного заболевания. Маркер СА 15-3 может быть введен в качестве метода скрининга у женщин в пре- и постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевые маркеры, РЭА, СА 15-3

Scopul studiului

Studierea particularităților markerilor CEA și CA 15.3 la bolnavele de CGM în menopauză.

Material și metode

Lucrarea a fost efectuată în baza unui material prospectiv de investigații a markerilor CEA și CA 15.3 la 164 de paciente tratate în IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 2006–2012. Vârsta pacientelor investigate a fost cuprinsă între 50–96 de ani. Vârsta medie a pacientelor cu CGM, lotul de bază în număr de 113 persoane, a fost de 60,1±0,41 ani, iar a lotului de control (51 bolnave fără patologii oncologice a glandei mamare) – 62,1±0,75 ani.

La pacientele cu CGM incluse în studiu, în majoritatea cazurilor s-au manifestat 1-2 patologii concomitente: patologia sistemului hepatobiliar s-a manifestat la 87 (53%) paciente, patologia glandei tiroide - la 7 (4,3%) și patologia cardiacă - la 79 (48,1%) 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 tumoral CEA și CA 15.3. Ambii markeri serici sunt considerați factori de prognostic în aprecierea intervalului liber de boală și a supraviețuirii.

Studiul indicilor markerilor tumoral 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 comparație, 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 majorat în ambele loturi de bolnave, dar veridic s-a depistat majorarea acestuia 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 cu forma etiopatogenică involutivă a maladiei este 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 tumoral și corelația acest-

Tabelul 1

Markerii tumoral CEA și CA 15.3 la bolnavele de CGM asociat cu patologii concomitente

Loturile de studiu	Valoarea indicilor			
	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
P	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 tumoral CEA și CA 15.3 la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenetice

Forma etiopatogenetică	Valoarea indicilor			
	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
P _{a-b}			< 0,01	

tora este necesar de-a fi continuată în scopul stabilirii prognosticului la bolnavele de CGM în menopauză.

Aşadar, studiul indicilor markerilor tumoralii a evidențiat mărirea practic în ambele loturi de bolnave, mai mult ca atât, s-a depistat majorarea veridică a acestora la pacientele ce suferă de patologii concomitente ale organismului.

Concluzii:

1. Pentru bolnavele de CGM în menopauză din populația Republicii Moldova în forma etiopatogenică involutivă a maladiei este caracteristică mărirea veridică ($p < 0,01$) a nivelului markerului tumoral CA 15.3, față de forma suprarenală, respectiv, $27,5 \pm 2,3$ și $20,4 \pm 1,3$ 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. Wang G1, Qin Y2, Zhang J3, Zhao J4, Liang Y5, Zhang Z6, Qin M7, Sun Y8. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2014 May 28;15(6):9546-65.

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. Li H1, Chen K1, Su F1, Song E1, Gong C2. Porch, JV., Lee, IM., Cook, NR. et al. Preoperative CA 15-3 levels predict the prognosis of nonmetastatic luminal A breast cancer. *J Surg Res.* 2014 Jun 1;189(1):48-56.

4. Wang XF1, Wu YH, Wang MS, Wang YS. CEA, AFP, CA125, CA153 and CA199 in malignant pleural effusions predict the cause. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):363-8.

5. Pedersen AC1, Sørensen P.D., Jacobsen E.H., Madsen J.S., Brandslund I. Sensitivity of CA 15-3, CEA and serum HER2 in the early detection of recurrence of breast cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Jul;51(7):1511-9.

6. Kontani K1, Kuroda N., Hashimoto S., Murazawa C., Norimura S., Tanaka H., Ohtani M., Fujiwara-Honjo N., Kushida Y., Date M., Haba R., Houchi H., Yamauchi A., Yokomise H. Clinical usefulness of human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain as a biomarker for monitoring cancer status and predicting the therapeutic efficacy in breast cancer. *Cancer Biol Ther.* 2013 Jan;14(1):20-8.

7. Lumachi F1, Norberto L., Marino F., Basso S.M., Marzano B., Chiara G.B. Hormone receptor rate, MIB-1 score and serum tumour markers CEA and CA 15-3 relationship in elderly women with pT1-2 breast cancer. *Anti-cancer Res.* 2010 Nov;30(11):4701-4.

8. Molina R1, Augé J.M., Escudero J.M., Filella X., Zanon G., Pahisa J., Farrus B., Muñoz M., Velasco M. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value. *Tumour Biol.* 2010 Jun;31(3):171-80.

9. 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.

10. Ryan P., Haber D., Shannon K. et al., Case 28-2003 - A 51-Year-Old Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer // *NEJM*, 2003, p.1076-1082

11. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в 2006 г. // *Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с.6.*

EVOLUȚIA DEPISTĂRII CANCERULUI BRONHOPULMONAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Eftodii dr. hab. med., Cornel Prepelița dr. med., Vladimir Șutchin dr. hab. med., Serghei Salamatov dr. med., Valentin Martalog, Sergiu Brenișter dr. med., conf. cercet., Valeriu Bîlba dr. med., conf. cercet., Serghei Doruc cercet. șt., Tamara Prisăcari dr., IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

Rezumat

Cancerul bronhopulmonar (CBP) este o tumoră malignă, cu punct de plecare din epiteliul bronhial.

Pentru depistarea CBP în stadiile incipiente este nevoie de a se efectua radiografia digitală DDR, ce permite obținerea unor imagini mai bune și stocare pe mediu digital, fiind evitată dezvoltarea umedă a filmului. După care va urma efectuarea radiografiei toracice, tomografiei computerizate, bronhoscopiei, examenului citologic al sputei, biopsia prin puncție transbronhială, biopsie prin aspirație percutanată transtoracică, scintigrafia osoasă, PET, CT cerebral, ecografie abdominală, ecoendoscopie, markerii tumoralii – CEA (antigen carcinoembrionar) pentru precizarea diagnosticului și stadiului. Aceasta ar permite ameliorarea rezultatelor tratamentului cancerului bronhopulmonar, care este printre cele mai frecvente și agresive maladii oncologice maligne.

Cuvinte-cheie: cancerul bronhopulmonar, diagnostic

Summary. The evolution of lung cancer detection in the Republic of Moldova

Lung cancer (LC) is a malignant tumor with bronchial epithelium as starting point. In order to detect LC in early stages, a digital radiography is needed, which allows obtaining better images and digital storage, avoiding wet development of the film. The following methods can be performed to establish the final diagnosis and the stage: chest radiography, CT, bronchoscopy, cytological examination of the sputum, transbronchial needle aspiration biopsy, percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy, bone scan, PET, cerebral CT, abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound, tumor markers - CEA (carcinoembryonic antigen). These investigations would improve treatment results of lung cancer, which is among the most common and aggressive malignant oncological diseases.

Key words: lung cancer, diagnosis

Резюме. Эволюция скрининга рака легких в Молдове

Бронхолегочный рак это злокачественное опухоль, развивающиеся из эпителия бронхов. Для раннего выявления бронхолегочного рака необходимо выполнить дигитальную радиографию ДДР, которая позволяет получить хорошие изображения с фиксацией этих данных на дигитальной основе и исключает необходимость проявления снимков. После этого следует выполнить радиографию грудной клетки, компьютерную томографию, бронхоскопию, цитологическое исследование мокроты, трансbronхиальную пункционную биопсию, трансторакальную через кожную пункционную биопсию, сканирование костной системы, ПЭТ, КТ мозга, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхоэндоскопию, исследование опухолевых маркеров – КЭА (карциноиндно эмбриональный антиген) для уточнения диагноза и стадии процесса. Это позволило бы улучшить результаты лечения бронхолегочного рака, который является одной из самых частых и агрессивных злокачественных опухолей.

Ключевые слова: бронхолегочный рак, диагноз

Cancerul bronhopulmonar (CBP) este o tumoră malignă, cu punct de plecare din epiteliul bronhial. Incidența medie a CBP în plan mondial constituie circa 60 la 100 mii locuitori și se situează pe locul întâi la bărbați și pe locul doi, după cancerul mamar, la femei. Raportul bărbați:femei constituie circa 5:1, vârsta medie de apariție fiind în jur de 50 de ani la bărbați și 60 de ani la femei. Ca mortalitate, ocupă primul loc la ambele sexe. CBP se dezvoltă predominant la bărbați, dar decesele cauzate de CBP în rândul femeilor au crescut cu aproximativ 40% în ultimii 40 de ani. Până în prezent etiologia CBP nu este definitivă complet, dar pot fi nominalizate unele cauze favorizante sau factori de risc: fumatul, substanțele radioactive, gudronul, procesele inflamatorii cronice pulmonare, poluarea aerului.

Este dovedit, că fumatul reprezintă una din cauzele principale în riscul de dezvoltare a CBP, care este de 10 ori mai mare la fumători decât la nefumători, iar riscul este proporțional cu durata fumatului, numărul țigărilor și invers proporțional cu vârsta de începere a fumatului.

În dependență de locul de debut al tumorii, clasificarea CBP este reprezentată prin tumori centrale, periferice și difuze.

CBP central apare în bronhiile principale, lobare sau segmentare, iar aceste neoplazii endobronșice pot deveni ulterior obstructive și cu atelectazii.

CBP periferic apare în bronhiile terminale și bronhiole și se prezintă ca o tumoră în parenchimul pulmonar periferic, care evoluează asimptomatic în stadiile incipiente la majoritatea pacienților.

Tabloul clinic corelează cu formele nominalizate ale tumorii și, în majoritatea cazurilor, decurge inițial asimptomatic, în special în localizările periferice. Cea mai frecventă și incipientă manifestare respiratorie, relativ nespecifică și înșelătoare, este tusea persistentă. Hemoptizia, dispneea și durerea toracică apar mai tardiv. Nu trebuie neglijate nici manifestările generale: astenia, inapetența, pierderea ponderală, subfebrilitatea. Manifestările metastatice, care apar în stadiile tardive, sunt foarte variate, în funcție de locul de extensie al procesului malign. Uneori, apar și manifestări paraneoplazice.

Explorările paraclinice în diagnosticarea și stadializarea CBP sunt diverse: radiografia toracică, tomografia computerizată, bronhoscopia, examenul citologic al sputei, biopsia prin puncție transbronhială, biopsie prin aspirație percutanată transtoracică, scintigrafia osoasă, PET, CT cerebral, ecografie abdominală, ecoendoscopie, markerii tumorali – CEA (antigen carcinoembrionar).

Întrucât cancerul pulmonar nu prezintă simptome în fazele incipiente, circa 80% din persoanele afectate de această boală sunt diagnosticate într-o fază avansată, după ce apar unele simptome și există șanse mai mici de tratament. Ca urmare a acestui fapt, majoritatea persoanelor diagnosticate în stadii tardive decesează din cauza cancerului pulmonar în mai puțin de un an.

În urma unei diagnosticări precoce, majoritatea tumorilor ar putea fi descoperite în stadii incipiente și mai eficient supuse tratamentului.

Din numărul mare de metode de diagnostic enu-

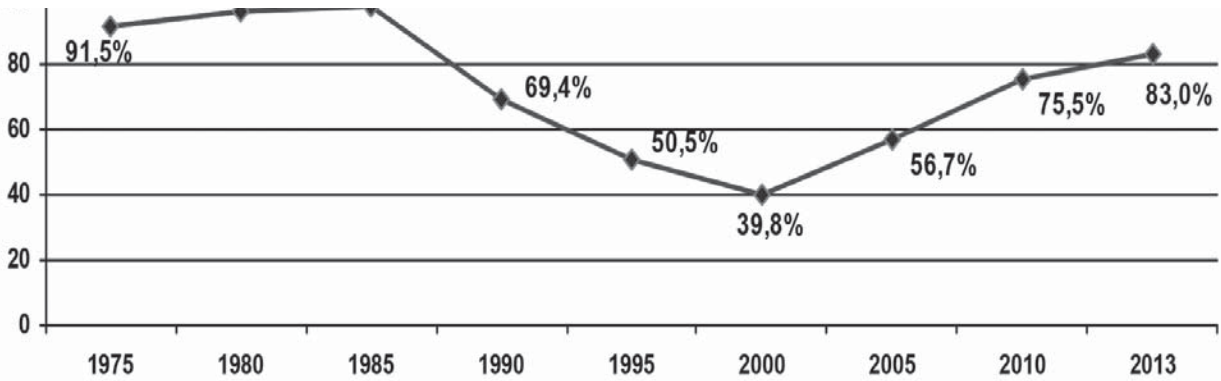


Fig. 1. Examinarea populației prin microradiografie (%) vis-a-vis de numărul persoanelor care au necesitat aceste investigații

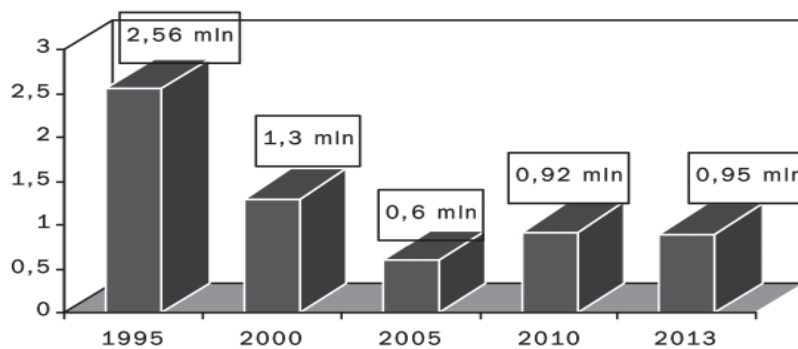


Fig. 2. Necesitatea examinării populației prin MRF

merate anterior pentru CBP, multe dintre acestea nu-l pot evidenția într-o formă incipientă. Testele tradiționale pentru depistarea cancerului pulmonar includ radiografia pulmonare și bronhoscopia. La nivel internațional, organizațiile de profil recomandă efectuarea investigațiilor CT pentru pacienții cu risc în apariția cancerului pulmonar. Această metodă asigură un diagnostic precoce mult mai precis în comparație cu radiografia pulmonară și oferă șanse mai ridicate pentru un tratament adecvat și eficient.

Totuși, ținând cont de situația reală la moment în Republica Moldova, efectuarea investigațiilor CT la toți pacienții cu risc în apariția CBP în calitate de me-

todă de diagnosticare precoce a maladiilor neoplazice pulmonare este supusă unor mari dificultăți.

În același timp, efectuarea investigațiilor radiologice pulmonare în scopul depistării precoce a maladiilor tractului respirator, inclusiv a cancerului pulmonar, în Republica Moldova constituie o necesitate care poate fi satisfăcută.

Anterior, pe parcursul mai multor decenii, metoda principală în diagnosticarea precoce a maladiilor pulmonare a fost microradiografia, utilizată ca metodă de screening, urmată de radiografie, tomografie și bronhoscopie pentru precizarea diagnosticului.

În ultimul timp, microradiografia tinde a fi înlocu-

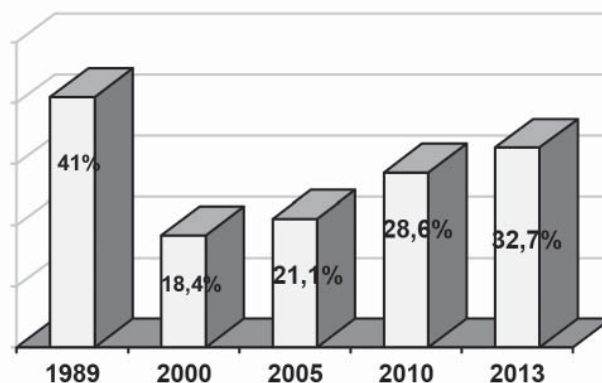


Fig. 3. Depistarea activă a CBP în populație

ită de radiografia digitală DDR, ce permite obținerea unor imagini mai bune și stocarea pe mediu digital, fiind evitată dezvoltarea umedă a filmului.

În scopul aprecierii rolului investigațiilor radiologice și argumentării majorării numărului de persoane, care necesită radiografii pentru depistarea precoce a cancerului pulmonar, am efectuat un studiu al evoluției depistării active și situației clinice a CBP în Republica Moldova pe parcursul ultimilor 40 de ani.

Am analizat numărul investigațiilor microradiografice efectuate anual, începând cu anul 1975 până în 2014, în corelare cu numărul pacienților cu CBP depistați activ și în dependență de stadii.

Astfel, în Republica Moldova, cea mai înaltă cuprindere a populației mature cu microradiografiile efectuate în scop profilactic pentru depistarea patologiilor pulmonare a fost în anul 1985, când acest indice a constituit 97,5%, care ulterior a scăzut până la 69,4% în a. 1990 și 50,5% în a. 1995. În anul 2000 au fost examinate doar 39,8% din 1,3 milioane persoane incluse în grupele de risc, care necesitau examene radiografice. După anul 2000 s-a atestat o creștere a acestui indice, care a constituit 56,7% în a. 2005, 75,5% în a. 2010 și 83,0% în a. 2013 (Figura 1).

Începând cu anul 2014 nu se efectuează o evidență statistică a examinării profilactice prin microradiografie, deoarece această investigație profilactică a fost interzisă oficial prin acte normative ale Ministerului Sănătății al Republicii Moldova în scopul diminuării pericolelor de expunere la radiație ionizantă. Pentru depistarea maladiilor pulmonare a fost propusă efectuarea radiografiei pulmonare standard (digitală sau convențională) în grupurile populației cu risc sporit de îmbolnăvire de tuberculoză și cancer.

Prezintă interes informația despre dinamica numărului de persoane, care au necesitat investigații microradiografice (MRF) profilactice, conform datelor Centrului Național de Radiologie (Figura 2).

Astfel, dacă în a. 1995 numărul persoanelor mature, care au necesitat MRF profilactice a constituit 2,56 milioane, atunci în a. 2000, odată cu implementarea efectuării examenului profilactic, numai în grupele cu risc sporit de îmbolnăvire de cancer și tuberculoză, această necesitate a fost constatată la 1,3 milioane populație (a scăzut de 2 ori), pentru ca apoi în a. 2005 să fie doar la 0,6 milioane, ulterior 0,92 milioane - în a. 2010 și 0,9 milioane - în a. 2013.

În figura 3 sunt prezentate rezultatele studiului despre rata bolnavilor cu CBP depistați prin microradiografiile efectuate cu scop profilactic în comparație cu numărul total al bolnavilor cu CBP luați la evidență în același an.

Astfel, în anul 1989 depistarea activă a CBP a fost cea mai înaltă - 41%, în timp ce cuprinderea prin MRF a populației a fost, de asemenea, la nivel înalt. În anul 2000 a fost efectuat cel mai mic număr de MRF, cuprinderea populației constituind doar 18,4%. Ulterior s-a atestat o creștere a acestui indice în dinamică, care în anul 2013 a constituit 32,7%.

În ultimul timp, în Republica Moldova anual se înregistrează circa 850 bolnavi noi cu CBP din numărul total de aproape 9 mii cu cancer noi cu diverse localizări luate anual la evidență. Incidența cancerului pulmonar în ultimii 5 ani oscilează între 23-25 la 100 mii populație, iar prevalența constituie circa 50 la 100 mii populație.

Un simplu calcul matematic ar putea să ne demonstreze, că majorarea numărului de persoane investigate radiologic ar putea duce și la creșterea numărului de bolnavi cu cancer pulmonar depistați activ.

În același timp, analiza numărului pacienților depistați activ în stadii incipiente I-II, demonstrează o creștere elocventă a ratei lor în repartizarea pe stadii, concomitent cu majorarea ratei celor depistați activ în total în orice stadiu (Figura 4).

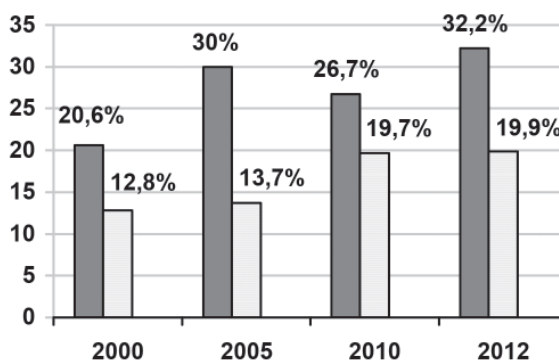


Fig. 4. Repartizarea comparativă a ratei pacienților cu CBP depistați activ în orice stadiu și celor cu CBP depistați în stadii incipiente I-II

De asemenea, a scăzut până la 31,7% rata pacienților în stadiul IV în loturile bolnavilor depistați activ, comparativ cu 47,7% în rândurile tuturor pacienților luați la evidență cu CBP.

Concluzii. Reieșind din cele expuse, ținând cont de evoluția asimptomatică a CBP în stadiile incipiente în majoritatea cazurilor, conform datelor din literatură, experienței proprii și rezultatelor studiului efectuat, am ajuns la următoarea concluzie: în scopul majorării numărului pacienților cu CBP, depistați în R. Moldova, în special în stadii incipiente, este necesară extinderea supunerii populației mature la examenul radiologic (radiografia digitală DDR, ce permite obținerea imaginilor mai bune, care pot fi stocate pe mediu digital cu evitarea dezvoltării umede sau a

radiografiei convenționale). Aceasta ar permite ameliorarea rezultatelor tratamentului cancerului bronhopulmonar, care este printre cele mai frecvente și agresive maladii oncologice maligne.

Bibliografie

1. Gh. A. Țibîrnă. Ghid Clinic de Oncologie, Editura „Universul”, Chișinău, 2003
2. V. Cernat, Gh. Țibîrnă, M. Gabunia. Evaluarea managementului serviciului oncologic din Republica Moldova. Culegere de articole și teze. Congresul III Național de Oncologie. Chișinău. 2010. p. 1-15

3. V. Eftodii, C. Prepeșița, I. Mișin ș.a. coautori. Scurt istoric al oncologiei toracice în Republica Moldova. Culegere de articole și teze. Congresul III Național de Oncologie. Chișinău. 2010. p. 15-17

4. В.А. Шуткин. Рак легкого. Учебное пособие для студентов, резидентов онкологов, хирургов, фтизиопульмонологов, врачей пульмонологов, онкологов, рентгенологов, семейных врачей. Кишинев, 2003.

5. И.В. Бидяк. Пути улучшения диагностики рака легкого. Автореферат диссертации д.м.н., Москва, 1984.

DETECTAREA MUTAȚIILOR ÎN GENA *EGFR* ȘI TRANSLOCAȚIEI *EML4-ALK* ÎN ADENOCARCINOMUL PULMONAR, UTILIZÂND ARHIVA MORFOLOGICĂ

E.N. Imyanitov – dr. hab. med., prof.¹, N.V. Mitiușkina – dr. biol.¹, Vladimir Șutkin – dr. hab. med.², Valentina Stratan – dr. biol.², conf. cercet., Serghei Brenișter – dr. med., conf. cercet.², A.V. Togo – dr. biol.¹, Valeriu Bîlba – dr. med., conf. cercet.²,

¹Istituto de Cerc. în Oncologie în numele prof. Petrov N.N. (Sanct Petersburg, Federația Rusă),

²Instituto Oncologic din Moldova

Rezumat

Mutațiile genei *EGFR* (Receptorul Factorului de Creștere Epidermică) și translocației *EML4-ALK* (protein –simultană asociată cu microtubulele echinoderme a kinazei lymfomei 4-anaplastice) prezintă un specific histologic bine pronunțat: acestea pot fi observate exclusiv într-un subtip distinct de adenocarcinom pulmonar, în special în tipurile de cancer bronhiolo - alveolar. În tumorile cu alte localizări, date despre deteriorarea structurii genei *EGFR* și *EML4-ALK*, practice nu au fost identificate. Este de remarcat, că spectrul mutațiilor sensibilizante *EGFR* și *EML4-ALK* este destul de conservator; aceasta permite utilizarea în mod obișnuit a testului corespunzător în clinică. Pentru a detecta mutațiile se poate de aplicat o metodă, care este destul de accesibilă PCR – alelă - specifică; de asemenea, ca sursă de ADN se permite de utilizat nu doar tumoarea recent extirpată (în stare proaspătă), dar și materialul morfologic arhivat.

Cuvinte-cheie: *EGFR*, *ALK*, mutații

Summary. *EGFR* mutation and *EML4-ALK* translocation in lung adenocarcinomas morphopattological archive.

Mutations in *EGFR* (epidermal growth factor receptor) and *EML4-ALK* (4-anaplastic lymphoma kinase) show pronounced histological specificity: they are observed only in the lung adenocarcinomas, particularly bronchioloalveolar cancers. In tumors of other localizations details structure damage *EGFR* and *EML4-ALK* are hardly detectable. Remarkable that the spectrum sensitizing mutations of *EGFR* and *EML4-ALK* is quite conservative; this allows you to use the appropriate test routinely in the clinic. To identify the mutations can be applied relatively accessible method allele - specific PCR, and as a source of DNA allowed to use not only fresh removed tumor, but also morphological archive material.

Key words: *EGFR*, *ALK*, mutations

Резюме. Влияние мутаций *EGFR* и транслокаций *EML 4-ALK* в аденокарционных легких, используя морфологический архив

Мутации *EGFR* (рецептор эпидермального фактора роста) и *EML4-ALK* перестройки (4-анапластическая лимфома киназы) проявляют выраженную гистологическую специфичность: они наблюдаются исключительно в аденокарциномах легкого, особенно в бронхиолоальвеолярных раках. В опухолях других локализаций данные повреждения структуры *EGFR* и *EML4-ALK* практически не обнаруживаются. Примечательно, что спектр сенситизирующих мутаций *EGFR* и *EML4-ALK* достаточно консервативен; это позволяет рутинно использовать соответствующий тест в условиях клиники. Для выявления мутаций можно применять относительно доступный метод аллель - специфической ПЦР, причем в качестве источника ДНК допустимо использовать не только свежее удаленную опухоль, но и архивный морфологический материал.

Ключевые слова: *EGFR*, *ALK*, мутации

Introducere

Impactul inhibitorilor tirozinkinazici (TKI) asupra metastazei cancerului pulmonar, poate fi considerat, ca unul dintre cele mai mari succese în oncologie. Conceptul de terapie modernă target (țintită) presupune o selecție individualizată a combinației de inhibitori moleculari, care afectează toți determinanții vitali a celulei tumorale, în același timp, lăsând neatinse moleculele critice ale celulelor normale. Teoretic, alegerea corectă a terapiei target, necesită o planificare minuțioasă a tehnicilor de diagnostic molecular. Existența unei asocieri vădite între mutațiile EGFR și răspunsul favorabil la terapia cu Gefitinib (Iressa) și Erlotinib (Tarceva) în cazul cancerului non- microcelular, a atras un interes sporit al comunității științifice și oncologice. Această expectativă se bazează pe informații despre o hiperexprimare frecventă a genei EGFR în tumorile pulmonare. Contrar unor date inițiale, procentul general ale efectului antitumoral a fost relativ scăzut; cu toate acestea, practic în toate cazurile cu mutații în gena EGFR, s-a apreciat o ameliorare rapidă după administrarea de inhibitorii EGFR, urmat de un răspuns obiectiv al tumorii la tratamentul continuu cu acest medicament [1]. Această analiză, precum și ADN-ul tumoral al respondenților au condus la identificarea unui TKI necunoscut anterior—mutației sensibilizante EGFR [2-4]. Testul mutației EGFR are un caracter predictiv exact, fără precedent: practic toate cazurile cu mutații s-au caracterizat prin realizarea obiectivului cu un efect pozitiv sau stabilizarea bolii pe o perioadă mai lungă, însă în cazul absenței mutațiilor în tumori, tratamentul cu Erlotinib sau Gefitinib nu a fost eficient [5,6]. O altă țintă pentru inhibitorii TKI, a devenit translocarea în proteinele ligaturate, cu kinaza limfomei 4-anaplastice (EML 4-ALK), descoperită în anul 2007, când eficiența terapeutică a unor inhibitori ALK era deja accesibilă în studiile clinice.

Studiile ulterioare cu preparatele TKIs ALK specifice – Crizotinib, a demonstrat un efect pozitiv la aproximativ 90% din pacienții purtători de gena restructurată ALK [7,8]. Efectuarea testelor de EGFR și ALK sunt imperativ obligatorii în diagnosticul cancerului pulmonar.

În timp ce analiza genético-moleculară a materialului histologic din arhivă este aplicat relativ cu succes, adaptarea studiului genetic a materialului citologic pentru a fi utilizat în clinică, încă rămâne a fi un subiect controversat [9]. Unele instituții folosesc

deja analiza genético-moleculară a materialului citologic, ca un procedeu obișnuit de diagnosticare [10-12]. Această practică se bazează pe un număr semnificativ de mesaje, care demonstrează importanța materialelor citologice pentru detectarea mutației EGFR [10-31]. Cu toate acestea, doar câteva dintre aceste studii, care au fost realizate concomitent cu un control histologic, conțin serii de tumori cu o frecvență semnificativă de mutații [18,24,30,31]. În măsura în care știm, rezultatele analizei ALK în probele citologice arhivate nu au fost prezentate până în prezent.

Material și metode

Mutațiile în gena EGFR și translocațiile în gena ALK apar cel mai des la pacienții cu adenocarcinom [32], prin urmare, în acest studiu, a fost supus analizei doar mostrele pacienților cu cancer pulmonar cu această structură histologică.

La Institutul Oncologic în numele prof. N.N. Petrov (S.Petersburg) au fost analizate fișele medicale ale pacienților pentru anii 1993-2008 și s-au identificat 102 cazuri cu adenocarcinom pulmonar, confirmat în baza studiilor histologice și citologice.

Din laboratoarele respective, au fost ridicate țesuturi pe bloc de parafină, precum și frotiuri citologice din arhivă, colorate (Papanicolau), obținând 65 perechi de probe; în celelalte cazuri s-a depistat fie absența materialului histologic sau a celui citologic. O parte din preparatele morfologice au fost returnate pacienților, care au fost îndreptați în alte spitale sau lipseau din alte motive. Mai mult, au fost supuse analizei materialele a 10 pacienți, care au avut doar probe citologice. Deși, lipsea materialul lor histologic, pacienții deja au fost testați pentru EGFR câțiva ani în urmă, prin investigații [33], pentru identificarea diagnosticului prin aceiași metodă pentru detectarea mutațiilor EGFR, s-a decis că cele 10 cazuri pot fi adăugate la studiu.

Analiza ulterioară a translocației EML 4-ALK a păstrat doar 44 perechi citologice-histologice; în 18 cazuri, cancerul pulmonar a fost din start exclus datorită prezenței mutației în gena EGFR[34]; 3 cazuri au fost considerate, ca nefiind informative din cauza încălcărilor în testarea EGFR și 10 perechi au fost excluse din analiza reacției în lanț a polimerazei revers transcriptaza (PCR), din cauza lipsei de materiale histologice (Tabelul 1).

Tabelul 1
Frecvența extragerii eficiente a ADN-ului și ARN-ului din probele citologice și histologice de cancer pulmonar*

ADN/ARN	Probe citologice	Probe histologice	Perechi de probe neinformativ
Extragere ADN (n=75)	73 (97%)	74 (99%)	72 (96%)
Extragere ARN (n=44)	42 (95%)	38 (86%)	36 (82%)

*Toate probele au fost extrase din tumorile pulmonare primare. Materialul citologic a fost obținut prin brosajul bronșic (48 cazuri), prin puncție transtoracică (18 cazuri), prin frotiuri-amprente (9 cazuri). Ca probe histologice au fost utilizate materialele intervențiilor chirurgicale (38 de cazuri) sau intervențiilor de biopsie (27 de cazuri); 10 probe de țesut au fost examinate în prealabil pentru mutația receptorului factorului de creștere epidermică (EGFR).

Frotiuri din arhiva colorate hematoxilin-eozin și fixate cu alcool etilic au fost obținute prin brosajul bronșic (în 48 cazuri), prin puncție transtoracică (18 cazuri), sau prin frotiuri-amprente (9 cazuri). Celulele au fost marcate cu un marker. Extracția de ADN/ARN a fost realizată, utilizând unui preparat pentru, fiecare caz în parte. O picătură de lizat (1 xTE [pH 8,0] și, 2% dodecil sulfat de sodiu) a fost adăugat la celule cu ajutorul unei pipete și colectate într-un tub Eppendorf (Eppendorf A.G., Hamburg, Germania); ulterior, o altă picătură a fost adăugată în același loc. Volumul de lizat din eprubetă a fost stabilit de 200 ml. Scindarea proteinazei K(500 ng/ml) a fost realizată timp de 2 ore la temperatura de 60°C.

La extragerea acidului nucleic din materialul histologic s-au folosit 2/3 straturi de 20 μm grosime de țesut tumoral din blocul de parafină. Aceste secți-

Tabelul 2

Analiza PCR a mutațiilor EGFR și translocăției EML 4-ALK

Gena/Mutația	Praimer	Condițiile PCR-ului	Metoda de detecție
Mutația EGFR extirparea exonului (ex19del)	Direct :CTGTCATAGGGACTCTGGAT Revers: CAGCAAAGCAGAAACTCACAT	45 cicluri (denaturare: 15c, 95°C; hidrizare cu parametri specifici. 30c, 55° C; sintetizare: 30c, 72° C)	PAGE: extras normal: 127 p.n.; mutație: dimensiune inferioară (112 p.n.15-p.n. extirpare) deleția 15 pn
EGFR L858R	tip sălbatic: CACCCAGCAGTTTGGCCA mutant: CACCCAGCAGTTTGGCCC comun: GCATGAACTACTTGGAGGAC	50 cicluri (denaturare: 15 c, 95° C; hidrizare cu parametri specifici: 30 c, 63°C; sintetizare: 30 c, 72°C)	Alela specific PCR-ului în timp real: 120 p.n.
V1(EML4 exon 13 /ALKexon20)	EML4: TGGAGCAAACTACTGTAGAG ALK: GTCGAGGTGCGGAGCTTG	45 cicluri (denaturare: 15 c. 95°C; hidrizare cu parametri specifici și sintetizare: 60 c., 60°C)	PAGE: 134 p.n. – fragmnet.
V2(EML4 exon20 /ALKexon20)	EML4: CTAACCTCGGAGACTATGAAAT ALK: GTCGAGGTGCGGAGCTTG	45 cicluri (denaturare: 15 c. 95°C; hidrizare cu parametri specifici și sintetizare: 60 c., 60°C)	PAGE: 118 p.n. – fragmnet.
V3a/b (EML4 exon6 / ALKexon20)	EML4: CATAAAGATGTCATCATCAACCA ALK: GTCGAGGTGCGGAGCTTG	45 cicluri (denaturare: 15 c. 95°C; hidrizare cu parametri specifici și sintetizare: 60 c., 60°C)	PAGE: 113 p.n. (V3a) sau 146 p.n. (V3b) fragmnet.
SDHA (controlul calității ARN-ului)	Direct:ACTGGCCACTCGCTATTG Revers:CTTTGCTCTTATGCGATGGA	50 cicluri (denaturare: 15 c, 95°C; hidrizare cu parametri specifici: 30 c, 60°C; sintetizare: 30 c, 72°C)	PAGE: 165 p.n.

Abrevieri: p.n. - perechi nucleotide; EGFR- receptorul factorului de creștere epidermică; EML 4-ALK- proteine legate 4-kinaza limfomului anaplastic; PAGE- electroforeză în gel de poliacrilamidă; PCR- reacția în lanț a polimerazei; SDHA- complex succinatdehidrogenază, subunității A, opțiune flavoproteină.

uni au fost deparafinate de două ori cu substituția de xylene, spălate cu etanol și uscate la aer, înainte de a adăuga 200μL de tampon lizis standard. Scindarea proteinazei K a durat 6 ore.

Celulele sau țesutul lizat au fost apoi supuse extracției organice de două ori. Prima a constat dintr-un volum egal de reactiv extras TRIzol (LifeTechnologies, Carlsbad, California) și 0,5 volum de cloroform. A doua extracție a fost realizată cu 0,5 volum de cloroform. Acizii nucleici au fost precipitați prin adăugarea a 2 volume de etanol, 0,1 volum de 3 M - acetat de sodium și până la 0,1 μg/μL purtător glycogen și dizolvat în 10μL de apă (pentru materialul citologic) sau 40μL (pentru material histologic). Aproximativ 10 μL din probă (întregul volum al părții anterioare și

ulterioare) a fost supus reacției RT în volum final de 20 μL și, eventual utilizat ca matriță pentru analizele ADN-ului și ARN-ului.

Toate reacțiile au fost realizate fără multiplexare (doar un fragment- țintă este supus amplificării PCR). PCR cocktail de detecție pe bază de gel conține produse 1μL a matricei, 0,5 U start polimerază la temperatură ridicată, 1-tampon buffer PCR (pH 8,3), de la 2,0 la 2,5 μM clorură de magneziu, 200μM deoxinucleotidtrifosfați și 0,3 μM de praimerii într-un volum total de 10μL. PCR, în timp real, a avut o compoziție puțin diferită a amestecului: 1U start polimerază la temperaturi ridicate, care a fost lansată în prezența a 0,2xSYBRGreenI și a avut un volum total de 20μL. Fiecare reacție a fost inițiată prin activarea Taq-poli-

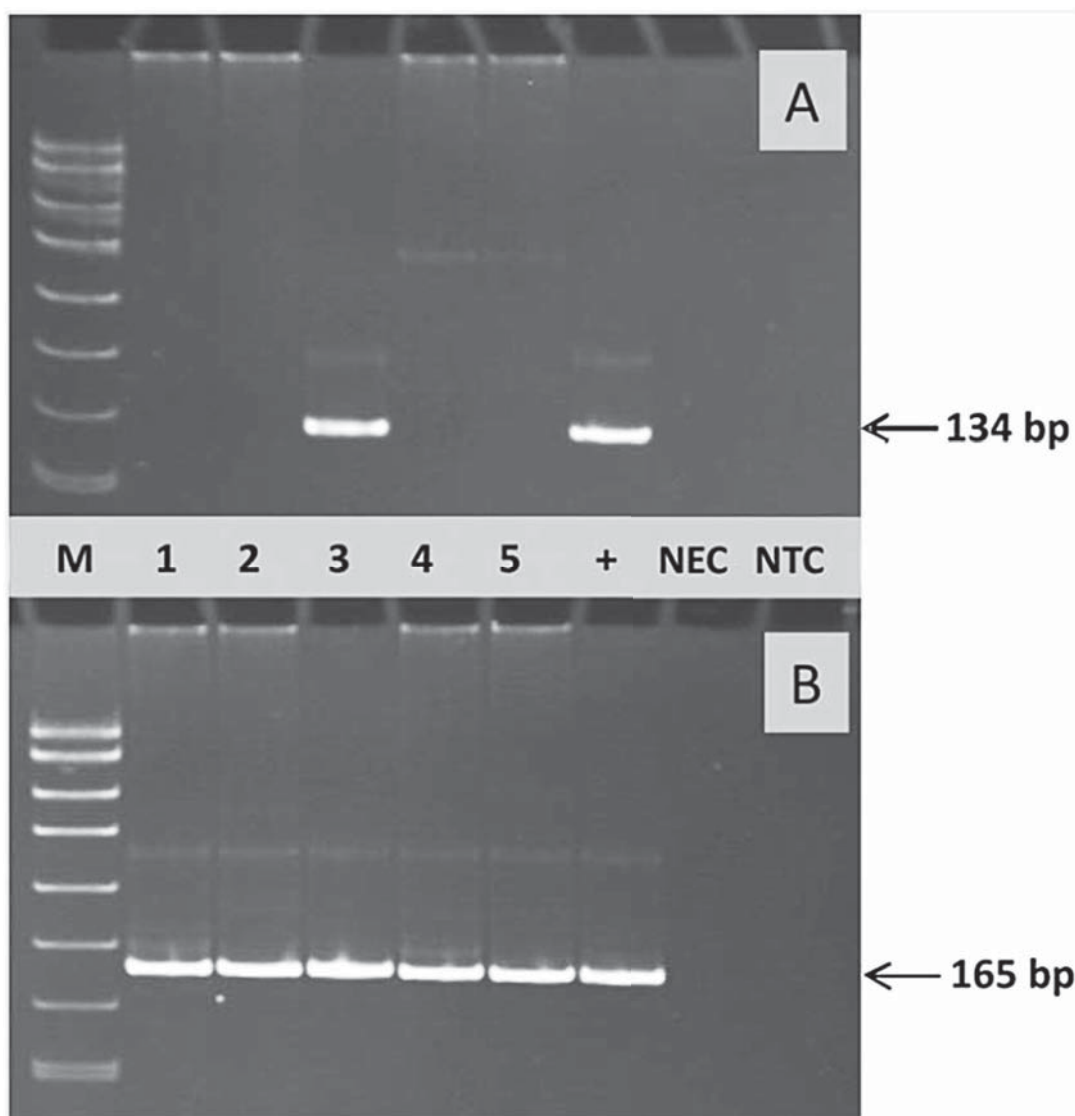


Figura 1. Detectarea proteinei legate de tipul 4-kinaza limfomului anaplazic (EML 4-ALK)

(A) – prezintă translocarea EML 4-ALK. Amplificarea prin reacția în lanț a polimerazei EML 4-ALK V. 1. Praimerii fuzionați specifici. Probele de translocare efectuate pe 134 de perechi nucleotidice, fragment (banda 3 și control pozitiv [+]). B) prezintă controlul amplificării (SDHA [complex succinat dehidrogenază, subunitatea A, varianta flavoproteină] fragment specific de 165 pb., Benzil -5 și+). M indică markerul de greutate moleculară; benzile de la 1 la 5 – exemple analizate; NEC–nu este controlul enzimei; NTC-nu este controlul matricei.

merazei la temperatura de 95°C, timp de 10 minute. Praimerii și condițiile PCR-ului de identificare a celor mai frecvente mutații în gena EGFR și translocației EML 4-ALK sunt expuse în tabelul 2.

Calitatea ADN-ului genomic a fost evaluată în timpul studiului genei EGFR (Tabelul 2). Calitatea ADN-ului a fost evaluată prin PCR cu praimeri specifici în raport cu complexul succinat dehidrogenazei subunității A (SDHA) a genei [35]; probele eșuate au fost excluse din analiza ulterioară EML 4-ALK (Tabelul 2). Exemplul detectării mutației EGFR a fost prezentat într-un studiu anterior [33]. Testarea EML 4-ALK este ilustrată în figura 1.

Rezultate

Extragerea ADN-ului și ARN-ului

Rezultatele în urma extracției acizilor nucleici sunt incluse în Tabelul 1. Atât probele citologice fixate în etanol, precum și probele histologice fixate în formol au arătat un număr relativ ridicat de AND și ARN extras. Cea mai mică valoare (38 din 44; 86%) s-a depistat în ARN-ul extras din blocurile de parafină arhivate. Probele citologice au arătat o medie de 0,42 μg de acizi nucleici (dimensiune 0,17 μg - 0,88 μg); iar materialul histologic -3,74 μg (dimensiune 0,50 μg-12,25 μg).

Investigarea mutației în genă EGFR

Testele de EGFR au dat rezultate informative în 68 din cele 72 de perechi de mostre de AND (94%) (Tabelul 3). Caracterul similar al statutului de mutații s-a observat în 14 perechi, inclusive 19 deleții și 5 substituții L858R în 9 exoni. Rezultate confuze s-au observat în patru cazuri: 3 perechi au arătat prezența de mutații în probele citologice dar nu și cele histologice (1 exon-19 deleții alele [ex19del] și 2 deleții alele L858R), în timp ce o pereche a arătat alela L858R doar în ADN-ul obținut din țesut. Testarea probelor contradictorii în baza unui model polimorf a markerilor genetici, a confirmat că fiecare element dintr-o pereche aparține aceași persoane (datele nu au fost prezentate), (adică din cauza unei confuzii banale a probelor, nu s-a putut explica diferența dintre probele citologice și cele histologice).

Cauzele posibile a 4 rezultate contradictorii examinate la testele de mutații EGFR, au fost supuse studiului aparte. Contradicția în prima pereche neconformată (citologia: alela ex19del, histologie: un tip sălbatic) a fost soluționată printr-o simplă repetare a analizei moleculare: s-a efectuat PCR, folosind o cantitate mărită de țesut pentru a obține matricele ADN-ului și s-a reușit detectarea ex19del minuscul - produs specific. Două perechi discordante (citologie: alelaL858R, histologie: tip sălbatic) au fost supuse testului de ADN. O investigație minuțioasă repetată a celulelor tumorale și analiza genei EGFR, au confir-

mat prezența alelei L858R în țesutul probei unui caz contraversat. Analiza repetată morfologică a țesutului rămas din alte seturi discordante, a arătat un procent extrem de mic de celule tumorale. Reexaminarea vizuală a perechei discordante 4 (citologie- tip sălbatic; histologie-alela L858R) nu a fost posibilă din cauza lipsei de froiuri suplimentare de celule tumorale.

Tabelul 3

Testarea EGFR-ului și translocației EML 4-ALK în probele citologice și histologice de cancer pulmonar

TEST	Mutații EGFR (n=72)	EML 4-ALK (n=36)
Perechi concordante		
Tip sălbatic/tip sălbatic	54 (75%)	32 (89%)
Mutație/mutație	14 (19%)	4 (11%)
Total	68/72 (94%)	36 (100%)
Perechi discordante		
Citologie: mutația/ histologie: tip sălbatic	3 (4%)	0
Citologie: tip sălbatic/ histologie: mutație	1 (1%)	0
Total	4 (6%)	0

Investigarea translocației ALK

Translocațiile EML4-ALK au fost găsite în 4 din 36 cazuri cu mutații EGFR, cazuri negative (11%) și incluse în variantele 2V1, V21 și, 1 V 3a /b [36]. Probele citologice și histologice au dat rezultate concordante în toate cele 36 de perechi (Tab. 3). Deoarece acesta este primul raport de translocație ALK la pacienții ruși cu adenocarcinom pulmonar, au fost luate în considerare următoarele criterii: sexul și vârsta în cazurile analizate. Studiul a inclus 20 de bărbați, dintre care 6 au fost sub vârsta de 50 de ani; translocațiile EML4-ALK au fost depistate la doi bărbați în vârstă (67 ani și respectiv 73 ani).

Patru din 16 femei examinate aveau vârsta <50 ani, 2 dintre ele aveau gena EML 4-ALK; de atenționat că translocația a fost depistată la cea mai tânără participantă în vârstă de 30 ani.

Discuții

Acest studiu are mai multe puncte forte în comparație cu multe alte cercetări publicate anterior [10-31]. În special, au fost folosite atât preparatele citologice, cât și histologice ale fiecărui pacient, ceea ce permite compararea gradului de utilitate a acestor tipuri de materiale biologice pentru o testare moleculară. În plus, unele studii anterioare bazate pe seturile de date și prin urmare, au fost capabile să identifice doar câteva mutații pozitive; acest material a tumorii pulmonare este intenționat limitat de adenocarcinom pulmonar, care a arătat o incidență mai mare a mutații-

ilor EGFR. Astfel, numărul de stare anormală și gena modificată a fost relativ bine echilibrat. Cel mai important, analiza a inclus frotiuri citologice din arhivă și blocuri de țesuturi, care au fost depozitate pentru o perioadă lungă de timp; trebuie de remarcat faptul că frotiurile celulelor investigate nu au fost acoperite.

Deși, anterior se cunoștea despre posibilitatea detectării EML4-ALK în materialul citologic din nou recoltat [37, 38], acest studiu a demonstrat fezabilitatea frotiurilor celulare retroactive la testarea ALK. În studiul dat, a fost utilizată metoda RT-PCR, care este una necostisitoare și este în măsură să detecteze gena într-un număr mic de celule, însă, spre deosebire de testele de fluorescență și hibridizare *in situ* aprobate de US Food and Drug Administration, nu poate depista unele variante reale translocăției ALK [39]. Recent, R. Wang et al. [40] a propus o nouă abordare a RT-PCR, care are drept scop identificarea diferențelor la nivelul expresiei ARN între porțiunea 5' și 3' a genei ALK și are potențialul de a detecta toate translocățiile ALK active.

Datele acestui studiu demonstrează că eficiența testului molecular bazat pe citologie, cel puțin, are acelaș randament precum analiza bazată pe histologie, din punct de vedere a procentului de succes în identificarea ADN/ARN, precum și capacitatea de a detecta modificările în gene (Tabelul 1 și 3). Practic toate studiile anterioare în acest domeniu, au avut ca rezultat concluzii similare [10-31,37,38]. Cu toate acestea, caracterul oportun al materialului citologic pentru procedurile de testare moleculară, este încă în discuție [9]. În special, imperfecțiunile sistemice pot juca un rol important în acest tip de investigație; acele grupuri de cercetători, care nu efectuează analiza genetică a probelor citologice, puțin probabil, că ar raporta despre experiențele lor negative în articolele științifice. De asemenea, trebuie de menționat faptul, că din probele citologice, de multe ori se obține o izolare mai mică a acizilor nucleici, decât din fragmentele de țesut, iar această limitare poate deveni critic, atunci când mai multe teste de ADN/ARN sunt esențiale pentru indicarea tratamentului adecvat. În plus, multe arhive citologice stochează doar, un singur frotiu a fiecărui pacient în parte, comparativ cu blocurile histologice. Un frotiu este dificil de împărțit pentru diferite proceduri de diagnostic și, prin urmare, testarea moleculară poate epuiza ultima sursă de celule tumorale.

Rezultatele acestui studiu au demonstrat o bună concordanță a cercetărilor bazate pe testarea citologică și histologică, atât pentru EGFR, cât și pentru ALK (94% și, respectiv 100%). Aparent, eficiența mai înaltă a analizei ALK, se datorează dezianului testelor corespunzătoare, care sunt concentrate spre detectarea unui transcript himeric și pot accentua

un fragment himeric PCR, chiar și în prezența unui exces considerabil de celule normale. În contrast, structura testului EGFR, care a fost utilizat, necesită prezența a cel puțin 5% de AND mutant în probele analizate (date nepublicate). De fapt, cu toate că detectarea alelei ex19del pe bază de gel, este foarte specifică și poate să identifice toate variantele relevante clinic de deleție a EGFR într-o singură reacție PCR [33], investigația ar putea să nu identifice PAGE specific ex19del în cazul în care este un procent prea mic de celule mutante. Detectarea alelei L858R poate fi și mai complicată, deoarece fragmentele normale și mutante de EGFR diferă doar printr-o nucleotidă. În general, deși, conformitatea dintre testele histologice și citologice ale EGFR, oficial a fost mare (68 din 72 de perechi), trebuie de menționat faptul că, în 4 din cele 18 perechi (aparent tumori mutante), în (22%) cazuri s-a obținut rezultate contradictorii. Cel mai probabil, discrepanțele sunt rezultatul incapacității de a detecta un procent înalt de celule a cancerului pulmonar în mostrele analizate, sau alternativ, pot identifica autenticitatea eterogenității moleculare intratumorale a unor tumori. Cazuri particulare despre statutul EGFR veneau în contradicție și în repetate rânduri, au fost analizate în diferite cercetări în cadrul cărora se utilizau mai multe probe tumorale ale aceluiași pacient [41]. Simpla existență a acestei situații, poate determina necesitatea de a studia mai multe probe ale aceluiași pacient, indiferent de rezultatele contradictorii ale testului EGFR, fie din cauza unor erori în cazul celulelor tumorale sau din cauza proprietăților biologice specifice ale adenocarcinomului pulmonar. De asemenea, se poate de menționat că toate recomandările pentru testarea moleculară, cel mai probabil, vor fi supuse unei analize substanțiale în viitorul apropiat în legătură cu progresele rapide tehnologice de identificare a fragmentelor de resturi de aminoacizi (secvențiere) în proteinele generației următoare [42].

Interesant de remarcat, că frecvența translocățiilor ALK în probele mutațiilor EGFR negative în adenocarcinom la pacienții ruși (4 din 36; 11%), pare puțin mai ridicat comparativ cu un alt eșantion de pacienți [8]. În mod similar, similar cercetărilor anterioare, s-a demonstrat ca pacienții ruși cu adenocarcinom pulmonar au manifestat o expresie ridicată de mutații EGFR printe oamenii de rasă albă [33]. Acest lucru este important, deoarece majoritatea fumătorilor din Rusia fumau în trecut țigări ce conțineau un nivel înalt de rășină, astfel, ei au dezvoltat carcinom pulmonar cu celule scuamoase. Comparativ cu țările din Europa, America de Nord și unele țări din Asia, unde fumătorii predomină vădit în rândul pacienților cu toate subtipurile histologice de cancer pulmonar, la nefumătorii din Rusia, adenocarcinomul se depis-

tează la cel puțin jumătate din cazuri [33]. Mutațiile EGFR și translocția ALK sunt strâns legate de abținerea de la produsele din tutun [2-8] și în consecință, o creștere a numărului de adenocarcinom pulmonar la nefumătorii ruși, pare o explicație admisibilă a frecvenței crescute a acestor leziuni.

Concluzii:

1. Datele acestui studiu demonstrează, că eficiența testului molecular bazat pe citologie, cel puțin, are acelaș randament precum analiza bazată pe histologie, din punct de vedere a procentului de succes în identificarea ADN/ARN, precum și capacitatea de a detecta modificările în gene.

2. Materialul citologic din arhivă poate fi utilizat atât pentru analiza EGFR, cât și pentru analiza ALK.

Bibliografie

- Burton A. *What went wrong with Iressa?* Lancet Oncol. 2002; 3:708.
- Pao W., Miller V., Zakowski M., et al. *EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004;101:13306-13311.
- Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C., et al. *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy.* Science. 2004; 304:1497-1500.
- Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., et al. *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of nonsmall-cell lung cancer to gefitinib.* N. Engl. J. Med. 2004; 350:2129-2139.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al. *Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma.* N. Engl. J. Med. 2009;361: 947-957.
- Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S. *Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated nonsmall-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials.* Clin. Lung. Cancer. 2012;13:107-114.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., et al. *Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer.* N. Engl. J. Med. 2010;363:1693-1703.
- Gerber D.E., Minna J.D. *ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time.* Cancer Cell. 2010;18:548-551.
- Pirker R., Herth F.J., Kerr K.M., et al; *European EGFR Workshop Group. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop.* J. Thorac Oncol. 2010;5:1706-1713.
- Pang B., Matthias D., Ong C.W., et al. *The positive impact of cytological specimens for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: a single South East Asian laboratory's analysis of 670 cases.* Cytopathology. 2012;23:229-236.
- Ma E.S., Ng W.K., Wong C.L. *EGFR gene mutation study in cytology specimens.* Acta Cytol. 2012;56:661-668.
- Hagiwara K., Kobayashi K. *Importance of the cytological samples for the epidermal growth factor receptor gene mutation test for non-small cell lung cancer* [published online ahead of print December 13, 2012]. Cancer Sci. doi: 10.1111/cas.12081.
- Malapelle U., Bellevicine C., Zeppa P., Palombini L., Troncone G. *Cytology-based gene mutation tests to predict response to anti-epidermal growth factor receptor therapy: a review.* Diagn. Cytopathol. 2011;39:703-710.
- Da Cunha Santos G., Saieg M.A., Geddie W., Leighl N. *EGFR gene status in cytological samples of nonsmall cell lung carcinoma: controversies and opportunities.* Cancer (Cancer Cytopathol.). 2011;119:80-91.
- Aisner D.L., Deshpande C., Baloch Z., et al. *Evaluation of EGFR mutation status in cytology specimens: an institutional experience* [published online ahead of print November 18, 2011]. Diagn. Cytopathol. doi: 10.1002/dc.21851.
- Betz B.L., Roh M.H., Weigelin H.C., et al. *The application of molecular diagnostic studies interrogating EGFR and KRAS mutations to stained cytologic smears of lung carcinoma.* Am J Clin. Pathol. 2011;136:564-571.
- Billah S., Stewart J., Staerckel G., Chen S., Gong Y., Guo M. *EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens.* Cancer (Cancer Cytopathol.). 2011;119:111-117.
- Bruno P., Mariotta S., Ricci A., et al. *Reliability of direct sequencing of EGFR: comparison between cytological and histological samples from the same patient.* Anticancer Res. 2011;31:4207-4210.
- Hlinkova K., Babal P., Berzinec P., Majer I., Ilencikova D. *Rapid and efficient detection of EGFR mutations in problematic cytologic specimens by high-resolution melting analysis.* Mol Diagn. Ther. 2011;15:21-29.
- Marotti J.D., Schwab M.C., McNulty N.J., et al. *Cytomorphologic features of advanced lung adenocarcinomas tested for EGFR and KRAS mutations: a retrospective review of 50 cases.* Diagn. Cytopathol. 2013;41:15-21.
- Santis G., Angell R., Nickless G., et al. *Screening for EGFR and KRAS mutations in endobronchial ultrasound derived transbronchial needle aspirates in non-small cell lung cancer using COLDP. PCR.* PLoS. One. 2011;6:e25191.
- Lozano M.D., Zulueta J.J., Echeveste J.I., et al. *Assessment of epidermal growth factor receptor and K-ras mutation status in cytological stained smears of non-small cell lung cancer patients: correlation with clinical outcomes.* Oncologist. 2011;16:877-885.
- Rekhtman N., Brandt S.M., Sigel C.S., et al. *Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing.* J. Thorac. Oncol. 2011;6:451-458.
- Shingyoji M., Kageyama H., Sakaida T., et al. *Detection of epithelial growth factor receptor mutations in cerebrospinal fluid from patients with lung adenocarcinoma suspected of neoplastic meningitis.* J. Thorac. Oncol. 2011;6:1215-1220.
- Van Eijk R., Licht J., Schrupf M., et al. *Ra-*

pid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PloS.One*.2011;6:e17791.

26. Bozzetti C., Negri F.V., Azzoni C., et al. *Epidermal growth factor receptor and Kras gene expression: reliability of mutational analysis on cytological samples*. *Diagn. Cytopathol*. 2013;41:595-598.

27. Malapelle U., de Rosa N., Rocco D., et al. *EGFR and KRAS mutations detection on lung cancer liquid-based cytology: a pilot study*. *J. Clin. Pathol*. 2013;41:595-598.

28. Malapelle U., de Rosa N., Bellevicine C., et al. *EGFR mutations detection on liquid-based cytology: is microscopy still necessary?* *J. Clin. Pathol*. 2012;65:561-564.

29. Allegrini S., Antona J., Mezzapelle R., et al. *Epidermal growth factor receptor gene analysis with a highly sensitive molecular assay in routine cytologic specimens of lung adenocarcinoma*. *Am. J. Clin. Pathol*. 2012;138:377-381.

30. Sun P.L., Jin Y., Kim H., Lee C.T., Jheon S., Chung J.H. *High concordance of EGFR mutation status between histologic and corresponding cytologic specimens of lung adenocarcinomas*. *Cancer(Cancer Cytopathol)*. 2013;121:311-319.

31. Nomoto K., Tsuta K., Takano T., et al. *Detection of EGFR mutations in archived cytologic specimens of non-small cell lung cancer using high-resolution melting analysis*. *Am. J. Clin. Pathol*. 2006;126:608-615.

32. Cheng L., Alexander R.E., MacLennan G.T., et al. *Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine*. *Mod. Pathol*. 2012;25:347-369.

33. Moiseyenko V.M., Procenko S.A., Levchenko E.V., et al. *High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma*. *Onkologie*. 2010;33:231-238.

34. Kim H.R., Shim H.S., Chung J.H., et al. *Distinct clinical features and outcomes in never-smokers with*

non-small cell lung cancer who harbor EGFR or KRAS mutations or ALK rearrangement. *Cancer*.2012;118:729-739.

35. Iyevleva A.G., Buslov K.G., Togo A.V., et al. *Measurement of DPD and TS transcripts aimed to predict clinical benefit from fluoropyrimidines: confirmation of the trend in Russian colorectal cancer series and caution regarding the gene referees*. *Onkologie*. 2007;30:295-300.

36. Horn L., Pao W. *EML4-ALK: honing in on a new target in non-small- cell lung cancer*. *J. Clin. Oncol*. 2009;27:4232-4235.

37. Sakairi Y., Nakajima T., Yasufuku K., et al. *EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*. *Clin.Cancer Res*. 2010;16:4938-4945.

38. Kanaji N., Bandoh S., Ishii T., et al. *Detection of EML4-ALK fusion genes in a few cancer cells from transbronchial cytological specimens utilizing immediate cytology during bronchoscopy*. *LungCancer*. 2012;77:293-298.

39. Yi E.S., Chung J.H., Kulig K., Kerr K.M. *Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer and related issues in ALK inhibitor therapy: a literature review*. *Mol. Diagn. Ther*. 2012;16:143-150.

40. Wang R., Pan Y., Li C., et al. *The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 50 and 30 portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers*. *Clin. Cancer Res*.2012;18:4725-4732.

41. Chen Z.Y., Zhong W.Z., Zhang X.C., et al. *EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas*. *Oncologist*. 2012;17:978-985.

42. Milbury C.A., Correll M., Quackenbush J., Rubio R., Makrigiorgos G.M. *COLD-PCR enrichment of rare cancer mutations prior to targeted amplicon resequencing*. *Clin. Chem*. 2012;58:580-589.

EVALUAREA PSIHODIAGNOSTICĂ A MEDICILOR ONCOLOGI

Ion Mereuță¹ – dr. hab. med., prof. univ.,

Iuliana Fornea² – dr. psihol., conf. univ.,

Veronica Șveț³ – asist. univ.,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”^{1,2,3}, Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie^{1,3}

e-mail: ion.mereuta@usmf.md¹, forneaiuliana@mail.ru², veronicashvet@gmail.com³

Rezumat

În articol autorii au demonstrat rezultatele evaluării psihodiagnostice a medicilor oncologi-chirurghi. Au fost evaluați 82 medici, cu vârsta de 25-72 ani, 27 femei (33%) și 55 bărbați (67%). Grupul de control la constituit 65 medici de familie, cu vârsta de 30-67 de ani. Majoritatea medicilor oncologi-chirurghi (68,9%) au apreciat nivelul solicitării psihice „înalt” și „extrem, foarte înalt”. Niciunul nu a apreciat nivelul solicitării psihice „neînsemnat”. Pe baza rezultatelor testării psihometrice au fost evidențiate 5 grupuri tipologice: hipertim (48,25±1,42%), hiperperseverent (49,12±1,03%), histrionic (10,4±2,1%), anxios (51,23±1,52%) și depresiv (4,23±1,5%). Apartenența de grup este determinată de particularitățile de personalitate a medicilor oncologi-chirurghi și de acțiunea factorilor stresanți, care contribuie la formarea și dezvoltarea stărilor adaptive a personalității. Majoritatea medicilor oncologi-chirurghi prezintă un nivel înalt (44,93%) și mediu (29,31%) de rezistență la stres. Totuși, 25% din oncologi-chirurghi manifestă rezistență scăzută în condițiile suprasolicitării psihoemoționale permanente, comparativ cu 7% la medici de familie.

Cuvinte-cheie: evaluarea psihodiagnostică, medici oncologi chirurghi

Summary. Psychodiagnostic assessment of surgical oncologists

In the article the authors demonstrated results of psychodiagnostic assessment of surgeons. Were evaluated 82 surgical oncologists, aged 25-72 years, 27 women (33%) and 55 men (67%). Control group was the 65 family physicians aged 30-67 years. Most surgical oncologists appreciated psychic request as the high and very, very high. None of them appreciated mental level as insignificant. Based on psychometric testing results were found five typological groups: hipertim, hiperperseverent, histrionic, anxious and depression. Appearance to group is determined by the particularities of personality of surgical oncologists and the stress factors action that contribute to the formation and development of adaptive personality states. Most surgical oncologists present a high level of resistance to professional oncological stress. 25% of surgical oncologists still exhibit low resistance to permanent psycho-emotional overload conditions, compared to 7% of family physician.

Key words: psychodiagnostic assessment, surgical oncologists

Резюме. Психодиагностическая оценка у врачей онкологов-хирургов

В статье авторы показали результаты психодиагностической оценки врачей онкологов-хирургов. Были исследованы 82 врача онколога-хирурга, в возрасте 25-72 лет, 27 женщин (33%) и 55 мужчин (67%). Контрольной группой составили 65 семейных врачей, в возрасте 30 - 67 лет. Большинство врачей онкологов-хирургов (68,9%) оценили уровень психологического стресса как: «высокий», «очень высокий», «экстремальный». Ни один из обследованных не оценил уровень психологического стресса как незначительный. На основании результатов психометрического тестирования было выявлено 5 типологических личностных групп: гистрионный (10,4±2,1%), гипертимный (48,25±1,42%), застревающий (49,12±1,03%), тревожный (51,23±1,52%) и депрессивный (4,23±1,5%). Членство в группах определяется особенностями личностного характера врачей онкологов-хирургов, а также действие стрессовых факторов, которые способствуют формированию и развитию адаптивных состояний личности. Большинство онкологов-хирургов показывает высокий (44,93%) и средней (29,31%) уровень устойчивости к профессиональному онкологическому стрессу. Тем не менее, 25% врачей-онкологов-хирургов имеют низкую устойчивость к постоянным психоэмоциональным состояниям перегрузки, по сравнению с 7% семейных врачей.

Ключевые слова: психодиагностическая оценка, врачи онкологов-хирурги

Introducere

Activitatea medicilor oncologi implică acțiunea mai multor factori ce pot cauza apariția și dezvoltarea diverselor stări: cauze legate de locul de muncă, de stilul de muncă, sau de trăsături de personalitate. Cauze legate de locul de muncă: lipsa recunoașterii și recompensării muncii prestate, ignoranță și indiferență profesională din partea colegilor, senzația de lipsa de control asupra propriilor activități, așteptări nerealiste sau neclare din partea angajatorului, desfășurarea unor activități monotone, repetitive și care nu oferă

satisfacții profesionale, lucrul sub presiune constantă sau într-un mediu stresant:

a) Stilul de viață - dezechilibru între viața profesională și cea personală, presiune și așteptări în realizări mai mari, responsabilități, fără ajutor din partea celorlalți, somn insuficient; prea puțin timp dedicat relaxării și socializării, lipsa unor relații apropiate, a unor persoane care să ofere suport emoțional. Și din cauze legate de tipul personalității sunt: tendințe perfecționiste; concepția că nimic nu este suficient de bine făcut sau bun, viziune pesimistă asupra per-

spectivelor sinelui și asupra lumii în general, nevoia permanentă de a deține controlul.

b) Simptomele frecvent întâlnite menționăm următoarele: indispoziție, indiferență, plictiseală, lipsa motivației și creației profesionale, oboseală permanentă, stare de lipsă și ignoranța totală. Aceste simptome sau semne putem împărți în cele fizice, emoționale și cele comportamentale. Din primul grup, a celor fizice fac parte: senzația permanentă de oboseală, vâlguire, imunitate scăzută, predispoziție ridicată la contractarea diferitor virusi, dureri de cap, de spate și musculare frecvente, schimbări ale poftei și ale obiceiurilor de somn.

c) Simptomele sau semnele emoționale fac parte: senzația de eșec și lipsa de încredere în sine, neajutorare, copleșire, detașare de ceilalți oameni și de lume în general, pierderea motivației, abordare negativistă și cinică, imposibilitatea de a fi satisfăcut (nimic nu este suficient de bun).

d) Simptome sau semnele comportamentale fac parte: căutarea singurătății prin izolarea frecventă de ceilalți oameni, retragerea din diferite activități, refuzul responsabilităților, consumul excesiv de mâncare, băuturi alcoolice sau droguri pentru a face față situației, revărsarea frustrărilor peste oameni nevinovați, absenteismul de la locul de muncă sau scurtarea programului de lucru, venind târziu și plecând devreme de la serviciu.

Scopul lucrării: Evaluarea psihodiagnostică a medicilor oncologi-chirurghi.

Metode de cercetare. În studiu au fost incluși 82 de medici oncologi-chirurghi, vârsta medie $\pm 25-72$ ani, dintre care femei 27 (33%), bărbați 55 (67%), cu stagiul mediu de lucru în activitatea oncologică 19 ani.

Lotul-martor a fost alcătuit din 65 medici de familie, vârsta medie 30-67 ani cu activitate medicală medie de 20 ani.

A fost asigurată respectarea omogenității atât a lotului de studiu, cât și a celui martor.

Rezultate. Aprecierea gradului depresiei prin *testul Hamilton* a permis aprecierea prezenței și gradului depresiei a medicilor oncologi-chirurghi, precum și factorii, care sunt responsabili de inițierea și menținerea acestei stări.

Conform scorului, la 30 persoane ($36,5 \pm 2,3\%$) s-a constatat lipsa depresiei (scor mediu $5,2 \pm 0,7\%$), inclusiv 12 ($40,0 \pm 1,2\%$) femei și 18 ($60,0 \pm 0,8\%$) bărbați, $p < 0,01$; la 25 persoane ($30,48 \pm 2,3\%$) - depresie ușoară (scor mediu $4,2 \pm 1,8\%$), inclusiv 7 ($8,53 \pm 2,3\%$) femei și 18 ($21,25 \pm 2,1\%$) bărbați; la 15 persoane ($18,29 \pm 1,8\%$) - moderată (scor mediu $2,1 \pm 1,4\%$), inclusiv 3 ($3,65 \pm 3,2\%$) femei și 12 ($14,63 \pm 3,1\%$) bărbați, $p < 0,05$; la 12 persoane ($14,63 \pm 1,7\%$) - semnificativă (scor mediu $12,4 \pm 3,3\%$), inclusiv 5 ($6,09 \pm 2,7\%$) femei și 7 ($8,53 \pm 1,3\%$) bărbați, $p < 0,05$.

Este îngrijorător faptul, că circa 30% din respondenții lotului de studiu manifestă un grad de depresie, care acționează direct asupra exercitării obligațiilor profesionale. În astfel de situații pe I plan sunt înaintate problemele actuale, fie personale, fie profesionale, care pot influența negativ calitatea asistenței medicale specializate oncologice-chirurgicale.

În grupurile investigate, anxietatea personală și reactivă a fost diferită. Astfel, nivel jos al anxietății personale s-a atestat la 48 ($58,53 \pm 1,6\%$), nivel moderat la 27 ($32,92 \pm 1,03\%$), nivel înalt la 7 ($8,53 \pm 1,3\%$).

Anxietatea, reactivitatea a fost atestată la 41 ($50,0 \pm 2,1\%$) nivel jos, nivel mediu la 32 ($39,02 \pm 1,26\%$) și, nivel înalt la 9 ($10,97 \pm 2,01\%$).

Factorii care determină prezența depresiei sunt legați atât de activitatea profesională, cât și de viața cotidiană. Astfel, au fost menționate mai des regimul istovitor de muncă, insuficiența permanentă a timpului liber, posibilitatea redusă de creștere profesională, care la rândul lor determină nivelul de satisfacție și motiva-re profesională, pentru femei ponderea mai mare revine problemelor de ordin familial și sanogen.

Medici oncologi-chirurghi

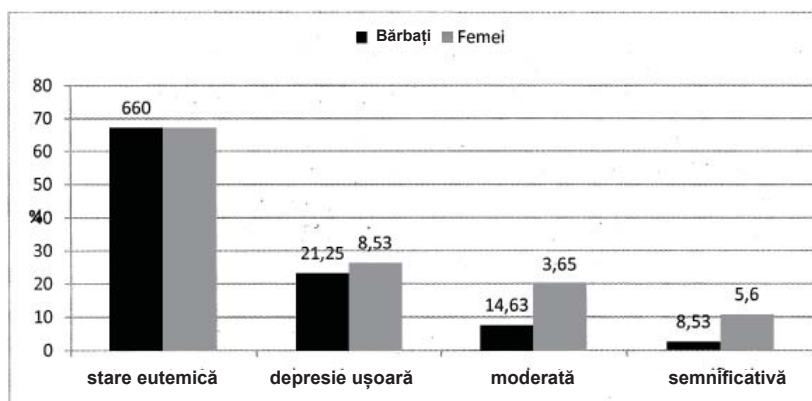


Fig. 1. Repartizarea conform gradului de depresie (%)

Aprecierea gradului anxietății la medicii oncologi-chirurghi prin testul Spilberger

Chestionarul Spilberger, propus oncologilor investigați a permis de a obiectiviza, prin procedeul de autoapreciere, nivelul anxietății în momentul dat (anxietatea reactivă) și anxietatea personalității (ca trăsătură caracteristică a persoanei).

În grupurile investigate, divizate conform caracterului, anxietatea reactivă avea un grad asemănător de manifestare, 34 (61,73±3,9%) bărbați și 12 (44,26±6,7%) femei având un nivel mic ($p < 0,05$), 18 (33,74±5,2%) bărbați și 10 (40,98±4,6%) femei – nivel mediu ($p > 0,05$), 3 (4,53±2,8%) bărbați și 10 (14,76±4,4%) femei – nivel înalt al anxietății reactive ($p < 0,05$). Nivelul anxietății reactive este determinat

de starea medicilor oncologi-chirurghi în perioada activității profesionale, fiind influențat de complicitatea procesului în acel moment, prezența unor probleme cotidiene, care cer rezolvare recentă.

Anxietatea personală foarte înaltă corelează direct proporțional cu prezența unui conflict nevrotic, cu șuturi emoționale și nevrotice și maladii psihosomatice. În grupul de studiu 18 (32,72±1,6%) bărbați și 12 (44,44±2,8%) femei prezintă un nivel jos al anxietății personale ($p < 0,05$), 22 (40,0±3,2%) bărbați și 10 (37,03±2,3%) femei – un nivel moderat ($p > 0,05$) și 15 (27,2±1,8%) bărbați și 5 (18,51±3,2%) femei – un nivel înalt al anxietății personale ($p < 0,05$).

Analizând comparativ gradul anxietății între genuri am stabilit o variație semnificativă atât pentru an-

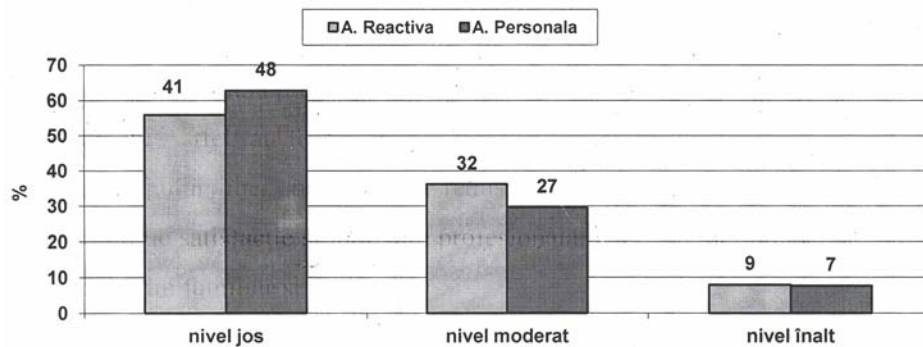


Fig. 2. Nivelul anxietății reactive și personale la medicii oncologi-chirurghi (%)

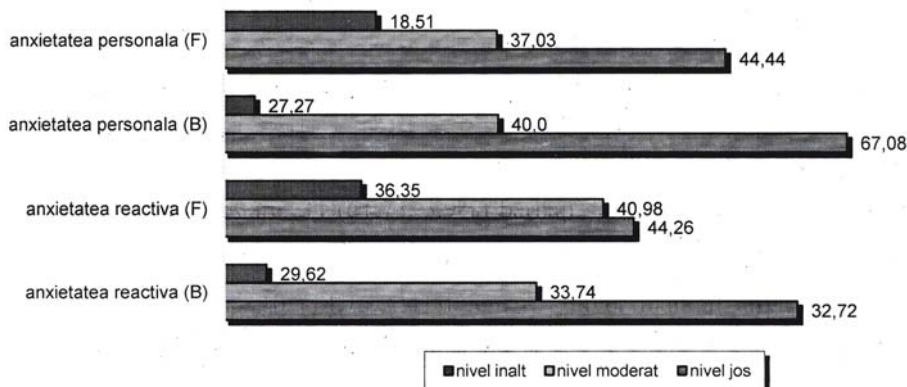


Fig. 3. Caracteristica comparativă ai anxietății după tip și gen (%)

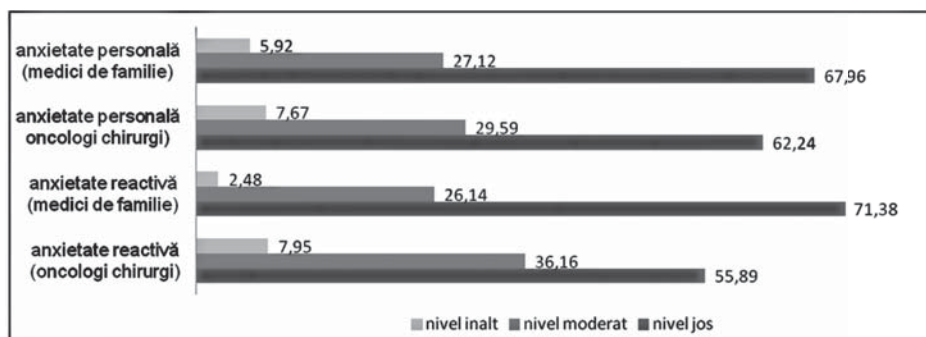


Fig. 4. Caracteristica comparativă a tipului de anxietate a lotului de control și lotului de studiu (%)

xietatea reactivă, cât și pentru anxietatea personală. Nivelul semnificativ mai înalt al anxietății a fost stabilit în cazul persoanelor de gen masculin ($p < 0,05$), diferența între tipurile de anxietate fiind semnificativă. Conform datelor obținute prin autoevaluarea anxietății personale și reactive, prezentate în figura de mai sus, am obținut următoarele diferențe între femei și bărbați din lotul de studiu – un nivel mai înalt al anxietății caracteristic medicilor oncologi-chirurghi de genul masculin atât pentru anxietatea reactivă ($36,35 \pm 2,4\%$) pentru bărbați față de ($29,62 \pm 2,8\%$) pentru femei, $p < 0,05$, cât și pentru anxietatea personală ($18,51 \pm 3,2\%$) pentru bărbați față de ($27,27 \pm 1,8\%$) pentru femei, $p < 0,05$.

Anxietatea reactivă duce la tulburarea capacității de concentrare a atenției, uneori a dereglării coordonării procesului profesional. Anxietatea personală caracterizează tendința constantă a persoanei de a percepe un cerc larg de situații ca fiind amenințătoare, de a reacționa la ele sub formă de stare anxioasă.

Pentru activitatea profesională a medicilor oncologi-chirurghi anxietatea este o trăsătură de personalitate foarte importantă, care poate influența calitatea procesului decizional. Un oncolog-chirurg anxios, la care este accentuată această trăsătură, nu poate aprecia adecvat toate aspectele unui proces de diagnostic și tratament, nu poate face o analiză detaliată a faptelor, a evenimentelor prezentate și, în final luarea deciziei și manoperei poate fi influențată de toate acestea.

Chestionarul de apreciere al anxietății (Spilberger), propus medicilor oncologi-chirurghi din lotul de studiu și medici de familie din lotul control a arătat diferența nivelului anxietății reactive și anxietății personalității în grupurile investigate. Astfel, medicii de familie manifestă un grad de anxietate mai mic decât a medicilor oncologi-chirurghi, mai ales aceasta este caracteristic pentru anxietatea reactivă, $p < 0,05$.

Chestionarul „H. Schmieschek” (Explorarea „Personalității accentuate”)

Chestionarul „H. Schmieschek” vizează explorarea personalității accentuate, persoanele grupului nostru de studiu se încadrează în „limitele normale”, media accentuărilor pentru fiecare subiect în parte, aflându-se sub nivelul procentajului critic de 75%, $p < 0,05$. Sunt caracteristici de personalitate care pot depăși nivelul accentuării medii, dar în cazul fiecărei persoane, acestea sunt „compensate” sub diverse forme și armonios integrate în structura de ansamblu a personalității. Estimat din punct de vedere al gradului de intensitate al accentuării. Demonstrativitatea este cea mai „accentuată” trăsătură a grupului de studiu și alcătuiește ($55,15 \pm 1,06\%$), urmând apoi hiperexactitatea - ($52,33 \pm 1,02\%$), anxi-

etatea - ($50,07 \pm 0,98\%$) și distimia - ($50,02 \pm 0,98\%$). Hiperexactitatea este trăsătura accentuată ce apare la majoritatea medicilor oncologi-chirurghi, iar nestăpânirea caracteristica cea mai „atenuată” a grupului de studiu ($43,22 \pm 0,84\%$), este prezentă la mai puțin de o treime din medicii chirurghi-oncologi. Așa trăsătură ca hipertimia ($48,33 \pm 0,88\%$), emotivitatea ($48,64 \pm 0,98\%$), hiperperseverența ($49,12 \pm 0,98\%$) și ciclotimia ($48,31 \pm 0,98\%$) au un grad mediu de reprezentare, iar exaltarea ($46,53 \pm 0,86\%$) și nestăpânirea ($43,22 \pm 0,84\%$) este mai puțin întâlnită în acest grup de studiu. Variația indicilor scalelor grupului de studiu și cel de control are importanță statistică în ceea ce privește trăsăturile de personalitate așa ca demonstrativitatea, nestăpânirea, hiperexactitatea, ciclotimia și emotivitatea. Cea mai „accentuată” trăsătură a grupului de control este hiperexactitatea ($54,24 \pm 1,04\%$); în grupul de studiu II – demonstrativitatea ($55,15 \pm 1,06\%$). Hiperexactitatea este o trăsătură de personalitate caracteristică medicilor oncologi-chirurghi, fiind absolut necesară în activitatea profesională a chirurgiei oncologice. Luarea unei decizii corecte în timpul examinării pacienților, în diagnostic și tratament nu poate fi efectuată pe baza emoțiilor, trebuie analizate și evaluate concret. Așa trăsătură ca punctualitatea și pedantismul calității necesare pentru medicii oncologi-chirurghi. Iar demonstrativitatea este determinată de egocentrismul caracteristic medicilor oncologi-chirurghi. Așa trăsătură ca nestăpânirea, ciclotimia și emotivitatea sunt indici mai puțin „accentuate” în rândul medicilor oncologi chirurghi. Medicii indicilor scalelor PA reprezintă tendința generală a medicilor oncologi-chirurghi.

Tabelul 1

Media indicilor scalelor PA (%)

	Scala	Media gr.de control % (n= 82) Oncologi-chirurghi	Media gr.de studiu % (n= 65) Medici de familie
1	Demonstrativitate	53,94±1,04	55,15±1,06
2	Hiperexactitate	54,24±1,04	52,33±1,02
3	Hiperperseverență	49,32±0,96	49,12±0,98
4	Nestăpânire	44,12±0,84	43,22±0,84
5	Hipertimie	47,22±0,86	48,33±0,88
6	Distimie	48,80±0,98	50,02±0,98
7	Ciclotimie	49,03±0,92	48,31±0,98
8	Exaltare	47,02±0,86	46,53±0,86
9	Anxietate	50,10±1,02	50,07±1,02
10	Emotivitate	48,02±0,86	48,64±0,98

Scala demonstrativității – este caracterizată prin demonstrativitate comportamentală, egocentrism și, este prezentată prin indici semnificativ înalți, astfel pentru grupul de studiu alcătuind ($55,15 \pm 1,06\%$) și, pentru cel de control fiind ($53,96 \pm 1,04\%$). Nu a fost diferență semnificativă între genuri: femei /bărbați.

Scala hiperexactității – se caracterizează prin pedantism exagerat, rigiditate, punctualitate, acuratețe și aceste persoane greu trec de la o stare emoțională la alta, totul trebuie să fie sub control, pot fi agresivi, dacă nu-s respectate cerințele sale. Astfel, pentru grupul de studiu alcătuind ($52,33 \pm 1,02\%$) și pentru cel de control ($54,24 \pm 1,04\%$), $p < 0,05$.

Hiperperseverența – se caracterizează mai mult prin supărări, răzburare, implicare emotivă de lungă durată în tot ce i se întâmplă, pedantism; aceștea sunt obsedați deseori de o singură idee, pe care vor s-o realizeze, sunt rigizi, câteodată sunt agresivi. În lotul de studiu și cel de control în mediu alcătuind ($49,22 \pm 1,03\%$).

Scala nestăpânirii – este caracterizată prin impulsivitate, control scăzut asupra imboldurilor și tentațiilor și, alcătuiește ($43,22 \pm 0,84\%$) pentru grupul de studiu și ($44,12 \pm 0,84\%$) pentru grupul de control.

Scala hipertimiei – este caracterizată prin optimism, tendință de dominare, dispoziție preponderent bună, lideri, spirit întreprinzător, activism înalt. Valorile obținute sunt omogene, media între cele două grupuri fiind ($43,53 \pm 0,84\%$) ($p > 0,05$).

Scala distimiei – este caracterizată prin inhibiție ideomotoră, pesimism, deprimare accentuată, centrarea atenției asupra aspectelor sumbre ale vieții, astfel alcătuind ($50,02 \pm 0,98\%$) pentru grupul de studiu și ($48,80 \pm 0,98\%$) pentru grupul de control ($p > 0,05$).

Scala ciclotimiei – se caracterizează prin deprimarea fiind prelungită, alternarea fazelor hipertimice și distimice, primele au durată scurtă. În cazul stării de depresie sunt anxioși, în perioade favorabile se comportă ca hipertimicii, pot avea idei de suicid. Media generală pe grupuri fiind – ($48,68 \pm 0,93\%$), ($p > 0,05$).

Scala exaltării – este caracterizată prin stări de bucurie, fericire, satisfacție retrairi intensive, alternarea frecventă a acestora cu stările de disperare, tristețe. Media generală – ($46,72 \pm 0,89\%$), ($p > 0,05$).

Scala anxietății – este caracterizată prin subapreciere personală, frică de responsabilitate, timiditate, predisponere spre fobie, anxietate exagerată, neîncredere în sine. Media generală – ($50,12 \pm 1,02\%$), $p < 0,05$, semnificativ mai mare pentru femei. Diferența semnificativă față de profesorii din grupul de control este determinată de particularitățile activității profesionale a medicilor oncologi-chirurghi: responsa-

bilitate înaltă în luarea deciziilor în ceea ce privește atât diagnosticul, cât și tratamentul conservativ și cel chirurgical etc.

Scala emotivității – este caracterizată prin schimbări frecvente a dispoziției cu motiv neînsemnat, finețe a trăirilor spirituale, sensibilitate, profunzime. Este mai exprimată la medicii chirurghi-oncologi femei, media generală fiind de ($48,23 \pm 0,95\%$), ($p > 0,05$) și practic identică în cele două grupe.

În baza diferențelor prezenței caracterilor accentuate am format următoarele grupuri tipologice, așa ca: hipertim, hiperperseverent, histrionic, anxios, depresiv. Primul grup alcătuiește 31 persoane ($16,31 \pm 2,3\%$) – 22 bărbați și 9 femei, având cea mai mare medie la scala 5 – ($63,52 \pm 1,21\%$), apoi scala 1 – ($53,73 \pm 1,07\%$) ($p < 0,05$); valorile cele mai mici fiind obținute pe scala 6 – ($42,34 \pm 0,89\%$) și 4 – ($47,24 \pm 0,97\%$) ($p < 0,05$).

Pentru aceste persoane este caracteristică dorința de a conduce, activitate înaltă, autoapreciere exagerată, capacitatea scăzută de a aprecia critic propriile acțiuni. Medicii oncologi-chirurghi sunt mai emotivi

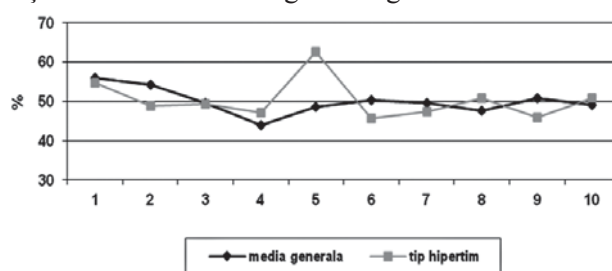


Fig. 5. Media scalelor PA în grupul tip hipertim (%)

în timpul procesului chirurgical, suprasolicitarea psihică la ei este cauzată de activitatea profesională, lucrul specific cu bolnavii și rudele acestora, cu știința etc; pentru ei are importanță atitudinea societății către activitatea sa. Cele mai actuale probleme la acest contingent sunt cariera profesională și relațiile familiale ($p < 0,05$). Nivelul scăzut la scalele anxietății și depresiei arată un nivel înalt de adaptare la condițiile activității profesionale, un grad înalt de responsabilitate.

Al II- ea grup alcătuiește 19 ($12,38 \pm 1,2\%$) din medicii oncologi-chirurghi, dintre care 12 ($10,23 \pm 1,2\%$) bărbați și 7 ($10,17 \pm 1,2\%$) femei cu accentuarea în I-ul rând al hiperperseverenței, hiperexactității, respectiv $62,28 \pm 1,89\%$ și $62,63 \pm 1,45\%$ ($p < 0,05$). Valorile cele mai scăzute corespund scalelor 8 (exaltare) – ($43,72 \pm 1,03\%$) și 7 (labilitatea afectivă) – ($45,21 \pm 1,33\%$) ($p < 0,05$). Acest grup se caracterizează prin agresiune, acuratețe, punctualitate pedantism exagerat, rigiditate. Acești medicii oncologi-chirurghi au concepții bine determinate. În acest grup predomină medicii oncologi-chirurghi cu efectivitate înaltă

în activitatea profesională, însă deseori sunt nemulțumiți de propria activitate. Suprasolicitarea psihică poate fi cauzată de tipul metodei chirurgicale.

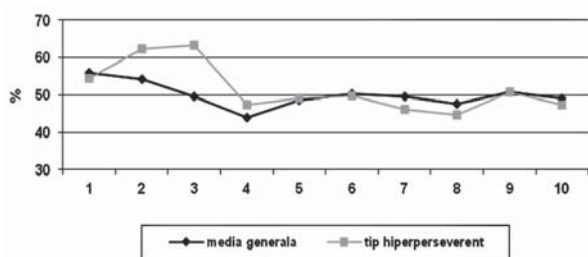


Fig. 6. Media scalelor PA în grupul tip hiperperseverent (%)

Figura dată reflectă accentuarea personalității la nivelul scalelor hiperexactității și hiperperseverenței, comparativ cu restul scalelor evaluate pentru acest grup. Medicii chirurghi-oncologi din grupul hiperperseverent au media generală a scalelor PA mai mare decât media pentru întregul grup de studiu (<75%).

Grupul histrionic îl constituie 15 medici oncologi-chirurghi (10,41±2,1%), dintre care 5 femei (10,42±1,04%) și 10 bărbați (11,21±0,8%). Cea mai actuală problemă este considerată starea sănătății, indicând suprasolicitarea profesională drept cauză principală în apariția și dezvoltarea bolilor. Sufără mai des de bolile sistemului cardiovascular, dereglări de somn. Accentuarea predominantă este pe scala 1 – (63,15±1,13%) și scala 7 – (54,11±1,24%) (p<0,05), scala hipertimiei având cea mai mică valoare – (41,78±1,82%) (p<0,05).

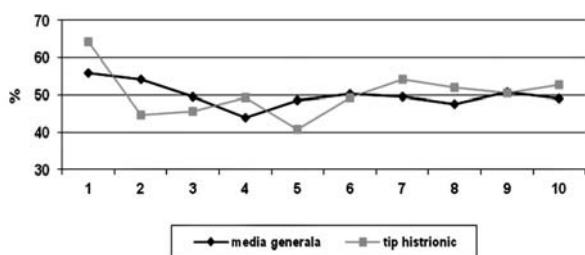


Fig. 7. Media scalelor PA în grupul tip histrionic (%)

Scalele labilității afective, demonstrativității și emotivității s-au dovedit a fi mai accentuate. Medicii oncologi-chirurghi din acest grup au controlul asupra agresivității, inhibarea reacției spontane, luarea deciziilor bine gândite.

Grupul anxios – 12 persoane (7,12±2,8%), dintre care 4 femei (7,13±2,1%) și 8 bărbați (8,41±2,4%). Pentru acești medici oncologi-chirurghi sunt caracteristice punctualitatea, acuratețea, demonstrativitatea, deseori manifestă diverse reacții anxioase.

Grupul anxios este mai accentuat la scala 9 – (67,87±2,13%) și 1 – (51,69±2,32%) (p<0,05), mai scăzută la scala 8 – (43,53±1,82%) și 5 – (45,12±1,02) (p<0,05). Medicii oncologi-chirurghi a acestui grup sunt neliniștiți, au satisfacție scăzută de la lucru. Sunt mai accentuate și frecvente dereglările de somn predominând adormirea dificilă și trezirile frecvente.

Cel mai puțin numeros este grupul tipologic de tip depresiv – 5 medici chirurghi-oncologi (4,23±1,5%). Mediile maxime în acest grup au fost obținute pe scala 6 – (64,42±2,14%) și 9 – (57,72±1,23%) (p<0,05); minimile – pe scala 8 – (43,12±1,82%) și 5 – (44,27±1,04%) (p<0,05).

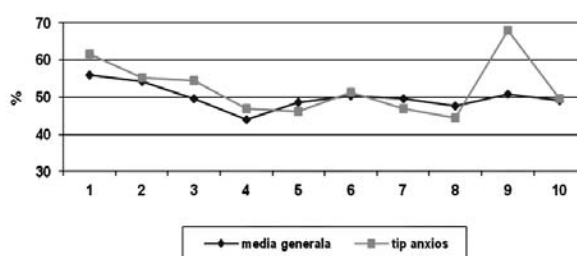


Fig. 8. Media scalelor PA în grupul tip anxios (%)

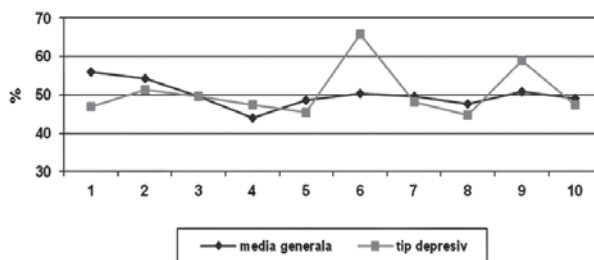


Fig. 9. Media scalelor PA în grupul tip depresiv (%)

Acești medici chirurghi-oncologi au un nivel mai scăzut de satisfacție profesională și o activitate de muncă redusă, 1/3 din medicii chirurghi-oncologi din acest grup au problemă în relații interpersonale, atât la serviciu, cât și în familie (p<0,05).

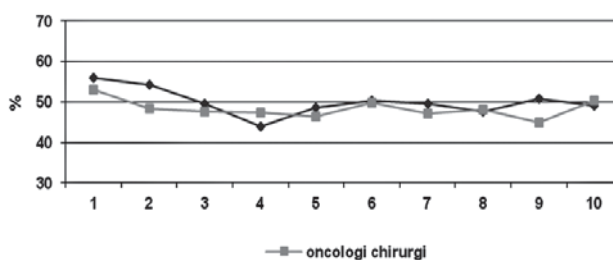


Fig. 10. Media PA în loturile de studiu (%)

Astfel, profilul medicilor de familie corespunde unei personalități stabile, armonioase, fără accentuări însemnate a caracterelor studiate.

Concluzii:

1. Marea majoritate a medicilor oncologi-chirurghi 57 (68,9%) au apreciat nivelul solicitării psihice „înalț” și „extrem, foarte înalt” și nu a apreciat nivelul solicitării psihice „neînsemnat”.

2. În baza rezultatelor testării psihometrice au fost evidențiate 5 grupuri tipologice: hipertim (48,25±1,42%), hiperperseverent (49,12±1,03%), histrionic (10,4±2,1%), anxios (51,23±1,52%) și depresiv (4,23±1,5%). Apartenența de grup este determinată de particularitățile de personalitate a medi-

ilor oncologi-chirurghi și de activitatea profesională specifică.

3. Majoritatea medicilor oncologi-chirurghi prezintă un nivel înalt (45,89%) și mediu (28,12%) de rezistență la stres. Totuși, 25% din oncologi - chirurghi manifestă rezistență scăzută în condițiile suprasolicității psihoemoționale permanente, comparativ cu 7% la medicii de familie.

FACTORII DE RISC PROFESIONAL ȘI CONTROLUL LOR ÎN ACTIVITATEA MEDICILOR ONCOLOGI

Veronica Șveț¹ – asist. univ.,

IP USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie¹

e-mail: veronicashvet@gmail.com¹

Rezumat

În articol, autorii evidențiază problema factorilor de risc profesional la medicii oncologi, efectuând un studiu-chestionar cu participarea a 147 medici (oncologi chirurghi - 82, oncologi, oncologi -chimioterapeuți 24, oncologi radioterapeuți 23 și 18 hematologi). Autorii au demonstrat, că: factorii de risc profesionali la medicii specialităților oncologice sunt stresul profesional oncologic cu o pondere medie de 62,25%, poziția ortostatică 76% și contactul cu component sanguinolente și pericolul de infectare cu hepatite virale și alte boli transmisibile 96% la chirurghi. Chimioterapeuții sunt supuși iritațiilor și la vaporii medicamentelor citostatice, la alergii cu o pondere de 78%, la radioterapeuți- radiațiile ionizante 100%, la tumori ale pielii, a țesuturilor moi și oaselor 39,6%, la hematologi - vaporii și acțiunile alergice a medicamentelor 83,3%, riscul de contaminare cu sânge și eliminări sanguinolente 12%. Medicii oncologi chirurghi sunt cei mai vulnerabili în apariția Sindromului Burnout -76,19%. La o rată de răspuns a medicilor specialităților oncologice dezechilibrul efort - recompensă a atestat 56%, ce argumentează elaborarea și implementarea unui program special de combatere a factorilor de risc profesional la medicii oncologi și hematologi. Algoritmul diagnosticului și profilaxiei bolilor psiho-somatice și Programul de combatere a factorilor de risc și a morbidității profesionale la medicii-oncologi include etape consecutive de la diagnostic până la tratament, recuperarea și profilaxia lor ce trebuie implementată în instituțiile medicale a specialității oncologice. Problema este actuală și este necesar un studiu complex atât a sănătății psihologice, cât și a celei somatice.

Cuvinte-cheie: factorii de risc profesionali, medicii oncologi, Sindromul Burnout

Summary. Professional risk factors and their control in the work of oncologist

In the article the authors highlight the issue of risk factors on oncologists, by conducting a in very - questionnaire with participation of 147 doctors (surgeon oncologist -82, chemotherapists -24, radiotherapists 23, hematologists -18). The authors demonstrated that the occupational risk factors on oncologist are multiple, primary being stress with we rage weight 62,25%. Orthostatic position 76%, contact with bloody components and risk of infection with viral hepatitis and other transmuted maladies, 96% - at surgeon oncologists. Chemotherapists are exposed to irritation from cytostatics, allergies 78%, radiotherapists - ionizing radiation 100%, skin tumors, soft tissue tumors and bone tumors, hematologists - drug vapors and allergies 83,3%, blood contamination risk 12%. Surgeon oncologist are the most vulnerable in appearance of Burnout syndrome. A rate of response of oncologists effort - reward imbalance was mentioned 56%, which arguments elaboration and implementation of a new special program of Occupational risk factors prevention at oncologists and hematologists. Algorithm of diagnostic and prophylaxis of psycho-somatic diseases and Programe of risk factors and morbidity prevention at oncologists includes consecutive steps from diagnostic to treatment, recovery and prophylaxis should be implemented in medical oncological instructions. The problem is actual, and it necessary to make a complex study of psychological and somatic health.

Key words: professional risk factors, oncologist, Burnout syndrome

Резюме. Профессиональные факторы риска и их контроль у врачей онкологического профиля

Авторы статьи идентифицировали профессиональные факторы риска у врачей онкологического профиля. В исследовании были включены 147 врачей (онкологи хирурги - 82, химиотерапевты - 24, радиотерапевты -23, и 18 гематологов). Исследование показало, что профессиональный онкологический стресс был выявлен у 62,25%. Вынужденное ортостатическое положение у 76%, контакт с кровянистыми выделениями и возможности инфицирования

hepatitami și alți contactniți bolile - 96%, u oncologov-hirurgov. Hemioterapevty podverjeny vozdeystviyami citostatikov, allergenov v 78%, radioterapevty - radiacii v 100% (opuxoli koji i myagkih tkaney, koster v 39,6%, hematologi - vozdeystviyam medikamentov i allergenov v 83,3%. U vrachei oncologov-hirurgov sindrom Voinpaut vstrechetsya v 76,19% sluchayev. Uroven' vzaimootnosheniya, profesionalnyy vklad - vozmesheniya, byl otmechen u 56% respondentov. Avtory nauchno argumentirovali i predostavili spetsialnyuyu Programmu kontrolya professionalnykh faktorov riska u vrachei onkologicheskogo profilya.

Ключевые слова: профессиональные факторы риска, врачи онкологи

Introducere

Medicii, care activează în nomenclatura specialităților oncologice, raportează niveluri de morbiditate înaltă profesională, de stres la locul de muncă. Această situație rezultă din factorii de risc profesionali în procesul activității oncologului ce reies din natura muncii clinice, inclusiv de cerințele mari și efort mare în echipă multidisciplinară. Pacienții medicilor oncologi sunt specifici, cu o stare somato-funcțională și psihică gravă, nedeterminarea finalității tratamentului inclusiv complex și combinat, insatisfacția medicului oncolog de rezultatul tratamentului, particularitățile de comunicare cu pacientul și cu rudele apropiate lui, nivelul insuficient al salariului, imperfecționarea organizării lucrului curativ, corelații cu colegii, nedeterminarea carierei profesionale. Mediul în care activează medicul oncolog favorizează stării de premorbid, care în mare măsură determină stresul emoțional, satisfacția profesională și sprijinul social la locul de muncă.

Scopul lucrării. Studiarea factorilor de risc profesional a sindromului Burnout, a corelației dezechilibrului efort-recompensă la medicii nomenclatorului specialităților oncologice și elaborarea unui Program special de control.

Metode de cercetare. Au fost efectuate mai multe studii - chestionare ale medicilor din nomenclatura specialităților oncologice. Studiul factorilor de risc profesional și ierarhizarea lor, studiul sindromului Burnout de suprasolicitare emoțională la locul de muncă, studiul dezechilibrului efort - recompensă în activitatea medicilor oncologi. În cercetare au participat - 147 medici din specialitățile oncologice: oncologi-chirurgi, oncologi-chimioterapeuți, oncologi-radioterapeuți, hematologi și selectiv [82, 24, 23, 18], cu vârsta medie 25-72 de ani. Cercetarea s-a efectuat în conformitate cu cerințele etice.

În baza studiilor complexe a fost argumentat științific un Program de combatere a factorilor de risc profesional și de diminuare a morbidității profesionale la medicii specialităților oncologice și propuneri argumentate legislativ-normative științifice la Hotărârea Guvernului Republicii Moldova „cu privire la maladiile profesionale” și Regulamentul special.

Rezultate:

1. Studiul factorilor de risc

În urma cercetării am dedus următorii factori de risc profesionali la medicii nomenclatorului specialităților oncologice și maladiile profesionale ce pot dezvolta.

2. Studiul Sindromului Burnout

Cercetarea de față a evidențiat evaluarea frecvenței Sindromului Burnout în rândul medicilor specialităților oncologice. Pentru evaluarea nivelului Sindromului Burnout am folosit scala Maslach Burnout Inventory (MBI). Cele 22 de puncte a scalei MBI măsoară următoarele trei dimensiuni: epuizare emoțională (EE; ex. de itemi: „Mă simt obosită când mă trezesc dimineața și știu că trebuie să fac față unei noi zile de muncă”); detașare emoțională și cinism (DE; „Am devenit mai dur/ă cu oamenii de când lucrez în sistemul medical”) și insatisfacție profesională, cotată invers (IP; „Simt că munca mea influențează pozitiv viața altora”). Răspunsurile sunt sub forma scalei Likert cu 7 puncte și exprimă frecvența cu care persoana resimte stările descrise (0: „niciodată” - 7: „în fiecare zi”).

Pentru fiecare din cele trei scale se calculează un scor care, conform etalonului, indică nivelul SEP: mare, mediu/risc și mic. Au fost distribuite 21 de chestionare în Clinica Oncologie Generală din cadrul IMSP IO. Chestionarele au fost înmânate respondenților individual, după explicarea scopului cercetării și după sublinierea confidențialității informațiilor. Rata de răspuns a fost de 100%.

Cercetarea de față a evidențiat prevalența Sindromului Burnout în rândul medicilor specialităților Oncologice organizaționali care au rol important în dezvoltarea patologiei nominalizate. Studiul a argumentat că Sindromul Burnout se întâlnește în 52,38%. Este semnificativ că caracteristica IP s-a atestat la 76,19%. Studiul a arătat că medicii oncologi-chirurgi sunt vulnerabili ce privește dezvoltarea Sindromului Burnout față de celelalte specialități oncologice.

3. Studiul: dezechilibrul efort-recompensă în activitatea medicilor-oncologi

Rata de răspuns a fost de 98%. Sexul feminin au raportat cele mai mici percepții de control, satisfacție profesională și sprijin managerial. Sexul masculin a arătat sprijin asociat cu percepția efortului crescut,

Tabelul 1

Factorii de risc profesional la medicii specialităţilor oncologice

<i>Specialitatea</i>	<i>Factori de risc profesional și maladiile profesionale</i>	<i>Rangul 100%</i>
Oncologi-chirurghi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stresul profesional oncologic (sdr. astenovegetativ, sdr. Burnout, polineuropatii); 2. Poziție forțată-ortostatică (radiculopatie cervicală, toracică și lombosacrală, maladii osteoarticulare); 3. Substanțe alergice (talcaloză, dermatite, hipercheratoză, epitelioame), pulbere pe mâini; 4. Iluminare neadecvată, hipertermia craniului și creierului; 5. Oftalmoplegie, miopie; 6. Eliminări biologice (plasma, sânge, exudatele, transudate); 7. Exudate infectate (TBC, HIV-SIDA, sifilis etc.); 8. Inhalarea cu alcooletilic (neurită optică) 9. Hepatite virale (HVC; HVB ș.a.); 10. Encefalita toxică 11. Alți factori 	<p style="text-align: right;">82</p> <p style="text-align: right;">76</p> <p style="text-align: right;">15</p> <p style="text-align: right;">78</p> <p style="text-align: right;">12</p> <p style="text-align: right;">96</p> <p style="text-align: right;">12</p> <p style="text-align: right;">14</p> <p style="text-align: right;">18</p> <p style="text-align: right;">5</p> <p style="text-align: right;">17</p>
Oncologi-chimioterapeuți	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stresul profesional oncologic (sdr. astenovegetativ, sdr. Burnout, polineuropatii); 2. Medicamente - citostatice 3. Alergii și iritații 4. Vaporii de medicamente 5. Encefalita toxică 6. Anemii 7. Hepatite virale (HVC; HVB) 8. Alți factori 	<p style="text-align: right;">76</p> <p style="text-align: right;">98</p> <p style="text-align: right;">79</p> <p style="text-align: right;">82</p> <p style="text-align: right;">73</p> <p style="text-align: right;">52</p> <p style="text-align: right;">11</p> <p style="text-align: right;">17</p>
Oncologi-radioterapeuți	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stresul profesional oncologic (sdr. astenovegetativ, sdr. Burnout, polineuropatii); 2. Radiații ionizante 3. Boala Bowen 4. Neoplasme osoase 5. Mielom multiplu 6. Patologii osteoarticulare 7. Encefalita toxică 8. Anemii 9. Hepatite virale (HVC; HVB, ș.a.) 10. Alți factori 	<p style="text-align: right;">63</p> <p style="text-align: right;">100</p> <p style="text-align: right;">48</p> <p style="text-align: right;">7</p> <p style="text-align: right;">6</p> <p style="text-align: right;">58</p> <p style="text-align: right;">12</p> <p style="text-align: right;">18</p> <p style="text-align: right;">9</p> <p style="text-align: right;">14</p>
Hematologi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stresul profesional oncologic (sdr. astenovegetativ, sdr. Burnout, polineuropatii); 2. Medicamente chimioterapeutice ș.a. 3. Alergii 4. Vaporii de medicamente 5. Encefalita toxică 6. Anemii 7. Hepatite virale (HVC; HVB ș.a.) 8. Alți factori 	<p style="text-align: right;">56</p> <p style="text-align: right;">92</p> <p style="text-align: right;">76</p> <p style="text-align: right;">82</p> <p style="text-align: right;">13</p> <p style="text-align: right;">12</p> <p style="text-align: right;">18</p>

recompensare mai mare și satisfacție crescută. Sprijinul material a fost asociat cu convingerile de control mai mare la oncologi-chirurghi. Dezechilibrul efort-recompensă la medicii din nomenclatura specialităților oncologice are o rată de 56% ce demonstrează dezvoltarea și introducerea programelor de preferințe, de control, de readaptare psihologică la locul de lucru, motivații financiare - profesionale de performanță și

a unui ”Program special de combatere a factorilor de risc și a morbidității profesionale la medicii din nomenclatura specialităților oncologice”.

4. *Program de combatere a factorilor de risc și a morbidității profesionale la medicii oncologi*

Cercetarea și rezultatele primare, a analizei și ”Evaluării morbidității profesionale la medicii oncologi și a factorilor de risc”, ne-au permis să elaborăm

Algoritmul diagnosticului și profilaxiei psiho-somatice la medicii-oncologi

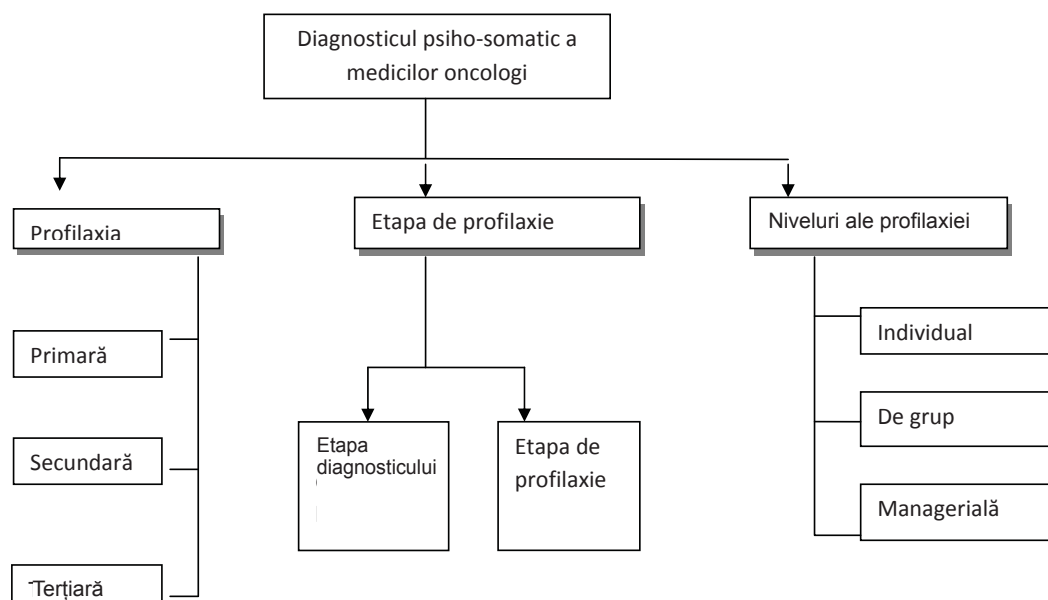


Figura 1

un sistem de profilaxie a morbidității profesionale la medicii din Nomenclatorul specialităților oncologice. Este semnificativ că atât morbiditatea psihoemoțională a sindromului Burnout, cât și a morbidității somatice la oncologi, are o dezvoltare comună ce evidențiază 2 grupe de medici oncologi: 1. Medici oncologi fără patologia psiho-somatică și 2. Medicii oncologi cu Sindromul Burnout și maladii somatice. Evident, că pentru acest contingent de medici oncologi e necesar elemente profilactice ce ar exclude în viitor acțiunea factorilor de risc profesional sau cel puțin de a le diminua: strategii de psihoterapie, de autotrening, de recuperare, de coping, de susținere psihosocială, de dezvoltare a psihomotivației și creativității.

La etapa de diagnostic se evidențiază factorii de risc profesionali generali și specifici – individuali în apariția patologiilor psiho-somatice la oncologi. La factorii principali în apariția maladiilor psiho-somatice la oncologi, e de menționat în mare parte – imposibilitatea de a exclude factorii psihologiei în activitate, bolnavii gravi din grupa clinică III și IV, copii cu maladii oncologice grave, nedeterminarea finalității tratamentului, insatisfacția medicului oncolog de rezultatele tratamentului, particularitățile de comunicare cu bolnavii și rudele lui, nivelul insuficient al salariului medicului, insatisfacția organizării lucrului curativ, corelațiile cu colegii, cariera profesională. Toate aceste particularități a activității medicilor oncologi, diminuarea rezistenței organismului și imunității, favorizează starea de reactivitate, micșorează capacitatea sanogenezei. Toți acești factori nu-i permite medicului oncolog să se abată de la problema

profesională, chiar și în afara exercitării în datoriile profesionale, ce condiționează atât sindromul Burnout, cât și maladiile somatice.

Algoritmul include mai multe etape:

I- Etapă diagnosticului. Testele de evidențiere a factorilor de risc și de combatere a lor.

II- Etapă de analiză a factorilor psihologici, psihoemoționali profesionali dar și a celor individuali profesionali specifici.

III- Etapă ce evidențiază factorii organizaționali manageriali și a muncii medicilor oncologi.

IV- Etapă – analiza testelor obținute și a rezultatelor.

În baza acestor date se porcede la profilaxia primară a maladiilor psiho-somatice la medicii care sunt îndreptați la adaptare, reabilitare și profilaxia sănătății psihice și somatice la locul de muncă.

Profilaxia secundară va fi îndreptată la diagnosticul precoce a maladiilor psiho-somatice profesionale a medicilor oncologi ce recurg din profesiograma specialității oncologice. Profilaxia terțiară exclude maladiile existente, evidențierea și monitorizarea sănătății medicilor oncologi în Registrul special care va sta la baza reabilitării individuale a fiecărui medic.

Profilaxia și tratamentul maladiilor psiho-somatice la medicii oncologi se efectuează individual având în vedere la care etapă a dezvoltării atât a sindromului Burnout cât și a maladiilor somatice de care suferă medicul oncolog. Se analizează toți factorii de risc a activității profesionale a medicilor oncologi și se elaborează.

Programul individual de profilaxie. Cu medicul oncolog se discută acest plan ce include aspecte psihologice, relațiile cu bolnavul, cu rudele, etapa de

Tabelul 2

Măsurile profilactice și controlul maladiilor psiho-somatice la medicii-oncologi

<i>Factorii de risc, din perspectiva dezvoltării patologiei psiho-somatice la oncologi</i>		
<i>Factorii de risc sunt absenți</i>	<i>Factorii de risc prezenți fără patologie psiho-somatică</i>	<i>Maladia psiho-somatică prezentă, sdr. Burnout</i>
<p>1. Informația medicului oncolog despre factorii de risc profesionali, despre stresul oncologului, elemente de profilaxie și spriginul psihoterapeutic individual. Studiarea de către medicii oncologi a psihologilor corelată cu bolnavii oncologi și rudele acestora.</p> <p>2. Studiarea de către medici maladia psihologică, corelația cu bolnavii oncologici și rudele acestora.</p> <p>3. Includerea de mentori și formatori.</p>	<p>1. Informarea medicului oncolog despre factorii de risc profesionali la medicii oncologi și măsurile de profilaxie a maladiilor psiho-somatice la medicii oncologi.</p> <p>2. Educația metodelor de autotrenaj și de corelația cu bolnavii oncologici și rudele acestora.</p> <p>3. Mentorii.</p> <p>4. Normalizarea regimului de muncă și odihnă.</p> <p>5. Trainingurile de comunicare și autocontrol.</p> <p>6. Trainingul carierei profesionale.</p> <p>7. Implementarea programelor de adaptare profesională.</p> <p>8. Participarea la grupele de sprigin.</p> <p>9. Susținerea psiho-emoțională.</p>	<p>1. Informația medicului oncolog despre maladia psiho-somatică la oncologi - Sindromul Burnout, factorii de risc profesionali și boli profesionale.</p> <p>2. Educația metodelor de autocontrol psiho-oncologice.</p> <p>3. Normalizarea regimului de muncă și odihnă.</p> <p>4. Mentori.</p> <p>5. Trainingul carierei profesionale.</p> <p>6. Participarea la grupele de sprigin.</p> <p>7. Susținerea psihoemoțională cu programe individuale.</p> <p>8. Coopingul.</p>

training, de cooping, de psihoanaliză. Se include un regim de muncă și de odihnă, se implică metode de susținere psihologică individuală.

Consultul psihologic poate fi efectuat de medicul psiholog sau psihoterapeut:

Scopul consultului psihologic:

1. Susținerea emoțională și atenția față de retrăirea medicului oncolog;
2. Acumularea cunoștințelor în domeniu competent psihologic;
3. Schimbarea atitudinii față de problema dată și condițiile de rezolvare a ei;
4. Creșterea toleranței de stres profesional;
5. Schimbarea cunoștinței a realității problemelor în oncologie.

Cele enumerate trebuie efectuate tehnic în următoarele etape:

1. Formarea contactului în procesul consultului profesional;
2. Oferirea posibilității medicului oncolog de a se expune în problemele lui profesionale;
3. Oferirea spriginului psihologic și a informației pozitive în rezolvarea problemelor medicilor oncologi la serviciu;
4. Formarea unui dialog și a unui contact continuu;
5. Controlul rezolvării problemelor oncologului cu psihologul;
6. Inducerea motivației și planificarea rezolvării problemelor existente.

Programele pot fi rezolvate la o întâlnire care du-

rează 2-3 ore sau la mai multe întâlniri câte o oră, cu periodicitate de 2-3 ori pe săptămână.

O problemă a psihoterapiei trebuie să fie relația „medicului oncolog-pacient”. Aceste relații sunt obiective, fiind bolnavul oncologic transmite medicului oncolog unele relații, stereotipuri emoționale și comportament. Medicul oncolog în activitatea sa are situații de frustrare, situația este dictată pe de o parte de factorii de risc profesionali - pacienți, colegi, conducători, cerințele fișelor de post, iar pe de altă parte procesele specifice ale activității profesionale – activitate plină de psihoemotivitate și stres, incertitudinea prognozelor de dezvoltare naturală a bolilor, insatisfacția de la rezultatul tratamentului, contingentul grav al bolnavului oncologic, dificultăți în dialogul cu rudele bolnavului.

Se formează grupe speciale din medici, psihologi cu excluderea șefilor, rudelor bolnavului etc. Întâlnirile acestor grupe cu medicii oncologi va avea loc o dată pe lună cu participarea 10-12 medici. Lecția va dura 60-90 minute. La lecție se discută un singur caz. Pot fi discutate nu mai mult de 3-4 cazuri individuale din activitatea medicului. Aceste grupe discută cu medicul oncolog – cazuri reale a activității domniei sale, se discută relația – medic-pacient. Este foarte important ca personalul medical să nu se discute. Discuția trebuie axată pe viitorul rezultat al psihoterapeutului și corelației relative medic-pacient.

Nu se caută o singură rezolvare a problemei, dar se evidențiază câteva.

Fiecare membru al acestei grupe își descrie cazuri

individuale, fiecare are dreptul la opinie. În așa fel se obțin rezultate scontate, susținerea psihologică a medicului oncolog.

E de menționat că măsurile de profilaxie și control al maladiilor psiho-somatice a medicului oncolog este redată în tabelul 2, trebuie de dezvoltat atât autotreinul, meditația, rugăciunea, alte metode de sanocreatologie, dar și programul de educație a medicilor oncologi, a comportamentului medicilor. Se cere și unele schimbări în activitatea MS de a dezvolta psihoterapia oncologică, de a institui mentori, de a organiza grupe de susținere, autotreinul, securitatea și sănătatea la locul de muncă, a programelor individuale de cooping.

Concluzii:

1. Factorii de risc profesionali la medicii specialităților oncologice sunt stresul profesional oncologic cu o pondere medie de 62,25%, poziția ortostatică 76% și contactul cu component sanguinolent și pericolul de infectare cu hepatite virale și alte boli trans-

misibile 96% la chirurghi. Chimioterapeuții sunt supuși iritațiilor și la vaporii medicamentelor citostatice, la alergii cu o pondere de 78%, la radioterapeuți - radiațiile ionizante 100%, la tumori ale pielii, a țesuturilor moi și oaselor 39,6%, la hematologi - vaporii și acțiunile alergice a medicamentelor 83,3%, riscul de contaminare cu sânge și eliminări sanguinolente 12%.

2. Medicii oncologi-chirurghi sunt cei mai vulnerabili în apariția Sindromului Burnout - 76,19%.

3. La o rată de răspuns a medicilor specialităților oncologice dezechilibrul efort - recompensă a atestat 55,78%, ce argumentează elaborarea și implementarea unui program special de combatere a factorilor de risc profesional la medicii oncologi și hematologi.

4. Algoritmul diagnosticului și profilaxiei maladiilor psiho-somatice și Programul de combatere a factorilor de risc și a morbidității profesionale la medicii oncologi include etape consecutive de la diagnostic până la tratament, recuperarea și profilaxia lor ce trebuie implementată în instituțiile medicale a specialității oncologice.

DERMATOONCOLOGIA – DOMENIU DE ACTUALITATE ȘI PERSPECTIVĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Diana Eftodii – dr. șt. med., Ion Mereuță – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Victor Eftodii – dr. hab. șt. med., conf. univ.,

IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

diana.eftodii@yahoo.com

Rezumat

Incidența înaltă și diversitatea clinico-morfologică a tumorilor cutanate condiționează unele dificultăți în procesul de management. Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării clinice, a fost analizată corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv de sarcoame cutanate. Depistarea divergențelor și erorilor de diagnostic al tumorilor cutanate demonstrează necesitatea sporirii vigilenței oncologice și optimizarea procesului de diagnostic al acestor tumori. Se propune abordarea multidisciplinară a tumorilor cutanate în cadrul unui sistem unitar specializat dermatooncologic, aliniind Republica Moldova la tendințele medicale internaționale. Scopul conceptului constă în dezvoltarea serviciului dermatooncologic și ridicarea nivelului IMSP Institutul Oncologic ca centru de referință și bază de norme și reglementările în domeniul Republicii Moldova.

Cuvinte-cheie: dermatooncologie, tumori cutanate, management

Summary. Dermatooncology – an actual and perspective domain in the Republic of Moldova

The high incidence and the clinical-morphological diversity of cutaneous tumors cause some difficulties in their management. To assess the possibilities and accuracy of clinical diagnosis, the correlation between the presumptive clinical diagnosis with the definitive histopathological diagnosis of cutaneous sarcomas has been analyzed. Detection of discrepancies and errors in the diagnosis of skin tumors require increased oncological vigilance and optimization of diagnostic process of these tumors. A multidisciplinary approach to skin tumors, within a specialized unified dermatooncologic system have been proposed, aligning the Republic of Moldova to the international medical trends. The aim of the concept consists in developing dermatooncologic service and raising the level of the Institute of Oncology as a center of reference and basis of norms and regulations in this domain in the Republic of Moldova.

Key words: dermatooncology, cutaneous tumors, management

Резюме. Дерматоонкология – актуальная и перспективная область в Республике Молдова

Высокая заболеваемость и клиничко-морфологическое разнообразие кожных опухолей обуславливают некоторые трудности в их менеджменте. Для оценки возможности и точности клинической диагностики сарком кожи, было проанализировано соотношение предполагаемого клинического диагноза с окончательным гистопатологическим диагнозом сарком кожи. Обнаружение несоответствий и ошибок в диагностике опухолей кожи требует

увеличения онкологической бдительности и оптимизации диагностического процесса этих опухолей. Был предложен междисциплинарный подход к опухолям кожи, в рамках единой специализированной дерматоонкологической системы, выравнивая Республику Молдова к международным медицинским направлениям. Цель концепции состоит в разработке дерматоонкологической службы и повышении уровня Института Онкологии как центра справки и основании норм и правил в этой области в Республике Молдова.

Ключевые слова: дерматоонкология, кожные опухоли, менеджмент

Introducere

Deși, dermatooncoлогия și-a conturat numele relativ recent, chiar și la nivel mondial, aceasta reprezintă un domeniu tot mai alarmant [1, 7], 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]. Tumorile cutanate, tot mai frecvente, dar ignorate de pacienți, uneori chiar și de medici, precum și diversitatea înaltă a patologiei oncologice reprezintă argumentul, care ne-a motivat să propunem abordarea lor într-un sistem unitar specializat numit serviciu dermatooncologic.

Scopul conceptului constă în dezvoltarea serviciului dermatooncoologic și ridicarea nivelului IMSP Institutul Oncologic ca centru de referință și bază de norme și reglementări în domeniul R. Moldova.

Ideea acestei inițiative a pornit de la realități de sănătate publică: cancerle cutanate sunt cele mai frecvente forme de cancer, deși, deseori sunt ignorate de pacient și de medic; doar anumite patologii (epiteliomul bazocelular) au morbiditate și mortalitate scăzute, în timp ce melanomul este cea mai agresivă formă de cancer. Un alt element important în fundamentarea conceptului l-a reprezentat faptul că, în R. Moldova, deși numărul tumorilor cutanate maligne a cunoscut o creștere rapidă, nu există servicii și medici cu supraspecializare, care să trateze unitar această patologie. Este necesară alinierea R. Moldova la standarde internaționale și abordarea cazurilor într-un serviciu de dermatooncoologie.

Dermatooncoлогия în sine este un domeniu de supraspecializare, iar educarea medicală continuă a medicilor trebuie concepută pe teme cât mai specializate, dorind să extragă informații de interes din interfața oncologiei cu alte specialități: dermatologie, chirurgie generală, anatomie patologică, imunologie, medicină de laborator, genetică medicală.

De menționat, că IMSP Institutul Oncologic este unica instituție medico-sanitară publică specializată în domeniul oncologiei în țară. Cercetările științifice au relevat că, unii pacienți 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%, în care era stabilit diagnosticul clinic de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic). În 17,8% diagnosticul clinic prezumtiv corespundea altor tumori maligne ale pielii și țesuturilor moi, iar în restul 17,8% – tumorilor benigne. Deci, divergența între diagnosticul clinic prezumtiv și diagnosticul histopatologic definitiv a constituit 35,6%.

Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării pacienților, am efectuat o analiză a bolnavilor cu tumori cutanate de origine mezenchimală în conformitate cu instituția medicală, unde s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial. În majoritatea cazurilor (81,4%), pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical inițial în IMSP Institutul Oncologic, iar în 24 cazuri (18,6%) – în alte instituții medicale. 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%, cu angiosarcom – 85,7%, cu leiomiomasarcom – 81,8%, cu dermatofibrosarcom – 70,0%, cu fibrosarcom – 57,1%. În celelalte 18,6% cazuri, pacienții cu sarcoame cutanate au fost operați inițial în alte instituții medicale, de unde au fost direcționați ori s-au adresat de sinestătător ulterior la IMSP Institutul Oncologic.

Managementul dermatooncoologic 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 dermatooncoologic 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 imunohistochimice.

Obiectivele strategice de management în practica cotidiană de depistare și diagnosticare a tumorilor cutanate maligne 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 metodico-didactice, 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 (seminarii, 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. Implementarea și dezvoltarea dermatooncologiei ca domeniu medical multidisciplinar, neabordat în Republica Moldova ca o entitate clar definită, reprezintă o inițiativă de premieră, dar cu mare perspectivă în diagnosticarea și tratamentul tumorilor pielii. Evidențierea divergențelor între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv în 35,6% cazuri de sarcoame cutanate, cât și depistarea unui număr semnificativ (18,6%) de pacienți cu sarcoame cutanate tratați inițial în diverse instituții medicale din țară și nesupuși examinării morfologice, demonstrează necesitatea sporirii vigilenței și educației oncologice. Pentru optimizarea procesului de diagnostic al tumorilor cutanate maligne se recomandă implementarea strategiei de management dermatooncologic al acestor tumori, care constă în educație supraspecializată continuă și conlucrarea specialiștilor oncologi și dermatologi pentru unificare în lupta contra tumorilor maligne cutanate, prin abordarea acestora în cadrul serviciului interdisciplinar numit serviciu dermatooncologic, aflat sub tutela IMSP Institutul Oncologic.

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.

EVOLUȚIA SCHIMBĂRILOR IMUNOLOGICE ÎN LIMFOAMELE non-HODGKIN ȘI INFLUENȚA ACESTOR SCHIMBĂRI ÎN TRATAMENTUL IMUNOTERAPIC A ACESTOR BOLNAVI

Aliona Nicorici – doctorandă, IMSP IO Republica Moldova

e-mail: anicorici@rambler.ru

Rezumat

La momentul actual se încearcă obținerea unor anticorpi monoclonali la care să fie îmbunătățite calitatea legăturilor realizate de fragmentul Fc cu C, specificitatea epitopilor, afinitatea, timpul de înjumătățire. Legarea Fc-C induce liză tumorală. Protocoalele terapeutice recente țin cont de un indice de prognostic simplu, elaborat pe baza unor date clinico-biologice, permițând crearea unui Index International de Prognostic (IIP), care ne va permite o eficiență mai mare în luarea unei decizii corecte în vederea tratamentului aplicat. Tratamentul limfoamelor maligne non-Hodgkin impune o colaborare multidisciplinară, cu participarea chirurgilor, hemato-oncologilor și radioterapeuților. Obiectivul principal este obținerea remisiunii complete, definite ca dispariția oricărui semn de boală din teritoriile implicate în momentul diagnosticului. Grupul nostru de studiu, fiind constituit din 92 de pacienți cu limfom malign non-Hodgkin cu/fără afectarea ganglionilor limfatici regionali cu localizare primară diversă și, linia celulară nedeterminată, cu raport de 52 bărbați la 40 femei, vârsta medie cuprinsă între 45 - 60 ani, cercetați fenotipic și imunologic, determinarea valorilor Ig de pe suprafața celulei în ciclu.

Cuvinte-cheie: Imunoglobuline (Ig); Anticorpi monoclonali (ACM); Limfom non-Hodgkin (LNH); Imunofenotipare.

Summary. Developments immunological changes in non-Hodgkin's lymphomas and influence these changes in immunotherapy treatment in these patients

At present, monoclonal antibodies designed to obtain the improved quality of the connections to be made by the Fc fragment C 'epitope specificity, affinity, half-life. The binding of Fc-C induce tumor lysis. Recent therapeutic protocols take into account the simple prognostic index developed based on clinical and biological data, allowing the creation of an International Prognostic Index (IPI), which will allow us greater efficiency in making the right decision for the treatment applied. Treatment of malignant non-Hodgkin lymphomas colaborare requires a multidisciplinary, involving surgeons, oncologists and radiotherapists the blood. The primary endpoint is complete remission, defined as disappearance of any sign of disease at diagnosis territories. Our group study, consisting of 92 patients with malignant non-Hodgkin lymphoma with / without regional lymph node and diverse primary location and indefinite cell line, the relation of 52 men to 40 women, average age between 45 - 60 years, search and immunological phenotype, determining the amount of IgG on the surface of the cell cycle.

Резюме: Эволюция иммунологических изменений в неходжкинских лимфомах и влияние этих изменений в лечении иммунотерапией этих больных

В настоящее время, моноклональные антитела, предназначенные для получения улучшенного качества соединений, которые будут сделаны Fc фрагмента C, с спецификой эпитопа, близость. Связывание Fc-C вызывают лизис опухоли. Последние терапевтические протоколы учитывать простой прогностический индекс, разработанный на основе клинических и биологических данных, что позволяет создание Международного прогностического индекса (IPI), которая позволит нам большую эффективность в принятии правильного решения для лечения применяется. Лечение злокачественной неходжкинской лимфомы требует междисциплинарных, связанных хирурги, онкологи и радиотерапевтов крови. Первичной конечной точкой является полная ремиссия, определяется как исчезновение любого признака заболевания на момент постановки диагноза территорий. Наша исследовательская группа, состоящая из 92 больных со злокачественной неходжкинской лимфомы с / без регионального лимфатического узла и разнообразной локализации первичной и неопределенной клеточной линии, в отношении 52 мужчин до 40 женщин, средний возраст от 45 - 60 лет, поиск и иммунологические фенотипы, определение количества IgG на поверхности клеточного цикла.

Actualități

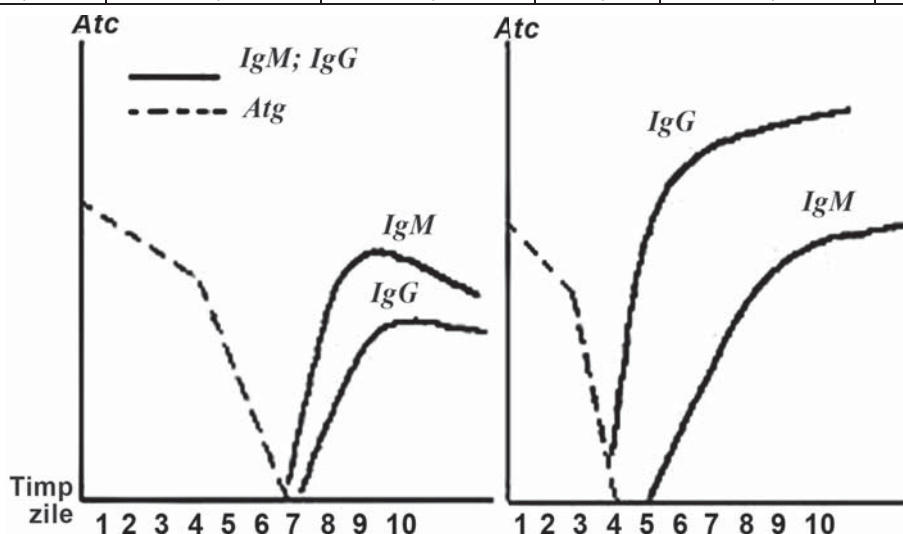
Ultimii ani ai secolului XXI au fost marcați de dezvoltarea unor noi metode de cercetare hematologică: imunofenotipare, imunohistochimie, genetică moleculară, care, împreună cu studiile morfologice au contribuit la o mai bună înțelegere a mecanismelor patogene de dezvoltare ale LNH, la care mai putem anexa și efectuarea în paralel a analizei comparative

a testărilor clinice, cuantificarea imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM și a cercetărilor morfoimunohistochimice ce va permite obținerea unui diagnostic complex și aplicarea unui tratament țintit.

Diagnosticul LMNH este strict histologic. Clasificarea REAL/OMS (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) este bazată pe principiile imunologice ale limfoamelor recunoscute

Rezultate:

	LMNH B-celular			LMNH T-celular		
	primar	după 3 cicluri de chimioterapie	după 6 cicluri de chimioterapie	primar	după 3 cicluri de chimioterapie	după 6 cicluri de chimioterapie
Ig A	2,1	1,8	1,1	1,1	0,9	0,6
Ig M	1,2	0,8	1,8	1,1	0,7	0,4
Ig G	28,1	22,2	16,1	26,1	24,0	12,2



(Fig. 1)

de Lennert, Lukes și Collins. Aceasta include toate neoplaziile limfoide descrise până la momentul apariției ei.

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

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.

Pentru o eficiență maximă a terapiei cu anticorpi monoclonali, trebuiesc îndeplinite o serie de condiții, cum ar fi realizarea unei densități suficient de mare a antigenelor de pe celulele țintă și o mare stabilitate a acestora, întrucât majoritatea tratamentelor bazate pe anticorpi monoclonali sunt dependente de caracteristicile antigenelor țintă de pe celulele tumorale.

Material și metode de lucru

Cercetările au fost realizate în Laboratorul Imunogenetic al Institutului Oncologic din Moldova, drept material de cercetare ne-a servit sângele periferic colectat de la bolnavii din secțiile Clinice Hematologice a Institutului Oncologic.

Studierea imunologică și imunohistochimică a țesutului tumoral la pacienți cu limfom malign non-Hodgkin a arătat expresia majoritară a antigenelor celulare- B (CD19, CD20, CD22, CD79a), lipsa de exprimare a CD10, CD21 și a imunoglobulinelor de pe suprafața celulei. Spre deosebire de limfomul malign B-celular difuz cu celule mari, celulele neoplazice expresează activarea antigenelor CD23, care se consideră markerul specific pentru majoritatea limfocitelor B părții medulare a timusului.

Pe lângă aceasta, caracteristicile anticorpilor monoclonali sunt deosebit de importante pentru succesul terapiei. Utilizarea anticorpilor monoclonali himerici sau umani (care au timpul de înjumătățire mai mare comparativ cu cei murini) a diminuat respingerea imună, aceasta facilitând o acțiune clinică eficientă. Regiunea Fc a IgG1 a anticorpilor monoclonali interacționează mai eficient cu sistemul imunitar și induce apariția unei citotoxicități dependent de complement (CDC) și a unei citotoxicități celulare dependentă de anticorpi (ADCC). Se încearcă obținerea unor anticorpi monoclonali la care să fie îmbunătățite calitatea legăturilor realizate de fragmentul Fc cu C, specificitatea epitopilor, afinitatea, timpul de înjumătățire.

Aceste modificări, se speră și să aparțină noii generații de anticorpi monoclonali cu eficiență clinică mai mare și toxicitate mai mică. Legarea Fc-C induce liză tumorală. Unii anticorpi monoclonali (cum sunt anticorpii monoclonali anti CD52 – Alemtuzumab, Campath-1H) sunt implicați în medierea lizei tumorale prin citotoxicitate legată de complement (CDC), fiind eficienți în activitatea antitumorală în special asupra celulelor circulante. Mai importantă însă în distrugerea celulelor tumorale rămâne citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC), întrucât majoritatea celulelor exprimă pe suprafață factori inhibitori ai complexului litic, faza finală a activării complementului (CD46, CD55, CD59), deci, se opun lizei tumorale prin blocarea activității complementului.

IgG1 umană interacționează cu Fc gama RIII, prezent pe monocite și celulele natural killer. Datorită polimorfismului genetic, FcγRIII poate conține în poziția 158 valina sau fenilalanina. Pacienții homozigoți pentru valina au efectori celulari cu afinitate crescută pentru IgG umană și pot media mai eficient *in vitro* ADCC decât pacienții homozigoți cu fenilalanina în aceeași poziție. Această observație s-a dovedit importantă în cazul utilizării Rituximabului în monoterapie. Polimorfismul se pare că nu influențează eficiența tratamentului la pacienții care primesc Rituximab după chimioterapie sau concomitent cu aceasta.

Reprezentarea grafică a manifestărilor imunologice în dependență de numărul ciclurilor chimioterapice

Discuții:

Ca urmare, din cele 92 de cazuri de limfoame maligne non-Hodgkin analizate, în 91 de cazuri a fost marcată expresia ridicată a antigenului CD19, CD10, CD38, ceea ce a determinat diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin B-celular și doar untr-un singur caz s-a remarcat expresia pronunțat ridicată a antigenului CD20, determinând diagnosticul de limfom malign non-Hodgkin T-celular.

În rezultatul determinării imunologice a valorilor Ig A, M și G de pe suprafața celulei în dependență de numărul ciclurilor chimioterapice s-a remarcat tendința Ig M și G de a crește în perioada primelor cicluri chimioterapice, pe când mai apoi să se determine o scădere treptată cu revenirea la valorile normale admisibile sau sub nivelul de normă a Ig.

Concluzii

Managementul terapeutic actual realizează vindecarea într-o proporție mică, dar cu posibilități importante de prelungire a supraviețuirii și ameliorarea calității vieții.

Calitatea vieții la pacienții cu gradul înalt de malignitate este direct dependentă de rezultatele tratamentului efectuat: supraviețuirea de 5 ani cu remisie

completă este de 50%, în același timp, în remisiune parțială, ea este de numai 15%. Această necesitate se explică prin aplicarea unei terapii intensiv-actieve în limfoame cu gradul înalt de malignitate imediat după stabilirea diagnosticului, pentru a obține efectul maxim - remisiune completă. În limfoame cu gradul scăzut de malignitate este mai puțin pronunțată dependența duratei de viață de eficacitatea tratamentului: supraviețuirea de 5 ani e mai mare de 80%, independent de realizarea remisiunii complete sau parțiale.

Noile modalități terapeutice au schimbat evoluția și prognosticul pacienților diagnosticați cu limfoame. Factorii de prognostic obținuți prin analiza statistică multivariate a numeroase loturi de pacienți, în diferite centre de specialitate, joacă un rol important în modularea atitudinii terapeutice pentru optimizarea răspunsului terapeutic. Tratamentul limfoamelor impune o colaborare multidisciplinară, cu participarea chirurgilor, hemato-oncologilor și radioterapeuților.

Obiectivul principal este obținerea remisiunii complete, definite ca dispariția oricărui semn de boală din teritoriile implicate în momentul diagnosticului. Se consideră că tratamentul de întreținere a răspunsului nu este important în cazul limfoamelor (spre deosebire de leucemii). Remisiunea completă nu echivalează cu vindecarea, devenind esențială supravegherea pacienților până la 5 ani de la remisiune, prin controale periodice la intervale ce cresc progresiv.

Rolul chirurgului în managementul limfoamelor maligne non-Hodgkiniene devine important în stabilirea bilanțului de diagnostic (biopsiile ganglionare), dar mai ales în tratament, cu vize curative prin posibilitatea splenectomiilor în limfoamele splenice strict localizate și rezecțiilor segmentare în limfoamele digestive, sau paliativă în formele extinse, cu rolul de a preveni perforațiile ulterioare sub chimioterapie sau a stenozelor postradioterapice.

Bibliografie

1. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998; 339: 1506–1514.
2. Moccia M.A., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. The International Prognostic Factor Project Score (IPS) in advanced stage hodgkin lymphoma has limited utility in patients treated in the modern era. Blood. 2009; 114: 1554.
3. Vineis P. Incidence and time trends for lymphomas, leukemias and myelomas: hypothesis generation. Leukemia Res. 1996; 20: 285–290.
4. Huang J.Z., Weisenburger D.D., Vose J.M., Greiner T.C., Aoun P., Chan W.C. Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. Leuk Lymphoma 2004; 45: 1551-1557.

5. Mani H., Jaffe E. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9: 206–216.
6. Castellino R. Diagnostic imaging studies in patients with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1992; 3(suppl 4): S45–S47.
7. Cabanillas F., Horning S., Kaminski M., Champin R. Managing Indolent Lymphomas in Relapse: Working Our Way Through a Plethora of Options, *Hematology* 2000; 1: 166-179.
8. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997; 89: 3909–3918.
9. Ben-Yehuda D., Polliack A., Okon E. et al. Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 2431–2434.
10. Cullen M., Steven N., Billingham L., Gaunt C., Hastings M., Simmonds P., Stuart N., Rea D., Bower M., Fernando I., Huddart R., Gollins S., Stanley A. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 10: 988–998.
11. Borrelo I.M. and Sotomayor E.M. Cancer vaccines for hematologic malignancies. *Cancer Control*, 2002; vol. 9, No.2, 138 – 149.
12. Maloney D.G. Immunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma: Monoclonal Antibodies and Vaccines. *Journal of clinical oncology*; 2005; vol.23, No.26, 6421 – 6434.
13. Gielmini M., Schmitz SFH, Cogliatti S.B. et al. Maintenance treatment with 2-monthly rituximab after standard weekly x 4 rituximab induction significantly improves event-free survival in patients with follicular lymphoma. *Ann Oncol* 2002; 13:112a.
14. Press O.W., Leonard J.P., Coiffier B. et al. Immunotherapy of Non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001; 221.
15. Utilizarea anticorpilor monoclonali și a vaccinurilor în tratamentul limfoamelor maligne non-hodgkin Bădulescu F., Rotaru Rodica, Schenker Irena³, Schenker M., Badulescu Adriana, UMF Craiova, Disciplina Oncologie UMF Craiova, Disciplina Hematologie Clinică, Spitalul Clinic Municipal „Filantropia” Craiova Universitatea „Titu Maiorescu” București, Fac. de Medicina, Disc. Chirurgie; Vol 8, Nr 3, 2006.

CHIRURGIE

REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL LA I ETAPĂ AL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Adrian Clipca¹ – dr. med., conf. cercet., Gheorghe Țibîrnă¹ – dr. hab. med., prof. univ., acad.,
Valentina Darii¹ – dr. med., conf. cercet., Vasile Ciorici¹ – med. ordin., Andrei Doruc¹ – dr.
med., conf. cercet., Andrei Țibîrnă² – dr. med., asist. univ., Constantin Clim¹ – dr. med., conf.
cercet., Rodica Mîndruță¹ – dr. med., cercet. șt., Ivana Clipca¹ – dr. med., Corneliu Cojocaru¹
– dr. med., cercet. șt., Alexandru Marandiuc¹ – dr. med., conf. cercet., Viorel Ureche¹ –
doctorand, Rodica Tarnaruțcaia¹ – cercet. șt. stagiar,

¹ IMSP Institutul Oncologic din Moldova,

² USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: adrian_clipca@yahoo.com

Rezumat

Cancerul mucoasei cavității bucale reprezintă o problemă actuală a serviciului oncologic din Republica Moldova prin nivelul sporit al mortalității (cca 2,5 noi cazuri la 100.000 populație), cauzată de depistarea tardivă a maladiei, marea parte a pacienților (70 - 80%), fiind diagnosticați în stadii avansate (T₃, T₄). Programul de tratament complex elaborat prevede efectuarea intervenției chirurgicale radicale la prima etapă, fiind completată ulterior cu telegamaterapie. Pe parcursul a 4 ani au fost incluși în studiu 175 bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale, din ei 78 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Rezultatele la distanță demonstrează o sporire a supraviețuirii bolnavilor (la 3 ani fiind de 86,7%).

Cuvinte-cheie: mucoasa cavității bucale, cancer, tratament chirurgical, supraviețuire

Summary. The results of surgical intervention as first stage of oral mucosa cancer treatment

Cancer of the oral cavity mucosa is a current problem in the oncology service of Republic of Moldova, by increased mortality (about 2.5 new cases per 100,000 population) due to late detection of the disease, most patients (70-80%) were diagnosed in advanced stages (T₃, T₄). The complex treatment program involves the implementation of radical surgery in the first stage followed by radiotherapy. Over the course of 4 years were included in the study 175 patients with cancer of the oral cavity mucosa, of them 78 were treated by complex program, with surgery at the first step. The results show an increased distant survival of patients (for 3 years was 86.7%).

Key words: oral mucosa, cancer, surgical treatment, survival

Резюме. Результаты хирургического этапа лечения рака слизистой полости рта

Рак слизистой оболочки полости рта является актуальной проблемой онкологической службы Республики Молдова ввиду высоких показателей смертности (около 2,5 новых случаев на 100000 населения), обусловленная поздним выявлением заболевания, большая часть пациентов (70-80%) диагностированы в стадии T₃, T₄. Разработанная комплексная программа лечения предусматривает выполнение радикального хирургического вмешательства на первом этапе с последующей лучевой терапией. За прошедшие 4 года были включены в исследование 175 пациентов с диагнозом рака слизистой оболочки полости рта, из них 78 получили комплексное лечение, с выполнением хирургического вмешательства на первом этапе. Отдаленные показатели указывают на улучшение результатов лечения (3-х летняя выживаемость составляет 86,7%).

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, рак, хирургическое лечение, выживаемость

Introducere. Cancerul constiuie una din principale cauze de îmbolnăvire și deces în zilele noastre. Astfel, conform datelor statistice, anual se înregistrează peste 10 mln noi cazuri de îmbolnăvire și peste 6 mln cazuri de deces. Tumorile maligne sunt cauza a cca 20% din totalul deceselor în țările economic dezvoltate și a cca 10% în țările în curs de dezvoltare.

Conform estimărilor efectuate, în anul 2020 vor fi înregistrate peste 15 mln noi cazuri de îmbolnăvire și peste 10 mln cazuri de deces prin cancer. Una din cauzele sporirii rapide a morbidității prin tumori maligne este „îmbătrânirea” progresivă a populației.

Cancerul mucoasei cavității bucale cunoaște și el o creștere a incidenței, fiind mai marcată în țările în

curs de dezvoltare. Astfel, în Noua Guinee se înregistrează anual 18,2 noi cazuri la 100.000 populație, în Bangladesh – 14,1 și în India – 12,6 noi cazuri respectiv. Un nivel scăzut al incidenței, cca 2,0 cazuri de îmbolnăvire la 100.000 populație este raportat în Australia, Japonia, Noua Zelandă, Grecia. Dintre țările europene, cel mai înalt nivel al morbidității – cca 8 noi cazuri la 100.000 populație, este stabilit în Ungaria, urmată apoi de Slovacia, Portugalia și Franța (Figura nr.1). Cauzele indicilor astfel de variații constau în multipli factori teritoriali, de cultură alimentară, mod de viață, obiceiuri etc.

În Republica Moldova, morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale constituie până la 3,3‰, anual fiind diagnosticate cca 120 cazuri primare de îmbolnăvire (statistica anilor 2009-2010). Cu toate că nivelul morbidității nu este atât de înalt, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 80-90%, iar mortalitatea, în ultimii ani, atinge indicii de 2,3 – 2,6‰, constituind cca 70-85 cazuri anual. Nivelul sporit al mortalității este condiționat atât de depistarea tardivă a bolnavilor, cât și de eficiența scăzută a metodelor de tratament aplicate anterior. Toate acestea se reflectă asupra supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, care nu depășea indicii de 35-38% la 5 ani (statistica anilor 2009-2010).

Metoda de bază în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale aplicată până la conturarea proble-

mei date era radioterapia. Frecvența însă mai mare a formelor ulcero-infiltrative, cu prezența proceselor inflamatorii asociate reduce din eficiența metodei date. În clinica „Tumori cap și gât” a Institutului Oncologic se practica 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, nefiind elaborată o conduită optimă a acestor bolnavi, momente necesare de a fi studiate cât de curând.

Pentru soluționarea acestei probleme, în anul 2011 în departamentul științific „Tumori cap și gât și, microchirurgie” al IMSP IO a fost inițiat studiul „Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale”.

Scopul de bază al cercetării (la momentul aprobării) a fost - **majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale**, care constituia 35-39% (la 5 ani). Respectiv, pentru atingerea scopului au fost trasate următoarele obiective:

- Utilizarea 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, evidența statistică separată a patologiei oncologice a mucoasei cavității bucale



Figura 1. Incidența sumară prin cancer al buzei inferioare, mucoasei cavității bucale și faringelui în țările europene (cazuri noi la 100.000 populație, anul 2012, datele AICC, Lion, Franța)

de cea a faringelui. Elaborarea unui chestionar ce se va completa fiecărui pacient primar cu evidențierea minuțioasă a anamneșticului, factorilor promotori, evoluției bolii etc., pentru a putea totaliza informația sub formă de recomandări de profilaxie primară a cancerului mucoasi cavității bucale.

- 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 gluție, respirație, masticație și vorbire.

- Sinteza, prin totalizarea prealabilă a rezultatelor obținute, a unui algoritm de tactică optimă de tratament în funcție de stadiul maladiei, forma de creștere, forma morfologică, prezența metastazelor, vârsta pacientului, longevitatea perioadei de evoluție a bolii, tratamentul administrat anterior.

Material și metode. Drept modalitate a includerii bolnavilor în studiu a fost aprobat următorul principiu: toți pacienții (primari și secundari) internați în secțiile clinice ale laboratorului “Tumori cap și gât și microchirurgie” erau examinați și investigați, cu stadializare corectă și obiectivizarea evoluției maladiei. Bolnavilor în stadiile clinice locale T1, T2 și T3 (și unele stadii T4 - rezectabile), fără metastaze regionale sau cu noduli limfatici operabili și în lipsa metastazelor la distanță, li se propunea programul de tratament combinat, cu efectuarea intervenției chirurgicale ra-

dicale la I etapă, completată ulterior cu radioterapie postoperatorie. În cazurile de proces local-avansat, inoperabil, sau cu metastaze la distanță, se aprecia tactică de tratament individual, prin efectuarea operațiilor “sanitare”, pe condiții vitale, uneori combinate cu criodistrucția paliativă a tumorii, completate cu tratament sistemic chimioterapic sau radioterapic paliativ. În unele cazuri de creștere ulcero-infiltrativă a tumorilor limbii cu trecere pe planșeul bucal și imposibilitatea aplicării tratamentului radical, se aplica tratament chimioterapic “intraarterial regional”, prin administrarea citostaticelor în doze mici intraarterial, prin cateterizarea arterelor linguale.

La fel nu erau supuși tratamentului chirurgical și bolnavii care din start au refuzat intervenția chirurgicală (din motive personale, religioase etc.).

Astfel, pe parcursul a 4 ani de realizare a temei (anii 2011 – 2014) au fost incluși în studiu 175 bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale, din ei 147 au fost pacienți primari (fără careva tratament administrat anterior) și, 28 de pacienți – secundari (după tratament radio-, chimioterapic suportat).

Analiza statistică a pacienților înregistrați relevă o prevalență marcată a maladiei la sexul masculin (bărbați – 78,5%; femei – 21,5%). Vârsta medie a bolnavilor constituie 49,7 ani la bărbați și 50,1 ani la femei (Fig. 2).

Conform localizării anatomice a tumorii primare, cele mai afectate regiuni sunt: mucoasa limbii - 33%; mucoasa planșeului bucal - 26%; mucoasa rebordului alveolar al maxilarelor- 18%; mucoasa palatului dur, velului palatin și pilierilor palatinali - 13%; mucoasa obrazilor și regiunii retromolare - 10% (Fig. 3).

Pe parcursul perioadei de derulare a proiectului, toți pacienții primari cu patologie oncologică a mucoasei cavității bucale au fost consultați de specialistul oncolog cap și gât pentru aprecierea tacticii de tratament.

Pacienților primari le-a fost indicat tratament combinat în volum de electrorezeecție a formațiunii primare, cu sau fără evidare ganglionară regională, urmat ulterior de tratament radioterapic postoperator. Din numărul total de 175 bolnavi au fost incluși în

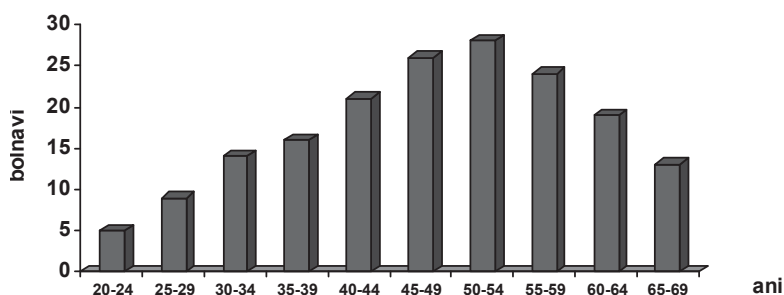


Figura 2. Repartizarea morbidității după grupe de vârstă. (Media de vârstă – 48,72 ± 7,16 ani. Cele mai afectate categorii de vârstă sunt 40-49 și 50-59 ani)

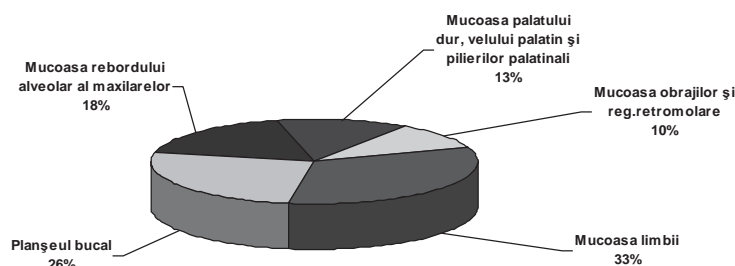


Figura 3.

studiu cu cancer al mucoasei cavității bucale, 78 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Numărul mai redus de pacienți operați a fost condiționat de gradul de extindere a procesului neoplazic primar (în unele cazuri fiind prezente formațiuni tumorose nerezectabile), prezența metastazelor regionale nerezectabile, prezența metastazelor la distanță. La fel un factor decisiv a fost refuzul pacientului la tratamentul chirurgical.

Repartizarea pacienților pe stadii a fost similară cu datele statistice ale „Cancer-Registrului Național” (Fig. 4). Astfel, după examenul clinico-instrumental minuțios, a fost apreciat stadiul I la 12 bolnavi (6,9%), stadiul II – la 25 bolnavi (14,3%), stadiul III – la 80 bolnavi (45,7%), stadiul IV – la 58 bolnavi (33,1%).

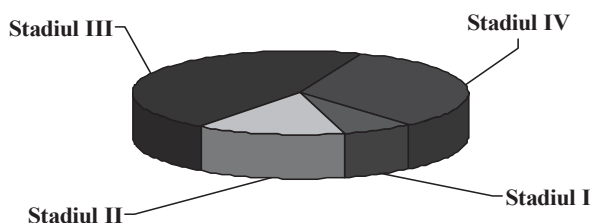


Figura 4. Repartizarea pe stadii a procesului tumoral

Toți pacienții au fost diagnosticați histopatologic (biopsie din tumor), fapt ce a favorizat alegerea optimă a tratamentului. Forma histologică „dominantă” a fost carcinomul pavimentos, fiind suplinită și de alte câteva forme: carcinom adenochistic, cancer nediferențiat și cancer solid cu diferențiere joasă (Tab. 1). În cazurile de carcinom adenochistic, la trei pacienți s-au înregistrat metastaze regionale, tratamentul fiind doar radiochimioterapie. Cazurile fără metastaze (2 bolnavi) au fost supuși tratamentului chirurgical la etapa II (după radioterapie prealabilă hiperfracționa-

tă). În toate trei cazuri de carcinom nediferențiat un efect bun la etapa inițială a oferit tratamentul chimioterapeutic (doar unul din acești pacienți a fost ulterior operat. Numărul covârșitor de bolnavi au fost cu carcinom pavimentos (cu sau fără cheratinizare) de diverse grade de proliferare, cărora le-a fost propus ca tratament de I etapă – intervenția chirurgicală.

După cum s-a menționat, tratamentul chirurgical ca primă etapă în programul complex a fost aplicat la 78 bolnavi. Din numărul pacienților tratați chirurgical, 67 erau „primari” și 11 – „secundari”. Dinamica „înrolării” pacienților în studiu relevă o evoluție relativ uniformă a inițierii tratamentului, fapt ce a permis monitorizarea bolnavilor.

Rezultatele tratamentului chirurgical. În corespundere cu localizarea tumorii primare, tratamentul chirurgical aplicat a fost sistematizat în trei grupe principale: 1 – intervențiile chirurgicale în cancerul mucoasei limbii, 2 – intervențiile chirurgicale în cancerul mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar al mandibulei, 3 – intervențiile chirurgicale în cancerul mucoasei obrazilor, palatului dur, regiunii retromolare etc.

Cele mai frecvente intervenții (la 28 bolnavi), au fost efectuate pe motiv de cancer al mucoasei limbii, în volum de la rezecție marginală, până la glosectomie totală în bloc cu rezecția pilierului palatinal, asociate cu intervenții de eradicare a nodulilor limfatici cervicali. Volumul intervenției era apreciat în concordanță cu stadiul maladiei, localizarea procesului patologic, prezența sau lipsa metastazelor regionale. Din numărul de intervenții efectuate (Fig. 5), s-au îndeplinit 6 rezecții marginale, 8 hemirezecții a limbii și 14 intervenții de rezecție subtotală a limbii sau glosectomii (operațiile din ultimul grup completate cu eradicarea nodulilor cervicali regionali).

Tabelul 1

Tipurile histologice de tumori ale mucoasei cavității bucale diagnosticate

TOTAL	Cancer pavimentos cornificat	Cancer pavimentos necornificat	Cancer adenochistic	Cancer nediferențiat	Cancer solid cu diferențiere joasă
175	102	64	5	3	1

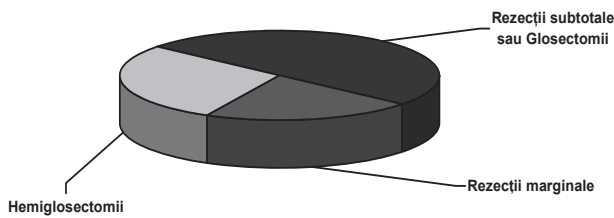


Figura 5. Tipurile de rezecții a limbii efectuate

În cazurile de tumoră primară $T_2 - T_3$, intervenția era completată cu aplicarea preventivă a traheostomului temporar și ligaturarea arterei lingvale de partea afectată. Nutriția pacienților în primele zile postoperator se efectua prin tub nazogastric, completată cu corijare parenterală. Acest grup sunt intervențiile cu cele mai puține complicații postoperatorii (cea mai severă fiind doar dehiscenta plăgii prin „leza-rea” suturilor, cu epitelizare *per secundam*). La fel, intervențiile nu sunt complicate în plan de recuperare postoperatorie imediată (pentru acoperirea defectului fiind utilizate țesuturile locale).

Vom descrie un caz clinic de Hemirezecție a limbii combinată cu eviderare ganglionară cervicală superioară și submandibulară pe stânga (Fig. 6).

Pacienta Ț., 66 ani, DS: “Cancerul limbii pe stânga st.II, T2N1M0”. S-a tratat în secția Tumori cap/gât a IMSP IO de pe 04.02.2011 până pe 25.02.2011.

Pe 09.02.2011, sub anestezie generală intravenoasă a fost efectuată intervenția chirurgicală “Hemirezecția limbii pe stânga + eviderare ganglionară cervicală superioară și submandibulară pe stânga”. Rezultatul histologic nr. 8151-56/2011: “Carcinom pavimentos cu tendință spre keratinizare, pe suprafață cu exulcerații, cu focare de necroză și hemoragii”. Postoperator a urmat o cură de radioterapie (doza sumară = 40 Gy). Perioada de supraveghere 3 ani și 6 luni fără semne de metastaze sau recidivă.

Volumul intervențiilor chirurgicale în cancerul mucoasei planșeului bucal. Un alt grup de intervenții chirurgicale efectuate în cadrul studiului (la 27 bolnavi), au fost pentru tumori ale mucoasei planșeului bucal și a rebordului alveolar a mandibulei cu sau fără implicarea osului mandibular. Pentru această categorie de bolnavi au fost elaborate 3 tipuri de intervenții chirurgicale. În primul subgrup (la 7 bolnavi), au fost efectuate rezecții de mucoasă a planșeului bucal și parțial al spațiului sublingval (cu sau fără rezecția mucoasei rebordului alveolar), dar fără rezecția osului rebordului alveolar al mandibulei (tumorile nu depășeau stadiul clinic T_1 , iar lipsa invaziei osoase era confirmată atât radiologic, cât și clinic - păstrarea mobilității tumorii în coraport cu suprafața mandibulei). În 3 cazuri s-a efectuat ligaturarea preventivă omolaterală a arterei lingvale, în alte 4 cazuri s-a omis acest

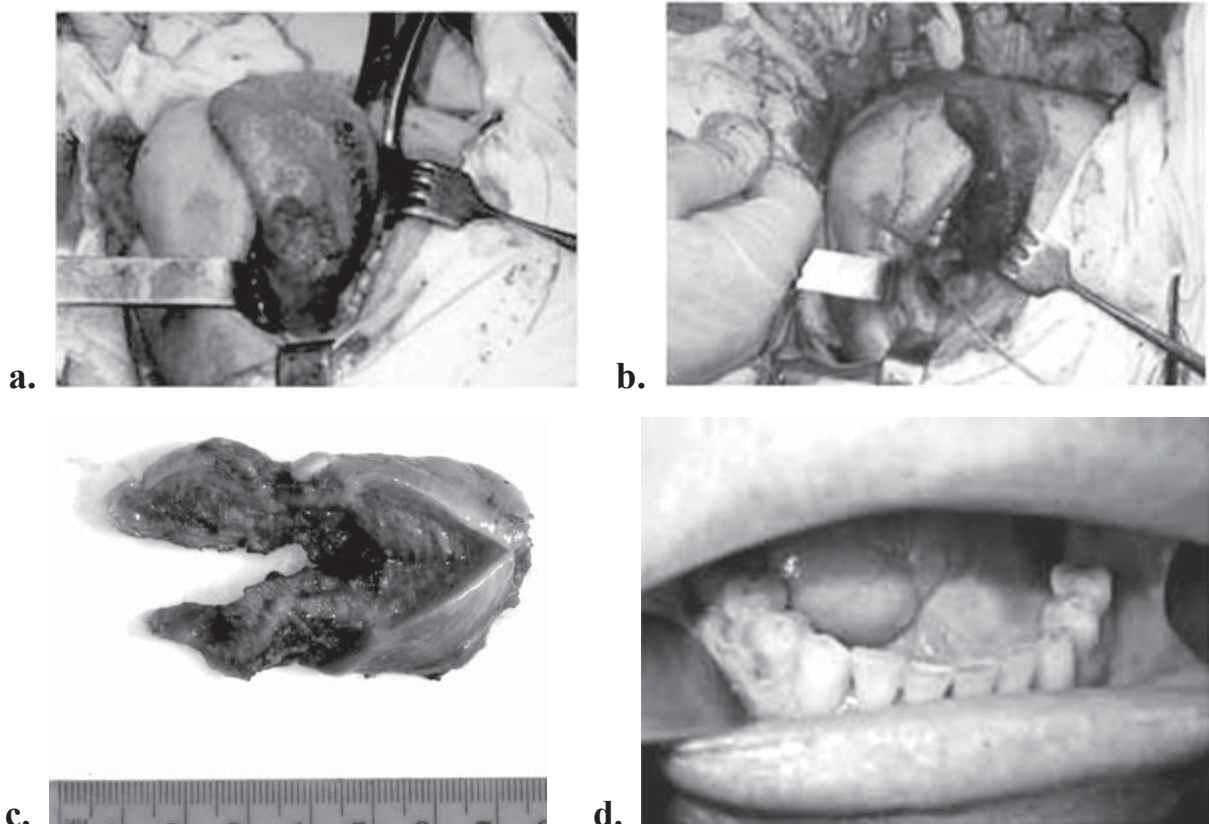


Figura 6. Etapele intervenției chirurgicale

a – tumoră ulceros infiltrativă a părții laterale a limbii, dim. 2,5 cm.; b – plaga limbii rezectată; c – piesa postoperatorie a limbii (secționată); d – aspectul limbii la 1 an fără semne de recidivă.

procedeu - unul din ele complicându-se la a 8-a zi postoperator cu hemoragie din plagă ca urmare a procesului inflamator local (pacientul fiind și diabetic). Această complicație a necesitat ligaturarea în mod urgent a *arterei lingvalis*. Situația critică fiind depășită, pacientul a fost externat la domiciliu. Acoperirea defectului posttumoral s-a efectuat prin mobilizarea lamboului lingval. Nici un pacient nu a necesitat aplicarea traheostomului provizoriu, alimentarea preponderent per os și parenteral.

Subgrupul doi (12 bolnavi), a fost alcătuit din cazurile de afectare tumorală a mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar cu invazia incipientă a osului mandibular (care nu depășește însă 1,0 cm pe verticală - fiind radiologic superior de nivelul canalului nervului mandibular). Pentru acest tip de pacienți

a fost elaborată intervenția chirurgicală complexă, în care de rând cu electrorezecția tumorii mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar + rezecția parțială a limbii, se efectua rezecția segmentară orizontală a mandibulei, cu excizia astfel a unui fragment „trapezoid” al zonei afectate, puțin inferior de nivelul canalului nervului mandibular. Acest tip de intervenție permite eradicarea tumorii cu păstrarea integrității și funcționalității arcului mandibular. De regulă, rezecția osului se efectua ca primă etapă a intervenției, urmată ulterior de rezecția în bloc a tumorii mucoasei planșeului bucal (schematic reprezentată în Fig.10b). De menționat, că în cazurile de prezență a dinților în aria rezectată a osului mandibular, aceștia din urmă erau incluși în piesa operatorie rezectată. În 9 cazuri intervenția asupra focarului primar era completată cu

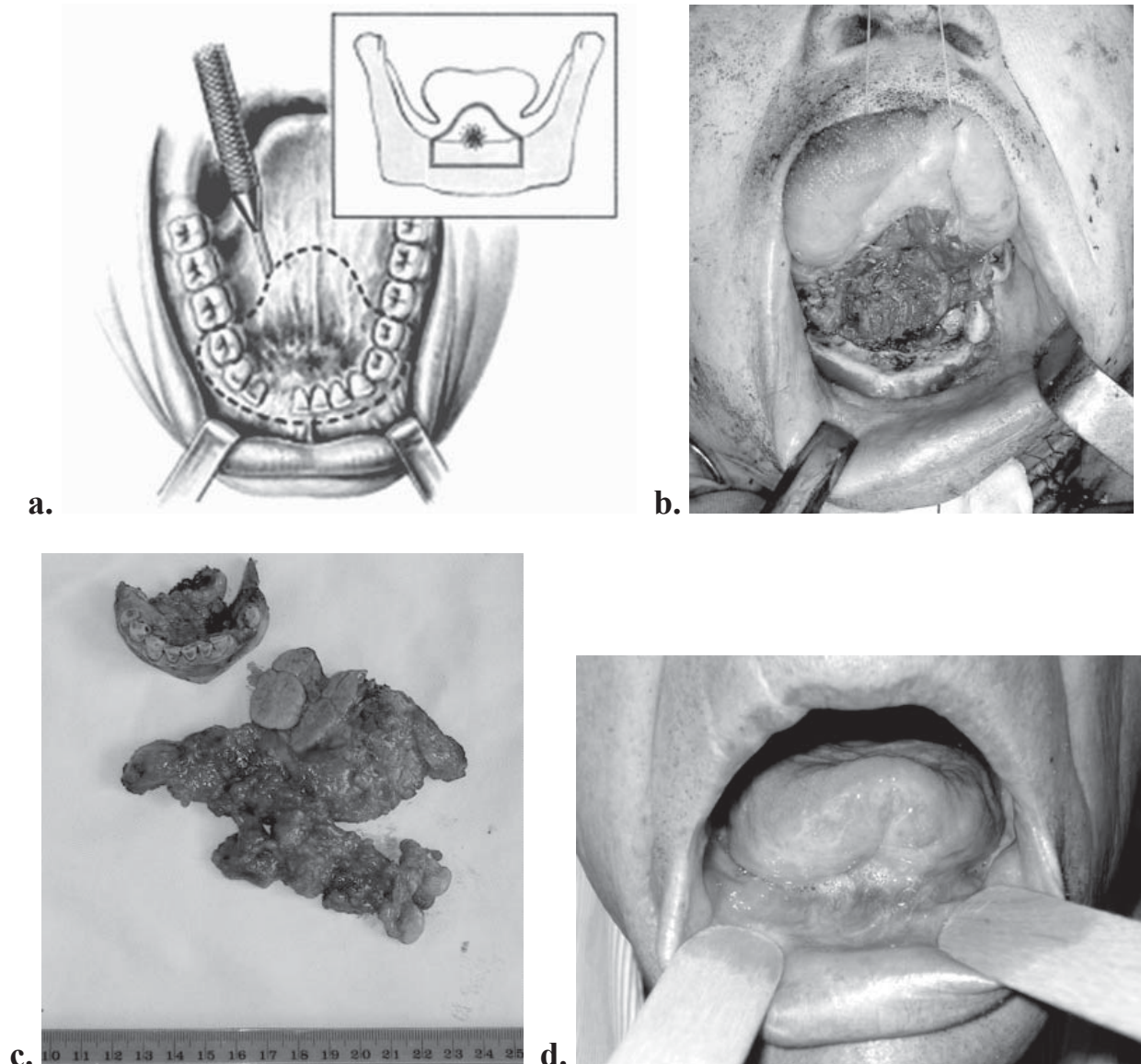


Figura 7. Caz clinic de rezecție segmentară orizontală a mandibulei:

a. – marcarea volumului țesuturilor rezectate, b. – defectul operator după extirparea tumorii primare, c. - piesa operatorie rezectată a osului mandibulei în bloc cu dinții adiacenți și nodulii limfatici submandibulari eliminați, c. – aspectul cavit. bucale la 1 an după tratamentul complex.

evidare ganglionară cervicală superioară. Ca metodă de rutină se aplica traheostomul provizoriu și ligaturarea arterelor lingvale (uni- sau bilaterală). Nutriția pacienților prin tub nazogastric și parenteral. Acopeșirea defectului postoperator se efectua prin mobilizarea largă a lamboului lingval. Drept complicații postoperatorii pot fi considerate 2 cazuri de necroză marginală a segmentului anterior al limbii cu dehiscența plăgii și dezgolirea suprafeței mandibulei (epitelizarea plăgii ulterior *per secundam*).

În subgrupul trei (8 bolnavi), invazia osoasă depășea limita de 1,0 cm pe verticală, în 5 cazuri infiltrând și canalul nervului mandibular. Pentru acești bolnavi au fost elaborate intervenții chirurgicale complexe cu diferența de la subgrupul precedent prin efectuarea rezecțiilor segmentare totale a osului mandibulei (volumul maxim aplicat fiind de extirpare a 2/3 din arcul mandibular) cu sau fără exarticulare. În 4 intervenții a fost efectuată și rezecția limbii. Obligator la prima etapă se efectua aplicarea traheostomului provizoriu și ligaturarea trunchiului *arterei carotis externa*. Toate operațiile asupra focarului primar au fost completate cu evidare ganglionară cervicală superioară și laterală, într-un caz cu rezecția mușchiului sternocleidomastoid și a venei jugulare interne, în alt

caz fiind efectuată parotidectomie omolaterală. Doar două din intervenții au finisat cu aplicarea orostomei plane (unul din bolnavi fiind secundar, iar altul în stadiul clinic T₄), în restul cazurilor fiind efectuată recuperarea unimomentană a continuității arcului mandibular. Ca material de protezare s-au utilizat plăci perforate de titan. Astfel s-au efectuat două recuperări a segmentului orizontal al mandibulei, în alte două cazuri - cu recuperarea regiunii unghiului mandibulei, iar în celelalte două cazuri - recuperarea hemimandibulei cu articulația temporo-mandibulară pe stânga. Pentru primele patru tipuri de recuperare au fost utilizate plăci perforate din titan de producția „Ascom”, India. Recuperarea unimomentană complexă cu articulația temporo-mandibulară s-a efectuat cu utilizarea protezelor firmei „Conmet”, Rusia (Fig.8). Restabilirea componentului tisular s-a efectuat prin mobilizarea țesuturilor adiacente și mobilizarea largă a lamboului lingval. Un moment important al protezării unimomentane a constituit în restabilirea ocluziei centrale dentare, fiind obținut un efect cosmetic și funcțional satisfăcător.

Celelalte 23 cazuri de tratament chirurgical aplicat sunt greu de grupat, deoarece sunt foarte diverse ca localizare: 3 bolnavi cu cancer al mucoasei obrazu-

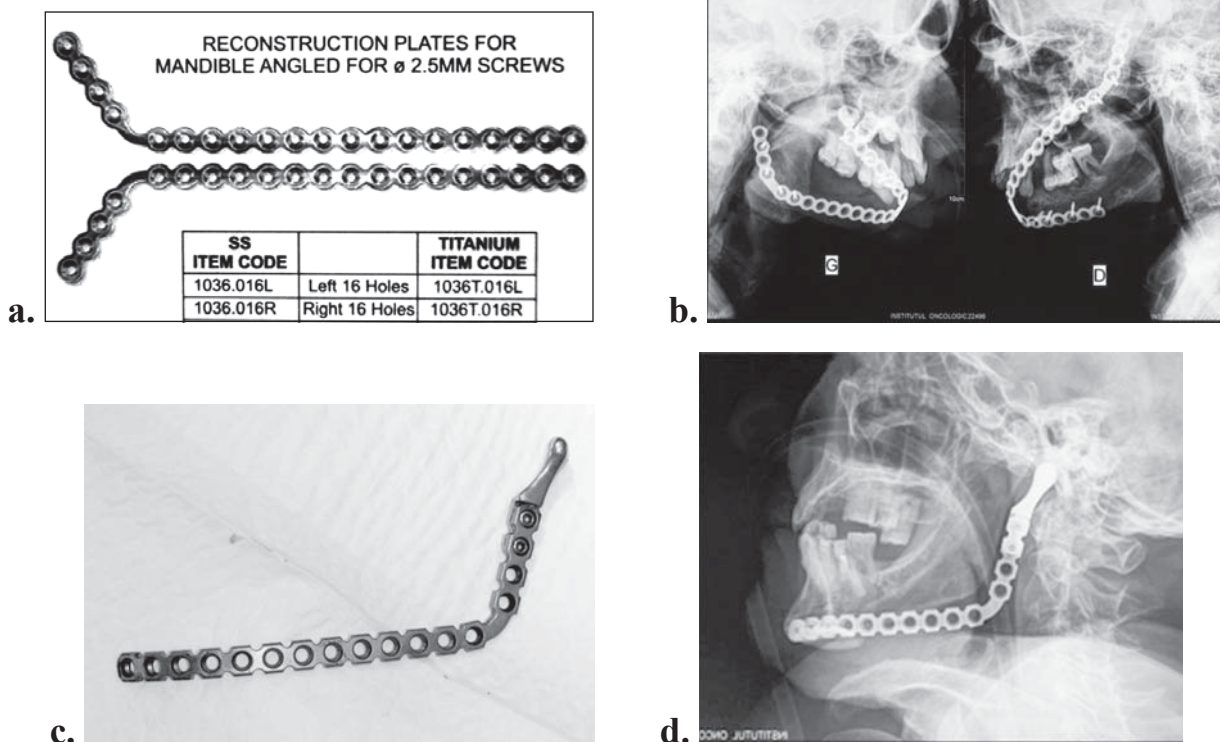


Figura 8. Utilizarea protezelor metalice în recuperarea bolnavilor cu invadarea mandibulei:

a. - plăcile reconstructive de producția „Ascom”, India, b. - utilizate în recuperarea continuității a 2/3 din arcul mandibular, c. - proteza articulară „Conmet”, Rusia, d. - aspectul radiografic al protezei complexe articulare aplicate după hemirezecția mandibulei cu exarticulare.

lui, 3 bolnavi cu cancer al uvulei palatine cu extindere pe palatul moale adiacent, 5 bolnavi cu cancer al rebordului maxilei superioare cu trecere pe palatul dur, 3 bolnavi cu cancer al mucoasei în limita palatului dur, 3 bolnavi cu afectarea mucoasei zonei pilierului palatinal anterior, 3 bolnavi cu afectarea mucoasei regiunii retromolare și 3 bolnavi cu afectare complexă a mucoasei rădăcinii limbii cu trecere pe pilierul palatinal și parțial - tonzila palatină.

Unul din astfel de bolnavi a fost cu afectarea mucoasei regiunii retromolare, fiind extrem de avansat, cu infiltrarea țesuturilor moi ale obrazului, penetrare în sinusul maxilar și regiunea pterigo-palatină, trism complet al mușchilor masticatori (diagnosticul preoperator fiind confirmat doar citologic din cauza imposibilității examinării clinice a bolnavului). Intervenția a fost de volum, cu traheostomie provizorie și ligaturarea trunchiului *arterei carotide externe* pe dreapta, operație tip Craill pe dreapta cu evidare ganglionară cervicală superioară, hemirezecția mandibulei cu exarticulare, rezecția marginală a limbii, parotidectomie și electrorezecția maxilei superioare pe dreapta. Aplicată orostomă plană. Postoperator efectuată cura de radioterapie DS=40 Gy. Boala însă a progresat, atât local, cât și la distanță (prin metastaze hepatice), și la 15 luni de la intervenție bolnavul a decedat.

La 3 pacienți, cu localizarea procesului tumoral pe mucoasa obrazului au fost supuși operațiilor în focarul primar cu extirparea concomitentă a țesutului celulo-adipos cervical. O particularitate deosebită a acestor operații este necesitatea electroexciziei largi a tumorii cu marja de siguranță de 5 cm și includerii în blocul țesuturilor evidente a pielii și mucoasei obrazului. Ca urmare apar defecte penetrante de diverse forme și mărime, pentru recuperarea cărora am utilizat lamboul tubular Filatov sau lambouri cutanate cu peduncul nutritiv, formate pe suprafața laterală a gâtului. Pacientul G., 52 de ani, spitalizat în secția "Tu-

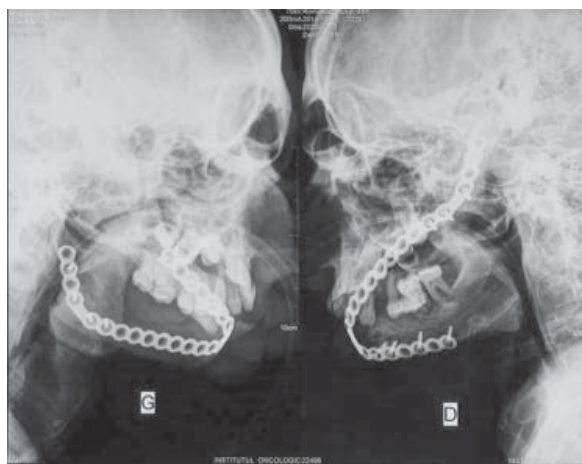
mori cap și gât" a IOM cu diagnoza cancerul mucoasei obrazului drept cu metastaze nodulare în dreapta, st.IIIb, T4N1M0. În aprilie 2011, după o traumă pe mucoasa obrazului drept a apărut o ulceratie cu evoluție rapidă, pe care pacientul a tratat-o de sine stătător cu diverse unguente, dar fără careva efect clinic. S-a adresat la dispensarul oncologic când tumoarea a penetrat pielea obrazului. La internare în clinica oncologică pe mucoasa obrazului drept afecțiunea se prezenta ca o tumoare ulcerată cu penetrare în toate țesuturile obrazului, având dimensiuni de circa 8 cm în diametru. Tot în dreapta se depistau ganglionii limfatici, cu o consistență dură, mobili, cu diametru 1,0-1,5 cm. Examenul histologic N112202-14 – cancer pavimentos cornificat. Tratamentul combinat a fost început la 21.10.2012 cu o cură de telegamaterapie în zona focarului primar și în zonele de metastazare în doză sumară de 47,4Gy cu o regresie neesențială a tumorii.

La 28.11.2012, a fost efectuată electroexcizia largă a tumorii obrazului cu rezecție marginală a crestei alveolare, evidarea țesutului celulo-adipos cervical din dreapta. Orostomă plană. Ulterior au urmat etape de plastie a orostomei. Până în prezent, bolnavul fără date de recidivă sau metastaze.

La fel necesită menționate intervențiile chirurgicale în cele trei cazuri de afectare complexă a bazei limbii, pilierului palatinal și parțial - tonzilei palatine. Un moment important îl constituie accesul către tumoare, pentru asigurarea căruia, în premieră a fost efectuată intervenția de mandibulotomie mediană, cu devierea laterală a ramurilor mandibulei, rezecția planșeului bucal, electrorezecția procesului tumoral și refacerea ulterioară a continuității arcului mandibular prin osteosinteză cu placă metalică (Fig. 9). Intervențiile la fel au fost de volum, cu respectarea rigorilor expuse în descrierea operațiilor anterioare. Recuperarea defectului posttumoral rămâne a fi o problemă,



a.



b.

Figura 9. Accesul chirurgical către tumorul bazei limbii cu implicarea pilierului palatinal anterior pe stânga: a. – defectul postoperator după extirparea tumorii, b. – osteosinteza mandibulei cu placă metalică.

în unul din cazuri fiind efectuată prin mobilizarea țesuturilor locale, în alt caz - prin aplicarea lamboului facial pediculat (având ca vas de nutriție *artera facială*), iar în al treilea caz - prin utilizarea lamboului musculo-cutanat *pectoralis major* (având ca vas de nutriție *artera toracoacromială*). Evoluția postoperatorie a tuturor cazurilor a fost benefică, cu restabilirea nutriției per os la cca 3 săptămâni postoperator. Unul din bolnavi însă a progresat, cu apariția metastazelor la distanță (fiind din start pacient secundar - după tratament radioterapic preoperator în doză deplină de 60 Gy.), local - fără semne de boală. Decesul înregistrat la 10 luni postoperator.

Rezultate și discuții. Din cei 78 de bolnavi supuși tratamentului chirurgical 67 au fost pacienți

primari (fără careva tratament administrat anterior), iar 11 - pacienți secundari (care au urmat inițial tratament radioterapic în una sau două etape). Pe parcursul perioadei de urmărire au fost înregistrate 7 decese (3 decese fiind din grupul pacienților primari și alte 4 - din grupul pacienților secundari). Drept cauză de deces s-a înregistrat progresarea locală și la distanță a maladiei în 3 cazuri, progresarea doar la distanță a maladiei prin metastaze hepatice și pulmonare - în 2 cazuri (fără semne locale de boală) și, un caz de otrăvire (fiind lipsă manifestările locale sau la distanță a bolii). La fel este necesar de menționat că din cei 61 de bolnavi aflați la evidență - 57 sunt fără careva semne de boală. La 3 bolnavi este înregistrată recidivă locală a procesului (2 din ei fiind reopeși,

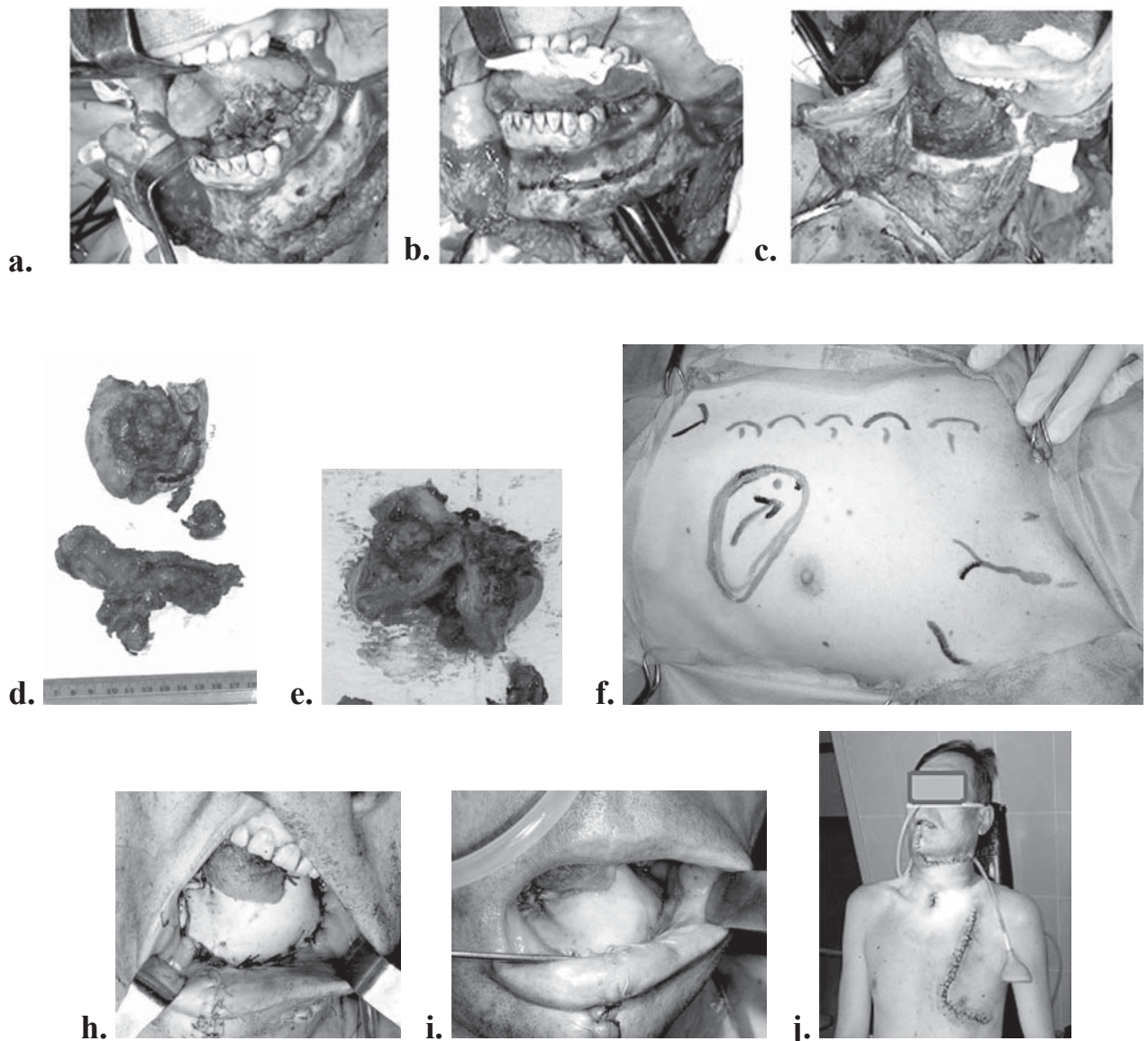


Figura 10. Pacientul B., 43 ani, cu Cancer al mucoasei planșeului bucal, st.IIIb, T3N1M0, extins în spațiul sublingval, forma ulcero-infiltrativă:

a. - aspectul tumorii primare, b. - marcajul volumului rezecției mandibulei, c. - dimensiunile defectului posttumoral format, d., e. - piesa operatorie înlăturată cu nodulii limfatici extirpați și în „secțiune”, f. - marcajul prelevării lamboului miocuranat „pectoralis major” utilizat la plastia defectului, h. - aplicarea lamboului în cavitatea bucală, i., j. - aspectul local și al pacientului la ziua a 5-ea postoperator.

unul a refuzat reintervenția) și, 1 bolnav cu manifestări la distanță a bolii (urmează tratament sistemic medicamentos).

La momentul prezentării materialului dat termenul de urmărire de 3 ani au suplinit 30 bolnavi, în numărul lor fiind înregistrate 4 decese. Astfel se poate constata că la moment, supraviețuirea la 3 ani constituie 86,7% (Diagrama 1).

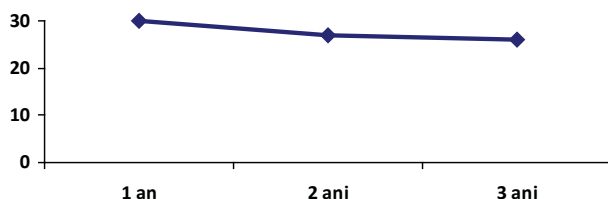


Diagrama 1. Supraviețuirea la 3 ani a bolnavilor tratați chirurgical la I etapă

În toate cazurile analizate de supraviețuire, intervenția chirurgicală a fost îndeplinită ca prima etapă în realizarea tratamentului complex. Pentru asigurarea continuității fluxului de pacienți, ei sunt examinați primar în policlinica oncologică cu efectuarea procedurilor diagnostice necesare, ulterior fiind discutați la consiliul comun al oncologilor-chirurghi ai laboratorului științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” cu specialistul radioterapeut și la necesitate - chimioterapeut. Etapele de tratament sunt asigurate de colaboratorii Institutului Oncologic ce permite respectarea consecutivității și continuității sale. Reabilitarea bolnavilor de asemenea se efectuează în secțiile clinice a Institutului cu antrenarea, la necesitate, a laboratorului de protezare oromaxilofacială.

Totalizarea prealabilă a rezultatelor obținute, a permis sinteza unui algoritm de tactică optimă de tratament, care însă este stric individualizată, fiind în funcție de stadiul maladiei, forma de creștere, forma morfologică, prezența metastazelor, vârsta pacientului, longevitatea perioadei de evoluție a bolii, tratamentul administrat anterior etc.

Ca eficacitate sunt mai bune rezultatele tratamentului complex la pacienții primari, cu aplicarea intervenției chirurgicale la prima etapă, completată de cura postoperatorie de radioterapie.

În plan de recuperare postoperatorie funcțională și estetică s-au elaborat și implementat intervenții majore ca volum, având drept scop recuperarea primară a bolnavilor. Ca metodă de elecție este utilizarea lamboului miocutanat pediculat „*pectoralis major*”, prelevat de regulă de partea omolaterală a defectului (Fig. 10).

Concluzii:

1. Rezultatele tratamentului chirurgical sunt în dependență directă de stadiul depistării maladiei, localizarea și forma de creștere a tumorii, prezența sau lipsa metastazelor, tratamentul administrat anterior etc.

2. Tactica tratamentului necesită a fi apreciată după stabilirea gradului de răspândire, verificarea morfologică a maladiei, prin consiliul comun a oncologilor cap și gât cu specialiștii radioterapeuți și chimioterapeuți.

3. Pentru bolnavii primari, cu tumori clinic resectabile, tratamentul de elecție va fi intervenția chirurgicală radicală, completată cu cura postoperatorie de telegamaterapie.

4. 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.

Bibliografie

1. Bsoui S.A., Huber M.A., Terezhalmay G.T. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: A comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract.* 2005;4:1–16.
2. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294-4301. Epub 2011 Oct 3.
3. Henley S.J., Thun M.J., Connell C., Calle E.E. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16:347–358.
4. Koch W.M., Stafford E., Bajaj G. Cancer of the Oral Cavity. Part A: General Principles and Management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 250–265.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. V.2.2014. Accessed at www.nccn.org on June 5, 2014.
6. Stewart B.W., Kleihues P. (eds). World Cancer Report. Lyon: WHO International Agency for Research on Cancer; 2003.
7. Tibirna Gh. Atlas – Chirurgia oncologica a tumorilor regiunii capului și gâtului în imagini. Editura “Euro-pess”, 328p., Chisinau 2011.
8. Vartanian J.G., Magrin J., Kowalski L.P. Total glossectomy in the organ preservation era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18:95–100.
9. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116–1127.

ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI LARINGIAN

**Valentina Darii – dr. med., Gheorghe Țîbîrnă – acad., prof. univ., dr. hab. med.,
Valentina Stratan – dr. biologie, conf. cercet., Adrian Clipca – dr. med., Andrei Doruc – dr.
med., Constantin Clim – dr. med., Rodica Mîndruța – dr. med., Cornel Cojocaru – dr. med.,
Andrei Țîbîrnă – dr. med., Rodica Tarnaruțcaia – cercet. șt.,
IMSP Institutul Oncologic**

Rezumat

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 3,6-3,8%, anual fiind diagnosticate 140-160 cazuri primare de îmbolnăvire. Pondere bolnavilor depistați în cazuri avansate constituie 75-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 1,9-2,2%. În perioada anilor 1980-2014 în Institutul Oncologic au fost tratați peste 1950 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, chirurgical, crioterapeutic, lazeroterapie (st. I-II), combinat și complex în diferită succesivitate (st. IIIa-IIIb). A fost efectuată analiza statistică, durata perioadei fără recidive și metastaze la 1101 pacienți cu cancer laringian local avansat st. IIIa, IIIb supuși diferitor variante de tratament combinat. Se planifică de a elabora scheme de tratament imunomodulator, fortificând imunitatea prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, ameliorând rezultatele tratamentului la distanță.

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

Summary. Immunological aspects in laryngeal cancer of surgical treatment

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 3.6-3.8%, being diagnosed 140-160 of new cases annually. 75-80% of patients are detected in the late stages and mortality is about 1.9-2.2%. In between 1980 and 2014 in our Institute were treated over 1950 patients with laryngeal cancer (stages I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa). Patients with st I-II were treated by radiotherapy, surgery, cryotherapy and laser-therapy, and patients with st IIIa-IIIb received combined and complex treatment in different sequences. The free period of local recurrence and distal metastases were statistically analyzed at 1101 patients with locally advanced laryngeal cancer in st. IIIa and IIIb who received different types of combined treatment. We plan to establish a new scheme of immunomodulator treatment to enforce the immunity of the body by using immunostimulant drugs in order to achieve better results of the treatment at the distance.

Key words: larynx cancer, larynx resection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy

Резюме. Иммунологические аспекты в хирургическом лечении рака гортани

Заболеваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 3,6-3,8%. Ежегодно диагностируются 140-160 первичных больных. Число больных выявленных в запущенных стадиях составляет 75-80%, а смертность достигает уровня 1,9-2,2%. В период 1980-2014 в Институте Онкологии лечились больше 1950 больных раком гортани в стадиях: I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa. Было проведено: радиотерапия, хирургическое лечение, криотерапия, лазеротерапия (в ст. I-II) и комбинированное лечение в различной последовательности лучевого, хирургического компонентов (в ст. IIIa-IIIb). Был проведен статистический анализ, длительность безрецидивного периода 1101 больных местно распространенным раком гортани IIIa-IIIb ст. подвергшихся комбинированному методу лечения. Будут выработаны схемы иммуномодулярного лечения, стимулируя иммунитет с помощью иммунопрепаратов, улучшая отдаленные результаты лечения.

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

Sistemul imun este o rețea anatomică și funcțională complexă de celule și țesuturi, care operează sincron pentru a preveni sau neutraliza agresiunile biologice asupra organismului. Istoric, interesul în imunologia cancerului rezidă din percepția activității potențiale a sistemului imun ca o armă împotriva celulelor canceroase. Termenul de „glonț magic” utilizat pentru a descrie numeroase viziuni asupra terapiei cancerului a fost introdus de Paul Ehrlich la sfârșitul secolului XIX ca o referire la anticorpii care anihilează atât microbii cât și celulele tumorale.

Căzută la vremea ei în desuetitudine, teoria a fost

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

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

Deși, în mod natural mecanismele imunitare ar

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

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

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

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

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

Calea alternativă indusă de o serie de citokine și TGF-B induce un fenotip celular implicat mai puțin în distrucție și mai mult în stimularea și coordonarea proceselor reparatorii realizate prin secreția de fibronectină, transglutaminase, citokine, anumiți factori de creștere (bFGF) ducând la instituirea unei stări biologice locale caracterizată printr-un răspuns imun celular imediat redus, prin apoptoză redusă ca și prin promovarea angiogenezei, stare caracteristică inflamațiilor cronice.

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

În cadrul celulelor prezentatoare de antigen un rol esențial este jucat de celulele dendritice, puse de curând în evidență, prezente la nivelul țesuturilor ca celule imature, cu proprietate de a îngloba proteinele înconjurătoare și de a le prelucra, prezentându-le la suprafața celulelor sub forma complexelor de histocompatibilitate, migrând în același timp de la țesuturi

la ganglionii limfatici, sesizând sub aspect imunitar limfocitele T care ajung la nivelul leziunii și încercând să distrugă celulele neoplazice.

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

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

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

Un nivel crescut al IgA a fost evidențiat la pacienții cu leziuni precanceroase a laringelui, precum și la pacienții cu cancer de cap și gât, reprezentând un indicator de pronostic nefavorabil. Nivelul IgA este ridicat în hepatopatiile alcoolice, situație întâlnită frecvent la pacienții cu cancer de căi aerodigestive superioare, în malnutriție. S-a observat că nivelul seric al IgA și nivelul complexelor imune crește odată cu vârsta. Mai mulți autori au sugerat că sistemul biologic al IgE poate prezenta unul din mijloacele de apărare a organismului împotriva bolii neoplazice. Pacienții cu cancer de cap-gât la care se evidențiază un nivel seric ridicat al IgE prezintă un pronostic mult mai favorabil [5,6].

Celulele T legate de imunitatea tisulară se împart în celule T helper și celule T citotoxice asigurând modularea răspunsului imunitar și apărarea la nivel tisular în fața agresivității non-selfului și a selfului modificat. Cu toate acestea, tumorile maligne, inclusiv cancerul căilor aerodigestive superioare dezvoltă o serie de mecanisme, care le ajută să elucideze efectele supravegherii imunologice antitumorale.

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

Multe din tumorile canceroase nu prezintă aspecte inflamatorii și moartea celulară nu prezintă componenta histologică majoră la nivelul acestora, adică

este absent „semnalul de pericol”, sistemul imunitar ignorând procesul neoplazic. Pentru tumorile căilor aerodigestive este caracteristică absența antigenilor asociați tumorii sau cantitatea redusă a acestora.

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

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

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

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

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

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

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 – 3,6; în 2014 – 4,0 cazuri la 100000 populație. Considerând cancerul de laringe ca o formă vizuală, rămâne totuși o localizare dificilă în diagnosticul precoce. În 75-80% cazuri bolnavii sunt depistați în stadii local avansate (st.III-IV), când tratamentul chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostomia permanentă este o traumă psihologică gravă pentru pacient. Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului de laringe o constituie negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unor limite rezonabile de siguranță oncologică.

În perioada anilor 1980 - 2014 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat peste 1950 de bolnavi cu cancer laringian. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%).

La declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procesele patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ș. a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienții au fost fumători abuzivi timp de 15–20 ani. În SUA se constată o scădere lentă, dar continuă a incidenței afecțiunii și a mortalității ca urmare a politicii agresive de combatere a fumatului. Astfel în SUA în 1993 s-au înregistrat 12600 cazuri noi de cancer de laringe; în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600, iar în 2002 acest număr s-a redus până la 8900. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epiteliome 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% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign.

În ordinea clasificării topografice a laringelui regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 78%, regiunea glotică – 18% și subglotică – 4%.

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale și de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale și limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodestrucția logei tumorale, lazerodestrucția tumorii. Șansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieții la 5 ani constituind 86- 98%. Numai 12 pacienți au fost cu cancer laringian stadiul I, durata vieții la 3- 5 ani fiind 96-98%. 515 pacienți - cu cancer laringian stadiul II. Durata vieții la 3-5 ani constituind 86- 93%.

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.

Au fost analizate rezultatele tratamentului la 1101 de bolnavi în stadiile IIIa – IIIb. 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) [2,7,8].

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.

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 118 de cazuri și excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

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. Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Complicațiile postoperatorii au fost de origine generală și locală.

Complicațiile de ordin general mai frecvent în-

tâlnite au fost pneumonia și traheobronșita cu aceeași frecvență în toate grupele de evidență (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicațiile cu caracter local în perioada regenerării și cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicațiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lambourilor cu dihiscenta suturilor (14,0%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10,2%); dihiscenta suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastie (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul 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 aceiași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, radioterapiei, hipertermiei și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizați în 8 grupe de tratament și evidență. Pentru st. III a – VI grupe de evidență:

I – iradierea focarului primar + laringectomie RFP + OFP

II – laringectomie + iradierea logei focarului primar OFP + RFP

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP + OFP

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

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

Pentru st III b - II grupe de evidență:

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

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

Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul histologic fracționat în serie al ganglionilor extirpați în operațiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici

variau între 0,3- 0,5 și 1,0 –1,5 cm. Incidența metastazelor era influențată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite și constituind 83%. Cercetând starea cartilajelor laringiene rentghenologic înainte de operație și histologic după, s-a constatat că cartilajele osificate și cele neosificate au proprietăți de barieră diferite în raport cu tumora. Cartilajele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii de angiogeneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează creșterea tumorii în cartilajul osificat (fig. 1).

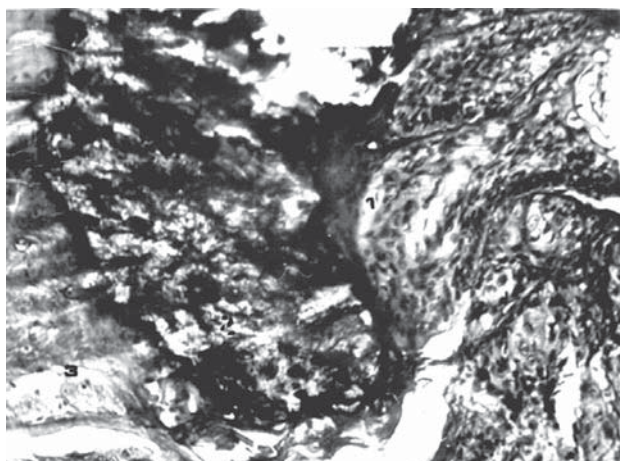


Fig. 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilajul tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

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

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

Radioterapia preoperatorie începea odată cu terminarea investigațiilor clinice și confirmarea histologică a cancerului laringian. 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 crează condiții favorabile pentru operație. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în țesuturile iradiate și a riscului complicațiilor postoperatorii.

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

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 și intervalul de timp nu depășea o oră.

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci și rezultatele investigațiilor histologice. În acest scop s-a examinat materialul 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 stroma tumorală și în țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv și incapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sangvine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibă alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării (fig. 2).

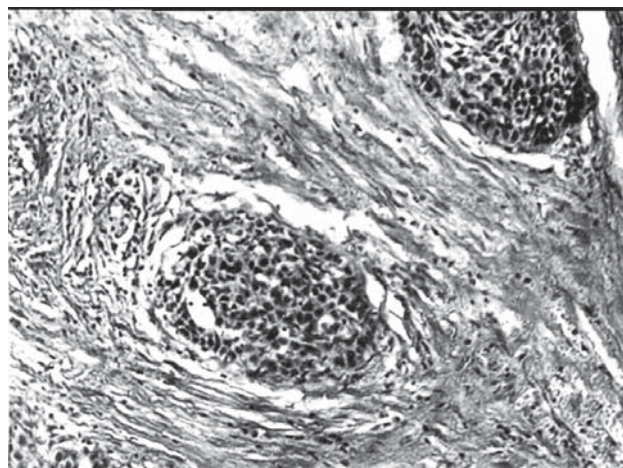


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy (x 170)

Tabelul 1

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

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

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

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

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

Criteriul de bază 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 se consideră că pentru cancerul laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă rămâne de a selecta și a propune varianta optimă a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost efectuată analiza comparativă a frecvenței recidivării (recidive locale și/sau metastaze), a evoluției acestei perioade și a supraviețuirii bolnavilor în grupele de evidență I-VIII supuși diferitor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive și a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandarea OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute și coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 și criteriul Velcoxon. Rezultatele obținute sunt expuse în *tabelul 1.*

Analiza rezultatelor imediate și tardive în funcție de varianta de tratament combinat al cancerului laringian local avansat (IIIa, IIIb) a demonstrat cea mai

înaltă evoluție fără recidive și metastaze la 3 și 5 ani în grupa III, unde s-a administrat hipertermia, radioterapia + tratament chirurgical; și în gr. V, unde s-a efectuat iradierea focarului primar și a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cu scop profilactic și laringectomie.

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia sunt principalele metode de tratament [1,3,4]. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante. Chimioterapia nu și-a câpătat încă statutul ei ca tratament aparte în cancerul laringian. Ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne preconizăm elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumoricizi reeșind din particularitățile anatomomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multimodal. Vor fi studiați indicii imunității celulare (populație de T limfocite) și umorale (populație de B limfocite) la momentul depistării diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal. Fortificarea imunității prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare: Pacoverin și Polioxidoniu.

Concluzii:

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

Bibliografie

1. Brumund K.T., Garcia D. Et al. *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. A 25-year*

experience. *An Otol Rhinol Laryngol.*, 2005. Apr. 114 (4) 314-22.

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

3. Mureşanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Haţieganu”, Cluj –Napoca, 2001.

4. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iaşi, 2001.

5. Kociaturk S., Han U. et al., *A hystopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic*

carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2011 Apr; 132 (4): 581-3.

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

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

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

THYROID CANCER SURGERIES IN CERVICAL LYMPH NODE METASTASES

Andrei Țîbîrnă – dr. med. asist. univ.,
USMF „Nicolae Testemiţanu”, IMSP Institutul Oncologic
androstab@yahoo.com tel. 069334653

Summary. Surgery in thyroid gland cancer with metastasys of cervical lymph nodes

There have been analyzed the results of 180 patients operated for thyroid cancer with cervical lymph node metastases. The group of patients included 3,200 cases of thyroid cancer subject to surgery at the „Head and neck tumors” Department of Oncology Institute of the Republic of Moldova. There were developed two methods of surgery: cervical „sheath” ganglionic escape; thyroid variant and Crile’s surgery. In our study there were performed 114 subtotal resections, thyroidectomy being performed in 50 cases and hemithyroidectomy in 46 cases. The cellular-adipose tissue excision was performed in 210 cases (31 Crile’s surgeries and 175 „sheath” excisions). Extirpation of the hemolateral lobe or subtotal resection of the thyroid gland is recommended in impalpable tumors in primary focus with obvious lymph node metastases.

Key words: thyroid gland cancer, thyroid metastases, surgery

Rezumat. Chirurgia cancerului tiroidean cu metastaze ganglionare în regiunea cervicală

Au fost analizați rezultatele a 180 de pacienți operați cu diagnosticul de cancer tiroidian cu metastaze limfatice cervicale. În departamentul „chirurgia capului și gâtului” al Institutului Oncologic din republica Moldova unde au fost supuși intervenției chirurgicale în cancer tiroidian 3,200 de bolnavi. Au fost elaborate două metode de intervenție chirurgicală: evidarea ganglionară cervicală în „teacă”; operația tip Crile varianta tiroidiană. În studiul nostru au fost efectuate 114 de rezecții subtotale a glandei tiroide, tiroidectomii în 50 de cazuri și hemitiroidectomii în 46 de cazuri. Excizia țesutului celular adipos s-au efectuat în 210 cazuri (31 operația de tip Craile și 175 evidarea ganglionară în „teacă”). Hemitiroidectomie sau rezecția subtotală a glandei tiroide este recomandată în tumorile nepalpabile a focarului primar cu evidarea ganglionară dacă ele sunt prezente.

Cuvinte-cheie: cancerul glandei tiroide, metastaze tiroidiene, chirurgie

Резюме. Хирургия рака щитовидной железы с метастазами цервикальной области

Были анализированы 180 больных оперированных с диагнозом рака щитовидной железы с лимфатическими метастазами цервикальной области. В отделении «хирургии опухоли головы и шеи» Института Онкологии в Республике Молдова у 3,200 больных были произведены хирургическое вмешательство по поводу рака щитовидной железы. Были разработаны два метода хирургических операций: фасциально-футлярная удаление лимфоузлов цервикальной области; операция тип Crile вариант щитовидной железы. В нашем исследовании было произведено 114 субтотальных резекций щитовидной железы, 50 случаев тироидэктомии и 46 случаев хемитироидэктомии. Удаление жировой ткани было произведено в 210 случаев (31 из них операции тип Crile и 175 случаев фасциально-футлярное удалении лимфоузлов). Хемитироидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы рекомендовано в непальпаторных опухолях первичного очага лимфодисекции если они позитивны.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, щитовидное метастазировании, хирургия

Introductions

The surgical method is recognized as one of the most effective ways to treat the lymph node metastases in thyroid cancer. Regional metastases in differentiated forms of thyroid cancer progress slowly. They are available to visual examination and palpation and are treated effectively by the surgical method. It was also found that the development of metastases in negative lymph nodes at the first intervention constitutes an incidence of only 3% in the future. In undifferentiated forms of thyroid cancer patients die mainly from relapses or hematogenous metastases and not from regional lymph node metastases.

Many researcher advocates the classic version of Crile's surgery, noting that inclusion of the internal jugular vein and sternocleidomastoid muscle in the excised tissue block ensures operation radicalism. Also, the author argues that the radicalism of the surgery will be provided only in case of fascial sheath extirpation. However, this type of surgery has drawbacks, namely:

- Resection of the accessory nerve leads to joint deformity of the affected (operated) shoulder;
- Impairment of the joint function with movement limitation;
- Pain;
- Subsequent atrophy of the trapezius muscle.

The cervical lymph nodes with adipose tissue around them are wrapped in a fascia that forms the sheath. Large number of cervical ganglia and their location at great distances from each other make it necessary to extirpate them as thorough as possible. (Fig. 1).

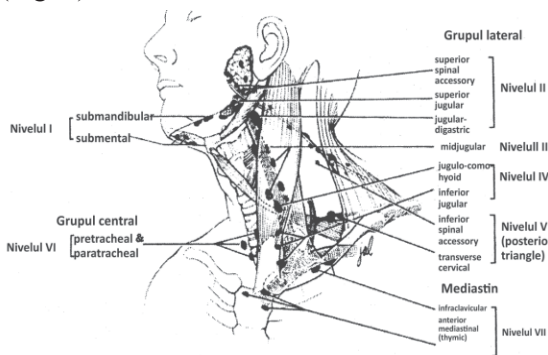


Fig. 1. Schematic separation on groups of cervical lymph nodes and from the antero-posterior mediastinum

A total development can only be achieved extirpating lymph nodes in block with fasciae, keeping them intact. There are more fascial sheaths in the cervical region, such as submental, submandibular, supraclavicular, above the sternum - interaponeurotic supraclavicular space, the neuro-vascular-cervical

bundle has its own peculiar sheath. In developing the thyroid version of fascial sheath excision of the cellular-adipose tissue preserving the internal jugular vein and sternocleidomastoid muscle, it was taken into account the fact that there are no lymph nodes in this muscle area. In addition, the lymph nodes in the differentiated forms of thyroid cancers do not adhere intimately to the adjacent tissues and vessels, and tumor thrombi are very rare in the internal jugular vein (0.6%), except for advanced tumors when lymph nodes intimately adhere to the jugular vein. Adherences to carotid artery occur rarely (9%-9.5% of cases), (A.I. Paces, 1984, J.Shah (2003); A. Clipca, 2008, A. Țîbîrnă, 2010).

Thus, the regional metastases of thyroid cancer differ from the locations of other cancer metastases in head and neck region by the fact that they spread throughout the neuro-vascular bundle, without affecting it particularly, the internal jugular vein being rarely involved. Knowledge of lymphatic circulation pathways related to peculiarities of thyroid gland metastasis and clinical course of various forms of thyroid cancer enables the development of appropriate maximal tactics of the organ preservation surgery.

Material and methods

The surgery of fascial „sheath” excision of the cell-adipose-cervical tissue begins with the dermal incision from the mastoid process along the posterior margin of the sternocleidomastoid muscle continuing the incision on the lower cervical fold to the anterior border of the contralateral sternocleidomastoid muscle. (A. Paces, 1984, Gh. Țîbîrnă, 2010).

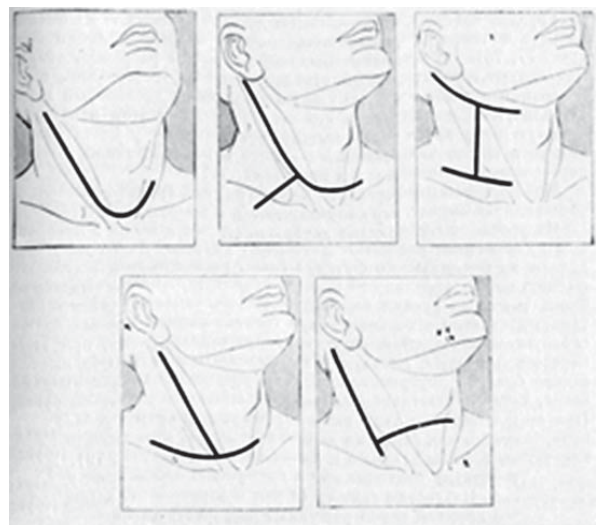


Fig. 2. Skin incision in metastatic thyroid cancer in the deep cervical lymph nodes in the right side

In patients with short neck the double stellate incision is recommended to be performed at the collarbone (Fig. 2). The subcutaneous muscle with superficial fascia is included in the block of excised

tissues, becoming the external wall of the block. The skin flaps are separated posteriorly to the trapezius muscle and superiorly to the upper edge of the thyroid cartilage, submandibular salivary gland, angle of the mandible, lower lobe of the parotid gland (Fig. 3a, b).

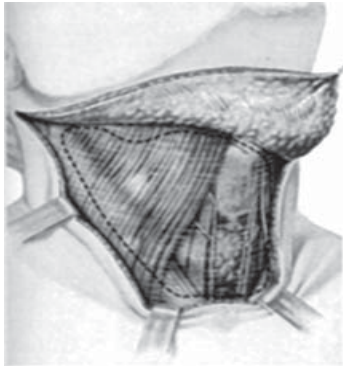


Fig. 3a. Skin flaps are mobilized within the limits indicated in the figure. The punctiform line indicates the incisions through the platysma and cervical fasciae. Within the frame – the limits of the resected sutures

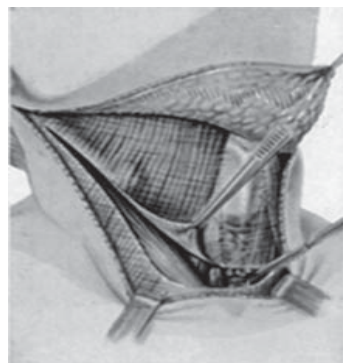


Fig. 3b. Fascia dissection of the sternothyroid, thyroglossal and sternohyoid muscle at the level of the inferior edge of the thyroid gland

In the case of spread of retrosternal or retroclavicular metastases, these nodes are included in the block of resected tissues without sectioning the sternum. The mobilized thyroid gland and paratracheal tissue keep the connection with the cervical tissues, third fascia and superior thyroid artery. Fascia, subcutaneous muscle and second fascia are superficially cut above the clavicle. The dissection of fasciae is carried out from the mastoid process along the posterior margin of the sternocleidomastoid muscle up to the collarbone, at the same time sectioning the external jugular vein. The sternocleidomastoid muscle is taken out of the fascial sheath and maximally mobilized towards the midline of the neck. On the edge of the trapezius muscle all the tissues are sectioned, the cellular-adipose tissue is mobilized from the posterior region of the lateral cervical triangle, viewing the accessory nerve. The cellular-adipose tissue is mobilized at

the level of collarbone, ligating in advance and then sectioning the external jugular vein in the place of its entry into the subclavian vein, the homohyoid muscle is cut at the edge of the trapezius muscle (Fig. 4a, b).

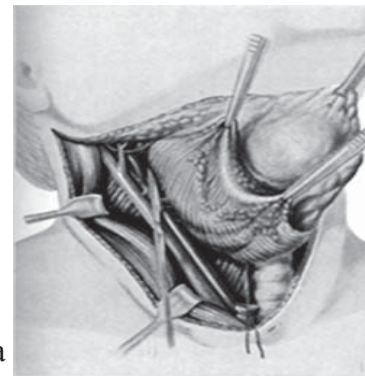


Fig. 4a. The sternocleidomastoid muscle is moved to the cervical midline. The cellular-adipose tissue is dissected with the cervical V fascia, then they are elevated; at the same time the fascia is cut along the trapezius muscle

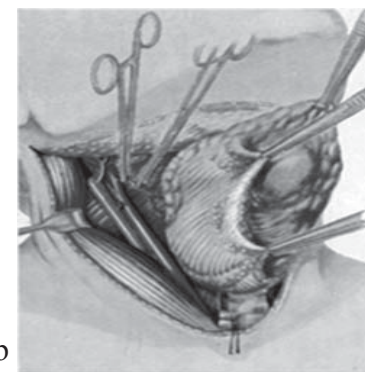


Fig. 4b. The dissected cellular-adipose tissue is passed under the sternocleidomastoid muscle, being maximally pulled exteriorly. The accessory nerve is elevated to clean the remaining cellular-adipose tissue

The deep cellular-adipose tissue is mobilized in a single block from posteriorly towards anteriorly. The internal jugular vein and carotid arteries are released out of IV fascia. The sublingual nerve is visualized and preserved. The common facial vein is sectioned. The sternohyoid muscle is dissected in the place of its intersection to the hyoid bone, the superior thyroid artery is cut and ligated. Thus, the block of thyroid gland, cellular-adipose tissue and cervical sheath ganglia between the first and fifth fascia is extirpated.

A meticulous hemostasis decreases considerably the risk of hematoma formation. A rubber drain is inserted in the supraclavicular region by dermal contraincision, installing it under the sternocleidomastoid muscle for 48 hours. The drain is fixed tightly with sutures to ensure a better sealing (vacuum) and optimal conditions for vacuuming the wound discharges. This method of treatment is simple and requires no bulky dressings.

Development of surgery in cases of thyroid cancer metastasis in cervical lymph ganglia

We have developed the “thyroid” version, which differs from the classic “sheath” excision in that the submental and submandibular fascia are preserved and the lower pole of the parotid gland is not resected.

The paratracheal cell-adipose tissue is extirpated instead, often together with the one from the upper-anterior mediastinum. The primary tumor is simultaneously extirpated. The “sheath” excision gives more favorable cosmetic and functional results, which is very important, given the contingent of patients, mostly young women. Preserving the integrity of the internal jugular vein has a beneficial effect, which avoids venous hemodynamic disorders and facial edema. Preservation of the vein allows the possibility to perform simultaneous surgery from both sides if necessary. The preserved accessory nerve provides good functioning of the shoulder joint, and the sternocleidomastoid muscle allows the denuded neuro-vascular bundle to be covered and protected.

This perfected method has a key priority complying with the surgical and oncological principles. It opens new possibilities of effective treatment of the cervical lymph node metastases. Fixed metastases intimately adhering to various anatomical structures in the cervical region are recognized as a contraindication to performing fascial “sheath” excision.

So, there are radical variants of surgeries in the lymph node metastases of the thyroid cancer: „fascial sheath” excision and Crile’s surgery. There are concrete indications for each of them. (Djatin P. Shah).

In our study there were performed 80.2% of “sheath” excisions and 19.8% of Crile’s surgery. The percentage rate of surgeries rises with the increasing degree of spread of the tumor process and the number of relapses. In all cases the radical surgeries for metastases are performed simultaneously with the surgeries in the primary focus, except for 21 patients previously operated for primary tumor. Thus, there are radical variants of surgeries in the lymph node metastases of the thyroid cancer: fascial “sheath” excision and Crile’s surgery. There are concrete indications for each of them. In most cases fascial „sheath” excision was performed in differentiated forms of the thyroid cancer (86.1%), and Crile’s surgery - for medullary cancers (45.7%). The small number of patients with undifferentiated cancer did not allow us to draw definitive conclusions.

Based on our study, we have developed the following indications for the fascial sheath excisions, the thyroid version:

1. modified, palpable regional lymph nodes;

2. palpable cervical lymph nodes, suspected of metastases;

3. solitary, mobile lymph nodes, unilaterally or bilaterally;

4. multiple mobile lymph nodes in the cervical region, unilaterally or bilaterally. These indications refer specifically to differentiated forms and st.IIIb, especially in young women.

As an example we present some clinical cases: Crile’s surgery is indicated in the following cases:

1. Multiple mobile, unilateral metastatic lymph nodes; 2. Unilateral solitary lymph nodes, partially fixed, adhering intimately to anatomical structures of the neck; 3. Unilateral multiple lymph nodes, partially fixed. They refer to st.IIIb, relapses, bone marrow and undifferentiated cancers, especially in men and older patients. In case of impalpable nodes or whether during an intraoperative examination no modified lymph nodes are detected, we do not recommend prophylactic excision of the cellular-adipose tissue. Long monitoring of these patients did not detect subsequent occurrence of metastases.

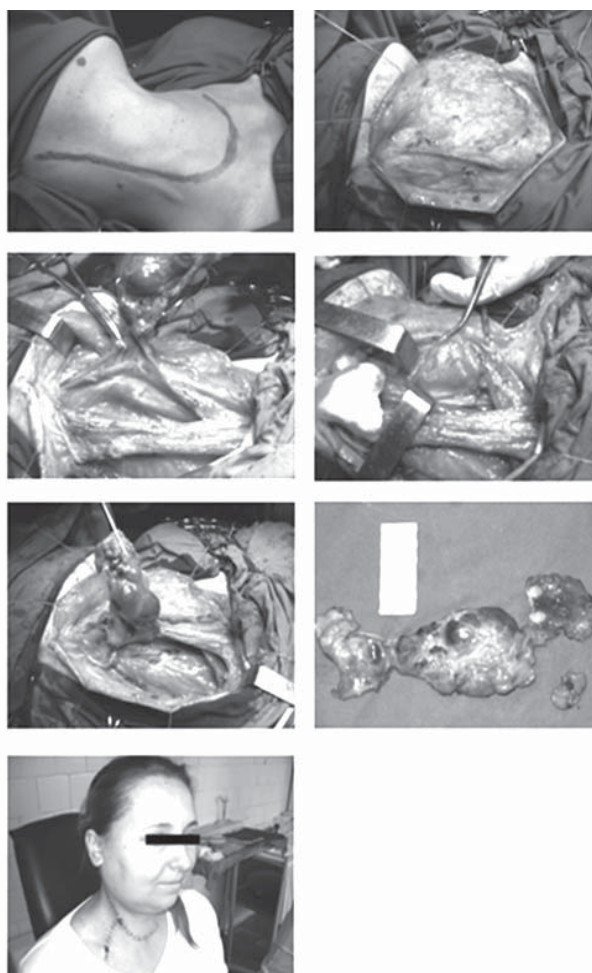


Fig. 5. Patient S., aged 25, DS: „st.IVb thyroid cancer, T4N2M0”. She was treated in the „Head and Neck Tumors” Department of Oncological Institute from 11.02.2009 until 19.03.2009

The „combined surgery” was performed on 26.02.2009: Subtotal resection of the thyroid gland + cervical lymph nodes sheath escape, under general intravenous anesthesia.

Histological result No. 13274-88 / 2008 „Follicular carcinoma with cervical lymph node metastasis”.

Follow-up period lasted 1 year and 10 months, the process being stabilized. The image represents the surgery stages.

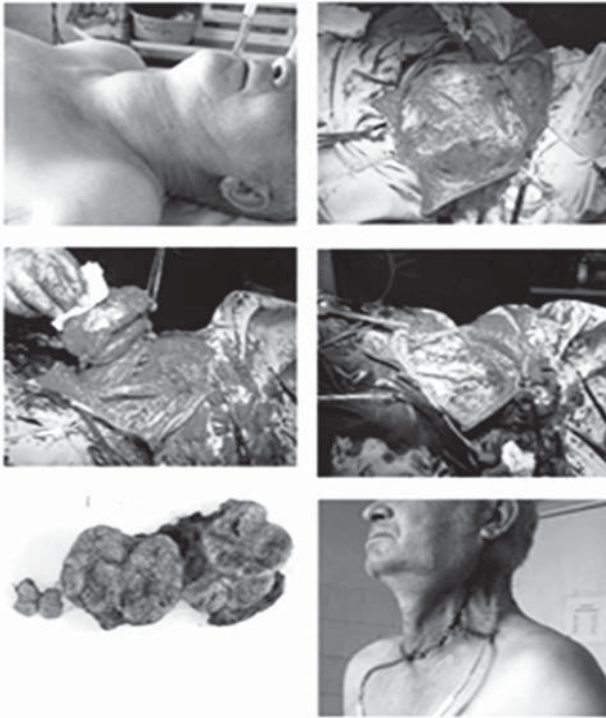


Fig. 6. Patient N., aged 53 years, DS: „st.IVb thyroid cancer; T4N3Mx”. She was treated in the „Head and Neck Tumors” Department of Oncological Institute, from 11.02.2009 until 19.03.2009

The surgery was performed on 26.02.2009: „Cryle’s surgery on the left + thyroidectomy”, under general intravenous anesthesia.

Histological result No. 13274-88 / 2008: „Undifferentiated angioinvasive carcinoma of the thyroid gland with formation of microfollicular fusiform structures. Metastases in the extirpated lymph nodes. The stages of operation are viewed. Given the morphological outcome and the extent of disease spread, the patient postoperatively followed a course of radiotherapy with the summary dose = 40 Gy. She subsequently followed several courses of polychemotherapy on grounds of lung Mt. The follow-up period lasted 1 year and 10 months, the process being stabilized.

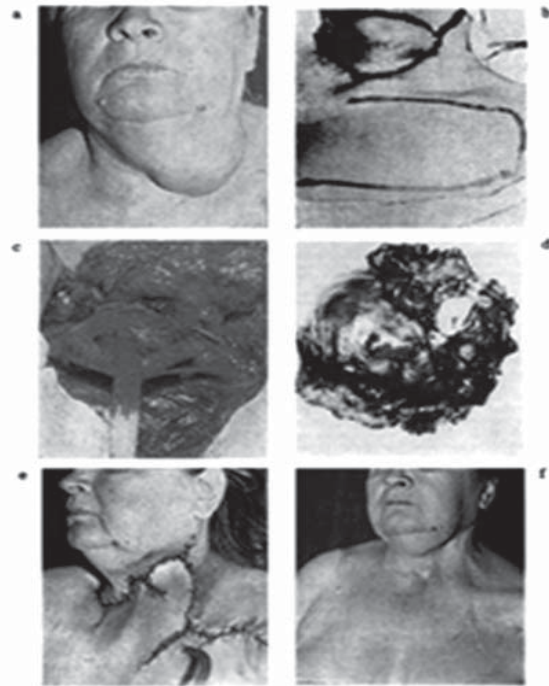


Fig. 7. Patient S. - Locally spread cancer of the thyroid gland:

a - large tumor in the left lobe of the thyroid gland, spread on 1/2 left neck region, infiltrating the dermis; b - it is schematically drawn with methylene blue the incision line for tumor removal and flap forming; c - operation stage: the common carotid artery and vagus nerve are pulled aside. The tumor is maximally moved upward; d - operative piece with the skin of the left lateral surface of the neck; e - the 2nd day after lateral enlarged thyroidectomy and plastic recovery of the defect with the delto-pectoral flap. A drainage is left at the bottom of the wound; f - 5.5 years after surgery with no recurrences and metastases.

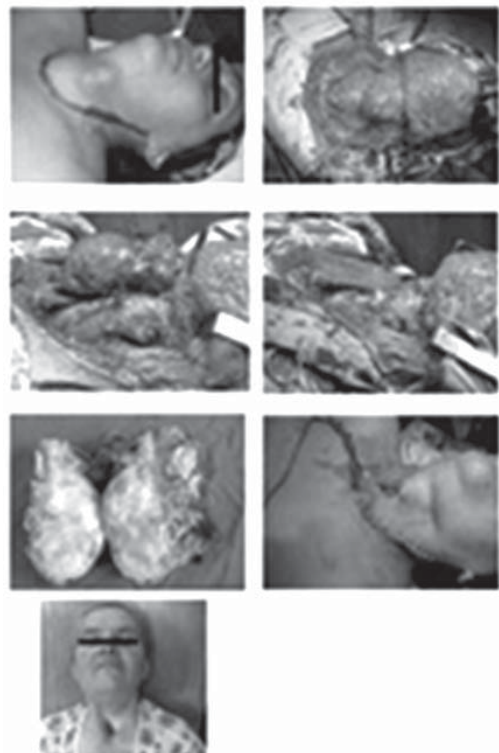


Fig. 8. Patient N. 59 years, DS «Thyroid cancer, stage IVa, T4N0N0»

On 16.05.2007 it was performed thyroidectomy combined with resection of the trachea (three rings) under general anesthesia. ***Histological results*** No. 13274-88/2008: «Angioinvasive papillary carcinoma of the thyroid gland with formation of fusiform microfollicular structures». Given the outcome of the morphological result and the extent of disease spread, the patient postoperatively followed a course of radiotherapy with the summary dose = 40 Gy. The follow-up period lasted 3 years and 7 months, the process being stabilized. The images represent the operation stages.

Conclusions:

1. The surgical intervention of hemithyroidectomy and subtotal thyroidectomy in cancer is rightful.
2. In spite of lymphnode dissection the forecast does not change.

Bibliography

1. Țibîrnă Gh., „Ghid clinic de oncologie”, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828 pag., cap.12”, §7-Cancerul glandei tiroide, p. 268-282.
2. Clipca A., „Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și incipient” Autoreferat disertație de doctor în medicină. Chișinău, 2008, 27 pag.
3. Davies L., Welech H., „increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002”. IAMA, 2006, May 10; 295/18, p.21-54.
4. Djatin P. Shah, „Surgical treatment of locally extensiv thyroid cancer (В монографии „Рак щитовидной железы и эндокринологический зоб; Екатеринбург, 2007, стр. 26”)”.
5. Shaha Ashok R., Ferlito Alfio, Rivaldo Alessandro, „Thyroid cancer. A unique human neoplasm. Acta otolaryngology”, 2002-122, Nr3, p. 343-347.
6. Пачес А.И., „Рак щитовидной железы”, Москва, „Медицина”, 1984, 320 стр.

ASPECTE NOI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI BUZEI, PIELII LOCAL-AVANSAT ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)

Andrei Doruc – dr. med.,
IMSP Institutul Oncologic

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 skin st. III-IV, ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)

Method and techniques of cryosurgery for cancer of the skin of head and neck st. IIIa-IVa, ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). 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 locally spread cancer of the skin enables us to obtain 5-years cure in 89,4% of cases. This method improves 5-yars 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. ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)

Метод и техника криохирургии рака нижней губы, кожи головы и шеи ст. IIIa-IVa ст. ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). Ком-

бинированный 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 **Ша-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

Metoda combinată cu aplicarea unor factori fizici în tratamentul cancerului local extensivă a buzei inferioare. st. III-IV, (T₃N₀M₀, T₄N₀M₀).

Tratamentul criogenic s-a dezvoltat pe calea perfecționării metodei și tehnicii operațiilor criogenice. Succesul lui a fost determinat de aparatajul 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 Ca 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, metoda 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 eviden-

țiem indicațiile și contraindicațiile privitor la această metodă.

Tratamentul criogenic l-am aplicat în secția tumorii ale capului și gâtului a 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, t0C= +42-42,50C, expoziția 60 min.
5. Laseroterapia la aparatul „ULF-01” (aparat de laser fizioterapeutic Helin-Neon) cu lungimea de undă λ=0,63 mkm, cu puterea emițătorului de unde laser de 20 mW, în medie 10-15 ședințe cu expoziția

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%)

Tabelul 2

Repartiția bolnavilor după formele morfologice și clinice de dezvoltare a cancerului buzei inferioare în lotul experimental

	Papilară	Ulceroinfiltrativă	Ulceroașă	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

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 tabel reiese că mai frecvent se întâlnește carcinomul plat pavimentos cu keratinizare -136 (85%), după creștere prevalează forma ulceroașă 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 reco-

mandă 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%).

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%).

Pe 5.04.2008 s-a efectuat criodistrucția tumorii

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.IVă, 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
	-				$\Delta = \pm 9,8$				$\Delta = \pm 9,6$			

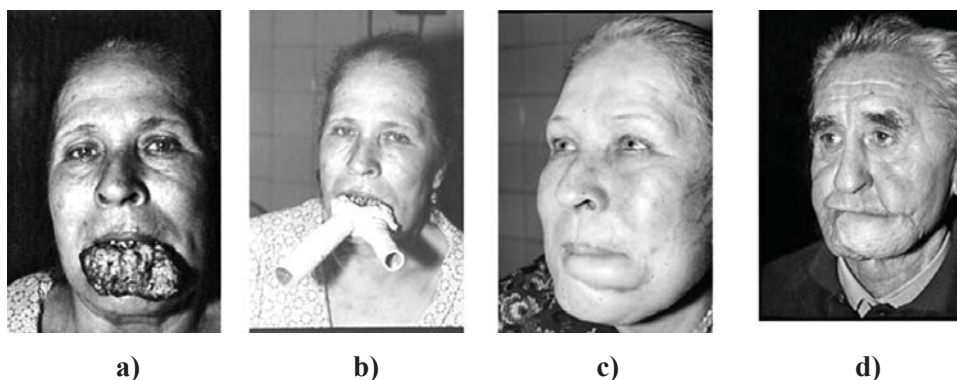


Fig. 1. Pacienta S. 63 ani. Cancerul buzei inferioare local-răspândit. Stadiul IVa, $T_4N_0M_0$

În 5 ședințe, metode combinate (prin contract-pulverizare). Timpul unei ședințe 5 min. Perioada postoperatorie fără complicații, timp 4 ani și 7 luni. Fără rezidive și metastaze. Etapa finală după plastia buzei. În imagine se vizualizează etapele criodestrucției tumorii local-răspândite a buzei inferioare.

Pe 18.10.2006 s-a efectuat criodestrucția tumorii în 5 ședințe, timpul unei ședințe 9 min. Imediat s-a efectuat electroexcizia tumorii cu rezecția țesuturilor moi ale pielii regiunii cavității bucale cu plastia defectului cu lambou delto-pectoral.

Perioada postoperatorie fără complicații. Timp de 5 ani și 1 lună fără recidive.

În imagine se vizualizează etapele criodestrucției tumorii local-răspândită a buzei inferioare-etapa finală a plastiei defectului.

Metoda combinată cu aplicarea factorilor fizici în tratamentul cancerului cutanat local-avansat st. IIIa-IVa, ($T_3N_0M_0, T_4N_0M_0$)

Perfecționarea metodei și a tehnicii operațiilor criogenice a dus la dezvoltarea tratamentului criogenic, aparatajului criogenic medical modern. La aceasta a contribuit, în mare măsură, apariția teoriei criogenice în medicină.

Lotul de cercetare a fost alcătuit din 27 de bolnavi, lotul de control din 41 de bolnavi. În lotul de

cercetare, pentru tratarea cancerului cutanat pavimentos, a fost aplicată următoarea metodă:

1. Radioterapie preoperatorie la aparatul „Rocus” – 20 de ședințe a câte 2 Gy, DS = 40 Gy.

2. Criodestrucție, utilizând aparatul „KP-02” la temperatura -195°C , cu viteza de înghețare $-200^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (4 ședințe a câte 10-15 min).

3. Hipertermia la aparatul „Плот” – 2 ședințe, la frecvența de 915 MHz, intensitatea de 25 mA, temperatura $^{\circ}\text{C} = +42-42,5^{\circ}\text{C}$, expoziția 60 min.

4. Exereza tumorii.

5. Laseroterapia la aparatul „УЛФ-01” (aparat de laseroterapie Heliu-Neon), cu lungimea de undă $\lambda = 0,63 \text{ mkm}$, cu puterea emițătorului de unde laser de 20 mWt, în medie 10-15 ședințe cu expoziția de 10 min, după următoarea schemă: 2 ședințe până la criodestrucția câmpului tumoral, următoarele ședințe fiind aplicate pe câmpul operator sau pe linia de suturare.

1. Plastia primară sau secundară a defectului.

În lotul de 27 de bolnavi 15 (55,5%) au fost femei și 12 (44,6%) bărbați cu vârstă de 50 - 80 de ani.

Conform asemănarilor, în ambele grupuri repartiția după vârstă a fost identică, cel mai frecvent fiind afectați bolnavii cu vârsta de 60-70 de ani.

Mai frecvent (*tab. 3*) este afectată pielea nasului – 7 (25,9%) bolnavi, pielea regiunii temporale – 6 (22,3%) bolnavi, pielea părții piloase a capului – 6

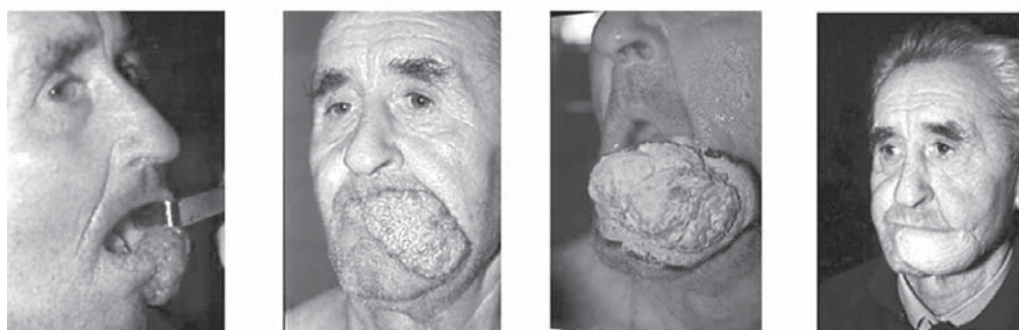


Fig. 2. Pacientul G. 63 ani. Cancerul buzei inferioare local-răspândită în țesuturile moi ale pielii cavității bucale. St. IVa, $T_4N_0M_0$, progresarea procesului

Tabelul 1

Repartiția bolnavilor cu Ca pielii regiunii capului și gâtului după vârstă și sex în lotul de cercetare

Sex	Vârsta (ani)								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-...
Bărbați	12	44,5	-	-	-	1	6	4	1
Femei	15	55,5	-	-	1	1	6	4	3
În total	27	100	-		1 (3,7%)	2 (7,4%)	12 (44,4%)	8 (29,6%)	4 (14,8%)

26 bolnavi (96,3%)

24 bolnavi (88,9%)

Tabelul 2

Repartiția bolnavilor cu Ca pielii regiunii capului și gâtului după vârstă și sex în lotul de control

Sex	Vârsta (ani)								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-...
Bărbați	29	67,5	-	-	-	2	15	10	2
Femei	14	32,5	-	-	2	1	8	2	1
În total	43	100	-		2 (4,6%)	3 (6,9%)	23 (53,5%)	12 (27,9%)	3 (6,9%)

41 bolnavi (95,4%)

38 bolnavi (88,4%)

(22,3%), pavilionul urechilor – 5 (18,5%). La toți 27 de bolnavi, diagnoza a fost confirmată morfologic. La 21 (77,7) de pacienți a fost depistat carcinom pavimentos cu keratinizare, la 6 (22,3%) – carcinom pavimentos fără keratinizare, 3 (6,9%) bolnavi au

avut recidive local-avansate, dimensiunile recidivelor fiind de 6 – 10 cm (după roentgenoterapie în doză de 5500 – 6500 roentgent). 9 bolnavi sufereau de boala ischemică a cordului, 6 bolnavi de hepatită cronică, dintre care 3 (11,1%) cu trecere în ciroză,

Tabelul 3

Localizarea și stadiul cancerului pielii regiunii capului și gâtului în lotul de control

Localizarea	Numărul bolnavilor		Stadiul IIIa T N M	Stadiul IVa T N M	Recidive local-răspândite
	Abs.	%			
Nasul	7	25,9	5	1	1
Regiunea temporală	6	22,3	5	1	-
Partea piloasă a capului	6	22,3	4	1	1
Pavilionul urechii	5	18,5	5	-	-
Pielea fișii	3	11,1	2	-	1
În total	27	100	21 (77,8%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)

Tabelul 4

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al pielii regiunii cap și gât 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 cutanat st.IIIa, T N M	21	21	21	100	21	19	19	70,3	15	15	15	79,8
	-				$\Delta = \pm 9,4$				$\Delta = \pm 10,4$			
Ca cutanat st.IVă, T N M	3	3	3	100	3	3	1	3,7	3	3	1	33,3
	-				$\Delta = \pm 56,6$				$\Delta = \pm 27,2$			
Recidive local-avansate	3	3	3	100	3	3	2	7,4	1	1	1	33,3
	-				$\Delta = \pm 55,5$				$\Delta = \pm 47,1$			
În total	27	27	27	100	27	25	22	92,5	19	17	17	89,4
	-				$\Delta = \pm 5,1$				$\Delta = \pm 7,1$			

Tabelul 5

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al pielii regiunii capului și gâtului în funcție de răspândirea procesului, în lotul de control

Răspândirea procesului	1 an				3 ani				5 ani			
	Abs.	Vii	Săn	%	Abs.	Vii	Săn	%	Abs.	Vii	Săn	%
Ca cutanat st.IIIa, T N M	31	31	29	96,6	28	27	24	91,3	12	9	5	55,0
	-											
Ca cutanat st.IVă, T N M	9	9	8	88,8	7	7	6	86,7	-	-	-	-
	-											
Recidive local-avansate	3	3	2	66,6	3	2	1	50,6	2	1	1	50,0
	-								Δ = ±35,4			
În total	43	43	39	90,6	38	36	31	72,0	14	10	6	60,1
	Δ = ±4,5				Δ = ±9,0				Δ = ±15,5			

la 6 (22,3%) bolnavi s-a înregistrat tuberculoză pulmonară, la 3 bolnavi hipertensiune arterială gr.II-III.

Mari dificultăți prezintă tratamentul tumorilor pielii situate în regiunea unghiului medial și lateral al ochilor, în special în cazul răspândirii tumorii în orbită. Conform observărilor noastre, am ajuns la concluzia că la cea mai mică suspiciune de răspândire a tumorii în orbită trebuie efectuată exenterația orbitei.

Metastazele regionale în ganglionii limfatici cer-

vicali au fost înregistrate în 6 (22,3%) cazuri în primii 2 ani după tratament.

Din 27 de bolnavi, 6 pacienți (22,3%) au decedat din diverse motive: 2 (7,4%) – de insuficiență cardiopulmonară, 1 (3,7%) – de accident cerebrovascular, 1 (3,7%) – de insuficiență hepatică, 2 (7,4%) – de progresarea maladiei în oasele craniului.

Analiza datelor din *tabelele nr. 3 și 4* au demonstrat că supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor tratați prin

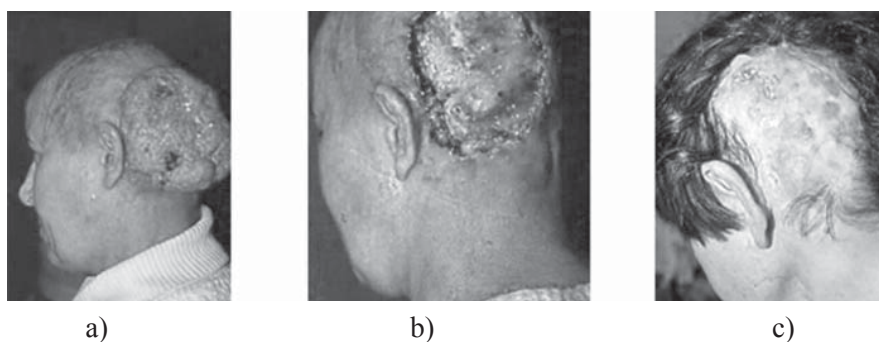


Fig. 3.

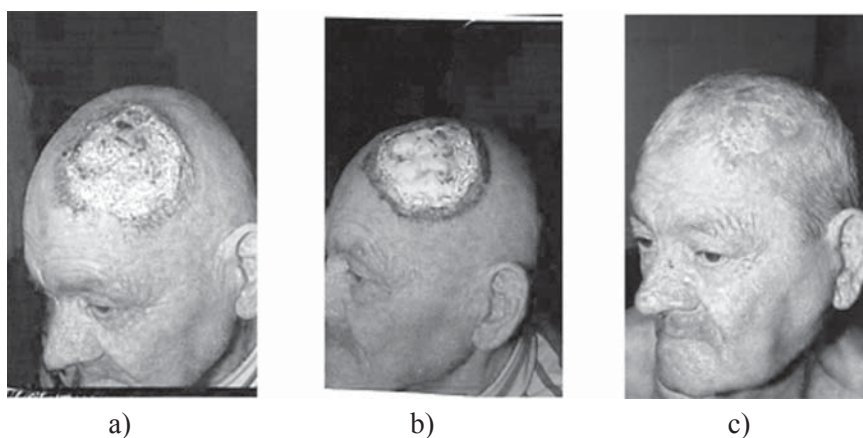


Fig. 4.

metoda nouă a constituit 89,4%, comparativ cu grupul de control, unde supraviețuirea la 5 ani a fost de 60,1%.

După tratamentul cancerului cutanat pavimentos prin metoda nouă elaborată de noi, au fost înregistrate următoarele complicații.

I. De ordin local:

1. Edem al țesuturilor moi - 27 de bolnavi (100%).
2. Edeme ale feții – 20 de bolnavi (75,8%).
3. Erizipel – 6 bolnavi (22,3%).
4. Hemoragii capilare – 4 bolnavi (14,8%).
5. Hemoragii arteriale – 3 bolnavi (11,1%).
6. Recidive locale – 4 bolnavi (14,8%).

II. De ordin general:

7. Edem cerebral – 3 bolnavi (11,1%).
8. Pneumonie – 2 bolnavi (7,4%).

Analiza rezultatelor obținute în tratamentul cancerului cutanat prin metoda combinată nouă, comparativ cu cea clasică, a arătat că supraviețuirea la 5 ani în cancerul cutanat local-avansat la st.IIIa T3N0M0 a fost de 79,8% (în grupul de control – de 55%), la st.IVa T4N0M0 – de 33,3%, la recidive răspândite – de 35,7% (în lotul de control fiind de 50%).

Supraviețuirea totală la 5 ani a lotului de cercetare este de 89,4%, comparativ cu 60,1% în lotul de control. Aceasta ne permite a înainta metoda elaborată pentru a fi implementată în practica clinică a instituțiilor oncologice.

Pacienta – 57 ani. Diagnoza: Cancerul pielii, regiunii occipitale părți piloase a capului:

St. IVa, T₄N₀M₀. Forma exofită.

a) Cancer plat cheratinizat a regiunii pielii, regiunii occipitale a capului

b) În timpul criodestrucției. Măja de protecție a zonei de înghețare este 1.5 cm.

c) După tratamentul crio-chirurgical timpul de evidențe e de 8 ani 1 luna.

Pacientul G. 60 ani, cu cancer placheratinizat a pilelei părții piloase a capului:

d) Cancer plat cheratinizat a regiunii piloase a capului.

e) În timpul criodestrucției. Măja de protecție a zonei de înghețare este 1.5 cm.

f) După tratamentul crio-chirurgical timpul de evidență este de 6 ani 2 luni.

Bibliografie

1. Г.А.Цыбырнэ, А.С.Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи*, в книге: „Лечение местно-распространенного рака головы 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. А.В.Михайловский, *Криогенное лечение злокачественных опухолей кожи головы, лица и шеи*, в книге: „Опухоли головы и шеи”, Выпуск IV, Москва, 1980, стр. 69-73.

MALADIA URECHII OPERATE. 3. CARACTERISTICA, CAUZELE ŞI COMPLICAŢIILE

Sergiu Vetrician – dr. med.,

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Cauzele principale ale eșecului timpanomastoidectomiei prin CWD sunt celulele mastoide eliminate inadecvat, prezența excrescențelor osoase, masiv facial înalt și meatoplastia inadecvată. Cele mai frecvente microorganisme izolate din froiturile urechii medii la pacienți cu OMCS sunt *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*, sensibile la fluoroquinolone și cefalosporine. Cavitatea mastoidă problematică prezintă rezultate adverse socio-economice semnificative. Hipoacuzia și otoreea pot contribui la inhibare socială și profesională, la restricții importante ale stilului de viață și impact negativ socio-economic.

Cuvinte-cheie: colesteatom, maladia urechii operate, mastoidectomia, timpanomastoidectomia, cavitate mastoidă problematică

Summary. Operated ear disease. 3. Characteristics, causes and complications

The main causes of failure in timpanomastoidectomy by CWD are inadequate removed mast cells, the presence of bone growths, high facial massive and inadequate meatoplastia. The most common microorganisms, isolated from middle ear smears of patients with suppurate COM, are *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, susceptible to fluoroquinolones and cephalosporins. Problematic mastoid cavity presents significant socio-economic effects. Hearing loss and otorrhea may contribute to social and professional inhibition, to significant restrictions in lifestyle and socio-economic negative impact.

Key words: cholesteatoma, chronic ear disease, mastoidectomy, timpanomastoidectomy, problematic mastoid cavity

Резюме. Болезнь оперированного уха. 3. Характеристика, причины и осложнения

Основными причинами неудач открытой мастоидэктомии являются неадекватное удаление клеток сосцевидного отростка, наличие костных наростов, высокий массив лицевого нерва и неадекватная meatoplastia. Наиболее распространенными микроорганизмами, выделенные из мазков среднего уха у больных с хроническим гнойным средним отитом являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, чувствительные к препаратам флуорохинолона и цефалоспорином. Проблематичная полость оперированного уха имеет значительные социально-экономические последствия. Потеря слуха и отторения могут способствовать социальным и профессиональным расстройствам, значительным ограничениям в образе жизни и негативному социально-экономическому воздействию.

Ключевые слова: холестеатома, болезнь оперированного уха, мастоидэктомия, тимпаномастоидэктомия, проблемная сосцевидная полость

Scopul mastoidectomiei prin procedura canal wall-down (CWD) este crearea unei cavități netede, cu capacitate de auto-curățare, fără colțuri, margini sau depresiuni în care se pot acumula resturi și include: saucerizarea (scheletizarea) agresivă a mastoidului (excizarea proeminențelor osoase și nivelarea cât mai mult posibilă), eliminarea țesuturilor afectate, eliminarea asimetriilor și denivelărilor osoase, subdenivelarea peretelui postero-superior al canalului auditiv extern (CAE) până la nivelul nervului facial și crearea unui meat larg [1].

Timpanomastoidectomia prin CWD necesită, în general, 6-8 săptămâni pentru vindecare completă, însă în unele studii, perioada medie de vindecare a fost de 30,7 zile, iar cele mai multe cazuri de vindecare s-au realizat până la 3 săptămâni [2].

Tehnica CWD formează o cavitate mastoidă care, după vindecarea inițială, necesită intervenție minimă, este ușor accesibilă pentru controlul recurenței lezi-

unii și a doua intervenție chirurgicală programată nu este necesară. După mastoidectomia prin CWD, urechea este anatomic sau fiziologic anormală, necesită urmărirea și îngrijiri otologice de-a lungul vieții cu examen, cel puțin, o dată la fiecare 18 luni pentru toaleta cavității, depistarea infecțiilor recurente sau recidivului colesteatomului [3]. Peste 42% din urechile cu cavități de evidare au nevoie de examinare și curățare regulată [4].

În cazul dezvoltării maladii urechii operate pacienții pot prezenta simptome legate de cavitate (otoree cronică rezistentă la tratament medical, granulații, vertije în apă rece sau caldă și acumularea de resturi în cavitatea mastoidă exteriorizată, care necesită curățare periodică), handicapuri cosmetice și sociale (meatoplastie non-estetică, restricții pentru apă în scopul prevenirii infecției cavității) sau probleme de auz (hipoacuzie conductivă sau mixtă în cazurile când nu s-a încercat reconstrucția lanțului osicular, dificultățile

în plasarea dispozitivelor auditive). În aceste cazuri, intervenția chirurgicală de revizuire cu reconstrucția peretelui posterior a CAE, obliterarea mastoidiană și reconstrucția sistemului de transmisie poate ajuta la soluționarea unor dintre aceste probleme [3, 5].

Starea cavității după timpanomastoidectomie cu CWD, evaluată prin oto-microscopie și/sau oto-endoscopie, a fost clasificată după cum urmează:

1. Stabilă: cavitate sănătoasă fără a necesita debridare sau tratament de orice fel, de auto-curățare și stabilizare.

2. Extragerea parafinelor: este necesară doar îndepărtarea cerumenului din cavitatea mastoidiană fără dovezi de țesut anormal sau infecție.

3. Debridare: cavitatea necesită debridare sau tratament local din cauza țesutului anormal sau infecției.

4. Revizuire: starea cavității necesită revizuire chirurgicală în cazul managementului conservator eșuat și a existenței unei probleme corectabile chirurgicale [6].

Evaluarea rezultatelor MRM pe termen lung la pacienții cu afecțiune avansată (otită medie cronică supurativă - OMCS și/sau colesteatom), inclusiv 49% de cazuri operate anterior în alte instituții, a constatat o ureche uscată și hidroizolată în 78-95% din cazuri, la 77-78% dintre pacienți auzul a rămas neschimbat sau s-a îmbunătățit. Autorii au concluzionat că MRM este o procedură sigură care vindecă boala și simptomele într-o singură operație, menține sau ameliorează rezultatul funcțional la cea mai mare parte dintre pacienți, are rezultate reproductibile pe termen lung privind auzul și calitatea hidrofobă [7].

Așadar, o cavitate mastoidă problematică pune rar viața în pericol, dar rezultatele adverse socio-economice pot fi semnificative. Așa probleme cum ar fi hipocuzia și otoreea fetidă, ceea ce sugerează prezența bacteriilor anaerobe, pot contribui la inhibare socială și profesională, la restricții importante ale stilului de viață și impact negativ socio-economic. Sarcina financiară poate fi semnificativă, cu necesitatea vizitelor frecvente la medic pentru toaleta cavității urechii, administrarea repetată a medicamentelor topice și potențial pentru mai multe proceduri chirurgicale.

În literatura de specialitate sunt descrise următoarele cauze ale dezvoltării patologiei cavității mastoidiene [8, 9]:

1. Preoperatorii: afecțiune inaccesibilă, inoperabilă sau ireversibilă, degradarea țesutului local, degradarea generală a pacientului din cauza vârstei, malnutriției, cașexiei etc.

2. Chirurgicale: meatoplastia inadecvată, cavitate mare, masiv facial înalt, acoperirea incompletă

a materialului obliterant cu lamboul aplicat sau fascia, imposibilitatea de a închide urechea medie care prezintă otoree cronică, eșec în eliminarea afecțiunii, eșec în revascularizarea mucoasei cavității.

3. Postoperatorii: disfuncția tubei auditive (TA), toaleta inadecvată a cavității, infecția virulentă, modificări avasculare, eșecul migrației normale epiteliale.

Cavitatea mastoidiană problematică (vindecare lentă, infecții recurente, necesitate pentru curățare frecventă, reducerea auzului și otoree cronică) nu este doar o consecință a tehnicii chirurgicale slabe. Această complicație are loc în 10% din cazuri la chirurgii cu experiență, cu un potențial mai mare de creștere a incidenței în cazul efectuării procedurii de către chirurgii cu experiență mai mică [8].

Unii savanți consideră că tehnica chirurgicală meticuloasă, pe lângă asigurarea promptă a cavității uscate postoperator, este esențială pentru reducerea ratei de reoperații, ratei de colesteatom recurent și prevenirea patologiei și complicațiilor cavității mastoidiene. Intervenția chirurgicală a urechii medii în OMC, realizată cu toate măsurile de precauție, nu afectează pragurile de conducție osoasă la majoritatea pacienților.

Rata globală de complicații a mastoidectomiei este de 31,9%, însă incidența complicațiilor grave este redusă. Expunerea nervului facial (21,4%) și expunerea durală (15,2%) sunt complicații minore și cele mai obișnuite. Fistula canalului (8,2%) și pareza facială (1,0%) sunt complicații cu posibile sechele pe termen lung [10].

Complicațiile tardive includ colesteatomul recurent, eșecul grefării, deteriorarea (tocirea) unghiului timpano-meatal anterior, stenoza CAE și deplasarea/extruzia protezelor [11].

Studiul microorganismelor frecvent asociate cu OMCS și antibiogrammei este pertinent pentru a planifica un tratament general pentru pacienți. Cunoașterea speciilor predominante și sensibilității antimicrobiene ghidează clinicianul în prescrierea unui regim de tratament empiric adecvat, astfel încât pacienții să beneficieze de un management mai bun și mai specific, de o reducere a complicațiilor intracraniene și extracraniene a OMCS, de prevenirea apariției tulpinilor rezistente de microorganisme [12, 13].

Datorită antibioticelor noi și sofisticate, flora microbiologică se schimbă în mod constant, fapt care necesită o reevaluare a florei în OMCS și sensibilității acesteia. Infecțiile, de obicei, sunt cauzate de bacterii și fungi. Cele mai frecvente organisme izolate în zilele noastre sunt baciliile Gram-negativi (58-69,84%). Organismele Gram-pozitive au fost izolate în 22% din cazuri. Observațiile făcute în diferite studii in-

dică posibilitatea existenței variațiilor în organismul cauzal, bazate pe unii factori etnici și/sau geografici. Totuși, cea mai mare incidență în toată lumea are *Pseudomonas aeruginosa*, urmat de *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp printre aerobi, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* și *Porphyromonas* spp. printre anaerobi. *Aspergillus Flavus* și *Candida albicans* sunt cele mai frecvente cauze fungice importante, care sunt, în general, suprapuse [12, 13].

În frotiurile urechii medii la pacienți cu OMCS circa 81-82% din izolate sunt patogene. Din tulpinile patogene, cel mai frecvent au fost izolate *Pseudomonas aeruginosa* (21,6-54%) și *Staphylococcus aureus* (11,3-37,6%). Acestea au fost urmate de *Proteus mirabilis* (20-20,6%), *Enterobacter aerogenes* (4,1%) și *Streptococcus pyogenes* (3,1%). Culturile bacteriene prevalau în timpul iernii și începutul primăverii - între noiembrie și februarie. De asemenea, un număr maxim de cazuri au fost constatate în grupul de vârstă 21-30 de ani (25,8%), urmat de vârsta 1-10 ani (24,1%). Microbii au fost sensibile la gatifloxacină (91,2%), cefoperazon sulbactam (81,3%) și ceftriaxone (79,1%). Fungii reprezentau 6,2% cu *Aspergillus flavus* (3,1%), *Aspergillus niger* (2,1%) și *Candida albicans* (1,0%). Studiul sugerează că *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* sunt cei mai frecvenți agenți etiologici ai OMCS [12, 13, 14].

Cele mai multe dintre tulpinile florei în OMCS erau sensibile la fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina sau levofloxacină) și cefalosporine, îndeosebi de generația a treia [12, 13, 14]. Alte studii au constatat că 90% din izolate au prezentat rezistență la amoxicilină. Susceptibilitatea speciilor de *Staphylococcus* a fost ridicată (80-85%) cu moxifloxacină, levofloxacin și doxiciclina printre antibioticele utilizate în mod obișnuit. Sensibilitatea speciilor de *Staphylococcus* a fost scăzută (<50%) la medicamentele beta-lactamice. *Pseudomonas aeruginosa* a fost în 100% cazuri sensibil la colistin, polimixina B și carbapeneme, este extrem de sensibilă (80-90%) la aminoglicozidele și piperacilină/tazobactam. Sensibilitatea acesteia a fost de aproximativ 60-70% la antibioticele frecvent utilizate: cefalosporine și fluorochinolone [15, 16].

Aceste diferențe a sensibilității la antibiotice în diferite regiuni poate fi datorată unei serii de factori, inclusiv utilizarea nechibzuită, doze necorespunzătoare și accesibilitate ușoară cu dezvoltarea rezistenței enzimatice a microorganismelor [16].

Biofilmele sunt colonii 3-dimensionale polimicrobiene, care cresc atașat pe suprafețe biologice și non-biologice, inclusiv în țesut uman. Aceste colonii polimicrobiene se protejează de condițiile de mediu

și de mecanismele de apărare ale organismului gazdă prin matrice exopolisaharidică. Tratamentul convențional cu antibiotice frecvent este insuficient în eradicarea infecției biofilmului. Formarea biofilmelor în mucoasa mastoidiană la pacienții cu OMCS a fost constatată în 66% cazuri: la 82% pacienții cu OMC cu colesteatom și la 42% pacienții cu OMC fără colesteatom [17].

Infecțiile postoperatorii apar în 2-5% din mastoidectomii, iar pericondritele în circa 1% din cazuri și pot fi rezultatul infectării plăgilor sau continuării afecțiunii cronice a urechii [11].

Ratele de eșec a mastoidectomiei primare pentru OMCS variază mult - de la 3% până la 26% sau mai mult. Factorii responsabili pentru eșecul chirurgical sunt multipli și includ subcategoria bolii, consecințele anatomice a chirurgiei primare sau o combinație a procesului lezional original și abordarea chirurgicală selectată [18, 19].

Așadar, actualmente cele mai frecvente microorganisme izolate din frotiurile urechii medii la pacienți cu OMCS sunt *Pseudomonas aeruginosa*, urmat de *Staphylococcus aureus*, *Proteus* spp, *Klebsiella* spp printre aerobi, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* și *Porphyromonas* spp. printre anaerobi. *Aspergillus Flavus* și *Candida albicans* sunt cele mai frecvente cauze fungice importante. Cele mai multe dintre tulpinile florei în OMCS sunt sensibile la fluorochinolone (ciprofloxacina, ofloxacina sau levofloxacină) și cefalosporine, îndeosebi de generația a treia.

Persistența urechii umede este una din principalele probleme care duce la o intervenție chirurgicală de revizuire. Una dintre principalele motive pentru otoree după intervenția chirurgicală este colesteatomul persistent, depistat în 61-86,6% din cazuri și locul cel mai frecvent al leziunii reziduale/recurente este epitimpanul, unghiul sinodural, sinusurile timpanice, apexul mastoidian și hipotimpanul [20, 21].

Conform rezultatelor unor studii, cea mai importantă cauză pentru eșecul tratamentului chirurgical prin MRM cu reparația bolii este meatoplastia inadecvată (59-70%), masiv facial înalt sau insuficient nivelat (48-70%), CAE și/sau meat stenotic (60-67%), proeminență osoasă în CAE (20-29%). Cele mai frecvente locuri pentru colesteatomul recurent sunt celulele apexului/cavității mastoidiene (70-72%), regiunea atică (42,3%) și mezotimpanul (38,46%) [21].

Revizuirea mastoidectomiei cu CWD la pacienții de 7-69 de ani a constatat următoarele cauze ale eșecului intervenției chirurgicale precedente: colesteatom recurent sau persistent și meatoplastie îngustă (24-84,0%), celule de aer persistente în unghiul sinodural și reces supratalbal închis (71,4%), masiv fa-

cial înalt și meatoplastie inadecvată (43-66,7%) [19], celule de aer tegmentale persistente și resturi ale MT (57,1%), persistența celulelor de aer în apexul mastoidian și TA deschis (52,4%) [22].

Printre 280 de pacienți în vârstă de 4-80 de ani revizuirea mastoidectomiei cu CWD a constatat următoarele cauze ale eșecului intervenției chirurgicale primare: celule de aer reziduale în apexul mastoidului (66,7%), celule de aer perisinale (62,0%), celule de aer în unghiul sinodural (36,7%), celule de aer retrofaciale (30,7%), celule de aer în tegument (28,7%), celule de aer perilabirintine (22,7%), apex mastoidian intact deschis (87,5%), masiv facial înalt (48-54,2%), eroziunea scăriței (49,2%), colesteatom (44,6%), perforarea MT (34,6%), absența ciocănașului (26,2%), fibroza mucoasei urechii medii (20,8%). Cel puțin 1 factor de risc prezentau 68% din pacienți [23].

Cauzele eșecului mastoidectomiei cu CWU au fost colesteatomul persistent sau recurent (78,6%), recesul supratubal închis (64,3%), celule de aer persistente în unghiul sino-dural, canalplastia inadecvată și persistența celulelor de aer în apexul mastoidian (57,1%), celule de aer tegmentale persistente (42,9%) [22].

Așadar, cele mai frecvente cauze ale eșecului timpanomastoidectomiei prin CWD sunt celulele mastoide eliminate inadecvat, prezența excrescențelor osoase, masiv facial înalt și meatoplastia inadecvată. Exenterația profundă a celulelor mastoide reziduale, în special a celulelor tegmentale, celulelor unghiului sino-dural, saucerizația largă a cavității mastoide, expunerea regiunii atice și îndepărtarea capului restant al ciocănașului, eliminarea apexului mastoidian, nivelarea masivului facial înalt și crearea unei meatoplastii largi este o tehnică sigură și eficientă care contribuie la formarea în majoritatea cazurilor a cavității mastoidiene uscate și fără probleme. Din păcate, restaurarea auzului nu este posibilă în cele mai multe cavități mastoidiene vechi.

Rata de colesteatom rezidual/recurent variază foarte mult: de la 5,9% până la 49,5% printre pacienții care necesită a doua intervenție chirurgicală sau revizuirea mastoidectomiei, la 57% din cazuri după o intervenție chirurgicală cu peretele CAE intact [10, 22]. Conform rezultatelor unor studii, rata globală de recurență a colesteatomului reprezintă 5,7-9,09% la 1 an și crește până la 14,0% la 5 ani după intervenția chirurgicală. Rata de recurență era mai mare la copii decât la adulți, iar tipul tehnicii chirurgicale nu a avut nici un efect semnificativ asupra ratei de recurență. Recurențele au fost mai frecvente la pacienții cu otoree pre-operatorie, comparativ cu pacienții care prezentau urechi uscate. Colesteatom rezidual a fost

depistat în 3,0-12,0% din toate intervențiile chirurgicale de revizuire [24, 25, 26].

Locul principal al colesteatomului rezidual după o intervenție chirurgicală cu peretele canalului intact a fost în regiunea atică, în regiunea scăriței și a sinusurilor timpanului. Majoritatea (79%) dintre colesteatoamele reziduale au fost găsite în zona ferestrei vestibulare, în sinus tympani (83,3%), urmat de epitimpanul anterior (50%) și protimpanul anterior (16,67%), chiar deasupra deschiderii TA. Circa 50% din cazuri au avut leziune reziduală în 2 sau mai multe locuri [27]. Într-un studiu similar, incidența colesteatomului rezidual în retrotimpan (sinusul timpanic) a fost observat în 76% din cazuri și în epitimpanul anterior în 44% din cazuri. Motivul pentru incidența mare a afecțiunii recurente/reziduale în sinusul timpanic, epitimpanul anterior și retrotimpan este dificultatea de vizualizare oto-microscopică a acestor zone [28].

Există trei motive fundamentale de recidiv a colesteatomului după o intervenție chirurgicală inițială: 1) chirurgul nu a reușit să efectueze procedura inițială adecvat, lăsând colesteatom rezidual în ureche, 2) procedura selectată nu a fost corespunzătoare pentru că expunerea nu a fost adecvată sau TA nu a ventilat cavitatea mastoidiană postoperator, 3) colesteatomul este neobișnuit de agresiv [29].

În general, recurența colesteatomului a fost mai frecventă după mastoidectomia cu CWU (30% la adulți și 67% la copii), comparativ cu mastoidectomia cu CWD. Datele din literatura de specialitate, cu o durată medie de urmărire de 2-15 ani, arată că colesteatomul recurent este observat în circa 19,4-25% din timpanoplastii cu CWU, cu o rată de recidivă generală de până la 70%, în timp ce tehnicile deschise au o rată de afecțiune reziduală de 2,1-21% și aproape nu este diagnosticată recurența [30]. O meta-analiză recentă a demonstrat că ratele de recurență variau între 9% și 70% pentru CWU și între 5% și 17% pentru CWD. O analiză sistematică a literaturii a constatat diferențe semnificative între mastoidectomia cu CWU și mastoidectomia cu CWD în doar 2 din 13 studii, în timp ce 11 studii au favorizat tehnica CWD. Însă rezultatele auzului după procedurile CWD au fost mult mai slabe (diferența aer-os ≤ 20 dB la 34% adulți și 28% copii, comparativ cu 62% și 66%, respectiv, pentru CWU). În plus, un număr semnificativ de pacienți (de la 20% până la 60%) au o cavitate mastoidă instabilă cu otoree, care cauzează anxietate și predispune la infecții recurente cu dezvoltarea ulterioară a complicațiilor [31].

Așadar, în diferite studii sunt constatate variații considerabile a ratelor de recurență totală (reziduală și recurentă) a colesteatomului (5-71%), care pot fi influențate de tipul de colesteatom, metoda și tehnica

chirurgicală aplicată, rata de urmărire, durata perioadei de observare postoperatorie, metodele utilizate pentru analiza statistică. Procedurile de mastoidectomie prin CWU au un nivel scăzut de risc pentru otoree, dar un risc crescut de colesteatom recurent/rezidual (30-63%), situat în zone dificil de vizualizat în timpul operației. Rezultatele în mastoidectomia prin CWD sunt inversate - risc mai mic de recurență (2-10%), însă risc mai mare de otoree (20-60%).

În concluzie, cauzele principale ale eșecului timpanomastoidectomiei prin CWD sunt celulele mastoide eliminate inadecvat, prezența excrescențelor osoase, masiv facial înalt și meatoplastia inadecvată. Actualmente cele mai frecvente microorganisme izolate din frotiurile urechii medii la pacienți cu OMCS sunt *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus*, sensibile la fluorochinolone și cefalosporine. O cavitate mastoidă problematică pune rar viața în pericol, dar rezultatele adverse socio-economice pot fi semnificative. Hipoacuzia și otoreea pot contribui la inhibare socială și profesională, la restricții importante ale stilului de viață și impact negativ socio-economic.

Bibliografie

- Bennett M., Warren F., Haynes D. Indications and technique in mastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 6, p. 1095-1113.
- Lee W.S., Kim S.H., Lee W.S. et al. Canal wall reconstruction and mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomized patients. *Acta. Otolaryngol.* 2009, vol. 129, no. 9, p. 955-961.
- Bhatia S., Karmarkar S., DeDonato G. et al. Canal wall down mastoidectomy: causes of failure, pitfalls and their management. *J. Laryngol. Otol.* 1995, vol. 109, no. 7, p. 583-589.
- Ojala K., Sorri M., Sipilä P. et al. Late changes in ear canal volumes after mastoid obliteration. *Arch. Otolaryngol.* 1982, vol. 108, no. 4, p. 208-209.
- Gluth M.B., Metrailler A.M., Dornhoffer J.L. et al. Patterns of failure in canal wall down mastoidectomy cavity instability. *Otol. Neurotol.* 2012, vol. 33, no. 6, p. 998-1001.
- Thiel G., Rutka J., Pothier D. The behavior of mastoidectomy cavities following modified radical mastoidectomy. *Laryngoscope.* 2014, vol. 124, no. 10, p. 2380-2385.
- Asma A., Shaharudin M., Muhd Almyzan A. et al. Outcome of canal wall down mastoidectomy: experience in sixty three cases. *Med. J. Malaysia.* 2013, vol. 68, no. 3, p. 217-221.
- Black B. Mastoidectomy elimination. *Laryngoscope.* 1995, vol. 105, no. 12, pt. 2, suppl. 76, p. 1-30.
- Stankovic M. The learning curve in revision cholesteatoma surgery. *Am. J. Otolaryngol.* 2013, vol. 34, no. 1, p. 65-71.
- Syms M.J., Luxford W.M. Management of cholesteatoma: status of the canal wall. *Laryngoscope.* 2003, vol. 113, no. 3, p. 443-448.
- Glasscock M.E., Gulya A.J. Glasscock-Shambaugh SURGERY of the EAR. 5th Edition. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc., 2003, 808 p.
- Nikakhlagh S., Khosravi A., Fazlipour A. et al. Microbiologic Findings in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media. *J. Med. Sci.* 2008, vol. 8, no. 5, p. 503-506.
- Madana J., Yolmo D., Kalaiarasi R. et al. Microbiological profile with antibiotic sensitivity pattern of cholesteatomatous chronic suppurative otitis media among children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2011, vol. 75, no. 9, p. 1104-1108.
- Asish J., Amar M., Vinay H. et al. To study the bacteriological and mycological profile of chronic suppurative otitis media patients and their antibiotic sensitivity pattern. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2013, vol. 4, no. 2, p. B186-B199.
- Malkappa S., Kondapaneni S., Surpam R. et al. Study of aerobic bacterial isolates and their antibiotic susceptibility pattern in chronic suppurative otitis media. *Indian. J. Otol.* 2012, vol. 18, no. 3, p. 136-139.
- Agrawal A., Kumar D., Goyal A. et al. Microbiological profile and their antimicrobial sensitivity pattern in patients of otitis media with ear discharge. *Indian. J. Otol.* 2013, vol. 19, no. 1, p. 5-8.
- Lampikoski H., Aarnisalo A., Jero J. et al. Mastoid biofilm in chronic otitis media. *Otol. Neurotol.* 2012, vol. 33, no. 5, p. 785-788.
- Nadol J.B. Revision mastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 4, p. 723-740.
- Phelan E., Harney M., Burns H. Intraoperative findings in revision canal wall down mastoidectomy. *Ir. Med. J.* 2008, vol. 101, no. 1, p. 14.
- Faramarzi A., Motasaddi-Zarandy M., Khorsandi M. Intraoperative findings in revision chronic otitis media surgery. *Arch. Iran. Med.* 2008, vol. 11, no. 2, p. 196-199.
- Ayubi S., Ahmad S., Ali A. Revision mastoidectomy and oto-endoscopy. *JUMDC.* 2014, vol. 5, no. 1, p. 61-67.
- Berçin S., Kutluhan A., Bozdemir K. et al. Results of revision mastoidectomy. *Acta. Otolaryngol.* 2009, vol. 129, no. 2, p. 138-141.
- Gluth M.B., Metrailler A.M., Dornhoffer J.L. et al. Patterns of failure in canal wall down mastoidectomy cavity instability. *Otol. Neurotol.* 2012, vol. 33, no. 6, p. 998-1001.
- Kaylie D.M., Gardner E.K., Jackson C.G. Revision chronic ear surgery. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 134, no. 3, p. 443-450.
- Stew B.T., Fishpool S.J., Clarke J.D. et al. Can early second-look tympanoplasty reduce the rate of conversion to modified radical mastoidectomy? *Acta. Otolaryngol.* 2013, vol. 133, no. 6, p. 590-593.
- Walker P.C., Mowry S.E., Hansen M.R. et al. Long-term results of canal wall reconstruction tympanomastoidectomy. *Otol Neurotol.* 2014, vol. 35, no. 1, p. e24-30.
- Ayubi S., Gill M. Oto-endoscopy for residual disease after radical and modified radical mastoidectomy for cholesteatoma. *JUMDC.* 2011, vol. 2, no. 1, p. 28-33.
- Ayache S., Tramier B., Strunski V. Otoendoscopy in cholesteatoma surgery of the middle ear: what benefits

can be expected? Otol. Neurotol. 2008, vol. 29, no. 8, p. 1085-1090.

29. McRackan T.R., Abdellatif W.M., Wanna G.B. et al. Evaluation of second look procedures for pediatric cholesteatomas. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2011, vol. 145, no. 1, p. 154-160.

30. Stangerup S., Drozdiewicz D., Tos M. et al. Re-

currence of attic cholesteatoma: different methods of estimating recurrence rates. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2000, vol. 123, no. 3, p. 283-287.

31. Tomlin J., Chang D., McCutcheon B. et al. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. Audiol. Neurootol. 2013, vol. 18, no. 3, p. 135-142.

MALADIA URECHII OPERATE. 4. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Sergiu Vetrician – dr. șt. med.,

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Obliterarea mastoidiană cu sau fără reconstrucția, sau restaurarea canalului auditiv extern este o tendință modernă în chirurgia otitei medii cronice cu sau fără colesteatom, care permite eradicarea afecțiunii, epitelizarea canalului auditiv extern nou format, prevenirea formării buzunarelor de retracție, profilaxia colesteatomului recurent și facilitarea reconstrucției osiculare. Această metodă poate fi aplicată și în cazurile cavităților mastoide deschise vechi cu otoree cronică care nu răspund la tratament conservator. Obliterarea cavității mastoide cu reconstrucția osoasă a canalului auditiv extern recreează anatomia normală și evită astfel dezvoltarea complicațiilor.

Cuvinte-cheie: colesteatom, maladia urechii operate, mastoidectomia, timpanomastoidectomia, cavitate mastoidă problematică

Summary. Chronic ear disease. Surgery treatment

Mastoid obliteration with or without reconstruction or restoration of the external auditory canal is a modern trend in surgery for chronic otitis media with or without cholesteatoma which allows eradicate the disease, newly formed epithelization of external auditory canal prevents the formation of retraction pockets, recurrent cholesteatoma and facilitate ossicular reconstruction. This method can be applied to cases of old open mastoid cavity with chronic otorrhea unresponsive to conservative treatment. Mastoid cavity obliteration with bone reconstruction of the external auditory canal recreates the normal anatomy and avoids developing complications.

Key words: cholesteatoma, chronic ear disease, mastoidectomy, timpanomastoidectomy, problematic mastoid cavity

Резюме. Болезнь оперированного уха. Хирургическое лечение.

Облитерация сосцевидной полости с/или без реконструкции или восстановления наружного слухового канала современная тенденция в хирургии хронического среднего отита с/или без холестеатомы, что позволяет устранить болезнь, эпителизовать вновь образованный наружного слухового канала, препятствовать образованию ретракционных карманов, предотвратить рецидивы рекуррентной холестеатомы и способствует оскулярной реконструкции. Этот метод может быть применен и для старых открытых сосцевидных полостей с хронической оттореей которая не реагирует на консервативное лечение. Облитерация сосцевидной полости с костной реконструкцией наружного слухового канала воссоздает нормальную анатомию и способствует предотвращению развития осложнений.

Ключевые слова: холестеатома, болезнь оперированного уха, мастоидэктомия, тимпаномастоидэктомия, проблемная сосцевидная полость

Indicațiile pentru intervenția de revizuire a mastoidectomiei implică incapacitatea de realizare a oricărui din principalele obiective ale tratamentului chirurgical al otitei medii cronice supurative (OMCS) cu sau fără colesteatom (eradicarea afecțiunii progresive, formarea unei urechi sigure și uscate cu capacitate de auto-curățare, modificarea anatomiei compartimentului timpanomastoidian pentru a preveni afecțiunea recurentă și reziduală, menținerea sau restaurarea membranei timpanice și lanțului osicular

pentru îmbunătățirea auzului), colesteatomul recurent, supurația recurentă, perforarea recurentă, pierderea recurentă sau reziduală a auzului conductor [1].

Gestionarea cavității mastoidiene deschise deranjante are două opțiuni: metoda conservativă (toaleta) și revizuirea chirurgicală cu corectare (chirurgia de înlăturare a consecințelor negative ale mastoidectomiei) [2, 3].

Procedura de revizuire chirurgicală a cavității de evidare include îndepărtarea completă a bolii și me-

tode pentru prevenirea afecţiunii recurente: tehnici de reconstrucţie a peretelui posterior al CAE cu meato-plastie, proceduri de obliterare mastoidiană, reconstrucţia membranei timpanice (MT) şi lanţului osicular (timpanoplastia) şi meato-plastia [1].

În literatura de specialitate, rata de succes a intervenţiei chirurgicale de revizuire este similară şi variază în limitele 83-96%. În primul an după revizuirea mastoidectomiei, 82,8-88,5% din urechi au devenit complet „uscate”, sigure şi rezistente la apă. Alte studii, îndeosebi în cazul aplicării tehnicilor de obliterare, au raportat o rată de succes mai mare - 90-98%. Incidenţa colesteatomului rezidual sau recurent după o intervenţie chirurgicală de revizuire a fost raportată de la 0% până la 13% [4, 5].

Operaţia de reconstrucţie se efectuează la pacienţii care au suportat o intervenţie chirurgicală radicală anterior şi se divizează în trei tipuri:

1. Tipul 1 - chirurgie reconstructivă completă (totală) a urechii medii cu formarea peretelui posterior al CAE şi cavităţilor aeriene timpanice şi antro-mastoidiene (1a) sau doar formarea cavităţii timpanice şi mastoidoplastica (1b).

2. Tipul 2 - chirurgie reconstructivă parţială a urechii medii cu formarea cavităţii timpanice în limitele mezohipotimpanului la nivelul canalului nervului facial şi transmiterea sunetelor la fereastra vestibulară cu sau fără mastoidoplastică parţială.

3. Tipul 3 - formarea cavităţii timpanice mici la nivelul ferestrei melcului (protecţia de sunete, ecranarea, timpanoplastia de tipul IV sau reconstrucţia de tipul III).

Intervenţia chirurgicală reconstructivă totală a urechii medii este o metodă de reconstrucţie fără obliterare pentru restabilirea configuraţiei normale a urechii medii şi include 3 proceduri chirurgicale: 1) curăţarea extensivă a cavităţii deschise şi spaţiului urechii medii, 2) reconstrucţia peretelui posterior al CAE şi MT, 3) reconstrucţia opţională a lanţului osicular pentru a îmbunătăţi auzul atunci când este posibil [6].

Aşadar, există două strategii majore pentru eliminarea cavităţii mastoidiene postoperatorii deschise: diverse tehnici reconstrucţie a peretelui CAE şi de obliterare mastoidiană. Procedurile de reconstrucţie a peretelui posterior al CAE, de obliterare mastoidiană şi de osiculoplastie pot fi efectuate primar în aceeaşi şedinţă cu mastoidectomia prin metoda canal wall-down (CWD) sau ca o procedură secundară de revizuire a cavităţii mastoide [7].

Reconstrucţia peretelui posterior al CAE. Indicaţiile pentru reconstrucţia peretelui posterior al CAE şi obliterarea mastoidiană sunt: evitarea cavităţii deschise (chirurgia primară), otoree cronică, co-

lesteatom recurent după procedurile CWD sau canal wall up (CWU), drenarea dificilă a cavităţii mastoide cu colectarea resturilor şi dependenţa de chirurg pentru toaleta regulată, surditate, vertije, necesitatea îmbunătăţirii utilizării unui aparat auditiv, restabilirea capacităţii de înot, aspect inestetic din cauza meato-plastiei largi, timpanoplastia sau osiculoplastia [3, 7].

Contraindicaţiile pentru reconstrucţia peretelui posterior al CAE şi obliterarea mastoidiană sunt: colesteatom intratabil, îndepărtarea incompletă a infecţiei cronice, afecţiuni maligne, complicaţii intracraniene, pacient non-compliant, auz de la o singură ureche, pacient extenuat [3, 7].

Tehnicile de reconstrucţie repară defectul peretelui CAE. Acestea pot sau nu pot fi combinate cu procedurile de obliterare. Tehnicile de reconstrucţie includ [3]:

1. Reconstrucţii cu os (autogrefe, homogrefe, alogrefe).
2. Reconstrucţii cu cartilaj (autogrefe, homogrefe).
3. Reconstrucţii sintetice (proplast, plastipore, ceravital – sticlă ceramică, HA, cement ionomeric, plasă de titan).
4. Lambouri specializate (vascularizate) ale peretelui CAE.
5. Tehnici de reaeraţie (necesită funcţie bună a tubei auditive) [3].

Materialele utilizate pentru reconstrucţia mastoidiană şi procedurile de obliterare sunt multiple şi pot fi clasificate în două categorii principale: (a) grefe libere, sub-divizate în biologice (pastă de os cortical, aşchii de os alogen/autogen, ciment osos autogen, cartilaj, ţesut adipos, fascia) şi non-biologice (cristale de HA, granule ceramice de fosfat de calciu, sticlă ceramică bioactivă – ceravital, ciment ionomeric de sticlă), (b) lambouri locale (Palva, arterei temporale medii, temporo-parietal fascial, fascial temporal superficial pediculat, postauricular-periosteal-pericranian, muscular temporal, fascio-periosteal bazat inferior, miocutanat postauricular, ”Singapore Swing” [2].

Ţesuturile proprii ale pacientului sunt materiale de elecţie în reconstrucţie [8, 9]. Recent au fost raportate incidente diferite a ratelor de eşec a substituenţilor de os în canal wall reconstruction (CWR): 25-36% pentru proteze de HA [10, 11] şi 31% pentru ciment ionomeric [12]. Dezavantajele şi motivele eşecului raportat de aceşti autori au fost creşterea timpului operator şi expunerea postoperatorie a implantului [10, 11, 12].

Reconstrucţia peretelui posterior al CAE la etapa a doua cu aplicarea autogrefei, modelate din os cortical autolog acoperit cu piele şi lambou periosteal postauricular (astfel încât peretele posterior reconstruit

a fost format din 3 straturi: piele, os cortical și periost), a avut o rată de succes de 91%. MT a fost reconstruită cu fascia temporalis, iar lanțul ossicular a fost reconstruit cu os cortical. În acest studiu nu au fost constatate resorbția și pierderea masei grefei osoase, deoarece a fost acoperită din ambele părți cu piele și periost [9].

Utilizarea osului autolog pentru reconstrucția peretelui posterior al CAE are avantaje: este autolog, disponibil imediat, econom, nu dezvoltă reacție inflamatorie a organismului, contribuie la crearea osului nou, reduce riscul de infecție, resorbție și degradare ulterioară, contribuind la supraviețuirea grefei [8, 9]. Totodată, unii autori consideră că grefele osoase autogene pot pierde până la 30% din volumul lor. Reconstrucția extensivă cu os nativ este supusă inevitabil resorbției semnificative. Cartilajul este supus resorbției în ureche mai puțin, dar poate duce la aderențe fibroase extinse, care complică în cele din urmă reconstrucția auditivă ulterioară [13].

Așadar, intervenția chirurgicală de revizuire cu reconstrucția peretelui posterior al CAE și urechii medii la a doua etapă oferă rezultate bune și stabile cu îmbunătățirea calității vieții pacienților în privința reapariției colesteatomului, otoreei și vertijului în peste 95% din cazuri și stabilizează diferența aer-os sub 30 dB pentru mai mult de 2/3 dintre pacienți [9, 14].

Canal wall reconstruction. În scopul evitării dezavantajelor tehnicilor CWU și CWD, a fost sugerată o procedură inovatoare - CWR, în care peretele posterior osos al CAE este temporar îndepărtat și reconstruit ulterior utilizând grefe din material autolog (os, cartilaj) sau aloplastic (ciment de HA, ciment ionomeric de sticlă, plăci de titan), facilitând astfel îndepărtarea completă a bolii [11, 15, 16, 17].

Tehnicile CWR demonstrează avantaje, inclusiv pe termen lung, comparativ cu alte proceduri CWD: în 90-96% din cazuri este realizată reconstrucția cu succes din punct de vedere anatomic și funcțional atât la copii, cât și la adulți [16, 17], în 77,8% din cazuri urechile erau impermeabile, în 89,8% au avut MT intactă și în 82,4-85,7% aveau cavitatea timpanică aerată [18]. Rezultatele auditive postoperatorii au constatat diferența aer-os ≤ 10 dB în 38% din cazuri și ≤ 20 dB în 71% din cazuri. Pe termen lung, diferența aer-os ≤ 10 dB prezentau 19% din pacienți și ≤ 20 dB prezentau 56% din pacienți [16]. Rata de recurență a tehnicilor CWR a constituit 2-25% în funcție de materialul folosit pentru obliterația mastoidiană, deși necesitatea etapei a doua planificate rămâne [16, 17, 18]. În unele cazuri, rata relativ mare de colesteatom recurent (14%) și/sau rezidual (25%) în CWR poate fi, probabil, determinată de vindecarea defectă a peretelui posterior reponat și lipsa obliterării mas-

toidiene, care împiedică dezvoltarea noilor buzunare de retracție [16]. În studii care au aplicat obliterarea mastoidiană, rata de recurență pe termen lung a constituit 12% [18].

CWR este o tehnică mai practică pentru motive anatomice și fiziologice și poate fi realizată prin diverse procedee. Această tehnică, cu o singură etapă pentru îndepărtarea colesteatomului și reconstrucția peretelui CAE, a avut rezultate îndelungate acceptabile, dar a demonstrat necesitatea urmăririi și gestionării disfuncțiilor TA pe termen lung. Succesul mastoidectomiei prin CWR, de fapt similar cu mastoidectomia prin CWU, depinde de 3 elemente: etapizarea intervenției chirurgicale, reconstrucția defectului și ventilația urechii medii [15].

Dezavantajele metodei includ creșterea complexității și timpului operator și o rată mai mare de infecție a plăgii postoperatorii. Însă, drenarea răni postoperatorii și administrarea în perioada de 48 de ore perioperatoriu a antibioticelor pe cale intravenoasă reduce rata de infectare postoperatorie la 4,5-5,6% [15, 17].

Așadar, timpanomastoidectomia cu CWR este o procedură sigură și eficientă, cu o rată scăzută de recurență de-a lungul timpului și rată mică de complicații. Metoda oferă expunere excelentă intraoperatorie a urechii medii și mastoidului, cu reducerea incidenței bolii recurente și fără dezavantajele tardive ale mastoidectomiei cu CWD. Modificările, realizate la intervenția chirurgicală inițială (colectarea pastei de os doar de la corticala osului mastoidian, obliterarea atică cu un bloc de os), au redus rata de infectare perioperatorie și rata de retracții atice. Procedura CWR, într-o singură procedură, continuă să fie prima linie de tratament pentru pacienții cu colesteatom dobândit din toate grupele de vârstă, inclusiv la copii [15].

Obliterarea mastoidiană. Istoria obliterării mastoidiene datează din 1891, când Blake a introdus conceptul de obliterare mastoidiană și a descris utilizarea cheagurilor de sânge ca material de obliterare. Din acel moment, numeroase tehnici chirurgicale și materiale au fost folosite în acest scop. Pentru obliterarea mastoidiană au fost și sunt utilizate țesuturi moi (metode de granulație, grefe libere de țesuturi moi), cartilaj (autolog, homogrefe), os (autogrefe, homogrefe și heterogrefe), biomateriale sintetice non-resorbabile și biocompatibile (ciment - HA, silicon, proplast, fosfat de calciu, sticlă ceramică bioactivă - ceravital) [3, 8, 19].

În ultimii ani, utilizarea materialelor aloplastice a fost descrisă cu rezultate promițătoare și nivel ridicat de formare a oaselor în materialul de implant. De interes specific este utilizarea materialelor ceramice poroase, care au câștigat o popularitate imensă nu nu-

mai în obliterarea mastoidiană [20, 21]. Pentru a spori epitelizarea rapidă a cavității mastoide obliterate cu materiale aloplastice, se recomandă acoperirea completă a acestora cu țesut vascularizat [22].

Selectarea lamboului din țesut moale, folosit pentru a acoperi materialul aloplastic, a variat în funcție de calitatea țesutului local, adiacent cavității mastoide. Au fost utilizate lamboul parietal bazat inferior, lamboul fascial temporo-parietal bazat pe ramurile posterioare ale arterei temporale superficiale, lamboul medio-temporal sau o combinație a acestora [3, 22]. Aplicarea lambourilor reduce rata de dehiscență de la 15% la 5% și rata de miringită de la 15% la 4% [24].

Totodată, grefele libere din țesuturi moi și lambourile vascularizate sunt, de obicei, afectate de resorbție, rezultând în formarea unei cavități mastoide în CAE. Utilizarea cartilajului autolog și așchiilor de os sunt limitate de insuficiența materialelor, morbiditatea locului de prelevare, dimensiunea și resorbția variabilă. Utilizarea homogrefelor din așchii de os, de asemenea, nu se potrivesc din cauza dimensiunii necorespunzătoare și resorbției variabile. Materialele sintetice (grefele din ceramică și preparatele de HA) sunt limitate prin necesitatea de acoperire cu lambouri vascularizate, infecție, osteointegrare incompletă și extrudare tardivă [3]. Grefele din cartilaj și os nu sunt pe deplin satisfăcătoare, deoarece sunt reabsorbite treptat, ceea ce duce la reamenajarea cavități peste 3-5 ani, deși probabilitatea de resorbție a grefei de cartilaj este foarte limitată [2, 19].

Așadar, pentru a depăși problema cavității mastoide supraddimensionate, este realizată obliterarea mastoidiană imediată sau la intervenția de revizuire. Mai multe materiale autologe (cartilaj, pastă de os, lambouri locale pediculate ale țesuturilor moi) sau sintetice biocompatibile (ciment osos, granule de HA, sticlă bioactivă) au fost utilizate pentru a reduce dimensiunea cavității. Obliterarea mastoidiană după procedura CWD trebuie efectuată ori de câte ori este posibil, deoarece îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu rată redusă de colesteatom rezidual/recurent.

Însă, nici una dintre tehnicile și materialele descrise pentru grefare și utilizare în obliterarea mastoidiană nu s-a dovedit a fi ideală pentru obliterare [21]. Materialele aloplastice, posibil, sunt o alternativă rezonabilă pentru repararea defectelor osoase ale CAE, obliterarea mastoidiană și osiculoplastie în timpul intervenției chirurgicale otologice [13, 21].

Palva a fost primul care a descris histopatologic soarta țesuturilor utilizate în obliterarea mastoidă. El a raportat rezultatele unui studiu pe trei oase temporale cu un lambou musculo-periosteal bazat meatal

pentru obliterarea mastoidiană. Toate oasele au arătat viabilitatea lamboului musculo-periosteal cu vascularizație bună. Linthicum a efectuat un studiu histopatologic mai amplu pe 17 oase temporale care au suportat obliterare mastoidiană cu o varietate de tehnici. Autorul a concluzionat că țesutul adipos și pasta de os își mențin volumul inițial. Cu toate acestea, mușchii și țesutul subcutanat tind să se atrofeze cu timpul. Pasta de os, utilizată cu un lambou musculo-periosteal Palva, realizează cea mai bună obliterare a cavității mastoideene [7, 23]. Circa 82% urechi aveau o cavitate mastoidiană foarte mică, uscată și sănătoasă, 13% urechi prezentau otoree ocazională și 5% - țesut de granulație, însă aceste probleme au fost rezolvate în serviciul de ambulatoriu. Totodată, acești pacienți necesită urmărire pe termen lung (ideal ≥ 10 ani) pentru a evidenția apariția colesteatomului rezidual sau buzunarelor de refracție a MT [25].

Incidența otoreei, formarea deșeurilor, vertijele și durere au fost reduse în cavitățile obliterate, comparativ cu cavitățile non-obliterate. Vindecarea cavității mastoideene, evidențiată de epitelizare, a fost mai bună în cavitățile obliterate (90%), comparativ cu cavitățile non-obliterate (70%). Cavitățile obliterate cu praf de os și lambouri, inclusiv cu lamboul Singapore swing, prezentau epitelizare mai bună și mai precoce (100%), comparativ cu utilizarea cartilajului (80%). Pacienții cu obliterare necesită mai puțină îngrijire a cavității, reducând dependența de medic, vizitele frecvente, numărul curelor de tratament medical și, prin urmare, reducerea cheltuielilor resurselor spitalicești [26, 27].

Așadar, în baza rezultatelor multiplelor studii, obliterarea cavității mastoideene este o metodă utilă de reducere a morbidității postoperatorii la pacienți. Aceasta reduce postoperator problemele cavității, micșorând dependența pacienților de medic și îmbunătățind calitatea vieții. Pentru o protecție suplimentară a materialului transplantat vulnerabil, ultimul este complet acoperit cu fascie, cartilaj sau lambouri din țesuturi moi [28, 29].

Reconstrucția peretelui posterior al CAE și obliterarea mastoidiană. Există mai multe metode de reconstrucție și obliterare mastoidiană. Examinările aprofundate nu au constatat existența unei metode ideale pentru obliterarea și reconstrucția mastoidiană, cele mai multe metode au un anumit grad de succes. Tendințele actuale favorizează o combinație a obliterării mastoideene și tehnicilor reconstructive cu materiale biologice (lambouri musculare și așchii de os), preferabil peste materiale non-biologice (cristale de HA și ceramică). Tehnica selectată trebuie să fie una care se potrivește structurii anatomice a pacientului și constatărilor intra-operatorii. Adesea, în scopul atin-

gerii celui mai favorabil rezultat, este utilizată o combinație de diferite tehnici [30].

Ratele de succes și dificultățile tehnice chirurgicale ale studiilor de eliminare mastoidiană sunt destul de variabile. Concomitent cu tehnicile utilizate, diferențele în severitatea preoperatorie a afecțiunii și diferențele climatice (umiditatea) pot contribui la variațiile rezultatelor. Au fost raportate rezultate diferite în obținerea unei urechi uscate prin diferite metode de reconstrucție a peretelui posterior și eliminare a cavității mastoide: rezultate cu succes au fost obținute în 83% din cazuri cu aplicarea autogrefei de cartilaj pentru reconstrucție, în 87% din cazuri cu aplicarea lamboului musculo-periosteal bazat anterior și lamboului din pielea peretelui posterior și fascia temporalis, în 90% din cazuri cu aplicarea metodei de reconstrucție și obliterare a cavității radicale vechi cu greșă musculară sau combinată (mușchi, cartilaj tragal și cartilaj septal omolog), în 93% din cazuri cu aplicarea lamboului Palva, lambou pediculat care include pielea și toate țesuturile moi subcutanate cu periost, pentru obliterare mastoidiană, în 93% folosind chirurgia reconstructivă totală a urechii medii, în 93,1% din cazuri cu aplicarea cartilajului tragal și lamboului pericondrial pediculat pentru reconstrucția imediată a peretelui posterior al CAE pe termen lung, în 96,6% din cazuri cu aplicarea lamboului temporo-parietal fascial pentru obliterarea mastoidiană, în 86,7% din cazuri pe termen lung cu aplicarea chirurgiei obliterante la prima intervenție chirurgicală, în 50% printre urechile cu otoree și în 71% printre urechile fără otoree pe termen scurt folosind chirurgia de obliterare și în 45% din cazuri pe termen lung cu aplicarea chirurgiei obliterante pentru cavitatea mastoidă deschisă veche [3, 6, 19, 31].

Utilizarea sticlei bioactive pentru reconstrucția peretelui posterior al CAE evită problemele disponibilității limitate, comparativ cu cartilajul autolog, morbidității secundare, economisind timp operator, promovând vindecarea bună, formarea țesuturilor moi și țări și lipirea, toate fără ototoxicitate. Tot mai mulți autori preferă acest material pentru reconstrucția peretelui posterior al CAE în timpul timpanomastoidectomiei [32].

Așadar, chirurgia de obliterare mastoidă cu sau fără reconstrucția sau restaurarea CAE este o tendință modernă în chirurgie pentru otita medie cu sau fără colesteatom, care permite eradicarea afecțiunii, epitelizarea CAE nou construit, prevenirea formării buzunarelor de retracție, profilaxia colesteatomului recurent și facilitarea reconstrucției osiculare. Această metodă poate fi aplicată și în cazurile cavităților mastoide deschise vechi cu otoree cronică care nu răspund la tratament conservator. Obliterarea cavită-

ții mastoide cu reconstrucția osoasă a CAE recrează anatomia normală și evită astfel morbiditatea. Principalele avantaje ale obliterării cavității mastoidiene sunt: 1) reducerea mucoasei în cavitatea mastoidă care absoarbe azot, fapt ce previne reapariția retracției colesteatomului la pacienții cu disfuncția TA și 2) eliminarea cavității mastoide care previne acumularea epiteliului scuamos și infecției cavității.

Bibliografie

1. Nadol J.B. Revision mastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 4, p. 723-740.
2. Black B. Mastoidectomy elimination: obliterate, reconstruct, or ablate? *Am. J. Otol.* 1998, vol. 19, no. 5, p. 551-557.
3. Black B. Mastoidectomy elimination. *Laryngoscope.* 1995, vol. 105, no. 12, pt. 2, suppl. 76, p. 1-30.
4. Yung M., Tassone P., Moumoulidis I. et al. Surgical management of troublesome mastoid cavities. *J. Laryngol. Otol.* 2011, vol. 125, no. 3, p. 221-226.
5. Cho Y.S., Hong S.D., Chung K.W. et al. Revision surgery for chronic otitis media: characteristics and outcomes in comparison with primary surgery. *Auris. Nasus. Larynx.* 2010, vol. 37, no. 1, p. 18-22.
6. Ekvall L. Total middle ear reconstruction. *Acta. Otolaryngol.* 1973, vol. 75, no. 4, p. 279-281.
7. Mehta R.P., Harris J.P. Mastoid obliteration. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 6, p. 1129-1142.
8. Roberson J.B., Mason T.P., Stidham K.R. Mastoid obliteration: autogenous cranial bone pate reconstruction. *Otol. Neurotol.* 2003, vol. 24, no. 2, p. 132-140.
9. Shabana Y.K. Second Stage Reconstruction After Canal Wall Down Mastoidectomy. *Int. Adv. Otol.* 2010, vol. 6, no. 1, p. 7-10.
10. Grote J.J. Results of cavity reconstruction with hydroxyapatite implants after 15 years. *Am. J. Otol.* 1998, vol. 19, no. 5, p. 565-568.
11. Wiet R.J., Harvey S.A., Pyle M.G. Canal wall reconstruction: a newer implantation technique. *Laryngoscope.* 1993, vol. 103, no. 6, p. 594-599.
12. Geyer G., Dazert S., Helms J. Performance of ionomeric cement (Ionocem) in the reconstruction of the posterior meatal wall after curative middle-ear surgery. *J. Laryngol. Otol.* 1997, vol. 111, no. 12, p. 1130-1136.
13. Saunders J.E. Alloplastic bone cements in otologic surgery: long-term follow-up and lessons learned. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 135, no. 2, p. 280-285.
14. Deveze A., Rameh C., Puchol M. et al. Rehabilitation of canal wall down mastoidectomy using a titanium ear canal implant. *Otol. Neurotol.* 2010, vol. 31, no. 2, p. 220-224.
15. Dornhoffer J.L. Retrograde mastoidectomy with canal wall reconstruction: a follow-up report. *Otol. Neurotol.* 2004, vol. 25, no. 5, p. 653-660.
16. Van der Gucht K., Van Rompaey V., Vanderveken O. et al. Temporary removal of the posterior bony canal

wall with reconstruction using microplate osteosynthesis in cholesteatoma surgery: a case series and description of the technique. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014, vol. 271, no. 6, p. 1497-1503.

17.Dornhoffer J.L. Retrograde mastoidectomy. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2006, vol. 39, no. 6, p. 1115-1127.

18.Kronenberg J., Shapira Y., Migirov L. Mastoidectomy reconstruction of the posterior wall and obliteration (MAPRO): preliminary results. *Acta. Otolaryngol.* 2012, vol. 132, no. 4, p. 400-403.

19.Minatogawa T., Machizuka H., Kumoi T. Evaluation of mastoid obliteration surgery. *Am. J. Otol.* 1995, vol. 16, no. 1, p. 99-103.

20.Mahendran S., Yung M. Mastoid obliteration with hydroxyapatite cement: the Ipswich experience. *Otol. Neurotol.* 2004, vol. 25, no. 1, p. 19-21.

21.Leatherman B.D., Dornhoffer J.L. Bioactive glass ceramic particles as an alternative for mastoid obliteration: results in an animal model. *Otol. Neurotol.* 2002, vol. 23, no. 5, p. 657-660.

22.Yung M.W. The use of hydroxyapatite granules in mastoid obliteration. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 1996, vol. 21, no. 6, p. 480-484.

23.Linthicum F.H. The fate of mastoid obliteration tissue: a histopathological study. *Laryngoscope.* 2002, vol. 112, no. 10, p. 1777-1781.

24.Black B. The use of vascular flaps in middle ear surgery. *Am. J. Otol.* 1998, vol. 19, no. 4, p. 420-427.

25.Ghiasi S. Mastoid cavity obliteration with combined palva flap and bone pâte. *Iran. J. Otorhinolaryngol.* 2015, vol. 27, no. 78, p. 23-28.

26.Chhapola S., Matta I. Mastoid obliteration versus open cavity: a comparative study. *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2014, vol. 66, suppl. 1, p. S207-S213.

27.Deshmukh S., Sharma A., Dabholkar J. Mastoid cavity obliteration: our experience. *Otolaryngol. Pol.* 2012, vol. 66, no. 6, p. 379-381.

28.Yung M., Smith P. Mid-temporal pericranial and inferiorly based periosteal flaps in mastoid obliteration. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 137, no. 6, p. 906-912.

29.Uçar C. Canal wall reconstruction and mastoid obliteration with composite multi-fractured osteoperiosteal flap. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006, vol. 263, no. 12, p. 1082-1086.

30.Chan C.Y., Chan Y.M. Mastoid Obliteration and Reconstruction: A Review of Techniques and Results. *Proc. Sing. Healthcare.* 2012, vol. 21, no. 1, p. 23-29.

31.Sadooghi M., Baradaranfar M., Dodangeh F. Soft posterior canal wall reconstruction with and without anteriorly based musculoperiosteal flap. *Acta. Med. Iran.* 2006, vol. 44, no. 6, p. 387-390.

32.Abramovich S., Hannan S., Huins C. et al. Prospective cohort comparison of bioactive glass implants and conchal cartilage in reconstruction of the posterior canal wall during tympanomastoidectomy. *Clin. Otolaryngol.* 2008, vol. 33, no. 6, p. 553-559.

TRATAMENTUL MODERN AL CANCERULUI CUTANAT ÎN STADII PRECOCE

**Constantin Clim – dr. med., Ina Popa – cercet. şt., Natalia Doicov – dr. med.,
IMSP Institutul Oncologic din Moldova**

Rezumat

Chirurgia Micrografică Mohs (CMM) este o tehnică chirurgicală modernă folosită pentru tratamentul tumorilor de piele în situații care necesită maximă economie a țesutului sănătos. Tehnica este caracterizată de un control histologic complet al marginilor și invaziei în profunzime a tumorii excizate. Majoritatea studiilor raportează rate superioare de vindecare comparativ cu excizia chirurgicală standard și alte metode actuale de tratament. Lucrarea prezintă indicațiile și tehnica metodei CMM care va fi implementată în Clinica Tumori cap și gât al Institutului Oncologic.

Cuvinte-cheie: chirurgia micrografică Mohs, cancer de piele, examen histopatologic

Summary. Modern treatment of skin cancer in early stage

MMS (Mohs Micrographic Surgery) is a surgical technique used for the removal of both common and unusual tumors of the skin. The goal of MMS is complete tumor removal with maximal preservation of normal tissue. It is characterized by precise margin control histopathologically that allows complete examination of all margins of tissue removed. Actual studies continue to report superior cure rates with Mohs surgery compared with non-Mohs modalities such as standard surgical excision. In this paper we are reviewing Mohs technique and we discuss the current indications for micrographic surgery in Head and Neck Tumours Department of Oncology Institute of Moldova.

Key words: mohs micrographic surgery, skin cancer, histologically examination

Резюме. Современное лечение рака кожи на ранней стадии

Микрографическая операция по методу Мохса является современным хирургическим методом лечения рака

кожи и показан в случае необходимости максимального сохранения здоровых окружающих тканей. Данный метод характеризуется возможностью полного интраоперационного морфологического контроля краёв опухоли и глубины её проникновения. Большинство ретроспективных исследований указывают на высокую эффективность метода Моса в лечении рака кожи по сравнению с классическим хирургическим удалением опухоли. Данный вид оперативного лечения будет внедрён в практику работы отделения опухолей головы и шеи Института Онкологии.

Ключевые слова: микрографическая операция Мохса, карцинома кожи, гистологическое исследование

Introducere

La nivel global cancerul cutanat este cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la persoanele adulte cu culoarea deschisă a pielii. Conținutul insuficient de melanină, slab protejează tegumentele acestor persoane de riscul arsurii solare. Doar cinci arsuri severe de piele produse în timpul vieții dublează riscul de cancer cutanat la maturitate. În ultimii ani numărul pacienților depistați cu tumori cutanate este în creștere alarmantă. Incidența tuturor tipurilor de cancer cutanat a crescut cu aproape 5% în fiecare an și actual reprezintă aproximativ o treime din totalitatea cancerelor la om. Carcinoamele bazocelulare cutanate reprezintă 75% din total, cele spinocelulare 20%, celelalte 5% includ melanomul și alte tipuri histopatologice mai rare. Pentru tratamentul cancerelor cutanate pe lângă excizia chirurgicală există și alte modalități incluzând radioterapia, crioterapia, chiuretaj cu electrocauterizare, terapia fotodinamică, terapii imunologice și citostatice topice sau intralezional. Majoritatea acestor terapii sunt lipsite de posibilitatea evaluării clinice corecte a limitelor tumorii și efectului tumoricid al tratamentului aderat leziuni în întregime. În excizia chirurgicală clasică un mic procent din marginea formațiunii tumorale este evaluată de morfopatolog. Chirurgul, care face excizia clasică, în tratamentul tumorilor corporale asigură gradul înalt de eradicare a țesutului tumoral folosind o mrajă de siguranță mult mai mare decât ar fi nevoie în realitate, fiindcă există suficientă piele sănătoasă în jur pentru închiderea defectului postoperator. În regiunea facială se cere la o economie de țesut sănătos și o dovadă exactă că nu au rămas țesut afectat și celule canceroase în zonă. Tumorile de la nivelul vârfului nasului, pavilionului urechii, zonei retroauriculare, mai ales șanțului retroauricular, șanțului nazolabial, cantusului intern și extern, filtrului, vermilionului aparent de dimensiuni mici clinic, în cazul interesării cartilajului

implică de fapt a cantitate mare de țesut. La fel invazia perineurală a celulelor canceroase crează planuri de minimă rezistență pentru extinderea tumorii. Tumori ale pielii care acoperă structuri osoase în regiunea scalpului, tâmpelor, rădăcinii nasului, frunții cu implicarea periostului pot să fie extinse în arii mult mai largi decât delimitarea de la suprafață. Alte arii în care conservarea țesutului sănătos este importantă sunt pleoapele, degetele, palma, planta și zona anogenitală. Toate aceste localizări ale tumorilor, cât și tumorile recurente ar trebui să fie excizate întotdeauna prin chirurgie Mohs (3).

Metoda chirurgiei micrografice Mohs

Medicul american Frederic E. Mohs, de la Centrul de Cercetare a Cancerului al Universității Wisconsin, în anul 1941 a introdus chirurgia micrografică, procedeu care permite chirurgului să cartografieze extinderea tumorală. Metoda constă în analiza histologică pas cu pas în timpul operației și este unica care asigură cu precizie radicalitatea intervenției, și dă șansa cea mai mare de vindecare din toate metodele actual posibile. Avantajul acestei proceduri este că poate eradica tumora conservând cu precizie țesutului sănătos, totul în anestezie locală în aceeași zi de operație. Pacientul așteaptă până când analiza histologică efectuată din piesa congelată la Cryostat, confirmă că țesutul este curat de celule canceroase și se poate trece la închiderea defectului rezultat prin excizie sau la reconstrucția cutanată după regulile chirurgiei plastice. Combinând cercetarea histologică imediată a marginilor și profunzimii tumorale cu efectuarea rerezecțiilor tisulare, metoda oferă pacientului operat certitudinea radicalismului intervenției și cea mai mare șansă de vindecare fără recidivă. Chiar dacă tehnicile clasice asigură o rată mare de vindecare a tumorilor cutanate primare sau recidivane de dimensiuni mici datele studiilor retrospective din ultimele decenii arată că cea mai mare rată de vindecare pentru aceste leziuni o are

Rata recurenței la 5 ani

Modalitate de tratament	Cancer bazocelular și spinocelular în stadii precoce	
	Primar	Recurent
Excizie chirurgicală clasică	10%	> 17%
Radioterapie	9%	> 10%
Crioterapie	8%	> 13%
Chiuretaj plus electrocauterizare	8%	> 40%
Chirurgie micrografică Mohs	1%	6%

chirurgia micrografică Mohs. În diferite studii au fost analizate rezultatele tratamentului multimodal ale tumorilor cutanate nonmelanocitare (1,2). În tabel prezentăm valoarea curativă a tehnicilor larg folosite în tratamentul acestor neoplazii subliniind avantajul metodei Mohs.

Acesta este motivul pentru care în lucrare vom arăta indicațiile chirurgice Mohs, acceptate în prezent, îi vom detalia tehnica acestui procedeu. Există mai multe sinonime folosite pentru a denumi chirurgia Mohs: chirurgia controlată microscopic, chirurgie histografică, tehnica Mohs, chirurgie micrografică. Deși este consacrat termenul de chirurgie Mohs, acesta poate fi considerat impropriu deoarece se poate traduce, în esență, prin studiu histopatologic tridimensional al marginii exterioare a țesutului excizat, și anume: tehnica perimetrului, procedura patratului, histologia 3D etc. Chirurgia clasică Mohs de-a lungul timpului a suferit multiple variații înrudite acestei tehnici, noi însă vom prezenta două tehnici de lucru, care vor fi implementate în Clinica Tumori cap și gât din Institutul Oncologic: tehnica Mohs cu secțiuni imediate la gheață și tehnica cu secțiuni în parafină.

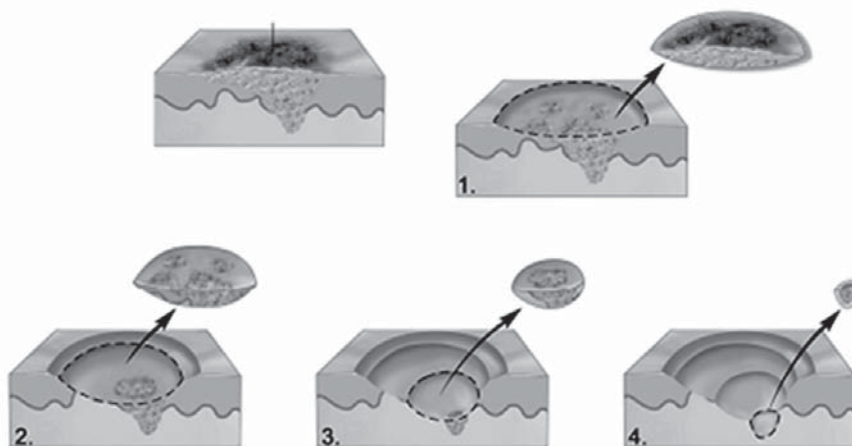
Tehnica Mohs prin secțiuni imediate la gheață se începe prin delimitarea grafică, desenarea marginilor cinice ale tumorii, apoi se efectuează anestezia. Tumora cutanată este îndepărtată printr-o incizie orizontală, la cca 2-3 mm lateral de aceasta, în unghi de 45 de grade, în formă de „farfurie” sau cu aspect de trunchi de con cu planul profund mai mic decât la suprafața pielii. Piesa cu această formă permite coborârea marginilor laterale în același plan cu suprafața profundă, astfel încât secțiunile orizontale vor cuprinde marginile laterale în același plan cu suprafața pro-

fundă. După incizia pielii se marchează cu un fir de sutură ora 12 care corespunde în vivo polului cranial al piesei. Prelucrarea imediată a piesei excizate la rece (-27°C) începe prin suprimarea firului de marcaj iar ora 12 se indică cu un punct de tuș pentru orientare. Piesa înghețată și feliată la criotom, astfel încât secțiunile cu grosimea 6-10 micrometri să se realizeze începând cu planul profund și continuând spre suprafața epidermului. Colorația se face cu hematoxină și eozină sau albastru toluidină. Dacă la citirea lamelor se identifică rest tumoral pe anumite secțiuni, acestea vor fi marcate pe harta realizată în prealabil. În felul acesta se va face reexcizia zonei în care s-au vizualizat celule tumorale, în plan paralel, subiacent primului plan de excizie, până în momentul în care analiza histologică ne va arăta în noua piesă țesut lipsit de invazie tumorală. Un ciclu Mohs durează aproximativ 45-90 minute. Reconstrucția defectului tisular rezultat se face imediat prin aplicarea suturii sau a procedeelor chirurgiei plastice. Interpretarea secțiunilor la gheață, care uneori conțin artefacte, poate fi mai dificilă decât a celor la parafină. Atunci apare o indicație specială pentru un tratament de tipul „Mohs întârziat” sau „slow Mohs” când defectul tumoral se acoperă cu un pansament steril sau spumă poliuretanică pentru 24 ore, până în momentul în care se citește rezultatul examenului histopatologic al secțiunilor la parafină.

Concluzie

Toate studiile retrospective efectuate arată reducerea la minim a ratei recurenței neoplaziilor cutanate tratate prin chirurgie micrografică Mohs, datorită evaluării complete a marginilor tumorii excizate. Teoretic, metoda evaluează microscopic intraoperator

Schema operației Mohs



1. Înlăturarea tumorii; 2. Excizia primului strat în plan orizontal; 3. Excizia altului strat în profunzime; 4. Reexcizia zonei limitate cu rest tumoral

aproape 100% marginile tumorii înlăturate, în comparație cu evaluarea histologică aleatorie a piesei după excizia chirurgicală clasică.

Bibliografie

1.Huang C.C., Boyce S., Northington M., et al. Randomized, controlled surgical trial of preoperative tumor

curettage of basal cell carcinoma in Mohs micrographic surgery. J Am Acad Dermatol 2004; 51:585-591.

2.AOOI-Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani, I Tumori cutanei maligni di interesse ORL,XXXI-II Convegno Nazionale di aggiornamento,2009,22-23 ottobre.

3.Mohs F.E. Chemosurgery: A microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941;42:279-295.

PARTICULARITĂȚILE TRAHEOSTOMIEI ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL RADICAL AL CANCERULUI LARINGIAN

Constantin Clim – dr. med., Adrian Clipca – dr. med., Valentina Darii – dr. med.,
Ina Popa – cercet. șt.,
IMSP Institutul Oncologic din Moldova

Rezumat

Studiul realizează analiza particularităților traheostomiei efectuate în operațiile combinate, extinse și organomenajante a cancerului laringian la 182 bolnavi. Complicațiile postoperatorii locale au atins nivelul de 60% în lotul de bolnavi cu traheostomie definitivă. Sunt evidențiate procedeele tehnice utile în formarea traheostomei permanente și temporare ce pot duce la micșorarea complicațiilor postoperatorii.

Cuvinte-cheie: cancer laringian, traheostomă permanentă, traheostomă temporară

Summary. Particulars of tracheostomy in radical surgical treatment of laryngeal cancer

The work presents the analysis of different methods of performing tracheostomy in combined surgery and organohousehold enlarged in laryngeal cancer at 182 patients. Based on the frequency of complications studying local peculiarities (60% patients) have been developed to perform tracheostomy and methods of prevention of postoperative complications.

Key words: laryngeal cancer, temporary tracheostomy, permanent tracheostomy

Резюме. Особенности трахеостомии при радикальных операциях по поводу рака гортани

В работе представлен анализ различных способов выполнения трахеостомии при комбинированных и органосохраняющих операциях по поводу рака гортани у 182 больных. На основании изучения частоты возникновения местных осложнений (у 60% больных) разработаны особенности техники выполнения трахеостомии и способы профилактики послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак гортани, постоянная трахеостома, временная трахеостома

Introducere

Evaluarea situației arată că anual în R.Moldova sunt înregistrate cumulativ 120 persoane cu cancer laringian, iar în perspectivă se atestă o creștere a numărului de cazuri în rândul persoanelor tinere, apte de muncă. Pentru majoritatea pacienților prognosticul este nefavorabil fiind una din tumorile cele mai rezistente la tratament. În încercarea de a ameliora prognosticul dispunem în prezent de multiple modalități terapeutice, fără a exista o standardizare a acestora: rezecția, diverse metode radioterapeutice, crio-chirurgia, radiofrecvența, microundele, laserul, chimioterapia sistemică, imunochimioterapia. În majoritatea cazurilor la acești pacienți la prima etapă, pentru realizarea tratamentului radical, se propune efectuarea traheostomiei.

Material și metode. Au fost incluși în studiu 182 pacienți diagnosticați în anii 2005 -2014 cu carcinom cu celule scuamoase a laringelui sau sinus piriform și tratați chirurgical. Media de vârstă a pacienților a fost de 55 ani, cu limite extreme de vârstă între 32 și 78 ani. Ponderea bărbaților afectați de această maladie net mai mare (172) față de cea a femeilor (10). Pentru colectarea, analiza și interpretarea datelor necesare evaluării rezultatelor studiului, am folosit următorul algoritm (1): anamneza, examen clinic general, examen otorinolaringologic, examene imagistice (radiografia pulmonară, radiografia de profil a laringelui, tomografia laringiană în plan frontal), endoscopie laringiană, biopsie și examen histopatologic – acestea fiind investigații de rutină, efectuate la toți pacienții. În unele cazuri s-a efectuat în plus

examenul CT sau RMN cervical, ecografie de părți moi cervicale, examen imunohistochimic și dozări de markeri tumorali. S-a efectuat examen clinic general și examen ORL complet la toți pacienții din lotul studiat. Prima metodă folosită pentru examinarea laringelui a fost laringoscopia indirectă, în cadrul căreia s-a urmărit atât aspectul leziunii laringiene (localizare, forma creșterii, extensie, dimensiuni) cât și mobilitatea laringiană, de o importanță vitală în stabilirea indicației operatorii pentru laringectomiile parțiale. Ca modalitate de examen endoscopic s-a utilizat fibroscopia flexibilă nazo-faringo-laringiană pentru prelevarea biopsiei și utilă în studiul mobilității laringiene, pentru examinarea comisurii anterioare, stabilirea extensiei tumorale, mai ales, la pacienții cu reflexe faringiene exagerate. Un alt aspect urmărit în cadrul examinării clinice a fost palparea regiunii cervicale pentru evaluarea ganglionilor limfatici regionali. În cadrul lotului studiat s-a notat existența adenopatiilor laterocervicale palpabile în cazul a 28 pacienți, toți prezentând lezuni tumorale supraglotice evidențiate prin laringoscopie indirectă. Evaluarea pacienților a avut în vedere atât investigarea tumorii cât și a statutului imunologic preoperator. Pentru diagnostic diferențial s-a inclus ecografie abdominală și radiografia pulmonară și a mediastinului. Diagnosticul histopatologic al fragmentelor biopsate au fost de carcinom epidermoid spinocelular chertinizat invaziv, bine diferențiat sau slab diferențiat, la majoritatea cazurilor. Am notat un caz de osteosarcom laringian și un caz de leziune mixtă, respectiv carcinom epidermoid asociat cu tuberculoză laringiană, tabelul 1. Pe baza datelor clinice, biologice, imagistice, endoscopice și histopatologice am realizat bilanțul extensiei tumorale și stadializarea clinică a leziunii, conform UICC, versiunea 2002 (2).

Majoritatea pacienților au prezentat stadii tumorale avansate: din întregul lot de 182 pacienți, 127 - au fost încadrați în stadiul T3 și IVa din clasificarea tumorii primare, adică tumora limitată la laringe, cu fixitate glotică și/sau invazia regiunii retrocricoidiene, a lojei preepiglotice, a spațiului paraglotic și/sau eroziune minimă (pericondrul intern) a cartilajului tiroid. 55 pacienți au fost încadrați în stadiile T1 și T2, adică tumora a fost limitată la o sub-localizare a etajului laringian afectat, cu mobilitate laringiană

norvală. În ceea ce privește clasificarea ganglionilor limfatici regionali N s-a notat că 154 bolnavi din lot erau fără adenopatii regionale (No). 22 pacienți au prezentat metastază ipsilaterală în diametrul său cel mare de 3 cm și 6 pacienți cu metastaze ganglionare multiple toate de 3 cm. Nu am notat nici un caz de metastaze la distanță în lotul de studiu. În stabilirea indicației tratamentului, am ținut cont de bilanțul caracteristicilor leziunii, radioterapia preoperatorie (40 Gy) efectuată la 80% bolnavi, cât și de starea generală a pacientului, vârsta, complianța, profesia și dorințele sale. La toți pacienții s-a efectuat operație radicală pe laringe, asociinduse în 32 de cazuri disecția cervicală comprehensivă sau selectivă. Închiderea defectului faringian rezultat s-a efectuat prin sutura manuală sau mecanică a mucoasei faringiene restante. Intraoperator s-a montat sonda alimentară nazo-gastrică. Tipul chirurgical a fost individualizat în funcție de particularitatea fiecărui caz: localizarea și extensia tumorii, stadializare, caracteristicile histopatologice ale neoplasmiei, afecțiunile generale asociate și, nu în ultimul rând opțiunea pacientului. Ținând cont de particularitățile localizării tumorii am efectuat laringectomii tipice și variante de laringectomie extinse (3) reprezentate în tabelul 2

Laringectomie totală tipică – această intervenție a fost practică la 85 bolnavi (46,7%) cu extirparea completă a laringelui, vâleculelor, cartilajelor cricoi-diene, urmată de reconstrucția căii digestive prin tubulizarea faringelui și formarea traheostomei permanente. În unele situații (32 cazuri) a fost necesară extinderea rezecției tumorale prin evidarea ganglionilor laterocervicali. Laringectomie combinată s-a efectuat în caz de extindere a tumorii în organele și țesuturile adiacente. Au fost realizate următoarele variante de laringectomie extinsă: superioară, inferioară, anterioară și posterioară (3). Pentru laringectomie totală extinsă superior (20 cazuri -11,0%) drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui, stadiul III, cu extindere în baza limbii, spațiul periglotic. Varianta inferioară a laringectomiei extinse (6 cazuri – 3,3%) a fost efectuată în cancerul regiunii subglotice cu răspândire spre peretele traheei. Varianta anterioară a laringectomiei extinse (16 cazuri-8,8%) a fost indicată în cazurile în care procesul tumoral se extinde pe plicile faringoepiglotice și spațiul preepiglotic,

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea neoplaziei laringiene

Stadiile	regiunea supraglotică	regiunea glotică	regiunea subglotică
St. I	5	4	1
St. II	38	5	2
St. III	100	12	5
St. IVa	8		2
În total	151	21	10

Tabelul 2

Variantele operațiilor efectuate

<i>Volumul operației</i>	<i>Cifre absolute</i>	<i>%</i>
Laringectomie totală tipică	85	46,7
Laringectomie totală extinsă superior	20	11,0
Laringectomie totală extinsă inferior	6	3,3
Laringectomie totală extinsă anterior	16	8,8
Laringectomie totală extinsă posterior	3	1,65
Hemilaringectomie	3	1,65
Laringectomie parțială fronto-laterală	6	3,3
Laringectomie parțială orizontală supraglotică	43	23,6
În total	182	100

cartilajul tiroid, glanda tiroidă și țesuturile moi ale gâtului. Varianta posterioară a laringectomiei extinse a fost efectuată în cazul extinderii procesului tumoral pe cartilajele aritenoidice, pe regiunea postericoidă, pe hipofaringe și 1/3 superioară a esofagului (3 pacienți - 1,65%). Hemilaringectomie – 3 pacienți (1,65%) au îndeplinit criteriile necesare practicării acestui tip de intervenție: tumora situată la nivelul unui hemilaringe (coarda vocală, ventricul, bandă ventriculară, cu sau fără extensie la nivelul aritenoidului sau subgloței), cu mobilitate păstrată. Laringectomie parțială fronto-laterală – s-a efectuat la 6 pacienți (3,3%) cu extensie a tumorii de coardă vocală către comisura anterioară și superior la ventricul. Laringectomie parțială orizontală supraglotică – 43 cazuri (23,6%) la care s-a efectuat rezecția 1/3 superioară a cartilajului tiroid și a conținutului său – corzile vocale false, epiglota, pliurile aritenocricoglotice - trecând razant de comisura anterioară și fundul ventriculului. În câteva situații a fost necesară extinderea rezecției tumorale dincolo de limitele descrise în tehnica clasică, cu includere de bază de limbă și aritenoid. În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local avansat un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului limfoganglionar cervical. Această intervenție chirurgicală s-a efectuat la 28 pacienți cu metastaze decelabile în ganglionii limfatici cervicali.

Toate operațiile au fost realizate în anestezie generală cu intubarea traheei prin traheostomă. Tratamentul planificat la toți pacienții a fost început cu efectuarea traheostomei chirurgicale sub anestezie locală infiltrativă. În 127 cazuri (69,8%) a fost formată traheostoma permanentă după extirparea laringelui, prin sutura bontului traheal la pielea incizată oval, iar în 55 cazuri (30,2%) s-a instalat traheostoma temporară. În loja suprasternală, după incizia pielii, țesutului celular subcutanat și a mușchiului pielos al gâtului, disecția mediană a rafeului aponevrotic, printre mușchii sternocleidohioidian și sternotiroidian se expune istmul tiroidian, care se secționează. Se expune fața anterioară a traheei prin decolarea fragmentelor istmului tiroidian și a capsulei peritiroidiene corespunzător inelelor 2-3-4 traheale. La formarea traheostomei temporare (tip Bjork) se aplică un fir

de reper trecut prin al doilea inel traheal, cu ajutorul căruia se execută o tracțiune ușoară (în scop de a menține în poziție) a traheei, manevră care facilitează incizia orizontală a peretelui anterior traheal între al doilea și al treilea inel traheal. Incizia orizontală poate fi completată cu câte o incizie verticală, la fiecare extremitate a inciziei orizontale și perpendiculară pe aceasta, a inelului trei (la necesitate și inelului patru) creindu-se un lambou în formă de „U”, baza fiind orientată spre partea caudală. Se trece al doilea fir de reper prin al treilea inel traheal, expunându-se (prin tracțiunea ușoară a firelor de reper) breșa traheală creată chirurgical. Urmează refacerea anatomică a planurilor incizate cu fixarea marginilor breșei traheale și lamboului format la piele. Această preîntâmpină prăbușirea canulei în spațiul celular pretraheal, simplifică procedura de schimbare și îngrijire a canulei pe durata perioadei radioterapiei postoperatorii planificate. La aplicarea traheostomei temporare păstrată pe o perioadă scurtă lumenul traheei este deschis pe linia mediană cu o incizie transversală a inelelor 2 și 3 după care marginile breșei se suturiază la piele, având grijă ca trecerea firelor să fie la intervale mai mari, ca să permită drenajul secrețiilor și eventual al aerului. Canula (cu un calibru compatibil maxim dimensiunilor traheei) se introduce prin breșa formată cu mișcări precaute de rotație și împingere progresivă și se etanșează la peretele traheal prin umflarea balonului de etanșare. Pansamentul plăgii lasă orificiul extern al canulei liber, canula fiind fixată cu o meșă în jurul gâtului. Periodic, canula de traheostomie se schimbă (zilnic) datorită depunerilor de secreție care diminuează lumenul acesteia. Preîntâmpinarea reflexelor vagale se realizează cu atropină (1mg s.c.). Tratamentul postoperator a inclus la toți pacienții: profilaxia infecției cu asociere de antibiotice cu spectrul larg de acțiune, profilaxia refluxului gastro-esofagian și al vărsăturilor, profilaxia accidentelor trombo-embolice, mucolitice și fluidificante ale secrețiilor traheobronșice, bronhoscopie cu aspirarea secrețiilor, antialgice minore.

Rezultate și discuții. Complicații intraoperatorii grave și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc. Au fost analizate complicațiile locale în aplicarea tra-

Tabelul 3

Complicații postoperatorii locale din partea stomei și traheei

Caracterul complicațiilor	Traheostomie permanentă		Traheostomie temporară	
	cifre absolute	%	cifre absolute	%
Procese inflamatorii cu dehiscenta plăgii	57	44,9	10	18,1
Necroza inelelor traheale	12	9,4	1	1,8
Hemoragii	1	1,0	2	3,6
Emfizema subcutană	4	3,1	-	-
Stenoza stomei	2	1,6	2	3,6
Complicații total	76	60	15	27,1

heostomei permanente la 127 și traheostomei temporare la 55 pacienți. Vârsta, sexul, situsul tumoral primitiv, infiltrarea țesutului moale sau a cartilajelor, doza radioterapeutică preoperatorie nu au influențat rata complicațiilor postoperatorii. Complicațiile imediate sunt consecința actului chirurgical și pot fi evitate sau minimalizate prin pregătirea judicioasă preoperatorie și traumatism operator minim, evitarea suprainsinciziei și supradecolării gl. tiroide, manipulare cu atenție a țesuturilor, traumatism minim mecanic și termic a cartilajelor traheei (4). Cel mai frecvent incident este hemoragia intraoperatorie (ca sursă de sângerare menționăm trunchiul venos brahiocefalic, vena jugulară anterioară). Alt incident ce poate apărea intraoperator, este senzația de sufocare a pacientului și chiar apnee, de origine centrală, care survine datorită pătrunderii unei cantități mari de oxigen, ce inhibă respirația la un pacient anoxic și hipercapnic cronic, urmat de stopul cardiac. Prevenirea acestei complicații se poate realiza prin deschiderea treptată a traheei, cu ajutorul unui dilatator. De asemenea pot apărea în cursul intervenției lezări ale organelor vecine, pneumotorax, pneumomediastin. În lotul studiat complicațiile imediate au fost tranzitorii, dar au întârziat vindecarea. Observațiile noastre constată că procesul vindecării plăgii traheostomei este influențat de complicațiile la nivelul plăgii de bază ce duc la suprainfecția stomei traheale. Frecvența complicațiilor tardive la nivelul stomei la lotul studiat este de 60% la aplicarea traheostomei permanente și 27,1% la instalarea traheostomei temporare și este ilustrată în tabelul 3.

Alte incidente tardive - expulzia canulei, frecvență, mai ales, la pacienții cu gât scurt și gros, la care s-a introdus o canulă cu dimensiuni necorespunzătoare. Obstrucția traheobronșică este de asemenea posibilă, deși canula este permeabilă cu aspirația secrețiilor. Se realizează traheoscopia în vederea extragerii dopului de mucus. Pneumotoraxul și emfizemul subcutanat pot de asemenea să apară, alături de hemoragia postoperatorie pericol de sângerare în cazul în care tubul erodează într-un vas de sânge important (5). Fistula eso-traheală este suspectată în momentul apariției tusei și conținutului gastric în cursul curățării canulei. Postoperator infecția traheostomei poate apărea datorită unei îngrijiri inadecvate. O altă complicație la

distanță este stenoza traheală, apariția ei putând fi împedată prin plasarea și întreținerea corectă a canulei și prevenirea leziunilor determinate de aceasta. În 2 cazuri s-au instalat fenomene de insuficiență respiratorie acută după înlăturarea desinestăților a canulei urmată de stenoza stomei, care au necesitat redeschiderea orificiului de traheostomă. Ambii pacienți prezentau status post-laringectomie parțială cu edem important al coroanei mucoasei neolaringelui. Având în vedere faptul că după acest tip de intervenție am recomandat radioterapie adjuvantă tuturor pacienților, nu s-a efectuat decanularea în perioada postoperatorie imediată, ci doar după terminarea tratamentului oncologic și remiterea edemului postradic laringian (la 3-4 luni postoperator). Renunțarea la orificiul de traheostomie temporară s-a realizat între a 7-a și a 21-a zi postoperator. Decanularea se pregătește progresiv prin utilizarea de canule din ce în ce mai mici, ventilația fiind posibilă și cu traheostoma închisă.

Concluzie. Pe baza rezultatelor studiului, a experienței și observațiilor noastre anterioare, considerăm că traheostomia stabilită cu maximă acuratețe și adecvată situației volumului intervenției chirurgicale pe laringe îmbunătățește controlul loco-regional prin minimalizarea dezavantajelor provocate de complicații. Pacientul purtător al unei traheostome definitive sau temporare trebuie instruit în privința îngrijirii traheostomei (toaletarea locală, schimbarea canulei, umidifierea aerului inspirat etc.).

Bibliografie

1. Cancerul laringian. Protocol clinic național № 178. Aprobare prin ordinal MS al RM nr.1183 din 27.11.2012 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național "Cancerul Laringian".
2. Mendenhall W.M., Riggs C.E. Jr, Cassisi N.J. Treatment of head and neck cancers. In: De Vita VT Jr, Hellman S., Rosenberg S.A. eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 662-732.
3. Țîbîrnă Gh. Ghid clinic de oncologie. Editura „Universul”, Chișinău 2003. p. 828.
4. Kulcički K.I., Bobrik I.I et al. Chirurgie operatorie și anatomie topografică. Chișinău, Știința, 1995. p 127-129.
5. Шахсуварян С.Б. Аррозивное кровотечение из общей сонной артерии как поздное осложнение трахеостомии и лучевой терапии. Вестник оториноларингологии, 1983, N5, с.

TEHNOLOGII NOI ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL CU FIXAREA PROTEZEI LA MAXILARUL SUPERIOR, LA PACIENȚI ONCOLOGICI, CU DEFECT OSOS AL MAXILEI

Viorel Ureche – doctorand,
IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul Științific Tumori cap și gât și Microchirurgie
Academia de Științe a Republicii Moldova,
IMSP Institutul Oncologic
viorelureche@hotmail.com tel. +373 79037976

Rezumat

Cancerle ORL reprezintă 10-15% din totalitatea neoplaziilor și determină 4-5% dintre toate decesele prin cancer. Incidența brută în țările Uniunii Europene este de 34,6 cazuri/100.000 locuitori/an și mortalitate de 13,7 cazuri/100.000 locuitori/an. În Republica Moldova incidența cancerului de aceasta localizare e de 1,2% sau 92 cazuri primare anual [3,4]. Tratamentul cancerelor sinusurilor paranazale este complex, alegerea modalităților terapeutice depinzând de stadiul și sediul bolii, preferința pacienților și rezultatul funcțional. Tumorile maligne se dezvoltă mai frecvent în sinusul Hygmorei (50-70%). 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: proteză, implant, tumora, sinus paranasal

Summary. New surgical technologies in the upper jaw prosthesis fixation at oncological patients with bone defect of the maxilla

ENT cancers represent 10-15% of all malignancies and cause 4-5% of all cancer deaths. Incidence in the EU countries is 34.6 cases / 100,000 inhabitants / year mortality of 13.7 cases / 100,000 inhabitants / year. In Moldova ENT cancer incidence is 1.2% or 92 primary cases annually [3,4]. Treatment of paranasal sinus cancers is complex, therapeutic modalities choice depending on disease stage and seat preference and functional outcome of patients develop malignant. Incidence of ENT tumors are more frequently in sinus Hygmorei (50-70%). The dysfunction can be retrieved by filling the defect, which significantly improves postoperative sequelae, allowing patients who have undergone such interventions to lead a normal life.

Key words: prosthesis, implant, tumor, paranasal sinuses

Резюме. Новые технологии в хирургической фиксации протеза онко больным с дефектом кости верхней челюсти

Опухоли в области ЛОР приходится 10-15% всех злокачественных опухолей и причастны 4-5% всех смертей от рака. Заболеваемости в странах ЕС составляет 34,6 случаев / 100 000 жителей / год >смертность 13,7 случаев / 100000 жителей / год [3,4]. В заболеваемости раком в ЛОР локализации Молдова составляет 1,2% или 92 первичных случаев ежегодно. 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: опухоль, имплантат, протез

Sinusul maxilar (antrul lui Highmore) este o cavitate pneumatică situată în corpul osului maxilar și inconstant în procesele acestuia. Este cel mai voluminos dintre sinusurile paranazale, fiind și singurul prezent la nou-născut, cu un volum de 6-8 cm³. Sinusul maxilar ia naștere în săptămâna 10 de viață intrauterină, când are loc prima pneumatizare a acestuia dintr-un mugure localizat la nivelul meatului nazal mijlociu, extinzându-se apoi spre cartilajul etmoidal. [5] În săptămâna 20 de viață intrauterină are loc cea

de-a doua pneumatizare a sinusului, care se dezvoltă în corpul maxilei, participând în acest fel și la modelarea acesteia (fig. 1).

La adult, sinusul maxilar ocupă aproape în totalitate osul maxilar, având un volum mediu de aproximativ 15 cm³ putând prezenta importante variații, între 2 și 20 cm³, în funcție de vârsta pacientului și de prezența sau absența dinților. Are forma unei piramide triunghiulare cu vârful orientat lateral spre osul zigomatic și i se descriu cinci pereți: superior, inferior, anterior, posterior și medial.

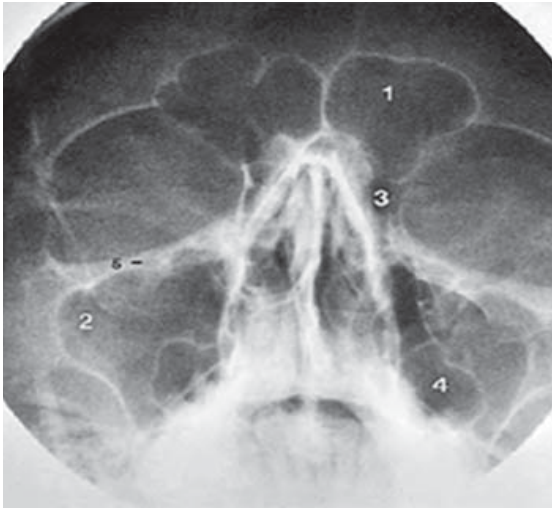


Fig. 1. Proiecția sinusurilor paranasale

Peretele superior formează parțial podeaua orbitei și conține în grosimea lui șanțul, canalul și trunchiul vasculonervos infraorbital. Nervul infraorbital este dehiscent în sinus la 14% din populație și poate fi lezat în timpul manoperelor clasice de elevare a podelei sinusale [5,6].

Peretele inferior sau podeaua sinusală este format din osul alveolar corespunzător alveolelor molarilor și premolarilor, uneori extinzându-se până la nivelul caninului.

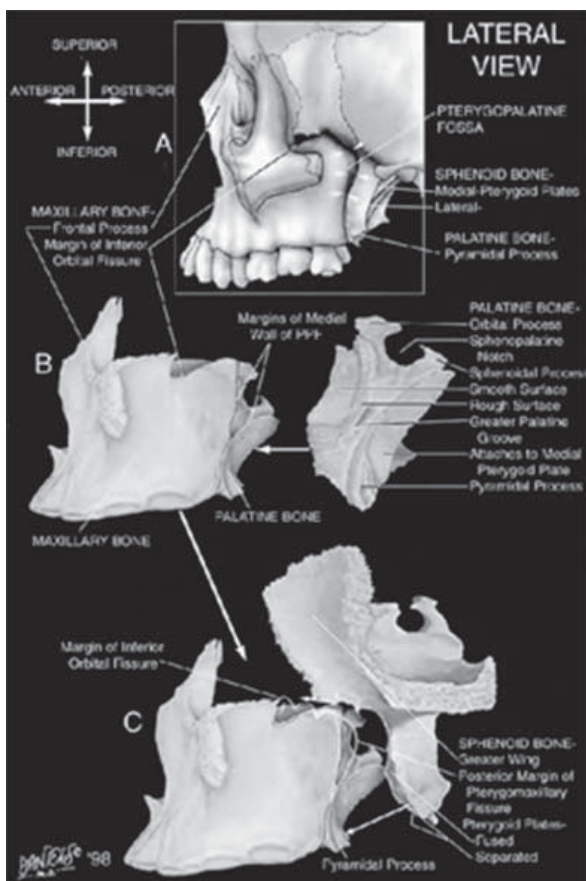


Fig. 2. Maxila

La adult în 70% din cazuri podeaua sinusală este situată la aproximativ 4-5 mm sub nivelul planșeului foselor nazale, iar în absența dinților laterali extinderea sinusului poate ajunge până la nivelul crestei alveolare reziduale [3].

De asemenea în urma pneumatizării neuniforme a sinusului în urma pierderii dinților laterali, iau naștere septe sinusale secundare sau dobândite. Acestea împreună cu septe sinusale primare sau congenitale ce apar în cursul dezvoltării maxilarului superior, sunt prezente la 16-58% din populație conform studiilor recente. Septe sinusale mai poartă numele de “septele lui Underwood” după cel care le-a descris pentru prima dată și au o importanță clinică deosebită în alegerea tehnicii chirurgicale de elevare a membranei sinusale [3].

Peretele anterior corespunde fosei canine, este subțire și străbătut de canalele dentare superioare și anterioare. Reprezintă alături de peretele inferior, locul de elecție în abordarea chirurgicală a sinusului maxilar în scop implantologic [1,2].

Peretele posterior este cel mai gros și corespunde tuberozității maxilare. Prin intermediul său, sinusul maxilar vine în raport cu fosa pterigomaxilară.

Peretele medial corespunde peretelui lateral al foselor nazale și conține ostiumul sau hiatul semilunar, orificiu de comunicare între sinus și cavitatea nazală care se deschide la nivelul meatului nazal mijlociu, asigurând astfel drenajul fiziologic al secrețiilor sinusale în cavitatea nazală. După unii autori în 15-40% din cazuri este prezent și un ostium accesoriu de dimensiuni mult mai mici [5,6].

Mucoasa sinusală este de tip respirator, formată dintr-un epiteliu cilindric pluristratificat, cu cili, care are rolul de a evacua mucusul și secrețiile sinusale prin ostium, în meatul mijlociu. Această mucoasă este susceptibilă patologiei infecțioase, alergice și neoplazice.

Funcțiile sinusului maxilar sunt multiple acesta fiind implicat în respirație, prin umidifierea, încălzirea și filtrarea aerului inspirat, în reglarea presiunii intranasale, în apărarea imună nespecifică, în special, prin sinteza de monoxid de azot, considerat un mediator al inflamației pentru căile aeriene superioare. De asemenea se consideră că prin pneumatizarea sa succesivă în perioada de creștere contribuie activ la dezvoltarea masivului facial, iar prin volumul și configurația sa anatomică, constituie adevărate “cavități de rezonanță” pentru fonație. În plus, prezintă capacitatea de a absorbi șocurile traumatice de la nivelul etajului mijlociu al feței.

Patologia tumorală rinosinusală este rară, cumulând mai puțin de 0,2-1% din totalul neoplaziilor și aproximativ 2-4% din neoplazmele din sfera ORL,

însă de o importanță imensă. Majoritatea tumorilor rinosinusale sunt maligne, iar dintre cele benigne, cele mai frecvente sunt papiloamele (fungiform, invertit și cu celule cilindrice). Papilomul invertit se poate transforma malign în 5-15% din cazuri [5,6].

Dintre tumorile maligne cel mai frecvent sunt carcinoamele epiteliale, în special carcinomul scuamos, procentul mergând la până peste 80% (incluând aici și carcinomul verucos, carcinomul scuamos bazocelular, carcinomul cu celule cilindrice etc.), în literatura de specialitate. Alte tipuri histologice frecvent întâlnite sunt carcinoamele glandulare (4-15%), dintre acestea adenocarcinoamele și carcinoamele adenochistice fiind cele mai dese. Mult mai rar apar limfoame (aproximativ 18% din tumorile non-scuamoase) sau tumori neuroectodermale precum melanomul nasosinusal (mai puțin de 4%) și neuroblastomul olfactiv. Mai sunt citate tumorile neuroendocrine, sarcoame și carcinoamele nediferențiate sau metastaze la distanță ale altor cancere (renal, intestinal, tiroidian etc.) [5,6].

Grupele de vârstă cel mai frecvent afectate sunt între 45 și 70 de ani, în unele studii extinzându-se vârsta maximă până la 90 de ani. Deși, aproximativ 80% dintre pacienți se găsesc în acest interval de vârste, se citează și cazuri de neoplazii la vârste tinere, prognosticul fiind cu atât mai sumbru. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile (2-3/1) [6].

Aproximativ 60-80% dintre aceste tumori apar în sinusul maxilar, 20-33% în fosele nazale și 9-15% în sinusul etmoid.

Factorii de risc cel mai frecvent incriminați sunt fumatul și mediul toxic, atât industrial cât și poluarea. Expunerea profesională la rumeguș este des asociată cu adenocarcinomul și carcinomul scuamos [6]. Alți compuși implicați în patogeneză sunt nichelul, hidrocarburiile volatile, cromul și izopropilul. Infecțiile virale, în special cu Human Papilloma Virus (HPV) și virusul Epstein-Barr par a avea o legătură cu transformarea malignă a papilomului invertit.

Neoplasmelor rinosinusale au un pronostic prost. Asimptomatice la început, tumorile sinusurilor paranasale sunt greu de descoperit precoce și foarte greu de tratat în stadiile avansate. Literatura citează perioade de peste 8 luni între momentul apariției și cel al prezentării la medic, 80-90% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiile T3 și T4. Simptomele pot fi foarte variate. Atunci când neoplasmul are debut sinusal simptomele pot apărea foarte târziu, creșterea tumorală intrasinusală rămânând nedetectată.

Frecvent pacientul se prezintă la medic pentru obstrucție nazală, epistaxis, rinoree, durere sau simptome ce mimează un abces dentar sau alte patologii rinosinusale comune sau minore – astfel, încât există

riscul că atât pacientul, cât și medicul să ignore sau să minimizeze primele semne ale bolii. Acuzele tardive includ tumefacție malară sau chiar de hemifață, exoftalmie, ptoză palpebrală, tulburări de motricitate ale globilor oculari, trismus [1].

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul clinic cât și pe explorările paraclinice, ce cuprind radiografia sinusurilor anterioare ale feței, tomografia computerizată, RMN. Diagnosticul de certitudine nu se poate obține însă fără biopsie și analiza anatomo-patologică a fragmentului de țesut.

Conform lui Sebilleau, neoplasmelor de maxilar au fost împărțite în tumori de suprastructură, implicând etmoidul, de mezostructură (sinusul maxilar) și de infrastructură, cu invazia arcadei dentare superioare.

Tumora primară este clasificată după cum urmează (T) [6]:

- Tis: carcinom *in situ*.
- T1: tumora limitată la mucoasa sinusului maxilar, fără eroziune sau distrucție osoasă.
- T2: tumora produce eroziune sau distrucție osoasă, inclusiv invazie a palatului dur și/sau a meatusului mijlociu, exceptând extensia la peretele posterior al sinusului maxilar și procesele pterigoide.
- T3: tumora invadează: peretele posterior osos al sinusului maxilar, țesutul subcutanat, podeaua sau peretele medial al orbitei, fosa pterigoidiană, sinusurile etmoide.
- T4a: tumora invadează conținutul orbitei, tegumentul obrazului, procesele pterigoide, fosa infratemporală, lama ciuruită a etmoidului, sinusurile frontal sau sfenoid.

T4b: tumora invadează: vârful orbitei, dura, creierul, fosa craniană mijlocie, nervii cranieni (alții decât ramul maxilar al trigemenului – nV2), nazofaringele sau clivusul.

Adenopatiile laterocervicale (N):

- Nx: nu poate fi determinat.
- N0: fără metastaze limfoganglionare.
- N1: metastaza limfoganglionară într-un singur ganglion ipsilateral, 3 cm sau mai puțin.
- N2a: metastaza limfoganglionară într-un singur ganglion ipsilateral, între 3 și 6 cm.
- N2b: metastaza limfoganglionară în mai mulți ganglioni ipsilateral, toți mai mici de 6 cm.
- N2c: metastaza limfoganglionară în mai mulți ganglioni ipsilateral sau contralateral, toți mai mici de 6 cm.
- N3: metastaza limfoganglionară cu ganglion mai mare de 6 cm.

Metastaze la distanță (M):

- Mx: nu poate fi determinat.
- M0: fără metastaze la distanță
- M1: cu metastaze la distanță.

Stadializarea clinică:

- Stadiul 0 – Tis, N0, M0
- Stadiul I – T1, N0, M0
- Stadiul II – T2, N0, M0
- Stadiul III
 - T3, N0, M0
 - T1, N1, M0
 - T2, N1, M0
 - T3, N1, M0
- Stadiul IVA
 - T4a, N0, M0
 - T4a, N1, M0
 - T1, N2, M0
 - T2, N2, M0
 - T3, N2, M0
 - T4a, N2, M0
- Stadiul IVB
 - T4b, orice N, M0
 - orice T, N3, M0

Stadiul IVC – orice T, orice N, M1.

Neoplazmele cu origine în sinusul maxilar, în funcție de nivelul de invazie tumorală pot necesita rezecție parțială sau totală a maxilarului superior, asociată sau nu cu exenterație de orbită [2] (fig. 3).



Fig. 3. Electrozecția maxilei pe stânga

Electrozecția maxilei este o metodă transfacială de abord a neoplasmelor de sinus maxilar. Intervenția generează o expunere largă și o direcție de lucru paralelă cu baza craniului și cu podeaua orbitară, permițând o excizie în bloc a tumorii și control asupra limitelor de rezecție. Incizia se realizează parateronazal de la rădăcina piramidei nazale până sub cloazon și secționează buza superioară pe linie mediană (fig. 4).

Se ridică lamboul și se decolează osul. Prin secțiunea apofizei frontonazale, a apofizei zigomatice, a suturii pterigomaxilare, a masivului incisiv și a palatului dur până la vălul palatin, se îndepărtează fragmentul osos. Se dezinseră vălul de pe palat. Excizie

în bloc a formațiunii tumorale. Se fixează un opercul sau proteză temporară de arcada dentară. Se introduce sonda nazogastrică pentru alimentație.

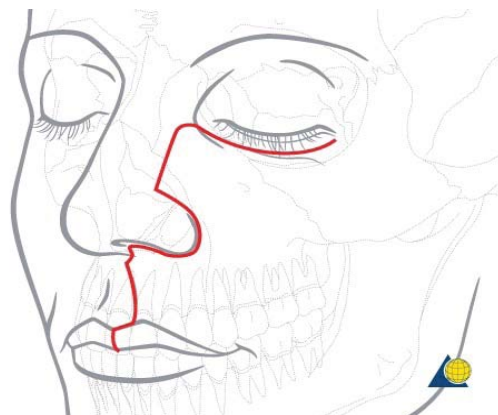


Fig. 4. Traseul inciziei (electrozecția maxilei superioare)

După înlăturarea tumorii situate în sinusul maxilar, în osul zigomatic, se palpează zona mai voluminoasă a osului, dinspre unghiul inferior-medial al osului zigomatic se forează cu freze gradate lăcaș pentru instalarea implantului. De preferință se alege un implant cu lungime de 20 mm (sau mai lung) și diametrul cca 3...4 mm, (fig. 5), se va ține cont de peretele lateral al orbitei în așa fel ca freza să fie introdusă cu cca. 5 mm lateral. Extraosos se înșurubează în implant o suprastructură la capătul căreia se află o bilă sferică (ball attachment). Ulterior, după vindecarea plăgii din zona defectului, se va confecționa o proteză ce va avea ca zonă de sprijin implantul din osul zigomatic [7,8,9].



Fig. 5. Implant în os zigomatic (dreapta)

Până în prezent se folosesc obturatoare (fig. 6) ce imită doar forma palatului dur a defectului format în urma operației "Electrozecția maxilarului superior", fără suport implantar, lipite cu clei special, folosirea croșetelor metalice. Aceste construcții sunt neigienice, slabe din punct de vedere a fixării, pacienții sunt nevoiți de mai multe ori pe zi să aplice clei pen-

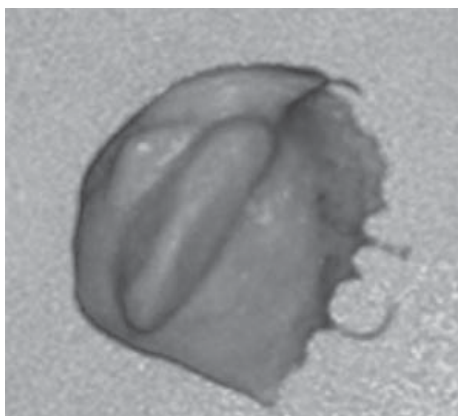


Fig. 6. Obturator maxilar



Fig. 7. Proteză definitivă la pacient cu defect a maxilei (dreapta)

tru fixarea protezei, ceea ce provoacă o incomoditate.

Croșetele metalice se folosesc atunci când sunt dinți în zona opusă a defectului, ceea ce limitează confecționarea lor deoarece deseori acești pacienți nu-i au.

Folosirea protezei fixată pe implant în osul zigomatic va spori calitatea serviciului stomatologic acordat, va spori calitatea vieții pacientului, integrarea în societate cât mai precoce (fig. 7).

Bibliografie

1. Shaker K.T. 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., *Prosthetic restoration of maxilla and associated structures // Journal of Prosthetic Dentistry*, 1986, 16, 154-168.

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

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

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL DEFECTELOR OSOASE PROVOCATE DE TUMORI BENIGNE ȘI AFECȚIUNI PSEUDOTUMORALE (Aspecte clinico-metodologice)

Ion Mereuță – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Nicolae Dolganiuc – cercet. șt. stagiatar, Laboratorul Oncologie Generală și ATI IMSP IO

E-mail: dolgyy@yandex.ru, tel: +37369696496

Rezumat

În studiu sunt prezentate aspectele clinice, terapeutice și metode contemporane de tratament chirurgical al defectelor osoase provocate de tumorile benigne și afecțiuni pseudotumorale. S-au prezentat metode de tratament complex contemporan, precum și experiența practică din Clinica Oncologie Generală a USMF “Nicolae Testemițanu” și Institutului Oncologic în perioada anilor 2010 – 2015, folosirea în clinică a remediilor apărute noi, a biomaterialelor reparatorii sau substituenților de os, reprezentând în fond motivația de a efectua cercetări și experiențe științifice în domeniu.

Cuvinte-cheie: tumori osoase benigne, defecte, tratament, grefe, biocomponente

Summary. Contemporary methods of treatment of bone defects and disorders caused by benign tumors pseudotumoral

The study presents clinical, therapeutic and contemporary methods of treatment of bone defects caused by benign tumors and pseudo conditions. There appeared contemporary complex treatment methods and practical experience of General Oncology Clinic at the Institute of Oncology in the period 2010 - 2015, using clinical remedies arising new biomaterials for bone repair or substitutes representing the incentive fund to conduct research and scientific experiments in this area.

Key words: benign bone tumors, defects, treatment, grafts, biocomponents

Резюме. Современные методы лечения костных дефектов и нарушений, вызванных доброкачественных опухолей

Исследование представляет клинические, терапевтические и современные методы лечения костных дефектов, вызванных доброкачественных опухолей. Там появились современные комплексные методы лечения и практический опыт генерального онкологического диспансера в Институте онкологии в период 2010 - 2015, используя клинические средства, возникающие новые биоматериалы для восстановления костей или заменителей, представляющих поощрительный фонд для проведения исследований и научных экспериментов в этой области.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли костей, дефекты, лечение, трансплантаты, биокомпоненты

Introducere

Tumorile osoase benigne apar în primele decenii de viață (II-III), unele dintre tumorile osoase benigne fiind evidente între anumite limite de vârstă. Manifestându-se printr-o reducere focală a intensității structurii osoase, adesea unică, cu delimitare netă către părțile vecine, frecvent osteosclerotică – care arată evoluție lentă. Structura poate fi omogenă sau neomogenă cu septuri și calcificări. Corticala poate fi subțiată dar continuă. Deformarea osului afectat poate fi concentrică sau excentrică, reacțiile endostale și periostale sunt absente datorită evoluției lente; cele mai multe dintre acestea nu degenerază însă, unele se pot transforma malign (tumori cu celule gigante, condroame). Majoritatea savanților împart din punct de vedere clinic și metodologic în următoarele categorii:

Tumori benigne latente prezintă: o creștere lentă ce se poate opri, au tendința la vindecare spontană, nu se malignizează niciodată, se tratează prin chiuretaj-plombaj;

Tumorile benigne active prezintă: o creștere progresivă constantă și mai rapidă, au zona reactivă de dimensiuni mici, se pot opri din evoluție odată cu terminarea creșterii osoase, tratamentul se face prin excizia la distanță de zona reactivă;

Tumori benigne agresive sunt: agresive prin creșterea rapidă, metastazează extrem de rar, creșterea se face prin capsulă în interiorul zonei reactive, tratamentul se face prin excizie la distanță de zona reactivă;

Tumori cu grad scăzut de malignitate prezintă: o pseudocapsulă, conțin noduli tumorali în zona reactivă, dau metastaze la distanță, tratamentul se face prin rezecția în totalitate cu zona reactivă până în țesut sănătos;

Tumori cu grad crescut de malignitate: au o creștere extrem de rapidă, metastazarea precoce, prezintă noduli tumorali și în afara zonei reactive („skip metastaze”), excizia trebuie să îndeparteze în totalitate compartimentul în care s-a dezvoltat sau pe care l-a invadat tumora.

Cea mai utilizată este clasificarea lui Enneking, la baza căreia stau 3 criterii (G.T.M.):

G. (gradul) nu reprezintă o noțiune histologică (benign-malign) ci reprezintă comportamentul biolo-

gic al tumorii, apreciat pe criterii histologice, radiologice și clinice:

gradul 0 (G.0.) - tumoră histologică totdeauna benignă, radiologic bine delimitată, cu lizereu de condensare, clinic liniștită.

gradul 1 (G.1. – „lowgrade sarcomas”) - tumoră cu o malignitate histologică scăzută, cu limite radiologice încă nete, fără lizereu net de condensare; creștere clinică lentă, delimitată de o pseudocapsulă reacțională, skip metastaze excepționale.

gradul 2 (G.2. -, „high grade sarcomas”) - tumoră cu malignitate histologică crescută, radiologic cu leziuni foarte destructive, creștere clinică rapidă, skip metastaze prezente.

T. (compartimentul) - acesta reprezintă structura anatomică care conține bariere naturale în extensia tumorii (corticală, aponevroză, capsulă articulară, cartilaj de creștere). Capsula tumorală este dată de o producție reacțională în jurul leziunii, formată din țesuturile din vecinătatea tumorii; capsula poate fi intactă, groasă, când tumora este calmă sau boselată, perforată sau distrusă când tumora este agresivă.

T.0. - tumora are capsula intactă cu sediul intracompartimental.

T.1. - presupune țesut tumoral în afara capsulei prin efracția ei și prin skip metastaze, dar tumora este inclusă în compartiment.

T.2. - tumora depășește limitele compartimentului, cu toate consecințele legate de aceasta.

M. (metastaza)

M.0. - fără metastaze decelabile.

M.1. - cu metastaze depistate.

„Societatea Internațională de Tumori Musculoscheletale” a propus sistemul S.S.S. (Surgical Staging System) care are la bază clasificarea G.T.M. a lui Enneking. Această clasificare permite o codificare a tumorilor și o încadrare a acestora într-un plan terapeutic bine stabilit.

Din tumorile benigne osoase fără potențial malign care provoacă defecte osoase face parte:

Chistul osos solitar - apare mai frecvent la băieți în perioada de creștere, între 6 - 15 ani. Radiologic, se manifestă că o zonă de osteoliză la nivelul metafizei proximale a humerusului sau a femurului, mai rar în mandibulă, de formă ovoidă, cu zona de oste-

oscleroză înspre diafiza - coaja de ou, subțiază corticala fără a o rupe. Crește fără a da simptome clinice până când, în urma unui traumatism minim, se poate fractura. Vindecarea se produce prin consolidare normală. Diagnosticul diferențial se face cu: condromul osos, echinococoză osoasă, tumoră cu mieloplaxă, granulomul eozinofil, gomele sifilitice, abcesul Brodie, osteită chistică.

Osteomul – se localizează predominant pe oasele craniului, cu evoluție spre sinusurile frontale, orbită sau conductul auditiv, foarte rar la oasele lungi sau la articulația genunchiului. Radiologic, osteomul apare ca o zonă de osteoscleroză, bine delimitată, rotundă sau ovalară, cu contur net. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: sarcomul Ewing, periostita sifilitică, sarcomul periostal, producțiile osoase post traumatice sau postinflamatorii.

Osteomul osteoid – se dezvoltă predominant la oasele lungi (tibia, femur, humerus) și prezintă două zone distincte: un nucleu central de 3 - 5 mm, compus din țesut conjunctiv vascularizat - zona de osteoliză - înconjurată de o zonă de osteoscleroză situate în compacta diafizară.

Fibromul osos – este o tumoră benignă cu originea în țesutul conjunctiv adult. Este rară, cu localizare în general unică la nivelul mandibulei, maxilarului sau al osului frontal. Radiologic se constată o zonă de osteoliză ovalară, bine delimitată, uneori multiloculară. Poate subția corticala cu fracturi pe os patologic. Diagnosticul diferențial se face cu: chistul osos, tumoră cu mieloplaxă, adamantinomul și chistele radiulare sau foliculare.

Hemangiomul – este o tumoră vasculară situată predominant la nivelul corpului vertebral, craniului, coastelor, rar la oasele lungi. Se prezintă sub 2 forme: corpul vertebral mărit cu structură trabeculară, cu aspect de fagure de miere sau rețea, și cu aspect de osteoliză radiară predominant la craniu.

Din tumorile benigne osoase cu potențial malign care provoacă defecte osoase face parte:

Tumora cu mieloplaxă (Osteoclastom) - se caracterizează prin prezența celulelor gigante cu numeroși nuclei. Apar între 18 - 30 ani, frecvent la epifiza unui singur os, cu evoluție lentă. Radiologic, se descriu 4 tipuri: osteoclastomul central, periferic, cu pusee osteolitice și cu fractură. Apare o zonă de osteoliză epifizară, cu margini net delimitate, cu contur circular sau policiclic. Pe măsură ce se dezvoltă, subțiază corticala, latește și deformează epifiza. În interiorul cavității se găsesc trabecule osoase care o timentează. Dacă corticala este întreruptă, prezintă reacție periostală și producțiuni osoase în părțile moi, tumoră s-a malignizat. În forma periferică, tumoră distruge corticala și împinge periostul. Septurile intracavitare

se pot liza în puseele osteolitice. Fractura pe os patologic se vindecă cu refacerea corticalei atât timp, cât tumoră este benignă. Diagnosticul diferențial se face cu: sarcomul osteolitic, metastazele osteolitice, focarele rotunde de osteomieliță, chistul osos, osteodistrofia chistică fibroasă Recklinghausen, mielomul solitar, sarcomul Ewing, encondromul osos, sifilisul, osteita TBC.

Condromul – este o tumoră benignă a țesutului cartilagos, cu potențial malign. Dezvoltarea lui se poate face în afara osului (eccondrom), sau localizarea poate fi centrală (encondrom) Encondroamele sunt zone de osteoliză situate, mai ales, în metacarpiene, metatarsiene sau falange. Corticala este subțiată iar osul ia aspect suflat. Econdromul are aspect de osteoliză falciformă cu corticala osului integră. Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu chistul osos, tumoră cu mieloplaxă, spina ventoză, osteita fibroasă.

Condrioblastomul se caracterizează prin prezența unor plaje condroide și a unei strome cu 2 populații celulare: celule mici, curbate, reniforme, cu origine condrioblastică și celule gigante multinucleate (osteoclaste).

Alte leziuni osoase benigne sunt:

- **miozita osifiantă** (cu 2 zone: periferic – os compact și țesut muscular striat, iar central – țesut conjunctiv lax și osteoid imatur).

- **fibromul condromixoid** - matrice mixoidă cu celule stelate și stromă cu septuri conjunctive ce conțin celule fusiforme și celule gigante; diagnosticul diferențial se poate face cu condrosarcomul mixoid de grad II.

Clinica – durerea este în general percepută ca un disconfort continuu de intensitate mică, denumită durere “surdă”. Durerea persistă deși, pacientul se odihnește și, se înrăutățește pe timpul nopții. Trauma nu este o cauză, însă sporește durerea. Fractura patologică este întâlnită la oasele slăbite și aceasta crește durerea. Unele tumori rezultă în febră și transpirații nocturne. Uneori, sunt întâlnite sub forma unor mase nedureroase. Unele tumori pot fi văzute incidental prin radiografie, dar pentru a distinge tipul tumorii, folosim metode de imagistică detaliată precum tomografia, RMN, scintigrafia, examenul. Folosim tomografia pentru a vedea detalii ale osului și RMN pentru a vedea extinderea tumorii în os sau pentru a observa întinderea sa în locuri distante. Scintigrafia osului oferă informații cu privire la activarea biologică a tumorii sau dacă aceasta a intrat în metastază.

Defectele osoase pot fi divizate în:

- defecte mici, diametru sub 2,5 cm;
- defecte mijlocii, cu diametru peste 2,5 cm;
- defecte mari și foarte mari care depășesc 5 cm.

Scopul și Obiectivele lucrării

Optimizarea tratamentului chirurgical miniinvasiv (metode contemporane de tratament chirurgical combinat) al pacienților cu defecte osoase provocate de tumorile osoase benigne și afecțiunile pseudotumorale.

Material și metode

Formele și materialele pentru reconstrucție și recuperare a defectelor osoase cauzate de tumorile osoase benigne sunt diverse:

1. Injecție de maduvă osoasă - metoda implementată în cazul defectelor mici cum ar fi chisturile osoase de până la 2,5 cm, măduva osoasă este recoltată din crista iliacă mai rar din reg. sternală.

2. Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu grefă de oase spongioase:

- autogrefă ce este definită ca un material osos transferabil, care conține celule vii și care poate fi folosit în reconstrucția defectelor din aceeași familie tisulară. Este rezervat cavităților cu dimensiuni mici; grefa se prelevează din crestele iliace sau din epifizele oaselor mari;

- allogrefă această metodă fiind folosită pentru defectele mari, grefele osoase provin de la un individ al aceleiasi specii (adică de la alt om). Prelevarea și conservarea implică o bancă de os.

3. Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu substituenți osoși "biofosfați de calciu" Osteosett, Allomatrix.

4. Combinația între cele trei materiale.

Rezultate

Metode de tratament chirurgical efectuate la bolnavii spitalizați cu defecte osoase cauzate de tumori

benigne și afecțiuni pseudotumorale în Clinica Oncologie Generală a USMF "Nicolae Testemițanu" și IMSP IO în perioada anilor 2010 – 2015:

Injecție de măduvă osoasă recoltată din creasta iliacă la 3 bolnavi și recoltată din reg. sternală la 1 bolnav;

Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu grefă de oase - autogrefă la 37 bolnavi;

Chiuretaj substituit de plombajul cavității cu grefă de oase - allogrefă spongioasă la 84 bolnavi;

Plombarea cu biofosfați de Calciu la 9 bolnavi;

Combinația între 2 materiale: allogrefă + substituenți osoși (biopreparatul OSTEOSETT) metodă implementată în cazul defectelor mai mari de 2,5 cm.

La cei 135 bolnavi tratați chirurgical, la 120 s-au obținut rezultate bune confirmate radiografic. În 5 cazuri s-a produs postoperator edem mai accentuat intra și extraosal care după câteva zile după adm. trat. simptomatic a dispărut. La 10 pacienți s-a produs hematom care s-a aspirat cu seringă.

Concluzie

Mijloacele de reconstrucție se perfectează de la an la an, ajungând ca tehnici moderne de ultimă generație și să devină deja tehnici de rutină. Materialele de reconstrucție deși au cunoscut un progres enorm, nu pot încă înlocui în întregime grefa osoasă autogenă. Grefa osoasă rămâne încă standardul de aur al oricărei reconstrucții a defectelor osoase. În concluzie trebuie de menționat că metoda de tratament chirurgical și materialul folosit se administrează individual, după examinarea bolnavului. Decizia este determinată complex - defectul, reacțiile osoase, vârsta pacientului, maladiile concomitente, consimțământul informat.

TEHNOLOGII MODERNE ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL TUMORILOR APARATULUI LOCOMOTOR ȘI PIELII

Ion Mereuță – dr. hab. med., prof. univ., Ion Dascăliuc – dr. med., Dumitru Butucel – cercet. șt., Sergiu Mura – dr. med., conf. cercet.,

Diana Eftodii – dr. med., cercet. șt.,

Nicolae Dolganiuc – cercet. șt. stagiar,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova,

Laboratorul științific Oncologie Generală și ATI

dumitrubutucel@mail.ru, tel.069343215

Rezumat

Lucrarea a fost efectuată la baza Laboratoarelor științifice "Oncologie Generală și ATI", "Morfologia Tumorilor" și secția "Oncologie Generală" a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova. **Scopul lucrării:** studierea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală și optimizarea procesului de diagnostic și tratament al acestor tumori pentru sporirea reabilitării precoce și ameliorării calității vieții acestor bolnavi; studierea metodelor contemporane de diagnostic și tratament chirurgical al bolnavilor cu tumori ale aparatului locomotor și pielii, elaborarea metodelor noi în tratamentul lor. **Metodologia studiului:** nivelul teoretico-aplicativ al cercetătorilor

a permis aplicarea rezultatelor științifice a diferitor savanți și au fost folosite metodele statistice, analitice, economice, de modelare, de prognozare și metodologia de cercetare diferențiată. **Rezultate:** algoritmul elaborat după cercetarea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală facilitează efectuarea diagnosticului diferențial între diferite neoformațiuni cutanate, moment de mare importanță în abordarea corectă a tacticii de tratament. Metodele chirurgicale noi implementate (plastia peretelui abdominal anterior în regiunea hipogastrică, amputarea membrului inferior la nivelul gambei, plastia după amputarea anterioară a labei piciorului etc.) la bolnavii cu tumori ale aparatului locomotor și pielii au contribuit la reabilitarea precoce și ameliorarea calității vieții acestor pacienți.

Cuvinte-cheie: diagnostic, tratament, aparat locomotor, piele, tumori

Summary. Modern technologies in the diagnosis and treatment of musculoskeletal and skin tumors

The study performed was based on the Scientific Laboratories of General Oncology and Intensive Therapy Department, Morphology of Tumors, Department of General Oncology of Institute of Oncology in Moldova. **The aim of study:** studying the epidemiological, clinical and morphological aspects of tumor of mesenchymal origin and optimization of diagnosis and treatment of these tumors for early rehabilitation and improvement the quality of life of these patients, studying the contemporary methods of diagnosis and surgical treatment of musculoskeletal and soft tissue tumors, development of new methods in their treatment. **Research method:** the theoretical and practical level of research allowed application of scientific results and statistical, analytical, economic, modeling, prognostic methods and methodology of differential research were used. **Results:** algorithm developed after researching the epidemiological, clinical and morphological skin tumors of mesenchymal origin facilitates the differential diagnosis between different tumors of skin, very important moment in the correct approach to the treatment strategy. New surgical implementing methods (plastic surgery of the anterior abdominal wall of hypogastric region, lower limb amputations in the calf, plasty after amputation of the feet etc.) in patients with musculoskeletal and skin tumors have contributed to early rehabilitation and improving the quality of life of these patients.

Key words: diagnosis, treatment, musculoskeletal, skin tumors

Резюме. Современные методы диагностики и лечения опухолей опорнодвигательного аппарата и кожи

Работа была выполнена на базе Научных Лабораторий “Общая Онкология и АИТ”, “Морфология Опухолей” и Отделения “Общая Онкология” МСПУ Института Онкологии Республики Молдова. **Цель работы:** изучение эпидемиологических, клинических и морфологических аспектов опухолей кожи мезенхимального происхождения и оптимизация диагностического и лечебного процессов этих опухолей для ранней реабилитации и улучшения качества жизни этих больных; изучение современных методов диагностики и хирургического лечения больных с опухолями опорнодвигательного аппарата и кожи, разработка новых методов их лечения. **Материалы и методы:** научно-прикладной уровень исследователей позволил внедрение научных результатов разных ученых и были использованы методы статистический, аналитический, экономический, моделирования, прогнозирования и методология дифференциального исследования. **Результаты:** разработанный алгоритм после изучения эпидемиологических, клинических и морфологических аспектов опухолей кожи мезенхимального происхождения облегчает дифференциальный диагноз, что способствует правильному выбору тактики лечения. Внедренные новые хирургические методы лечения (пластика передней брюшной стенки гипогастральной области, ампутиация нижней конечности на уровне голени, пластика после передней ампутиации стопы etc.) больных с опухолями опорнодвигательного аппарата способствуют ранней реабилитации и улучшению качества жизни этих больных.

Ключевые слова: диагностика, лечение, опорнодвигательный аппарат, кожа, опухоли

Introducere

Tumorile aparatului locomotor și ale pielii prin diversitatea lor și evoluție imprevedibilă prezintă dificultăți atât în diagnostic, cât și în tratamentul lor. Tumorile cutanate de origine mezenchimală (TCOM) reprezintă un grup vast de tumori derivate din țesuturile conjunctive moi, non-epiteliale, dispuse în straturile subepidermale ale pielii și caracterizate prin eterogenitate clinico-morfologică. În plan mondial, incidența TCOM maligne (TCOMM) este 30 la 1 milion populație, iar a TCOM benigne (TCOMB)– 3000 la 1 milion persoane. În Rusia TCOM maligne și benigne reprezintă 21,7% din tumorile pielii, iar în SUA TCOMM reprezintă 8% din tumorile cutanate maligne.

Existența unui spectru larg histologic al TCOM, a condiționat dificultatea clasificării tumorilor pielii, a constituit un factor de întârziere a diagnosticării lor o lungă perioadă de timp și ridică până în prezent unele controverse în rândurile savanților. Actualmente, studiile de specialitate remarcă tendința creșterii morbidității prin TCOM, ceea ce se datorează, probabil, nu doar creșterii incidenței, ci și ameliorării diagnosticării datorită metodelor performante de laborator. Conform unui studio efectuat în SUA pe un lot de peste 12 mii pacienți cu TCOMM, principalele tipuri histologice au fost: sarcomul Kaposi (SK) - (71,1%), dermatofibrosarcomul protuberans (DFSP) - (18,4%), histiocitomul fibros malign (HFM) - (5,3%), leiomi-

osarcomul (LMS) - (2,2%), angiosarcomul (FS) - (1,6%). Mai multe studii confirmă, că SK este cea mai frecventă TCOMM și cuprinde în mediu 43,5% dintre acestea. Numărul de cazuri mondiale de SK estimat în anul 2002 a fost aproximativ 65 000. DFSP, de asemenea, ocupă pondere înaltă printre TCOMM, deși reprezintă 0,1% din tumorile maligne umane și 1% din sarcoamele de țesuturi moi (profunde și superficiale). Cercetările epidemiologice au estimat incidența anuală a DFSP de 0,8-4,2 cazuri la 1 milion persoane. Fiind originare din țesuturile moi (fibros, muscular, endoteliul vaselor sanguine) ale pielii, TCOM sunt pe de o parte – tumori cutanate, dar pe de altă parte pot fi considerate parte componentă a tumorilor țesuturilor moi cu localizare în straturile pielii, preponderent în structurile dermului. Astfel, TCOM au devenit un teren pentru discuții cu o diversitate largă de opinii. Deoarece TCOM reprezintă un grup eterogen de tumori și, nu o entitate unică, este evident că aprecierea tipului histologic al tumorii este în corelare cu stabilirea ulterioară a tacticii corecte de tratament. Adresarea primară a unor pacienți cu tumori cutanate la dermatolog, cosmetician-dermatolog sau chirurg, inclusiv în clinici private, urmată de tratament chirurgical în afara instituției oncologice specializate, fără examinare morfologică a piesei postoperatorii, este însoțită uneori de stabilirea diagnosticului clinic eronat, fapt care impune sporirea vigilenței oncologice prin aprofundarea cunoștințelor în domeniul respectiv. Necesitatea studierii TCOM este condiționată de următorii factori: creșterea incidenței TCOM în ultimul timp, concomitent cu incidența tumorilor cutanate de alte origini; lipsa unui studiu integral al TCOM în Republica Moldova; existența unor deficiențe în efectuarea diagnosticului diferențial și stabilirea diagnosticului clinico-morfologic definitiv.

În tumorile voluminoase ale țesuturilor moi ale peretelui abdominal anterior în regiunea hipogastrică se impune necesitatea exciziei largite a tumorilor împreună cu segmente de mușchi, teci musculare, aponevroze, în rezultatul căreia se formează defecte mari tisulare, care din cauza particularităților anatomice descrise prin metodele cunoscute sunt greu de închis.

Sunt cunoscute multiple metode de amputare a părții anterioare a labei piciorului, a gambei, care sunt aplicate în traumatologie, endocrinologie, chirurgia vasculară etc., însă nu pot fi aplicate în chirurgia oncologică pe deplin din cauza particularităților răspândirii procesului tumoral al aparatului locomotor și pielii.

Toate momentele enumerate ne-au impus să începem studiul, elaborarea și implementarea noilor tehnologii de diagnostic și tratament al bolnavilor cu

tumori ale aparatului locomotor și pielii pentru reabilitarea precoce, îmbunătățirea calității și duratei vieții lor.

Scopul lucrării și metodele de cercetare

Scopul lucrării este studierea aspectelor epidemiologice, clinice și morfologice ale tumorilor cutanate de origine mezenchimală și optimizarea procesului de diagnostic și tratament al acestor tumori pentru sporirea reabilitării precoce și ameliorării calității vieții acestor bolnavi. Studierea metodelor contemporane de diagnostic și tratament chirurgical al bolnavilor cu tumori ale aparatului locomotor și pielii, elaborarea metodelor noi în tratamentul lor.

Studiul a fost efectuat în baza laboratoarelor științifice "Oncologie Generală și ATI" și „Morfologia tumorilor” ale IMSP Institutul Oncologic din Moldova, incluzând pacienți diagnosticați în perioada anilor 2004-2010 și s-a realizat în mai multe etape. *Studiul epidemiologic* a vizat repartizarea bolnavilor după forma nozologică, vârstă, sex, mediul de proveniență (urban, rural), zonele economico-geografice și unitățile administrativ-teritoriale ale Republicii Moldova, anii înregistrării pacienților cu tumori respective; s-a determinat incidența medie anuală și sporul de creștere în dinamică, incidența cumulativă pentru cei 7 ani incluși în studiu. *Studiul clinico-evolutiv* s-a bazat pe: istoricul bolii; durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic; repartizarea pacienților în dependență de instituția medicală, la care s-a efectuat tratamentul chirurgical inițial; corelarea între diagnosticul clinic prezumtiv și cel histopatologic definitiv; frecvența recidivelor și intervalul de la ultimul tratament; asocierea tumorilor cercetate cu alte patologii oncologice sau imunodeficitare; localizarea anatomică a tumorii; aspectul clinic al tumorii (culoarea, consistența, suprafața, dimensiunile, marginile); prezența tumorii solitare sau multiple. Pentru *studiul histopatologic* s-a ținut cont de: clasificarea histopatologică a tumorilor cutanate (OMS, 2005) și țesuturilor moi (OMS, 2002).

Cercetarea TCOM, după caracterul său, este descriptivă (integrală și selective reprezentativă) și analitică. În calcularea volumelor eşantioanelor reprezentative pentru studiu a fost utilizată formula:

$$N \cdot t_2 \cdot P \cdot q$$

$$n = \frac{N \cdot t_2 \cdot P \cdot q}{N \cdot \Delta x^2 + t_2 \cdot P \cdot q} \quad (1)$$

unde: n – eşantionul reprezentativ; N – numărul totalității generale a pacienților cu TCOM maligne/benigne cu diagnostic confirmat histologic în intervalul de timp 2004-2010; t – criteriul t – Student; P – probabilitatea de apariție a fenomenului; q – contraprobabilitatea de apariție a fenomenului; Δ – eroarea-limită admisă.

Astfel, volumul necesar al eșantionului a constituit 95 pacienți cu tumori cutanate de origine mezenchimală maligne (TCOMM) și 309 – cu tumori cutanate de origine mezenchimală benigne (TCOMB) cu diagnosticul confirmat prin metode histopatologice. Însă, pentru obținerea unei veridicități cât mai înalte, în studiu au fost incluși toți cei 129 pacienți cu TCOMM și 1579 – TCOMB, care au fost diagnosticați și înregistrați în laboratorul Morfologia tumorilor al IMSP Institutul Oncologic în intervalul de timp 2008-2014. Pentru studierea ponderii TCOMM în cadrul tumorilor cutanate maligne înregistrate în perioada respectivă, a fost analizat numărul total al bolnavilor cu tumori maligne ale pielii de origine epitelială (2646), melanocitară (685), mezenchimală (129) și neuroectodermală (5). În studiul epidemiologic au fost incluși în total 5044 pacienți cu tumori ale pielii, inclusiv 3465 cu tumori cutanate maligne și 1579 – TCOMB. Studiarea aspectelor clinice și morfologice s-a efectuat la 129 pacienți cu TCOMM. Toți pacienții au fost supuși intervenției chirurgicale de diagnostic și/sau tratament.

Metodele de apreciere clinică a procesului tumoral au inclus: acuzele pacientului la adresarea primară, anamnestical maladii, inclusiv durata și evoluția simptomelor până la adresarea la medic, examenul clinic cu inspecția și palparea tumorii. Pentru aprecierea patologiilor concomitente (SIDA etc.) s-au efectuat investigații, conform indicațiilor individuale. Toate TCOM incluse în studiu (1741 piese postoperatorii de la 1708 pacienți) au fost investigate histologic. Utilizând același material biologic, în 16 cazuri dificile pentru diagnostic histopatologic, au fost efectuate investigații imunohistochemice cu aplicarea anticorpilor monoclonali la vimentină (clona V9, Dako), CD 34 (clona QBEnd10, Dako), D2-40 (clona D2 40, Dako), CD 68 (clona KP1, Dako), CD 31, desmină (clona D33, Dako) și actina mușchilor netezi (clona 1A4, Dako).

Rezultate

Pe parcursul celor 7 ani de studiu au fost supuși intervențiilor chirurgicale, investigațiilor histologice și au fost înregistrați în secția Morfopatologie a IMSP Institutul Oncologic 1708 pacienți cu TCOM, inclusiv 1579 (92,4±0,6%) – benigne și 129 (7,6±0,6%) – maligne $P < 0,001$, raportul lor fiind 12,2:1. Ponderele TCOMM a constituit 3,7±0,3% din numărul total al tumorilor cutanate maligne în perioada studiată (Fig. 1). Raportul numărului de pacienți cu TCOMM față de numărul de pacienți cu tumori cutanate maligne de alte origini (nonmezenchimale), a constituit 1:26; raportul față de tumorile cutanate maligne de origine epitelială – 1:20, iar față de melanomul malign – 1:5. În dinamică, s-a atestat o creștere a incidenței tumorilor cutanate maligne de la 447 (12,4‰) în a. 2004 la 551 (15,4‰) în a. 2010, sporul de creștere fiind +23,3%. Numărul TCOMM a crescut de la 15 (0,42‰) în a.2004 la 23 (0,64‰) în a.2010 cu un spor în creștere de +53,3%. Incidența cumulativă a TCOMB în perioada de studiu a constituit 44,3‰. Anual au fost înregistrați în mediu câte 225 pacienți, incidența medie anuală fiind 6,3‰. S-a constatat o creștere a incidenței de la 4,9‰ în a.2004 până la 7,4‰ în a.2010, cu sporul de creștere +52,3%.

Repartizarea TCOMB conform tipurilor histologice a relevat, că cel mai frecvent tip histologic a fost hemangiomul – 888 cazuri (56,2±1,2%), cu incidența cumulativă a perioadei respective de 24,8‰ și incidența medie anuală de 3,6‰ (Fig. 1).

Sporul de creștere a incidenței pentru hemangiom a constituit +46,5%; dermatofibrom: +59%; fibrom, lipom, fibrolipom: +66,6%; angiofibrom: +50%. TCOMB au afectat preponderent femeile (62,1±1,8%), mai rar – bărbații (37,9±0,7%), $P < 0,001$. Acești indici au variat în dependență de tipurile histologice. Repartizarea în conformitate cu grupele de

Repartizarea TCOM benigne conform tipurilor histologice

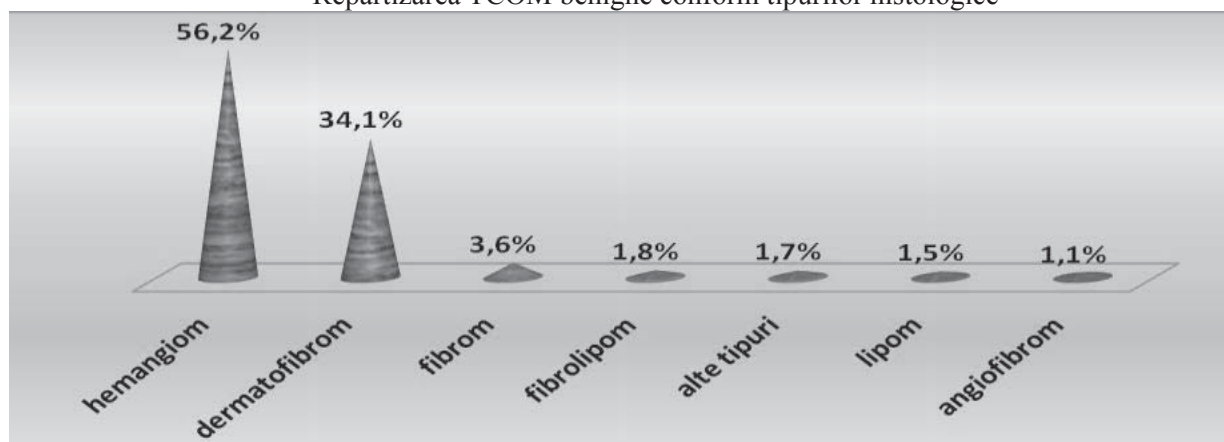


Fig. 1

vârstă a relevat că, TCOMB au fost diagnosticate la vârsta <19 ani în 173 cazuri (11,0±0,8%). Cei mai înalți indici în acest grup de vârstă revin fibromului (21,1±5,4%). În grupul de vârstă 20-29 ani au fost înregistrate 220 cazuri (13,9±0,9), mai frecvent fiind dermatofibromul (19,5±1,7%). În grupul de vârstă 30-39 ani au fost 231 bolnavi (14,6±0,9%), cel mai frecvent – angiofibromul (23,5±10,3%). În grupul de vârstă 40-49 ani s-au înregistrat 224 pacienți (14,2±0,9%), cei mai mari indici fiind stabiliți pentru angiofibrom (17,6±9,2%). Grupul de vârstă 50-59 ani a intrunit cel mai mare număr de pacienți – 241 (15,3±0,9%), reprezentat preponderent prin dermatofibrom (18,2±7,6%). În grupul de vârstă 60-69 ani – 208 cazuri.

A fost constatată afectare egală a sexului masculin – 65 persoane (50,4±4,4%) și feminine – 64 persoane (49,6±4,4%), $P>0,5$. În dependență de tipurile histologice, s-a constatat că FS, DFSP și LMS au afectat mai des bărbații, iar AS și SK – femeile (Fig. 2).

În majoritatea cazurilor (66,7%) TCOMM au fost diagnosticate la vârsta de peste 50 ani și doar în 33,3% – până la 50 ani (Fig. 3). SK a afectat cel mai

frecvent persoane de 70 și mai mulți ani (36,8±6,4%). DFSP a afectat mai des pacienți mai tineri, cu vârsta de 40-49 ani (32,5±7,4%). FS a fost înregistrat cu aceeași frecvență în toate grupele de vârstă – câte 14,3±9,3%. În cazurile de LMS, grupele de vârstă 50-59 ani și peste 70 ani au fost cele mai afectate – câte 27,3±13,4% fiecare. AS s-a întâlnit în majoritatea cazurilor (57,1±18,7%) la 60-69 ani.

Majoritatea pacienților – 100 (77,5±3,7%) au fost din mediul rural, restul 29 (22,5±3,7%) – din mediul urban ($P<0,05$). Analizând separat tipurile histologice ale TCOMM, s-a stabilit că fiecare dintre ele a afectat mai frecvent populația din mediul rural, comparativ cu cel urban. Cea mai înaltă incidență cumulativă a TCOMM pentru perioada anilor 2004-2010 s-a înregistrat în zona de Sud – 6,2‰, urmată de zona de Centru – 5,6‰ și zona de Nord – 3,4‰. În zona de Nord acești indici au fost mai mari în raioanele Glodeni – 6,4‰ (11,4±5,3% în structura generală a zonei), Ocnița – 5,3‰ (8,6±4,7%), Drochia – 4,4‰ (11,4±5,3%). În zona de Centru indici mai înalți au fost în raioanele Dubăsari – 8,9‰ (8,3±3,6% în structura generală a zonei), Rezi-

Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform sexului

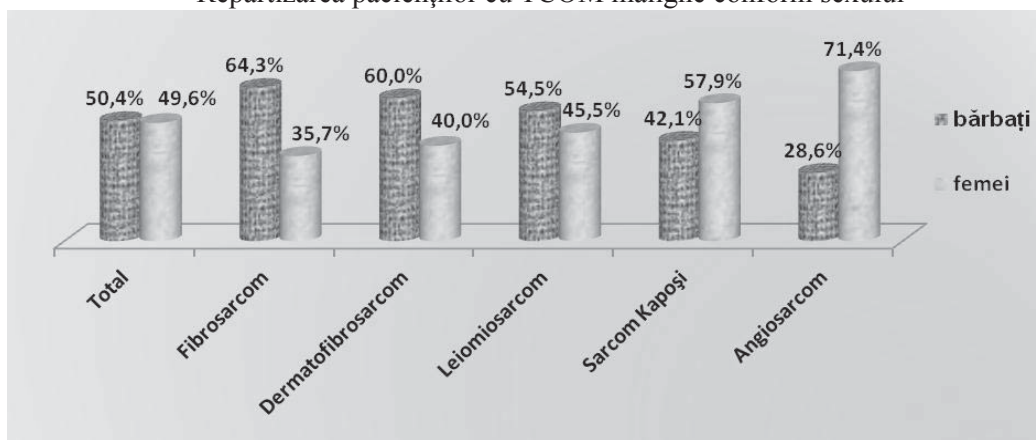


Fig. 2

Repartizarea pacienților cu TCOM maligne conform grupelor de vârstă

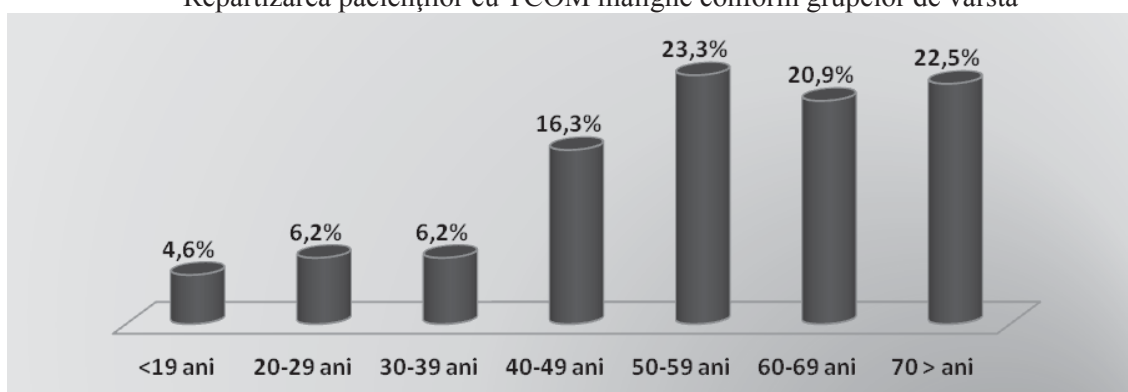


Fig. 3

na – 5,7‰ (5,0±2,8%) și Nisporeni – 5,0‰ (5,0±2,8%). Cei mai mari indici în zona de Sud s-au înregistrat în raioanele Leova – 7,4‰ (11,8±5,5% în structură), Basarabeasca – 6,8‰ (5,9±4,0%), Taraclia – 6,7‰ (8,8±4,8%). Conform repartizării procentuale pe zone economico-geografice ale Moldovei, s-a constatat, că majoritatea pacienților erau din zona de Centru (46,5%), mai puțini – din zona de Nord (27,1%) și zona de Sud (26,4%).

TCOMM au fost localizate cel mai frecvent pe membrele inferioare – 46 pacienți (35,7±4,2%). Membrele superioare au fost afectate în 20 cazuri (15,5±3,2%). Leziuni multiple sau înregistrat, de asemenea, în 20 cazuri (15,5±3,2%) și trebuie de menționat, că acestea au reprezentat SK. Regiunea capului și gâtului a fost afectată în 18 cazuri (13,9±3,1%), partea posterioară a toracelui – 13 (10,1±2,6%). Cel mai puțin a fost afectată partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal – 12 (9,3±2,5%). Majoritatea (72,8%) TCOMM au avut dimensiuni <2 cm și 2-5 cm, restul 27,2% au avut dimensiuni mai mari de 5 cm. În scopul aprecierii evoluției TCOMM, s-a efectuat o analiză a lor în corelare cu durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic. În majoritatea cazurilor (60,5%), perioada de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic a constituit până la 12 luni, iar durata mai mare de 12 luni a fost în 39,5% cazuri. Cel mai des pacienții au fost diagnosticați în perioada 2-6 luni – 31 cazuri (24,0%±3,8%). Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării pacienților, am efectuat o analiză a bolnavilor în dependență de instituția medicală, unde a fost efectuat tratamentul chirurgical inițial. În majoritatea cazurilor (105 din 129, ce constituie 81,4%±3,4%) pacienții au fost diagnosticați și tratați chirurgical inițial în IMSP IO, iar 24 pacienți (18,6±3,4%) – în alte instituții medicale ($P<0,001$). Dintre tipurile histologice ale TCOMM, am concluzionat că SK cel mai des (94,7±2,9%) a fost tratat inițial la IMSP IO. Indicele cazurilor operate inițial în alte instituții medicale a fost apreciat cel mai înalt pentru FS (42,9±13,2%), urmat de DFSP (30,0±7,2%).

De asemenea, a fost analizată corelarea diagnosticului clinic prezumtiv cu diagnosticul histopatologic definitiv. La 83 pacienți (64,4±4,2%) din 129 cu TCOMM, a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom (cu sau fără specificarea tipului histologic), inclusiv în 56 din aceste 83 cazuri (67,5%) a fost apreciată o coincidență totală (cu menționarea tipului histologic al tumorii), iar în celelalte 27 cazuri (32,5%) a fost menționat diagnosticul clinic prezumtiv de sarcom fără specificarea tipului histologic. În 23 cazuri din 129 (17,8±3,4%) a fost stabilit diagnosticul clinic prezumtiv de alte tumori maligne. În restul 23 cazuri

(17,8±3,4%) – diagnosticul clinic prezumtiv de tumori benigne, deci acesta nu coincide cu diagnosticul definitiv histopatologic de TCOMM.

TCOMM au fost localizate cel mai frecvent pe membrele inferioare – 46 pacienți (35,7±4,2%). Membrele superioare au fost afectate în 20 cazuri (15,5±3,2%). Leziuni multiple sau înregistrat, de asemenea, în 20 cazuri (15,5±3,2%) și trebuie de menționat, că acestea au reprezentat SK. Regiunea capului și gâtului a fost afectată în 18 cazuri (13,9±3,1%), partea posterioară a toracelui – 13 (10,1±2,6%). Cel mai puțin a fost afectată partea anterioară a toracelui cu peretele abdominal – 12 (9,3±2,5%). Majoritatea (72,8%) TCOMM au avut dimensiuni <2 cm și 2-5 cm, restul 27,2% au avut dimensiuni mai mari de 5 cm. În scopul aprecierii evoluției TCOMM, s-a efectuat o analiză a lor în corelare cu durata de la apariția primelor simptome până la adresarea primară la medic. În majoritatea cazurilor (60,5%), perioada de la apariția primelor simptome până la adresarea la medic a constituit până la 12 luni, iar durata mai mare de 12 luni a fost în 39,5% cazuri. Cel mai des pacienții au fost diagnosticați în perioada 2-6 luni – 31 cazuri (24,0%±3,8%). Pentru aprecierea posibilităților și corectitudinii diagnosticării pacienților, am efectuat o analiză a bolnavilor în dependență de instituția medicală, unde a fost efectuat tratamentul chirurgical inițial. În majoritatea cazurilor (105 din 129, ce constituie 81,4%±3,4%) pacienții au fost diagnosticați și tratați chirurgical inițial în IMSP IO, iar 24 pacienți (18,6±3,4%) – în alte instituții medicale ($P<0,001$). Dintre tipurile histologice ale TCOMM, am concluzionat că SK cel mai des (94,7±2,9%) a fost tratat inițial la IMSP IO. Indicele cazurilor operate inițial în alte instituții medicale a fost apreciat cel mai înalt pentru FS (42,9±13,2%), urmat de DFSP (30,0±7,2%).

Valoarea incontestabilă a metodelor imunohistochimice în identificarea tipurilor histologice ale TCOMM ne-a permis elaborarea unui algoritm de diagnostic imunohistochimic al TCOMM, ce include câteva etape. Etapa inițială are ca scop confirmarea sau infirmarea originii mezenchimale a tumorii, fapt realizat prin utilizarea anticorpilor anti-vimentină, care este un marker fibroblastic și evidențiază proteinele citoplasmice ale celulelor de origine mezenchimală. Astfel, reacția pozitivă la vimentină confirmă că tumoarea are origine mezenchimală, însă nu precizează și histogeneza acesteia. Ulterior, pentru aprecierea histogenezei tumorii e necesară aplicarea markerilor specifici: anticorpii CD 34 – marker care decorează endoteliul vaselor sanguine, vaselor limfatice și fibroblastele imature; anticorpii CD 31 – marker al endoteliului vascular; anticorpii D2-40 – marker specific al endoteliului limfovacular; anticorpii CD 68 – marker care evidențiază histiocitele; desmina

și actina mușchilor netezi – markeri exprasați în tumorile originare din țesutul muscular neted. În cazul suspectării unei tumori vasculare (SK, AS) se aplică anticorpii pentru CD 34, CD 31 și D2-40. Expresia pozitivă a lor confirmă diferențierea endotelială a tumorilor și le diferențiază de alte TCOMM. Imunohistochemic s-a demonstrat, că pe parcursul dezvoltării SK se produce reprogramarea angiogenezei în direcția limfangiogenezei abundente. Astfel, densitatea mare de capilare limfatice D2-40 pozitive cu prezența intervasculară a celulelor fusiforme D2-40 pozitive sunt repere importante în diagnosticul SK incipient. Imunocolorarea cu CD 34 și CD 31 a permis diferențierea AS de alte tipuri histologice ale TCOMM, iar imunocolorarea cu D2-40 a permis depistarea prezenței microvaselor de tip limfatic, ceea ce sugerează că AS poate să manifeste în unele cazuri ambele direcții de diferențiere a endoteliului – hematovasculară și limfovaculară. În AS, prin aplicarea anticorpilor pentru actina mușchilor netezi a fost identificată prezența celulelor musculare netede din pereții vaselor de calibru mare la periferia tumorii și uneori, a pericitelor actin- pozitive ale microvaselor. Din cauza lipsei markerilor imunohistochemici specifici pentru tumorile fibrohistiocitare diagnosticul diferențial se efectuează prin metoda excluderii altor tumori. În cazul suspectării DFSP sunt utili anticorpii CD 34 și CD 68. Markerul CD 34 este pozitiv în celulele conjunctive ale DFSP, fapt ce îl diferențiază de omologul său benign (dermatofibrom) și de FS. În cazurile de dermatofibrom examinate imunohistochemic, antigenul CD 34 a fost exprimat numai de endoteliul vascular, fiind depistate numeroase capilare CD 34 pozitive. Tumora se caracterizează prin absența celulelor conjunctive, care expresează CD 34, ceea ce a permis excluderea malignizării ei și diferențierea de DFSP. În cazurile imunohistochemic investigate, FS a fost constituit din celule neoplazice negative la actina mușchilor netezi, aceasta fiind exprasată numai de pericitele capilarelor. Aceste particularități imunofenotipice au permis diferențierea FS de LMS. Diagnosticul de certitudine al LMS, fiind tumoare de origine musculară, este confirmat prin reacție pozitivă la desmina și actina mușchilor netezi, în timp ce reacția la CD 34 este negativă.

După înlăturarea tumorilor voluminoase ale țesuturilor moi cu implicarea în proces a mușchilor, tecilor, aponevrozelor peretelui abdominal în hipogastrie se impune necesitatea rezecării lor segmentare, care complică posibilitățile de restabilire a peretelui abdominal în regiunea dată. În legătură cu aceasta a fost elaborată o metodă de plastie pentru închiderea defectelor mari ale peretelui abdominal anterior în această regiune. Preventiv măsurând în ce măsură pot

fi extinse structurile păstrate ale peretelui abdominal se separă lamboul superior, suprafața necesară a căruia se deepidermizează. Lamboul deepidermizat este plasat sub formă de duplicatură și este suturat cranial de marginea inferioară a segmentelor păstrate ale dreptilor abdominali, cei oblici și de aponevrozele lor. Ulterior marginea inferioară a acestui lambou deepidermizat în duplicatură este suturată de țesuturile moi păstrate și de simfiza pubiană, apoi de partea anterioară a lamboului în duplicatură este suturat ligamentul inghinal din ambele părți. Printr-o incizie suplimentară a pielii până la țesutul adipos subcutan se formează un hotar între pielea intactă și pielea deepidermizată a lamboului. Lamboul inferior este așezat asupra lamboului deepidermizat în duplicatură și este suturat de marginea pielii intacte a inciziei suplimentare. Astfel, defectul tisular al peretelui abdominal anterior este suplinit cu trei lambouri pluristratificate.

O altă problemă a cercetării a constat în elaborarea unei metode chirurgicale de păstrare a funcției de sprijin a membrului inferior în cazul amputării anterioare a labei piciorului în cazul tumorilor voluminoase ale pielii labei piciorului cu concreșterea țesuturilor moi și oaselor (fig. 4). Esența metodei constă în aceea că se croiește un lambou dorsal prin incizia pielii labei piciorului suficient după lungime și lățime în dependență de răspândirea procesului patologic, se efectuează incizia țesuturilor moi la nivelul capetelor distale ale oaselor metatarsiene cu păstrarea arterei *dorsalis pedis*, se decolează lamboul de la oase prin răzuire (fig. 5), se taie și se prelucrează oasele la acest nivel sub un unghi, apoi se croiește lamboul plantar cu înlăturarea radicală a focarului patologic și se formează bontul, se ligaturează arterele pe partea plantară, se răzuiesc și se netezesc oasele la 2cm proximal de la nivelul tăierii lor, iar marginile se prelucrează cu cuțitul electric, se efectuează hemostază definitivă, se drenează plaga, după care se formează bontul cu suturi de catgut la nivelul țesuturilor moi, iar la nivelul tegumentelor bontul se suturează cu suturi de mătase, apoi membrul inferior se imobilizează până la nivelul gambei.

Un alt scop al cercetării a fost elaborarea și implementarea unei metode chirurgicale pentru combaterea proceselor supurative și ameliorarea proceselor regenerative în cazul amputației gambei în tumorile local avansate. Esența metodei constă în incizia pielii, țesuturilor moi, rezecția tibiei și a fibulei la nivelul treimeii proximale a gambei, prelucrarea marginilor osoase pentru formarea bontului, prepararea auto-transplantului osos, plombarea canalului medular al tibiei, suturarea țesuturilor moi și formarea bontului, iar fragmentul osos destinat pentru plombarea canalului osteomedular al tibiei se prepară din fibulă prin



Fig. 4

Fig. 5

Fig. 6

rezeția ei mai proximal cu 5 cm de la marginea tibiei, se modelează autotransplantul și se plombează canalul tibiei.

Rezultate și concluzii:

1. Implementarea algoritmului de depistare și diagnostic precoce al TCOM contribuie la optimizarea serviciului medical prin creșterea ratei de depistare și facilitarea diagnosticării neformațiunilor cutanate.

2. Implementarea algoritmului de diagnostic imunohistochimic al TCOM maligne permite identificarea tipurilor histologice ale TCOM, efectuarea diagnosticului diferențial, în special în cazuri dificile, ceea ce contribuie la diminuarea erorilor de diagnostic.

3. Metoda de plastie a peretelui abdominal anterior în regiunea hipogastrică elaborată poate fi aplicată cu succes atât în tratamentul chirurgical al tumorilor țesuturilor moi, cât și în herniile mari ventrale, mai

ales, la pacienții cu perete abdominal flax. Aplicând anume trei lambouri pluristratificate din însuși perețele abdominal este posibilă o fixare mai sigură a peretelui abdominal anterior, ceea ce protejază pacienții de intervenții chirurgicale repetate.

4. Rezultatul metodei de amputare anterioară a labei piciorului constă în aceea că are loc înlăturarea radicală a tumorii cu tăierea maximal economă din lungimea oaselor metatarsiene, care contribuie la păstrarea funcției de sprijin a membrului inferior, reabilitării precoce și sporirii calității vieții pacienților.

5. Rezultatul metodei de profilaxie a complicațiilor postoperatorii în cazul amputației gambei în tumorile local avansate constă în aceea că are loc excluderea eliminărilor conținutului canalului osteomedular, care contribuie la stimularea proceselor de regenerare ale plăgii și reabilitării precoce a bolnavilor oncologici (Fig. 6).

RECIDIVELE TUMORILOR ȚESUTURILOR MOI DUPĂ DIFERITE METODE DE TRATAMENT

Mereuță Ion – prof. univ¹., Borovic Diana² – doctorand,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Oncologie,
Hematologie și Radioterapie

Rezumat

Scopul acestei lucrări a fost de a studia frecvența recidivelor la pacienții cu tumori maligne ale țesuturilor moi, în funcție de metoda de tratament. Studiul nostru a demonstrat că frecvența de apariție a recidivelor postoperatorii a fost 56%, dar acest indice este aproximativ, deoarece mulți pacienți nu s-au prezentat la control după tratament. Cea mai mică rată de apariție a recidivelor la pacienții care au primit tratament complex (chirurgical + chimioterapie + radioterapie) a fost - 7%. Acest fapt confirmă că tratamentul tumorilor țesuturilor moi necesită o abordare cuprinzătoare, cooperare multidisciplinară și investigare selectivă.

Cuvinte-cheie: tumorile maligne a țesuturilor moi, recidive, tratament combinat, tratament complex

Summary. The aim of the study is to identify the frequency of the recidives of soft tissue malignancy depending of the method of the treatment

The reaserch has shown a frequency of postsurgery recidives was 56%, but this index is about for the reason of unnetending the medical appointments. The lowest indicator of the grequency of the recidives was obtained from the patients that complex treatment

has been administrated (Surgery+CHT+RT)-7%. It confirms that the treatments of malignancy of soft tissue needs a complex approach, an interdisciplinary approach and selective researches.

Key words: malignancy of soft tissues, recidives, combination therapy, complex therapy

Резюме. Рецидивы опухолей мягких тканей после разных методов лечения

Целью настоящей работы заключается в изучение частоты рецидивов у пациентов с злокачественными опухолями мягких тканей в зависимости от метода лечения. Наше исследование продемонстрировало частоту постоперационных рецидивов в 56%, но этот индекс приблизителен из-за не обращения многих пациентов на контрольную проверку. Самый низкий уровень рецидивов в группе пациентов которые получили комплексное лечение (хирургический+химиотерапия+радиотерапия)-7%. Этот факт подтверждает что лечение опухолей мягких тканей требует комплексный подход, мультидисциплинарное сотрудничество и селективные исследование.

Ключевые слова: злокачественные опухоли мягких тканей, рецидивы, комбинированное лечение, комплексное лечение

Introducere

Tumorile maligne ale țesuturilor moi sunt incluse în grupul celor mai maligne neoformațiuni conform tabloului clinic și prognosticului, cu o diseminare locală agresivă și potențial mare de metastazare. Conform datelor literaturii sarcoamele țesuturilor moi se întâlnesc destul de rar și alcătuiesc 0,5-2% din toate tumorile maligne [1,5,6].

Statistica ultimilor ani ne relatează o creștere stabilă a mortalității prin tumori ale țesuturilor moi [1,4].

În Republica Moldova - tumorile țesuturilor moi: 2,4‰ – 85 bolnavi (10% depistare precoce, 21% grupa clinică IV). Aceste tumori afectează, în special populația aptă de muncă (20-50 ani). Bărbații sunt afectați ceva mai des decât femeile. Conform repartizării topografice sarcoamele de țesuturi moi își iau începutul în: membrele inferioare – 45%, membrele superioare – 15%, cap și gât – 10%, retroperitoneu – 15%, trunchi – 10%. Sarcoamele țesuturilor moi cu debut din viscere sunt foarte rare. Etiologic: Factorul genetic pare a fi important în dezvoltarea sarcoamelor de țesuturi moi. Astfel studiile citogenetice au arătat asocierea unor forme histologice de sarcoame cu diverse aberații cromosomiale. Alți factori implicați în geneza sarcoamelor țesuturilor moi sunt: - radiația ionizantă - perioada de latență 10-15 ani - limfedem cronic - poate aduce la apariția limfangiosarcoamelor - carcinogeni din mediu - s-a demonstrat riscul sporit de dezvoltare a angiosarcomului în intoxicațiile cronice cu polivinilclorid, arseniu și dioxid de toriu - infecția virală - sarcom Kaposi asociat cu infecția cu herpes virus tip 8 la pacienții imunocompromiși (HIV) [7].

Tumorile țesuturilor moi rămân a fi una dintre cele mai dificile compartimente pentru oncomorfolozi, ceea ce este legat cu o mare diversitate de forme nozologice, condiționate de o multitudine de forme histo- și morfogenetice, deficiențe în ceea ce privește diagnosticul diferențial între structurile celulare tumorale asemănătoare histologic [12]. Chiar și în cazul unui diagnostic morfologic cert este des-

tul de greu. Printre caracteristicile biologice de bază în ceea ce privește tumorile maligne ale țesuturilor moi putem menționa o frecvență înaltă a recidivelor locale, și a metastazelor la distanță. Conform datelor diferitor autori tendința de recidivare se întâlnește cu o frecvență diferită în dependență de metoda de tratament aplicată și poate să ajungă chiar și până la 90% [1]. După datele multor autori, aproximativ 80% de recidive locale și la distanță apar în primii 2 ani după efectuarea intervenției chirurgicale [10]. Frecvența înaltă a recidivelor se explică în mare parte prin absența capsulei proprii, creștere de tip infiltrativ și multicentricitatea diseminării celulelor tumorale [11]. O altă particularitate a tumorilor țesuturilor moi este metastazarea hematogenă timpurie, predominant în plămâni, în termeni de la câteva săptămâni până la câțiva ani de la apariția tumorii primare.

Tendința spre recidivare multiplă a tumorilor țesuturilor moi este caracteristică atât pentru formele histologice înalt diferențiate, cât și pentru cele slab diferențiate [8].

Conform opiniilor mai multor autori obținerea unui control local în ceea ce privește intervenția chirurgicală, poate ajunge aproximativ la 70-75%. În alte cercetări, inclusiv și acele randomizate, controlul local a fost atins în 56% și chiar 20% [9].

Doar tratamentul chirurgical, necătând la perfecționarea tehnicilor de operație, nu permite actualmente obținerea unor indicatori înalți ai supraviețuirii pacienților cu SȚM, mai ales în cazul formelor local răspândite, profunde, tumori cu grad de malignitate înalt și scăzut.

Conform datelor literaturii și proiectării unui eșantion mare de pacienți și, anume 4579 cazuri cu sarcoame a țesuturilor moi, H. Strander și coautorii (2003) au demonstrat că efectuarea radioterapiei postoperatorie, atât în cazul marginilor rezecabile pozitive, cât și negative, dar și în cazul sarcoamelor cu grad scăzut de diferențiere permit o scădere a recidivelor locale cu 17%.

Analiza lucrărilor cercetătorilor străini, au demonstrat rezultate mai bune în tratamentul ȘTM în cazul efectuării unui tratament combinat și complex, incluzând diferite combinații de tratament iradiant, chimioterapeutic, chirurgical. Totuși problema tratamentului tumorilor țesuturilor moi nici până acum nu este soluționată. Este foarte mare rata recidivelor loco-regionale și la distanță.

Scopul studiului

Studierea frecvenței recidivelor la pacienții cu tumori maligne ale țesuturilor moi în dependență de metoda de tratament administrată.

Material și metode

Au fost supuși analizei 116 pacienți primari cu diagnosticul tumori maligne ale țesuturilor moi, care au fost tratați în Clinica universitară Oncologie Generală, baza clinică, Institutul Oncologic, ulterior în secțiile chimioterapie, radioterapie, intervalul de timp 2012, 2013, 2014 (tabelul 1). Diagnosticul a fost stabilit clinic, paraclinic, confirmat morfologic.

Rezultate și discuții

În urma analizei datelor 48 pacienți (41%) au primit tratament chirurgical, 45 (39%) - tratament chirurgical + radioterapie adjuvantă, 15 pacienți (13%) - tratament chirurgical+chimioterapie adjuvantă, 8 pacienți (6.9%) - tratament chirurgical+radioterapie+chimioterapie adjuvantă (fig. 1).

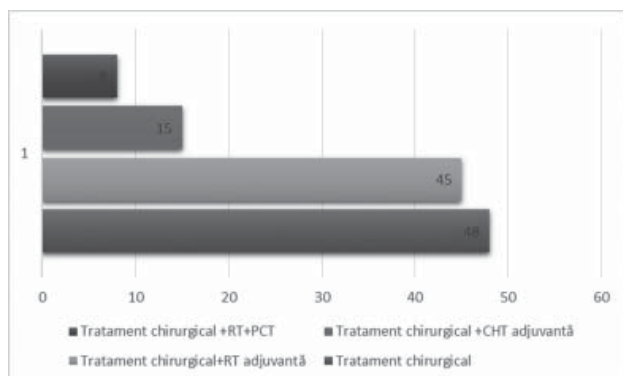


Figura 1. Metode de tratament ale tumorilor maligne ale țesuturilor moi

La analiza datelor din tab.1 putem menționa cu certitudine că cel mai mare procentaj de recidive se

întâlnesc la pacienții tratați doar chirurgical (56%). Așa cum în majoritatea cazurilor pacienții ajung în stadii tardive la Institutul Oncologic, intervenții chirurgicale radicale au fost posibile de realizat doar la 40% pacienți, ceea ce explică și rata de recidivare destul de înaltă. În legătură cu aceasta tratamentul pacienților cu tumori maligne ale țesuturilor moi este o problemă extrem de complicată, ceea ce necesită asocierea cu alte metode de tratament și conlucrarea unei echipe multidisciplinare ce include specialiști din 3 domenii: chirurgie, chimioterapie, radioterapie și, adaptarea tratamentului în fiecare caz aparte.

Necătând la faptul că tumorile țesuturilor moi conform caracteristicilor radiobiologice fac parte din grupul tumorilor relativ radiorezistente, la asocierea metodelor chirurgicale și radioterapeutice rata recidivelor după radioterapia adjuvantă este de 20%, deci mult mai mică decât la pacienții tratați în exclusivitate prin metoda chirurgicală.

Cât privește eficacitatea tratamentului chimioterapeutic adjuvant necătând la faptul că muți autori pun sub semnul întrebării eficacitatea acestuia (Салатов Р.Н. и соавт., 2005; Коноваленко В.Ф. и соавт., 2006; Schlem-ner M., 2004), în cercetarea noastră am obținut o rată de recidivare de 17%.

Cea mai mică rată de recidivare a fost depistată la pacienții care au primit tratament complex (chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic) - 7% (fig. 2).

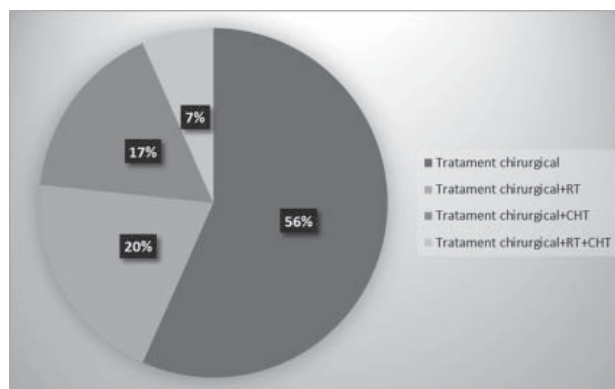


Figura 2. Rata recidivelor tumorilor maligne ale țesuturilor moi în dependență de metoda de tratament aplicată

Tabelul 1

Metodele de tratament ale pacienților cu tumori maligne ale țesuturilor moi și rata recidivelor după tratament

Metoda de tratament	Recidive		Recidive	
	Total bolnavi c.a (cifre absolute)	%	c.a (cifre absolute)	%
Tratament chirurgical	48	41	34	56
Tratament chirurgical +radioterapie adjuvantă	45	39	12	20
Tratament chirurgical +chimioterapie adjuvantă	15	13	10	17
Tratament chirurgical +RT+PCT	8	6.9	4	7
Total	116	100	60	51.72

Este foarte dificil de-a face un prognostic pentru pacienții cu tumori maligne ale țesuturilor moi și efectuarea unor calcule în ceea ce privește perioada fără recidive și supraviețuirea acestor pacienți în Republica Moldova, motivul fiind adresarea tardivă (stadii avansate), imposibilitatea efectuării unor intervenții chirurgicale radicale, metode de elecție în așa cazuri fiind tratamentul chimio- și radioterapeutic. Deoarece tumorile maligne ale țesuturilor moi la aceste metode de terapie sunt rezistente, se micșorează indicatorii de supraviețuire și calitatea vieții acestor pacienți se înrăutățește, fiind supuși la rândul lor unor repetate intervenții chirurgicale paliative mutilante.

Concluzii:

1. Tumorile maligne ale țesuturilor moi reprezintă o patologie complicată, motivul fiind caracteristicile biologice ale acestui tip de tumori - agresivitate locală și potențial mare de metastazare, rezistența relativă la tratamentul radio- și chimioterapeutic.

2. Doar tratamentul chirurgical nu permite obținerea unui control local, motiv fiind particularitățile morfologice ale acestui tip de tumori (absența capsulei proprii, creștere de tip infiltrativ și diseminare multicentrică. Cercetarea noastră a demonstrat o frecvență a recidivelor postoperatorii de 56%, însă acest indice este aproximativ din motivul neadresării multor pacienți la control repetat.

3. Cel mai mic indicator al frecvenței recidivelor a fost obținut la pacienții cărora a fost administrat tratament complex (Chirurgical+CHT+RT)-7%. Aceasta confirmă că tratamentul tumorilor maligne ale țesuturilor moi necesită o abordare complexă, o conlucrare strânsă multidisciplinară și cercetări selective.

Bibliografie

1. Алиев М. Д., Мехтиева Н. И., Бохан Б. Ю. Факторы прогноза сарком мягких тканей // Вопросы онкологии. 2005. - Т.51, N3. - С.288-299.

2. Франк Г.А. – Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей, стр.231-236 (2004).

3. Кочнев В.А. Клиника, дифференциальная диагностика и стадирование сарком мягких тканей / В.А. Кочнев // Практическая онкология. -2004. Т.5. - № 4. - С. 237-242.

4. Бохан Б. Ю. Возможности лекарственного лечения локализованных сарком мягких тканей // Практическая онкология. 2004. - Т.5, N 4. - С.264-267.

5. Двойрин В. В. Статистическая оценка эффекта лечения онкологических больных // Вопросы онкологии. 1985. - Т. XXVIII, N12. - С. 29-37.

6. Трапезников Н.Н., Алиев Б.М., Юрьева Т.В. Отдаленные результаты комбинированного лечения сарком мягких тканей // Вопр. онкол. 1982. - № 11. - С. 20-24.

7. Mereuță I. Aspecte clinice și metodologice ale dificultăților în activitatea medicilor traumatologi-ortopezi din perspectiva vigilenței oncologice, 58 pag. Chișinău 2012.

8. Столяров В.И. Принципы хирургического лечения опухолей мягких тканей / В.И.Столяров // Опухоли мягких тканей: мат. межгосударственного симпозиума. СПб, 1992. - С. 35-37.

9. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution // Cancer. 2004. - Vol.101 (3). - P.627-634.

10. Barth R.J., Merino M.J., Solomon D. A prospective study of the value of core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses. Surgery. Sep 1992; 112(3): 536-43.

11. Harștea D., Mereuță I., Iacovlev I. Particularități clinico-diagnostice ale dermatofibrosarcomului protuberans. În: Culegere de articole și teze, Congresul III Național de Oncologie. Chișinău, 2010, p. 199-201.

12. Cerniș A., Iacovleva I., Bogdanscaia N. și al. Aspecte morfologice ale invaziei tumorale. Conferința oncologilor din Moldova. 1995, p. 58-69.

REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL RADICAL AL BOLNAVILOR DE CANCER GASTRIC

Anna Donscaia – dr. hab. med.¹, Nicolae Ghidirim – prof. univ.², Lilian Antoci – dr. șt. med.¹,
Nicolae Buruiian – dr. șt. med.¹, Victor Catrinici – dr. șt. med.¹, Mircea Cernat¹,
Nadejda Corobcean – dr. șt. med.², V. Godoroja¹, Lorena Mednicov – dr. șt. med.¹,
Mihaela Gherasim – rezident²,

¹ IMSP Institutul Oncologic, ²USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Cancerul gastric prezintă o problemă complicată în sănătatea publică. În pofida diminuării morbidității prin cancerul gastric în ultimele decenii, indicii de letalitate rămân destul de înalți. Mortalitatea prin cancer gastric ocupă locul II în structura mortalității oncologice. Intervenția chirurgicală este elementul principal în tratamentul radical al bolnavilor de cancer gastric. Scopul lucrării a constat în analiza rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului radical chirurgical

în dependență de volumul intervenției chirurgicale. S-au analizat datele referitor la 585 bolnavi cu cancer gastric, operați radical la IMSP Institutul Oncologic în anii 2009 – 2014. Bolnavii au fost divizați în 2 loturi în dependență de caracterul intervenției chirurgicale: lotul I constituit din 376 bolnavi cu intervenții chirurgicale tipice și lotul II – din 209 de bolnavi cu intervenții chirurgicale lărgite și combinate. Loturile au fost comparabile după sex și vârstă. Au fost înregistrate complicații postoperatorii în 11 (2,9%) și 19 (9,1%) cazuri respectiv ($p < 0,05$). Datele obținute au demonstrat o corelație directă între volumul intervenției chirurgicale și rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: cancer gastric, tratamentul chirurgical radical, rezultatele imediate și la distanță

Summary. The nearest and remote results in the surgical radical treatment of the stomach cancer patients

The surgical treatment in stomach cancer is the only radical method of the treatment. The nearest results depend on patients' age and operation's volume. The remote results are in direct dependence of the disease's stage, morphology structure and treatment's method. The study's aim consists in the nearest and remote results of the surgical treatment in the stomach cancer patient's analysis. The data on 585 stomach cancer patients operated in the Oncology Institute in 2009 - 2014 years has been analyzed. The patients were divided in 2 groups in dependence of the surgical treatment volume: I – 376 patients undergoing typical interventions and the II – 209 patients with extend and combined operations. The groups were compared after sex, age, and morphological structure of the tumor. The obtained results on the postoperative mortality have been demonstrated the direct correlation into postoperative complications frequency and surgical treatment volume. The mortality has been registered in 6 (1, 6%) and 17 (8, 1%) cases respectively ($p < 0, 05$). The remote results have been appreciated in 232 patients after Kaplan-Meier method.

Key words: Stomach cancer, surgery treatment, nearest and remote results

Резюме. Ближайшие и отдаленные результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка

Заболеваемость раком желудка, несмотря на тенденцию к снижению в последние десятилетия, остается высокой. Смертность от рака желудка занимает II место в структуре онкологической заболеваемости. Основным радикальным методом лечения остается хирургический, ближайшие результаты которого зависят от возраста больного, состояния гомеостаза организма и объема оперативного вмешательства. На отдаленные результаты лечения влияют как особенности опухолевого процесса (стадия, гистологическая структура, степень дифференцировки опухоли), так и объем, и характер проведенного лечения. Целью исследования являлся анализ ближайших и отдаленных результатов радикального хирургического лечения у 585 больных раком желудка, оперированных в МСПУ Институте Онкологии в 2009 – 2014 годах. Больные в зависимости от объема оперативного вмешательства, были распределены на 2 группы: I – 376 больных с типичными оперативными вмешательствами на желудке и II – 209 больных, которым выполнены расширенные и комбинированные оперативные вмешательства. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Послеоперационные осложнения были зарегистрированы в 11 (2,9%) и 19 случаях (9,1%) соответственно ($p < 0,05$). Послеоперационная летальность составила 1,6% (6) случаев и 8,1% (17) случаев ($p < 0,05$). Полученные результаты позволили сделать вывод о прямой корреляции между объемом оперативного вмешательства и ближайшими результатами радикального лечения. Преобладание хирургических осложнений у больных II группы требует разработки профилактики возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, радикальное хирургическое лечение, ближайшие и отдаленные результаты лечения

Introducere

Cancerul gastric prezintă o problemă serioasă în sănătatea publică. Morbiditatea prin cancerul gastric este în diminuare, însă ocupă locul IV în structura morbidității oncologice. În structura mortalității oncologice cancerul gastric ocupă locul II în timp ce în America de Nord, Africa și Asia de Nord-vest, morbiditatea prin cancer gastric este în diminuare, în America de Sud, Asia de Nord-est și Europa de Est, indicele rămâne destul de înalt.

În Republica Moldova morbiditatea prin cancer gastric a variat de la 13,8 persoane la 100 000 populație în 2010 până la 12,5 persoane la 100 000 populație în 2014.

Intervenția chirurgicală este elementul principal

în tratamentul radical al bolnavilor de cancer gastric [1, 4, 5, 7].

Metodele de tratament variază în diferite Centre de Cercetare Științifică de la tratamentul pur chirurgical în procese localizate, la tratamentul perioperatoriu chimioterapeutic (neoadjuvant și/sau adjuvant) [1,2,5,7].

Volumul intervenției chirurgicale depinde de localizarea și forma de creștere a tumorii, dimensiunile ei, implicarea organelor adiacente: se efectuează intervenție chirurgicală tipică (rezeția gastrică subtotală – RGS, gastrectomie – GE, rezeție gastrică polară superioară – RGPS) sau lărgită și combinată (limfodisecție D₂, rezeția organelor adiacente, implicate în procesul tumoral).

În ultimele decenii s-a înregistrat diminuarea indicilor letalității postoperatorii, indicele variază de la 1,4% până la 5,5% [1, 2, 4, 6, 8, 9].

Rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical sunt în corelație directă cu vârsta bolnavilor, starea homeostazei și volumul intervenției chirurgicale.

Rezultatele la distanță (supraviețuirea la 5 ani) rămân în toată lumea modeste. În SUA supraviețuirea de 5 ani a constituit în anii 2002 – 2008 27%, în Franța – 24%; în Lituania – 23%, în mediu indicele variază la diferite centre și diferite țări între 10% și 30% [1, 2, 3, 5, 7].

Printre factorii care influențează supraviețuirea de 5 ani sunt vârsta bolnavilor, dimensiunile și structura histopatologică, gradul de diferențiere a tumorii, stadiul procesului, metoda de tratament.

Scopul studiului nostru a constat în analiza rezultatelor imediate și la distanță în tratamentul radical chirurgical al bolnavilor de cancer gastric pentru elaborarea tacticii tratamentului perioperator.

S-a efectuat studiul retrospectiv nerandomizat referitor la 585 bolnavi de cancer gastric operați în IMSP Institutul Oncologic în anii 2009 – 2014.

Criteriul principal de includere a bolnavilor în studiu a fost efectuarea intervenției chirurgicale radicale.

Toți bolnavii au fost divizați în 2 loturi: lotul I este constituit din 376 de bolnavi, care au suportat intervenții chirurgicale tipice (RGS, GE, RGPS) și lotul II din 209 de bolnavi cu intervenții chirurgicale lărgite și combinate (limfodisekție D2, rezecție cu înlăturarea unuia sau mai multor organe adiacente, implicate în procesul tumoral a fost luat în considerație și accesul toracoabdominal al intervenției chirurgicale).

Datele referitor la distribuția bolnavilor după sex și vârstă sunt prezentate în tabelul 1.

Datele tabelului demonstrează comparabilitatea loturilor după sex și vârstă.

După stadiul procesului 87 de bolnavi au fost depistați în stadiul I (15%); 121 de bolnavi în stadiul II (20,8%) și 377 de bolnavi – în stadiul III (64,2%). După stadiul procesului loturile nu sunt comparabile. Clar că intervențiile chirurgicale lărgite și combinate au fost efectuate în procesul malign local avansat. În lotul II – 198 de bolnavi au fost depistați în stadiul III al procesului.

După structura histopatologică a tumorii în 391 de cazuri s-au înregistrat adenocarcinoame de diferite grade de diferențiere (67,1%), în 134 cazuri (23,4%) tumora a prezentat carcinom de tip „Inel cu pecete” și în 60 cazuri procesul malign a prezentat cancer nediferențiat (9,5%).

Metoda statistică de analiză

Analiza statistică s-a efectuat prin programul special, apreciind indicele Student. Nivelul $p < 0,05$ a fost considerat statistic veridic.

Supraviețuirea a fost calculată după metoda Kaplan-Meier.

Rezultatele obținute și discuții

Bolnavii din lotul I au suportat 219 RGS; 144 de gastrectomii și în 13 cazuri s-a efectuat RGPS. Rezultatele tratamentului în lotul I sunt relatate în tabelul 2.

Datele tabelului demonstrează că la 11 bolnavi au survenit complicații postoperatorii, care au necesitat relaparotomie (2,9%).

În 6 cazuri complicațiile postoperatorii au condus la deces (1,6%) cazuri.

În lotul II din 209 bolnavi complicații postoperatorii s-au înregistrat în 19 cazuri. Datele referitor la rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical radical sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 1

Distribuția bolnavilor după sex și vârstă

Loturi	Total	sex		Vârsta									
		M	F	< 40 de ani		40-49 ani		50-59		60-69		> 70 de ani	
				abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
I	376	226	150	22	5,8	39	10,4	143	38,0	136	36,2	36	9,6
II	209	123	86	9	4,3	22	10,5	90	43,1	67	32,1	21	10,0
	585	349	236	31		61		233		203		57	

Tabelul 2

Rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical a bolnavilor de cancer gastric în lotul I

Nr. d/o	Volumul intervențiilor chirurgicale	Total	Complicații postoperatorii		Letalitatea	
			abs.	%	abs.	%
1.	RGS	219	5	2,2	4	1,8
2.	GE	144	5	3,4	2	0,9
3.	RGPS	13	1	7,6	-	
		376	11	2,9	6	1,6

Tabelul 3

Rezultatele imediate ale tratamentului bolnavilor din lotul II

Nr. d/o	Volumul intervențiilor chirurgicale	Total	Complicații postoperatorii		Letalitatea	
			abs.	%	abs.	%
1.	RGS combinată	33	3	9,1	2	6,1
2.	RGS cu limfodisecție D ₂	24	-	-	-	-
3.	GE combinată	67	9	13,4	9	13,4
4.	GE cu limfodisecție D ₂	22	-	-	-	-
5.	GE prin acces toracoabdominal	35	4	11,4	4	11,4
6.	RGPS prin acces toracoabdominal	11	-	-	-	-
7.	Extirparea bontului gastric	17	3	17,6	2	11,7
		209	19	9,1	17	8,1

Datele tabelului demonstrează ponderea complicațiilor postoperatorii în lotul II de bolnavi mai înaltă în comparație cu lotul I. Indicele letalității la fel este mai înalt.

Analizând cauzele letalității postoperatorii, s-a observat că în lotul I din 6 cazuri, 4 sunt rezultatul complicațiilor terapeutice și numai în 2 cazuri letalitatea a survenit ca rezultat al complicațiilor chirurgicale. Din 17 cazuri de letalitate în lotul II numai 6 cazuri au fost cauzate de complicații terapeutice, restul din cauza complicațiilor chirurgicale: 5 cazuri de pancreatită acută, 3 cazuri de abces subdiafragmal, într-un caz s-a înregistrat dehiscența suturii anastomozei și în 2 cazuri peritonită care a fost cauzată de perforația intestinului subțire.

Comparația rezultatelor tratamentului chirurgical radical al bolnavilor pe loturi este prezentată în tabelul 4.

Așadar, indicele complicațiilor postoperatorii a constituit în lotul I $2,9 \pm 0,85\%$, în lotul II $9,1 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$); letalitatea constituie $1,6 \pm 0,65\%$ și $8,1 \pm 1,8\%$ corespunzător ($p < 0,05$).

Datele obținute au demonstrat corelația directă între rezultatele imediate ale tratamentului și volumului intervenției chirurgicale.

Supraviețuirea de trei ani a fost calculată prin metoda dinamică (Kaplan-Meier) la 232 bolnavi operați radical. Curba supraviețuirii este prezentată în Figura 1.

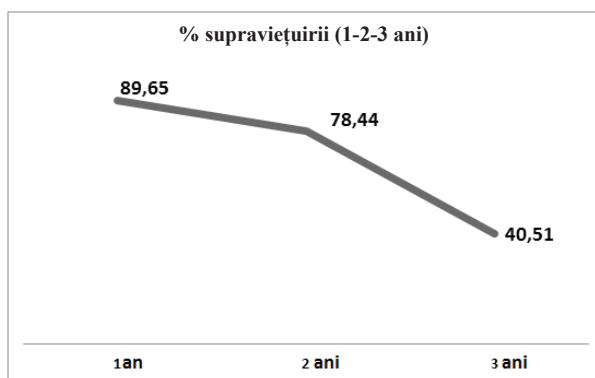


Figura 1

Așadar, rezultatele noastre în tratamentul chirurgical radical al bolnavilor de cancer gastric sunt comparabile cu datele din literatura pe specialitate.

Rezultatele obținute permit să facem următoarele concluzii:

1. Frecvența complicațiilor postoperatorii imediate și letalitatea postoperatorie sunt în corelație directă cu volumul și caracterul intervențiilor chirurgicale.

2. Intervențiile chirurgicale lărgite și combinate sunt asociate cu riscul mai înalt de apariție a complicațiilor postoperatorii chirurgicale, în primul rând, a pancreatitei postoperatorii acute cu letalitate înaltă, în pofida efectuării măsurilor de profilaxie și tratament.

Tabelul 4

Comparația rezultatelor tratamentului

Lotul	Total intervenții chirurgicale	Complicații postoperatorii		Letalitatea	
		abs.	%	abs.	%
I	376	11	2,9	6	1,6
II	209	19	9,1	17	8,1
			$p < 0,05$		$p < 0,05$

Bibliografie

1. Antanas Mickevicius, Povilas Ignatavicius, Rytis Markelis et al. Trends and results in treatment of gastric cancer over last two decades. *Surgery*, 2014, 14/98.
2. Bertuccio P., Chatenond L., Levi F. et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int. Cancer* 2009, 125, 666-673.
3. Cenitagaza G., Bergh C., Kinger-Roitman J. A prospective study of gastric cancer. „Real” 5 years survival rates and mortality rates. *Digestive Surgery*, 1998, 15 (4), 317 – 322.
4. Coşciug G., A. Donscaia, L. Antoci et al. Incidenţa depistării şi tratamentul cancerului gastric în anii 1980 – 2004. Culegere de articole şi teze. *Congresul II Naţional de Oncologie. Chişinău*, 2005, 149 – 151.
5. Elimova E., Shiozaki H., Wadhwa R. et al. Medical management of gastric cancer: A 2014 update. *Work Journal of Gastroenterology*. 2014. October 14, 20/38/13637-13647.
6. Gockel J., Pietzca S., Gonner U. et al. Subtotal or total gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch. Surg*, 2005, 390, 148-155.
7. Okines A., Vernej M., Allum W. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncology*, 2010, 50-54.
8. Oh S., Choi W., Song J. et al. Gastric Cancer: Complications requiring reoperation after gastrectomy. *Gastrointestinal Surgery*, 2009, 13 (2), 239 -245.
9. Otsuji E., Fujiyama J, Tavagi T. et al. Results in total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J. Surg Oncology*, 2005, 91 (4), 232 – 236.

HIPERPLAZIILE ENDOMETRULUI ŞI DOUĂ TIPURI PATOGENICE ALE CANCERULUI ENDOMETRIAL ŞI ASPECTELE TRATAMENTULUI HORMONAL LOCAL

Roman Balan* – dr. med., Dumitru Sofroni* – dr. hab. şt. med., Irina Tripac* – dr. med.,
Lilian Guţu* – dr. med., Veronica Ciobanu* – dr. med., Sergiu Roşca – dr. med.,
Nicolae Eşanu*,

Institutul Oncologic, Republica Moldova*,
Spitalul Cuza Vodă, Iaşi, România**

Email: i_iacovlev@yahoo.com Tel. +37369178909

Rezumat

Cancerle endometriale se întâlnesc cu aceeaşi frecvenţă maximală în două decade: perioada 50-59 ani, care poate fi numită perimenopauzală şi, perioada 60-69 ani, cea postmenopauzală. Cancerul perimenopauzal, cum mărturisesc datele obţinute, poate avea ca precursori hiperplaziile endometriale, îndeosebi cele atipice, foarte frecvent însoţite de manifestări clinice dishormonale. Al doilea tip de cancer endometrial, cel postmenopauzal, poate avea ca precursor numai hiperplaziile atipice care mai persistă în această perioadă, sau se dezvoltă într-un endometru aparent atrofic. Tratamentul hormonal local cu relizing sistem „Mirena” poate fi apreciat ca o alternativă efektivă a tratamentului conservativ sistemic hormonal a stărilor precursore a cancerului endometrial, ce permite a exclude efectele secundare negative specifice pentru tratament cu progestine prolungate şi cu agonişti de relizing factori, folosite până în prezent.

Cuvinte-cheie: hiperplaziile endometriului, cancer endometrial, tratament hormonal local

Summary. Endometrial hyperplasia and two pathogenic types of endometrial cancer and treatment aspects

Endometrial cancers maximum meet with the same frequency in two decades: between 50-59 years, which may be called perimenopause, and between 60-69 years, the postmenopausal. Perimenopause cancer, as data obtained, endometrial hyperplasia may precursors, particularly atypical, very often accompanied by clinical dishormonal manifestations. The second type of endometrial cancer, the postmenopausal, could have only precursor atypical hyperplasia persisting in this period. Hormonal therapy with relizing local system “Mirena” can be considered as an alternative to conservative treatment effective systemic hormonal states of endometrial cancer precursors, which allows to exclude the negative side effects to treatment with specific agonists and progestins prolungate relizing factors used at present.

Key-words: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, local hormonal treatment

Резюме. Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия два патогенные и лечения вопросы

Раки эндометрия встречаются с той же частотой в двух десятилетиях: между 50-59 лет, который может быть назван перименопаузой, а также между 60-69 лет, в постменопаузе. Перименопаузальный рак, как показывают полученные данные, может иметь такие предшественники, как, гиперплазия эндометрия, особенно атипическая, очень часто сопровождается клиническими дисгормональными проявлениями. Второй тип рака эндометрия, в

постменопаузе, может иметь только один предшественник атипичскую гиперплазию сохраняющуюся в этот период. Местная гормональная терапия с системой «Мирена» можно рассматривать как альтернативу консервативного лечения предшественников рака, что позволяет исключить негативные побочные эффекты.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, местное гормональное лечения

În urma cercetărilor complexe, savantul rus Ian V. Bohman emite și argumentează conceptul cu privire la două tipuri patogenice ale cancerului endometrial (Я. В. Бохман, 1972; Я. В. Бохман și col. 1979; 1992). Primul tip patogenic, cel hormonodependent, se constată la pacientele cu hiperplazie atipică a endometrului, care manifestă semne de hiperestrogenie sporită, dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic (obezitate și diabet). Această variantă a cancerului endometrial apare în majoritatea cazurilor la femeile din perioada reproductivă, climaterică și de menopauză. Tipul secund de cancer se instalează la persoanele mai vârstnice, în perioada de postmenopauză, la care endometrul frecvent este atrofic, iar dereglările hormonale și cele metabolice nu sunt vădite. Important este faptul că cercetările mai recente vin în susținerea conceptului celor două tipuri patogenice ale cancerului endometrial. Conform datelor obținute de I.M. Foidart și col.(1997), tipul I de cancer endometrial se întâlnește la femeile aflate în perimenopauză, care manifestă semne de hiperestrogenie sau care au folosit preparate estrogenice; acest tip de cancer este precedat de hiperplazii atât atipice, cât și simple. Tipul II de cancer, conform acestor date, apare în postmenopauza la femeile lipsite de semne vădite ale dereglărilor hormonale și metabolice, într-un endometru atrofic, caracteristic postmenopauzei.

Astfel, până în prezent rămâne neclară istoria naturală a cancerului endometrial de tipul II. Procesul de carcinogeneză în orice epiteliu este constituit din multe stadii, în care schimbările moleculare se reflectă mai mult sau mai puțin asupra aspectului microscopic ale celulei epiteliale și epitelului în ansamblu. În endometru hiperplaziile glandulare sunt considerate ca stări precursoră cancerului de tipul I și netipice celui de tipul II. Deci, în cel de tipul II schimbările intermediare între endometrul normal și cancer rămân în umbră.

În acest studiu, pe baza cazuisticii proprii, care include 2249 cazuri de diverse leziuni hiperplazice și 392 cancere ale endometrului, am analizat unele relații dintre aceste afecțiuni, de asemenea, frecvența manifestărilor dishormonale la o parte de paciente cu hiperplazii endometriale.

Material și metode

În perioada anilor 2010-20130 au fost investigate și tratate în Institutul Oncologic Chișinău 2641 paciente, din care 1923 s-au prezentat cu polipoză endometrială, 223 cu hiperplazie glandulo-chistică, 103 cu hi-

perplazie atipică, 28 cu hiperplazie atipică asociată cu carcinom incipient și 364 bolnave de cancer endometrial. Vârsta medie a pacientelor (tabelul 1) a constituit 44,7 ani pentru cazurile de polipoză, 45,8 ani pentru hiperplazia glandulo-chistică, 47,3 ani pentru hiperplazia atipică, 58,2 ani pentru hiperplazii atipice asociate cu carcinom și 59,4 ani în cazurile de cancer endometrial.

Numărul cazurilor cu fiecare tip de leziune endometrială a fost repartizat în funcție de perioada de vârstă (decadă) pentru a analiza relațiile de timp dintre cancerul endometrial și precursorii săi. În materialul histologic folosit au fost urmărite relațiile spațiale (asocierile) dintre cancer și diferite tipuri de hiperplazii endometriale.

Tabelul 1

Numărul de cazuri și vârsta medie a pacientelor cu leziuni hiperplazice și cancere endometriale

Tipul leziunii	Numărul de cazuri	%	Vârsta medie (ani)
Polipoză glandulară	1923	72,8	44,7
Hiperplazie glandulo-chistică	223	8,4	45,8
Hiperplazie atipică	103	3,9	47,3
Hiperplazie atipică cu arii de malignizare	28	1,06	58,2
Carcinoame	364	13,78	59,4
În total	2641	100	

La 142 paciente cu leziuni hiperplazice, care au fost spitalizate, tratate, luate la evidență și supuse controalelor repetate, au fost detaliat înregistrate patologii dishormonale cu scopul de a stabili frecvența acestora.

Rezultatele obținute și discutarea acestora

Din datele obținute reiese că vârsta medie a pacientelor constituie 44,7 ani în caz de polipoză, 45,8 ani în caz de hiperplazie glandulo-chistică, 47,3 ani în hiperplazia adenomatoasă atipică, 58,2 ani în hiperplazia atipică cu focare de malignizare, 59,4 ani la bolnavele de cancer. Din aceste date se pot trage două concluzii: 1) o perioadă de peste 10 ani desparte cancerul endometrial de hiperplaziile endometriale inclusiv cele atipice; 2) vârstele medii în toate hiperplaziile, inclusiv cea atipică, puțin diferă. Intervalul de 10 ani și mai mult, conform datelor despre evoluția naturală a cancerului din diverse organe, corespunde perioadei medii de transformare a unei stări precursoră sau a precancerului în cancer. Observăm (tabelul 1) acest interval de peste zece ani între vârstele

Tabelul 2

Repartiția pe grupe de vârstă a pacienților cu hiperplazii și cancere endometrale

Tipul de leziune	Nr. cazuri	<19 ani		20-29 ani		30-39 ani		40-49 ani		50-59 ani		60-69 ani		70-79 ani		80 ani	
		Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Polipoza	44.7	6	0.03	81	4.21	440	22.88	959	49.86	355	18.46	65	3.38	17	0.88	0	0
Hiperplazie glandulo-chistică	45.8	2	0.89	5	2.24	35	15.69	130	58.29	43	19.28	8	3.59	0	0	0	0
Hiperplazie adenomatoasă atipică	47.3	0	0	2	0.19	10	9.71	61	59.22	16	15.53	13	12.62	1	0.97	0	0
Hiperplazie atipică cu focare de carcinom	58.2	0	0	0	0	1	3.57	7	25.00	12	42.85	7	25	1	3.57	0	0
Cancerul (toate formele)	59.4	0	0	0	0	11	2.82	48	12.01	144	36.74	144	36.74	41	10.60	4	1.06

medii ale pacientelor noastre, între cele cu hiperplazie adenomatoasă atipică și cele cu focar de carcinom apărut în hiperplazia atipică. În ceea ce privește variația ne semnificativă a vârstelor medii în loturile cu diferite tipuri de hiperplazii, aceasta poate fi lămurită prin transformarea rapidă în 1-2 ani a unei leziuni în alta mai severă, ce este puțin probabil, sau prin absența acestei transformări, ce nu corespunde opiniilor din literatura de specialitate.

Pentru interpretarea cât mai corectă a distribuției leziunilor endometriale în funcție de vârstă am considerat oportună prezentarea în continuare a dinamicii îmbolnăvirilor în perioadele de vârstă. Din datele prezentate în tabelul 2 constatăm că în circa jumătate de cazuri polipoză (49,86%), hiperplazia glandulo-chistică (58,29%) și hiperplazia adenomatoasă atipică (59,22%) apar în perioada de vârstă 40-49 ani, care corespunde vârstelor medii (44,7; 45,8 și 47,3 ani). Vârful incidenței hiperplaziei atipice cu focare de carcinom (42,85%) se află în următoarea decadă, 50-59 ani, la fel corespunzătoare vârstei medii. Cancerul endometral este o excepție în această privință, demonstrând două incidențe maxime în două perioade de vârstă: 36,74% cazuri în perioada 50-59 și 36,74% cazuri în perioada 60-69.

Prezentarea grafică a dinamicii îmbolnăvirilor în funcție de perioada de vârstă (fig.1) merită o analiză deosebită. Îmbolnăvirile de hiperplazii, inclusiv cea atipică, urmează curbe ascendente, aproape coincidente, începând cu 20-29 ani, cu un maximum la 40-49 ani, apoi urmează o coborâre tot aproape coincidentă până la perioada 50-59 ani.

În perioada următoare 60-69 ani, polipoza și hiperplaziile glandulo-chistice practic dispar, constitu-

ind respectiv 3,38% și 3,59% cazuri, dar hiperplaziile atipice rămân numeroase (12,62%), numai ceva mai puțin frecvente ca în decada precedentă, în care au constituit 15,53%. Reducerea numerică a cazurilor de polipoză și hiperplazie glandulo-chistică este mult mai pronunțată (respectiv de la 18,46% până la 3,38% și de la 19,28% până la 3,59%). Noi nu vedem o altă explicație a dinamicii îmbolnăvirilor de hiperplazii în funcție de vârstă, decât cea de apariție independentă cu o creștere numerică ulterioară aproape egală a polipozei, hiperplaziei glandular-chistice și hiperplaziei glandulare-atipice. O transformare a primelor două în al treilea tip de hiperplazie, cea atipică, nu poate fi exclusă numai după 60 ani, când dinamica incidenței acestora este divergentă, primele brusc încep să dispară iar ultima persistă la nivel ridicat.

Observăm din fig.1, că cancerul endometral, inclusiv hiperplazia atipică cu focare de carcinom, încep a crește numeric în aceeași perioadă, 30-39 ani, atingând un maximum tot în aceeași decadă, 50-59 ani. În decada ce urmează, 60-69 ani cancerul endometral este la fel de frecvent ca în perioada precedentă, iar hiperplazia atipică cu focare de cancer brusc se micșorează numeric, atingând nivelul minimal de incidență în perioada 70-79 ani. Cancerul ajunge la un atare nivel numai în următoarea perioadă, după 80 ani.

Din aceste date rezultă că hiperplaziile endometriale, inclusiv cea atipică au un peak de maximă frecvență în perioada 40-49 ani; cancerelor endometriale ating un maximum în decada 50-59 ani, care este și decada peak-ului hiperplaziilor atipice cu focare de cancer. Faptul absenței unui peak la cancer din cauza trecerii lui cu aceeași frecvență mare în următoarea

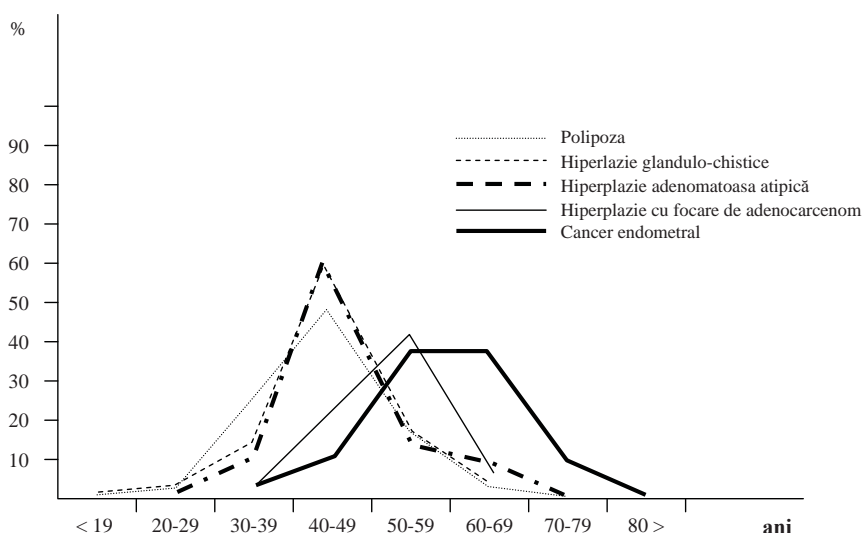


Fig. 1. Distribuția procentuală a pacientelor cu hiperplazii și cancer endometral în funcție de perioada de vârstă

Tabelul 3

Manifestări dishormonale și afecțiuni hepatobiliare la bolnavii de hiperplazii endometriale

Patologia	Polipoza și hiperplazia glandular-chistică		Hiperplazia atinică a endometrului	
	Nr. total	%	Nr. total	%
Patologia sistemului hepatobiliar	27	32,14	27	46,55
Diabet zaharat	3	3,57	15	25,86
Obezitate	39	46,42	33	56,89
Schimbări în glanda mamară	3	3,57	3	5,17
Miom uterin	33	39,28	18	31,03
Ovarele polichistice și alte schimbări în ovare	14	16,66	13	22,41
Endometrioză internă	12	14,28	9	15,51
Hirsutizm	20	23,80	17	29,31
Infertilitate	14	16,66	11	18,96
Deregări ale ciclului menstrual, mai mult de 5 ani, și metroragii repetitive	48	57,13	32	55,17
Metroragii disfuncționale repetitive	7	8,33	5	10,34
Menarhe tardiv \geq 15 ani	23	27,38	9	15,56

decadă pare a fi ieșit din comun și cere explicații. N-am putut găsi o altă lămurire decât cea bazată pe conceptul lui Ian V. Bohman despre două tipuri patologice ale cancerului endometrial. Lipsa peak-ului în fig. 1 poate fi lămurită prin interferența a două valori de maximă incidentă, celui al primului tip patogenetic de cancer care mai frecvent se întâlnește în perimenopauză, în perioada 50-59 ani, și celui format de tipul secund, cu maximă frecvență în postmenopauză, deci în perioada 60-69 ani.

Datele noastre indică că hiperplazia atipică este principalul precursor al primului tip patogenetic de cancer: 1) dinamica îmbolnăvirilor de adenocarcinom pe fond de hiperplazie atipică coincide cu dinamica incidenței cancerului endometrial perimenopauzal (fig.1); 2) din 28 paciente cu adenocarcinom pe fond de hiperplazie atipică, 24 s-au aflat în perioada perimenopauzală (50-59 ani) și numai patru s-au referit la perioada postmenopauzală (60-69 ani), mai precis, au avut vârstele de 60 ani, 61 ani (2 bolnave) și 65 ani. Deci, se poate spune cu certitudine numai pentru o singură pacientă din 28, că s-a aflat în postmenopauză - perioada cancerului de tip secund.

La pacientele cu hiperplazii endometriale simple și atipice manifestările clinice ale schimbărilor în balanța hormonilor steroizi au fost foarte frecvente, la 120 (85%) din 142. În tabelul 3 prezentăm datele cu privire la frecvența manifestărilor dishormonale și a schimbărilor în ficat care este responsabil de metabolizarea hormonilor steroizi. Din tabel se observă că manifestările clinice dishormonale și maladiile hepatobiliare (hepatite, colecistite) sunt mai frecvente la bolnavele de hiperplazie atipică în comparație cu

cele care suferă de hiperplazii simple, cu excepția primei menstruații (menarhe) tardive. Schimbările dishormonale s-au întâlnit în diferite combinații, câte 3-5 și mai multe la aceeași pacientă, mult mai frecvent în lotul hiperplaziilor atipice (în 59% cazuri, comparativ cu 37% în hiperplaziile simple).

Din aceste date, se poate trage concluzia că hiperplaziile atipice apar pe un fond dishormonal pronunțat și reprezintă un sol fertil pentru proliferarea celulelor canceroase proaspăt apărute, care relativ rapid, în perioada perimenopauzală, evoluează spre un cancer vizibil cu ochiul neînnarmat. Probabil în prima fază, numită inițiatie, mutațiile cu sens cancerigen apărute mai frecvent în antioncogenă p53, observate de F.Xue și col. (1995) în 47,6% cazuri de cancer endometrial, necesită pentru evoluția ulterioară o hiperestrogenie (relativă la vârsta înaintată) pentru stimularea proliferatiei celulare în organele-țintă la care se referă și endometrul. Un nivel scăzut de estrogen nu este însoțit cu o reproducere celulară activă în endometru, condiționând apariția târzie a unui cancer clinic depistabil, numit de Ian V. Bohman "tip secund hormono-independent de cancer endometrial".

În privința precursorilor cancerului endometrial de tip secund, se poate admite din datele noastre, că în perioada 60-69 ani el poate să apară totuși în interiorul hiperplaziei endometriale, însă numai celei atipice; hiperplaziile simple practic sunt absente în această perioadă de vârstă (vezi fig.1). În perioadele următoare, 70-79 ani și peste 80 ani, hiperplaziile nu se mai întâlnesc, însă cancerul endometrial persistă. În aceste perioade tardive "solul" cancerului este un endometru aparent atrofic. Cancerele endometriale și

sporadice pot fi cauzate de unii factori mai puțin frecvenți și pot urma căi mai puțin obișnuite de evoluare. Spre exemplu, proteina beta-catenina joacă un rol foarte important în formarea joncțiunilor intercelulare, alterările ei fiind urmate de dereglarea interrelațiilor celulare inițierea prin aceste dereglări a procesului proliferativ cu apariția ulterioară a cancerului. Cum au constatat J. Risinger și col. (1999), mutațiile genei care codifică beta-catenina pot fi găsite în cancerele endometriale, însă ca eveniment relativ infrecvent.

Studiul nostru a permis a identifica caracteristicile clinico-morfologice ale proceselor hiperplazice, ca precursori de cancer endometrial și eficiența tratamentului hormonal local (MIRENA – relizing sistem intrauterin), ca o posibilă alternativă a tratamentului chirurgical, precum și progestinoterapiei sistemice.

În acest studiu au fost implicate 75 de paciente cu leziuni endometriale hiperplazice în asociere cu adenomioză și mioame uterine cu noduli de dimensiunea până la 3,5 cm în diametru. Din 75 de paciente, la 41 de femei au fost identificați polipi glandulari endometriali, la 27 - hiperplazie chistică glandulară a endometriului, la restul 7 paciente s-a confirmat hiperplaziei atipică a endometriului.

În toate cazurile a fost introdus sistemul „MIRENA”. Din 75 de paciente pe parcurs de 1 an efectul clinic și morfologic pozitiv a fost obținut la 69 de paciente, ce s-a manifestat prin: stoparea metroragiilor (inclusiv din ele la 75% - lipsa eliminărilor sangvinolente ciclice totalmente); micșorarea nodulilor miomatoși de la 3,5 cm până la 1 cm (în baza examenului ecografic – peste 3, 6 și 12 luni de tratament), inclusiv involuție totală și dispariția focarelor de adenomioză la toate 75 paciente. Efectul morfologic pozitiv a fost confirmat în baza aspiratului endometrului și examenului morfologic, ulterior, care au demonstrat următoarele modificări în endometru: inhibiția proliferării celulare și transformarea secretorie a endometrului, decidualizarea ce a contribuit la efect hemostatic pronunțat și apoptoza cu instalarea atrofiei endometriale constante. Efectele sus-menționate au fost obținute către primele 9-12 luni din momentul inserării relizing sistemului intrauterin MIRENA.

Spre regret, în 3 cazuri s-a menționat creșterea mioamelor uterine (posibil au fost progestin sensibile) până la 5 cm diametru ce a impus necesitatea intervenției chirurgicale, în 2 cazuri după 4 luni și 6 luni a căzut steriletul și în 1 caz pacienta a fost luată la histerectomie totală urgentă din motiv a unei hemoragii profuze gr. III ce nu putea fi stopată conservator.

Efecte secundare somatice specifice tratamentului hormonal sistemic pe parcursul tratamentului nu au fost depistate, ce permite a considera aplicarea MIREN-ei un pas nou cu perspectivă importantă ca

alternativa tratamentului hormonal sistemic și chirurgical în stările de fon și precanceroase de corp uterin.

Concluzii:

1. Din vârsta medie a pacientelor reiese că un interval de peste 10 ani desparte cancerul endometrial de hiperplaziile endometriale, simple și atipice; deci, hiperplaziile pot fi considerate ca stări precursorare cancerului de endometru.

2. Vârsta medie a pacientelor nu se deosebește semnificativ în loturile cu polipoză (44,7 ani), hiperplazie glandulo-chistică (45,8 ani), hiperplazie atipică a endometrului (47,3 ani), ceea ce indică apariția și evoluția independentă a fiecărui tip de hiperplazie, fără de transformarea unei hiperplazii în alta mai severă.

3. Dinamica evoluției cu vârsta a hiperplaziilor simple și atipice coincide până la peak-urile de maximă frecvență în perioada de 40-49 ani cu aceeași diminuare a incidenței în perioada 50-59 ani, perioada când cancerul endometrial evoluat pe fond de hiperplazie atipică atinge vârful de maximă incidență.

4. Cancerele endometriale se întâlnesc cu aceeași frecvență maximală în două decade: perioada 50-59 ani, care poate fi numită perimenopauzală și, perioada 60-69 ani, cea postmenopauzală. Cancerul perimenopauzal, cum mărturisesc datele obținute, poate avea ca precursori hiperplaziile endometriale, îndeosebi cele atipice, foarte frecvent însoțite de manifestări clinice dishormonale. Al doilea tip de cancer endometrial, cel postmenopauzal, poate avea ca precursor numai hiperplaziile atipice care mai persistă în această perioadă, sau se dezvoltă într-un endometru aparent atrofice.

5. Tratamentul hormonal local cu relizing sistem „Mirena” poate fi apreciat ca o alternativă efectivă a tratamentului conservativ sistemic hormonal a stărilor precursore a cancerului endometrial, ce permite a exclude efectele secundare negative specifice pentru tratament cu progestine prolungate și cu agoniști de relizing factori, folosite până în prezent.

Bibliografie

1. Бохман Я. В. Рак тела матки. Кишинев, «Штиинца».-1972.
2. Бохман Я.В., Пряшников В.А., О.Ф.Чепик. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Москва, «Медицина». –1979.
3. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневецкий А.С., Волкова А.Т., Максимов С.Я., Чепик О.Ф. Гормонотерапия рака эндометрия. Санкт-Петербург, «Гиппократ», -1992.
4. Akoum R., et al. Gynecological tumors revealing HNCC : analysis of a large Lebanese pedigree. In: IntJGynec Cancer, 2006, vol. 16, nr. 4, p. 1516-1521.

5. Banno K et al. Association of HNPCC and endometrial cancers. In: International Journal of Clinical Oncology, 2004, vol. 9, nr. 4, p. 262-269.

6. Berends M.J., Wu Y., Sijmons R.H. Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. In: J Clin Oncol., 2003, vol. 21, nr. 23, p. 4364-4370.

7. Foidar J.M., Gilliquet A., Nondonfaz F., Kridelka F., Dubois M. Les etats precancereux de l'endometre: as-

pects hormonaux // Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine.-1997. -V.181. -No.7.-P.1395-1404.

8. Risinger J.I., Maxwell G.L., Berchuk A., Barret J.C. Mutation of beta-catenin in endometrial hyperplasia and carcinoma //in: Am. Assoc.for Cancer Res. 90-th Annual Meeting. 1999.-V.40.-P.271.

9. Xue F., Jiao S., Zhao F. A study on expression of tumor supressor gene p53 in endometrial carcinoma // Chinese J. Obstet. Gynecol. -1995. - V.30.-No11.-P.647-650.

ASPECTE CLINICO-MORFOLOGICE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ALE PRECURSORILOR CANCERULUI VULVAR (leucoplazie, crauroză şi afecte vulvare mixte)

**Veronica Ciobanu, Dumitru Sofroni, Alexandra Gudima, Iraida Iacovlev, Anatol Cernîi,
Roman Balan, Sergiu Roşca, Lilian Guţu, Irina Tripac, Nicolae Eşanu**

Rezumat

Deşi cancerul vulvei e o localizare vizual accesibilă, mai mult de 50% de paciente se adresează pentru tratament cu forme răspândite ale maladii. Leucoplazia, crauroza şi afectul mixt vulvar sunt asociate cu afecţiunile ce anticipă apariţia cancerului vulvar şi se încadrează în noţiunea de precursori ai cancerului de vulvă. Scopul acestui studiu a fost: a defini aspectele clinico-morfologice ale leucoplaziei, craurozei şi afectul mixt vulvar şi a aprecia eficacitatea diverselor metode de tratament aplicate lor. Pentru a realiza acest scop au fost cercetate datele clinice, morfologice, electrono-microscopice a 105 paciente: 18 cazuri de crauroză, 35 cazuri de leucoplazie şi 52 cazuri de afect mixt vulvar, care au fost tratate prin metoda conservativă, criodistrucţie şi vulvectomie. Reieşind din datele obţinute s-a constatat că simptomatologia leucoplaziei, craurozei şi afectului mixt vulvar se caracterizează în 71,4% cazuri prin prurit, arsuri şi furnicături, ceea ce condiţionează adresarea la medic în primele 7-11 luni a 83,8% paciente. La mai bine de jumătate de paciente sau 57,1% afecţiunile au un caracter difuz, iar la 65,3% leziunile se încadrează în limitele de la $3 \leq 4$ cm². Au fost create criteriile de selecţie, care ne-au servit drept punct de reper în alegerea metodei curative efective. Leucoplazia este un afect cu mare potenţial de malignizare ce constituie 17,1% pentru leucoplazia cu atipie şi 13,5% pentru carcinom *in situ*, iar terapia conservativă neefectivă nu trebuie să depăşească termenul de 3 cure. Crioterapia este o metodă eficientă în tratamentul formelor rezistente ale leucoplaziei, craurozei şi afectelor mixte vulvare, asigurând în 80,0% cazuri vindecarea completă, fiind minitraumatizantă şi, deci, nonmutilantă în raport cu organele genitale. Displaziile atipice şi carcinom *in situ* ale vulvei, necesită tratamentul chirurgical în volum de vulvectomie, care în 95,0% cazuri poartă un caracter radical. S-a constatat că, până la dezvoltarea carcinomului *in situ* leucoplazia şi crauroza se pot dezvolta ca două procese suverane, dar care mai frecvent se combină, iar focarele de leucoplazie se transformă în crauroză. În concluzie menţionăm, că datele obţinute se prezintă ca un factor esenţial în profilaxia apariţiei cancerului vulvar pe fond de leucoplazie, crauroză şi afect mixt.

Cuvinte-cheie: vulva, leucoplazia, crauroză, displazie, precursori ai cancerului, criodistrucţie, vulvectomie simplă, histopatologie, microscopie electronică

Summary. Clinico-morphological aspects of diagnosis and treatment pretumour illnesses of vulvar cancer

Although cancer of the vulva is a visual accessible form, more that 50% of patients address to curing with the widespread form of the illness. Kraurosis of the vulva and leukoplakia tend to pretumour illnesses, on the background of which malignant tumours arise. The aim of this work was to determine clinico-morphological aspects of leukoplakia, kraurosis and the mixed forms of illness and appreciate the efficiency of different methods of given pathology. To realize the aim, there had been studied clinical, morphological, electron-microscopic information data of 105 patients; 18 cases of kraurosis, 35 cases of leukoplakia and 52 cases of leukoplakia and kraurosis of the vulva which were treated with a conservativ method, with criodistructiv and having been put under vulvectomy. Taking into account the information got, it was revealed that at 83,8% patients the period start of illness made up from 7 to 11 months, at 71,4% of patients clyncal manifestations were: itch, burning sensation and other parestezi in the exterior sphere of sexual organs. 57,1% of cases showed the diffuzi form of kraurosis and leukoplakia with the area of spreading process, in 65,3% of cases from $3 \leq 4$ cm². On the base of clyncal manifestations we formed the selection criteria of one or another method of curing. It was established that leukoplakia and kraurosis being an independent process, very often combine and then the hearth is transformed into kraurosis. The existence of koilochitotical changes during leukoplakia tells about the existence of the linking process with HPV infection. The cases of the itch, depigmentation and hiperkeratosis are linked with the accumulation of

mastocit and their degranulation: melanosoms disappear from melanocytes and keratinocytes, there appear the early condensation of beam of keratin filament, the compact masses of keratohyalin are formed, and disbalance in the collagenosynthetic – collagenolytic system. Leukoplakia is an affect with a high potential malignant which constitutes 17,1% for dysplasia and 13,5% for Ca *in situ*, but conservative therapy mustn't surpass three courses of treatment: if it is not effective. The criodestruction of the hearth of leukoplakia and kraurosis of the vulva is in 80,0% effective, less traumatic and it doesn't bring to any changes of exterior sexual organs, which is an important factor for women of reproductive ages. Dysplasia and ca "*in situ*" of the vulva needs vulvectomy, which in 95,0% cases has a radical method of treatment. In conclusion, the got results are an important factor in the prophylaxis, prevention of the disease of cancer of the vulva on the leukoplakia, kraurosis and mixed forms of illness background.

Key words: vulva, leukoplakia, kraurosis, dysplasia, pretumour illnesses, vulvectomy, criodestruction, electron-microscopic information, morfological information

Резюме. Клинико-морфологические аспекты в диагностики и лечения предопухолевых заболевания рака вульвы

Крауроз и лейкоплакия вульвы отнесены к предопухолевым заболеваниям. Целью данной работы было: определить клинико-морфологические аспекты лейкоплакии, крауроза и смешанной формы заболевания и дать оценку эффективности методов лечения данной патологии. Были изучены клинические, морфологические, электронно-микроскопические данные 105 пациенток: 18 случаев крауроза, 35 случаев лейкоплакии и 52 случаев лейкоплакии и крауроза вульвы, которые лечились консервативным методом, криодиструкцией и подвергались вульвэктомии. У 83,8% пациенток начало заболевания составляло от 7 до 11 месяцев, у 71,4% пациенток клинически отмечался зуд, жжения и другие парестезии в области наружных половых органов. В 57,1% отмечена диффузная форма лейкоплакии и крауроза вульвы с площадью распространения процесса в 65,3% случаев от $3 \leq 4 \text{ cm}^2$. Доказано, что лейкоплакия является поражением с высоким потенциалом малигнизации. По нашим данным в 17,1% определена лейкоплакия с атипией и в 13,5% - рака *in situ*. Поэтому неэффективное консервативное лечение лейкоплакия не должно превышать 3 курса. Криодиструкция очагов лейкоплакии и крауроза вульвы в 80,0% случаев является эффективным, малотравматичным и неприводящим к изменениям наружных половых органов, что является немаловажным для женщин репродуктивного возраста. Наилучшие клинические результаты в 95,0% были получены при вульвэктомии. Итак, полученные результаты являются важным фактором в профилактике возникновения рака вульвы на фоне лейкоплакии, крауроза и смешанной формы заболевания.

Ключевые слова: вульва, лейкоплакия, крауроз, криодиструкция, вульвэктомия, дисплазия, предопухолевые заболевания, морфологические данные, электронно-микроскопические данные

Actualitatea temei investigate

Deși, cancerul vulvei este o localizare vizual accesibilă, mai mult de 50% din paciente se adresează pentru tratament cu forme răspândite ale maladii. Supraviețuirea de cinci ani constituie de la 31,7% până la 44,3%. (Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Степанова Е. В. et al., 2005; Neill S.M.; Ridley C.M., 2001).

Studiile mai multor autori (Яковлева И. А., 1973; Штемберг М. И., 1980; Ridley C. M., 1994) au demonstrat că leucoplazia și crauroza sunt precursori ai cancerului de vulvă pe fondul cărora în 20,9-59,0% apare cancerul (Scurry G. Beshay, 1998). Indicele frecvenței leucoplaziei și craurozei vulvare constituie $5,2 \pm 0,6$ la 1000 de paciente examinate.

Leucoplazia și crauroza sunt afecțiuni ce anticipează apariția cancerului vulvar, dar părerile autorilor diverg esențial în acest aspect. Astfel, (Шендерова Т. А., 1983; Краевский Н. А., 1993; Smith S.B., Meffert J. J., 2002; Santos M., Montagut C., Mellado B. et al., 2004) le clasează categoric ca procese precanceroase, pe când alții, cum ar fi Я. В. Бохман (1989), le consideră ca fiind niște procese de fond, ce indică predispunerea organismului la cancer de vulvă, invocând lipsa unor echivalente morfologice clare.

În literatura de specialitate aceste procese sunt raportate sub termeni de definiție foarte neomogeni (*boala Breisky, scleroza atrofiantă a vulvei, vulvită atrofiantă progresivă, leucoplazie, leucokeratoză etc.*), ceea ce atestă că nu există încă niște opinii unitare asupra mecanismelor etiopatogenice ce determină inițierea proceselor distrofice din epiteliul organelor genitale externe (Штемберг М. И., 1980; Бохман Я. В. 1989; Nasca M. R., Innocenzi D., Micali G., 1999).

E discutabilă și corelația între aceste două procese, care fie că ar trebui apreciate ca stadii ale unui proces patologic unic, fie că se pot distinge drept maladii separate (Паллади Г. А., Штемберг М. И., Яковлева И. А., 1977; Шендерова Т. С., 1984; Воробьева Л. И., Ткачук Т. Г., Полишук Л. З., 1997; Attaran M., Rome E., Gidwani G. P., 2000), care totuși împart mecanisme etiopatogenice foarte asemănătoare. S-au propus mai multe teorii pentru explicarea acestora: originea neurogenă, endocrină, dismetabolică, infecțioasă, la acea subsemnând diferite grupe de autori (Toutous-Trellu L., Hirschel B., Piguat V. et al., 2004; Riddell L., Edwards A., Sherrard J., 2000; Yesudian P. D. et al., 2005). Etiologia exactă a acestor leziuni rămâne încă neclară, din care cauză și multiplele metode de trata-

ment propuse sunt puțin eficiente. Astfel, Сметник В. П., Тумилович Л. Г. în 1995 au urmărit efecte pozitive după terapia medicamentoasă a precursorilor cancerului vulvar de la 17-68%. Гробель О. В., Куценко И. И. în 2003, relatează apariția recidivelor locale de prurit ce au survenit după tratament chirurgical la 15,4% cu displazii vulvare și la 28,6% pacienți - cu lichen scleros vulvar. După tratament cu laser se fixează recidive în 90% cazuri, descrise de Прилепская В. Н. în 2002. Cele relatate ne-au sugerat necesitatea analizei și elaborării noilor tactici și metode de tratament a pacienților cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar. Ținând cont de cele expuse am efectuat un studiu avizat în acest sens, desemnându-ne drept obiectiv central următorul scop:

Scopul lucrării:

A defini aspectele clinico-morfologice ale leucoplaziei, craurozei și afectul mixt vulvar și a aprecia eficacitatea diverselor metode de tratament aplicate acestora.

Pentru a realiza scopul lucrării, s-au trasat următoarele obiective:

Obiectivele lucrării:

1. Concretizarea manifestărilor clinice și vulvoscopice ale leucoplaziei, craurozei și afectului mixt vulvar.
2. Examinarea caracterelor histologice ale leucoplaziei, craurozei și afectului mixt vulvar și observarea relațiilor corelative între acestea și inițierea procesului canceros.
3. Studierea electronomicroscopică a schimbărilor celulare și tisulare în leucoplazie, crauroză și afect vulvar mixt.
4. Estimarea șanselor de malignizare în diferite forme clinico-morfologice ale leucoplaziei, craurozei și afectului mixt vulvar.
5. Testarea procedurii de criodistrucție (criogenoterapie) pentru ablațiunea focarelor de leucoplazie, crauroză și afect vulvar mixt ale organelor genitale externe.
6. Aprecierea eficienței intervențiilor chirurgicale în vederea anticipării transformărilor maligne.

Material și metode

Datele expuse în lucrare au fost obținute prin investigarea clinico-morfologică a 105 pacienți incluse în studiu, care au fost investigate și tratate în Institutul Oncologic din Republica Moldova în intervalul 1994-2004.

Lotul de cercetare a inclus: 18 cazuri de crauroză vulvară, 35 cazuri de leucoplazie a vulvei și 52 cazuri de afecte mixte (asocierea de crauroză și leucoplazie vulvară). Fiecare din cele 105 femei au fost investigate complex conform unui protocol de cercetare, care includea: caracterele socio-statutare ale bolnavei; ca-

racterul afectelor patologice vulvare; momentul luării la evidență; extincția procesului; expresia manifestărilor clinice și aria de lezare; caracterul tratamentului aplicat. Pacientele se încadrau în limita mediei de vârstă de $55,9 \pm 2,3$ ani. În setul obligativ de teste clinico-diagnostice am apelat la: anamneză (istoricul maladiei și acuzele), inspecția și palpația organelor genitale externe, vulvoscoopia simplă și lărgită efectuată cu colposcopul, firma „Optomic-5”, linza cu mărimea $10^4 - 10^6$, utilizând proba Schiller sau testul Collins, se colectau frotiuri pentru examenul histopatologic. Materialul biopsic și piesele operatorii se fixau cu formalină, apoi se includeau în parafină. Preparatele se colorau cu hematoxilina – eozină. Prin tehnica microscopiei electronooptice au fost investigate 12 pacienți. Piesele biopsice și fragmentele de material operatoriu se fixau în soluție de 5% aldehidă glutarică cu 0,1M tampon fosfat cu pH-ul de 7,4. Fixarea se continua apoi cu soluție de 1% tetraoxid de osmiu pe 0,1 M tampon fosfat cu pH de 7,2. După deshidratare în spirt și oxid de propilen fragmentele se includeau în epon apaldit. Cu ajutorul ultramicrotomului BS-490A “Tesla” se preparau secțiuni ultrafine, care apoi se contrastau cu uranilacetat și citratat de plumb și se examinau cu microscopul electronic IEM-100Sx la tensiunea de accelerare de 60 kv.

Rezultate obținute și discuții

Reieșind din diagnosticul histopatologic, tratamentul conservativ au fost supuse toate 105 pacienți incluse în studiu. Tratamentul conservativ al leucoplaziei, craurozei și afectelor vulvare mixte include tratamentul general și local. Tratamentul general presupunea: ameliorarea psihosomatică și echilibrarea emotivă a pacientei; desensibilizarea organismului; vitaminoterapia; imunomodulatoarele; administrarea de biostimulatori. Tratamentul de ordin local includea băițe cu ierburi și unguente hormonale (estrogeni, androgeni și corticosteroidi). După finalizarea fiecărei cure de tratament, o dată la 3 luni fiecare pacientă era investigată clinic, colposcopic. Se efectua cercetarea histopatologică a biopsatului prelevat din aria vulvară. Selectarea pacienților pentru tratament criodistructiv și chirurgical a fost efectuată după anumite criterii de includere în unul sau alt lot. Pentru tratamentul criodistructiv au servit următoarele criterii:

- 1) Rezistența la tratamentul conservativ administrat timp de trei cure.
- 2) Extinderea procesului primar $\leq 4-5$ cm², cu expresia manifestărilor clinice la nivelul I-III.
- 3) Refuz de tratament chirurgical.
- 4) Imposibilitatea efectuării tratamentului chirurgical din cauza patologiei concomitente (insuficiența cardio-pulmonară, hepato-renală, diabetul zaharat, dereglări psihice).

Astfel pentru crioterapie au fost selectate 20 paciente. Pentru manevra de tratament criogen am aplicat aparate crio-chirurgicale autonome de tipul "Krioton-3", practicabile în condiții de ambulatoriu și de staționar. Dispozitivul de care facem uz mai frecvent este un crioinstrument universal dotat cu un spectru larg de capsule ajustabile cu diferite diametre ale canulei lansatoare de azot.

Pentru tratamentul chirurgical au servit următoarele criterii:

- 1) Leucoplazia atipică și cancerul *in situ* vulvar.
- 2) Rezistența la tratamentul conservativ administrat timp de trei cure.
- 3) Extinderea procesului primar $\geq 4-5$ cm² cu expresia manifestărilor clinice la nivelul III – IV.
- 4) Recidiv după crioterapie.

Pentru tratament chirurgical au fost incluse 40 de paciente. Tehnica de vulvectomie se execută în procedură uzuală, prin care se extrag în bloc labiile mari și mici, clitorul și țesutul celulo-adipos cu alterare sclero-fibrotică până la fascia perineală superficială. Se insistă pentru extracția plentară a țesutului adipos. Cu bisturiul electric se trasează două incizii prin care se circumscrie sectorul proiectat pentru extracție. Se efectuează hemostaza adecvată și se aplică suturile pe straturi.

Studiul formele clinice ale leucoplaziei, craurozei și afectului vulvar mixt a evidențiat că intervalul de la apariția primului semnalment al bolii și stabilirii diagnosticului, în medie constituie 13 luni.

Din datele prezentate în tabelul 1 se observă că în primele 3-6 luni s-a adresat la medic o pacientă cu leucoplazie, ceea ce constituie 2,8±16,8%; ($p>0,05$) și două paciente cu varianta mixtă a afecțiunii, ceea ce constituie 3,8±13,5%; ($p>0,05$), fapt ce se explică printr-o simptomatologie mai pronunțată. De la 7 la 11 luni s-au adresat în aceeași măsură pacientele din toate trei loturi: 13 paciente cu crauroză vulvară, sau 72,2±12,4%; ($p<0,001$), 30 paciente cu leucoplazie, sau 85,7±6,4%; ($p<0,001$) și 45 paciente cu varianta mixtă a afectului vulvar, sau 86,5±5,1%; ($p<0,001$). Cel mai târziu s-au adresat pacientele cu crauroză 27,7±20,0%; ($p>0,05$) și cu afect mixt vulvar 9,6±13,2%; ($p>0,05$), depășind termenul de 12 luni de la debutul maladiei, fapt ce se poate explica printr-o simptomatologie mai atenuată. Pacientele cu leucoplazie vulvară, care s-au adresat după 12 luni, au constituit 11,4±15,9%; ($p>0,05$) – 4 paciente.

Cele observate semnaleză că pacientele cu această patologie se adresează târziu după asistență specializată. S-a constatat, că femeile cu procese distrofice - leucoplazii vulvare și afect mixt - se prezintă mai devreme pentru consultație medicală, deoarece proliferațiile hiperplastice de pe segmentele muco-tegmentare ale vulvei sunt adesea apreciate ca fiind niște formațiuni tumorale, pentru care prezentarea la oficiul medicului specialist nu mai poate fi amânată.

Examenul clinic a demonstrat că atunci când modificările distrofice se încadrează în aria mucoasei organelor genitale mai frecvent au aspect de fo-

Tabelul 1

Durata timpului până la adresarea primară a pacientelor cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar

Forma nozologică	Total	Durata timpului în luni					
		3-6 luni		7-11 luni		peste 12 luni	
		Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%
Crauroză	18	-	-	13	72,2±12,4****	5	27,7±20,0*
Leucoplazie	35	1	2,8±16,8*	30	85,7±6,4****	4	11,4±15,9*
Afect mixt	52	2	3,8±13,5*	45	86,5±5,1****	5	9,6±13,2*
Total	105	3	2,9±9,7*	88	83,8±3,9****	14	13,3±9,1*

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

Tabelul 2

Forma de extindere a afectului la pacientele cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar

Forma nozologică	Total	Forma de extindere			
		Focar		Difuz	
		Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%
Crauroză	18	4	22,2±9,8**	14	77,8±11,1****
Leucoplazie	35	28	73,3±8,3****	7	26,3±7,4***
Afect mixt	52	13	25,0±6,0****	39	75,0±6,9****
Total	105	45	42,9±7,4****	60	57,1±6,4****

** $p<0,05$; *** $p<0,01$; **** $p<0,001$

car. În cazul când leziunile au tendința de răspândire spre regiunea tegumentară perianală și chiar pe tegumentul plicilor inghinale leziunile au mai frecvent caracter difuz. Leziuni cu caracter difuz s-au depistat la 39 paciente cu afect mixt vulvar, sau $75,0 \pm 6,9\%$; ($p < 0,001$), la 14 paciente - cu crauroză, sau $77,8 \pm 11,1\%$; ($p < 0,001$) și la 7 paciente - cu leucoplazie vulvară, sau $26,3 \pm 7,4\%$; ($p < 0,01$). Leziuni de focar mai des s-au depistat la 28 paciente - cu leucoplazie vulvară, sau $73,7 \pm 8,3\%$; ($p < 0,001$), la 13 paciente - cu afect mixt vulvar, sau $25,0 \pm 6,0\%$; ($p < 0,001$) și la 4 paciente - cu crauroză, sau $22,2 \pm 9,8$; ($p < 0,05$) (Tab. 2).

Cercetarea anamnetică și acuzele invocate de bolnave ne-a demonstrat că maladia s-a dezvoltat cel mai frecvent treptat și neobservată de bolnavă până la apariția semnelor specifice, dintre care cel mai frecvent este menționat pruritul resismțit la nivelul organelor genitale externe, care este permanentizat și săcăitor, senzațiile de durere asociate cu arsură, furnicături și alte fenomene parestetice. Aceste manifestări clinice au fost observate la 75 de paciente, sau $71,4 \pm 5,2\%$; ($p < 0,001$). Depigmentare și hipercheratoză ale țesuturilor vulvare mucocutaneae au invocat 30 de paciente, sau $28,6 \pm 8,3\%$; ($p < 0,01$). Din datele prezentate în tabelul 3, se vede că manifestările clinice (prurit, arsuri, furnicături) au fost semnalate cu o mai mare frecvență la bolnavele cu crauroză vulvară - 16 paciente, sau $88,9 \pm 7,41\%$; ($p < 0,001$)

și la cele cu afecte vulvare mixte la 51 paciente, sau $98,1 \pm 4,8\%$; ($p < 0,001$). Bolnavele cu focare de leucoplazie au manifestat aceste simptome doar în 8 cazuri, sau $22,9 \pm 10,5\%$; ($p < 0,05$). Depigmentare și hipercheratoză ale țesuturilor vulvare mucocutaneae, în primul rând s-au observat la 27 paciențele cu leucoplazie vulvară, sau $77,1 \pm 7,1$; ($p < 0,001$) și, ulterior, la cele 2 paciente cu crauroză vulvară, sau $11,1 \pm 22,2$; ($p > 0,05$) și o pacientă cu formă mixtă a afectului vulvar, sau $1,9 \pm 1,9$; ($p > 0,05$) (Tab. 3).

Pentru elucidarea și diferențierea diagnostică, dar și pentru decizia curativă am considerat de utilitate practică estimarea de expresie a nivelului manifestărilor clinice (prurit, arsuri, furnicături) și aria de răspândire a procesului distrofic vulvar (Tab. 4).

Din datele reflectate în tabelul 4, reiese că manifestările clinice (prurit, arsuri, furnicături) ale organelor genitale externe sunt în corelație direct proporțională cu ariile de extindere ale procesului distrofic și s-au depistat la majoritatea bolnavelor cu crauroză vulvară - 12 paciente, sau $75,0 \pm 12,5\%$; ($p < 0,001$) și printre femeile prezentând variante de afect mixt vulvar la 37 paciente, sau $72,5 \pm 7,3\%$; ($p < 0,001$), aria de extindere a afectului vulvar este de la $3 \leq 4 \text{ cm}^2$ și corespunde nivelului III a manifestărilor clinice. Cu aria de extindere $2 \leq 3 \text{ cm}^2$ au fost 3 paciente cu crauroză vulvară, sau $18,7 \pm 10,82\%$; ($p > 0,05$); și 10 paciente - cu forma mixtă, sau $19,6 \pm 12,56\%$; ($p > 0,05$); și corespunde nivelului II. Cu cea mai mică arie de

Tabelul 3

Frecvența manifestărilor clinice (prurit, arsuri, furnicături) la paciențele cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar

Forma nozologică	Total	Simptomatologia (prurit, arsuri, furnicături)			
		Prezent		Absent	
		Nr. abs.	P \pm m%	Nr. abs.	P \pm m%
Crauroză	18	16	88,9 \pm 7,4****	2	11,1 \pm 22,2*
Leucoplazie	35	8	22,9 \pm 10,5**	27	77,1 \pm 7,10****
Afect mixt	52	51	98,1 \pm 4,8****	1	1,9 \pm 1,9*
Total	105	75	71,4 \pm 5,2****	30	28,6 \pm 8,3***

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

Tabelul 4

Aria de extindere a afectului la paciențele cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar (repartizată pe nivele)

Forma nozologică	Total	Aria de extindere a afectului (repartizată pe nivele)							
		I; < 2 cm ²		II; 2 \leq 3 cm ²		III; 3 \leq 4cm ²		IV; > 4 cm ²	
		Nr. abs.	P \pm m%	Nr. abs.	P \pm m%	Nr. abs.	P \pm m%	Nr. abs.	P \pm m%
Crauroză	16	1	6,25 \pm 6,05*	3	18,75 \pm 10,82*	12	75,0 \pm 12,5****	-	-
Leucoplazie	8	8	100 \pm 0,0	-	-	-	-	-	-
Afect mixt	51	2	3,92 \pm 2,72*	10	19,61 \pm 12,56*	37	72,55 \pm 7,3****	2	3,92 \pm 2,72*
Total	75	11	14,7 \pm 10,7*	13	17,3 \pm 10,5*	49	65,3 \pm 6,8****	2	2,27 \pm 11,5*

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

extindere au fost 8 paciente cu leucoplazie, 2 cu afect mixt vulvar, sau $3,9 \pm 2,72\%$; ($p > 0,05$); și o pacientă cu crauroză vulvară, sau $6,2 \pm 6,05\%$; ($p > 0,05$); și corespunde nivelului I a manifestărilor clinice. Cu aria de extindere $> 4 \text{ cm}^2$ au fost doar 2 paciente cu afect mixt vulvar, sau $3,92 \pm 2,72\%$; ($p > 0,05$) și se referă la nivelul IV a manifestărilor clinice (prurit, arsuri, furnicături).

Astfel din datele prezentate mai sus putem concluziona, că marea majoritate a pacientelor cu leucoplazie, crauroză și afect mixt vulvar, sau $83,8 \pm 3,9\%$; ($p < 0,001$) se adresează la medic în primele 7-11 luni de la debutul bolii. În $71,4 \pm 5,2\%$; ($p < 0,001$) cazuri acuzele pacientelor se referă la prurit, arsuri, furnicături. Forma de extindere a afectelor vulvare, în marea majoritate a cazurilor este una difuză și constituie $57,1 \pm 6,4\%$; ($p < 0,001$), aria de extindere - la $65,3 \pm 6,8\%$; ($p < 0,001$) paciente se încadrează în limitele $3 \leq 4 \text{ cm}^2$ sau nivelul III de manifestări clinice.

Vulvoscopia a fost aplicată tuturor 105 paciente atât pentru precizarea diagnosticului, cât și pe parcursul tratamentului. În studiul nostru am avut 18 tablouri vulvoscopecice de crauroză, care se manifestau prin: epiteliul atrofic, fin și transparent. Sub el am diferențiat vase sângerânde, mici hemarogii punctiforme, dar uneori și difuze, eroziuni – semne ale inflamației secundare în urma leziunilor de grataj. La 35 paciente cu leucoplazie simplă am depistat următorul tabloul vulvoscopic: pete albicioase, strict delimitate de la epiteliul normal, care proemină. Leucoplazie fină, ce se caracterizează prin hipercheratoză și paracheratoză la cercetarea histologică. De la insuficiența de glicogen focarele de leucoplazie dau o reacție negativă la iod și sunt strict delimitate de restul epiteliului. În 52 cazuri am depistat un tablou de afect mixt – leucoplazie simplă și crauroză vulvară. Colposcopic distingem pete albicioase, strict delimitate de la epiteliul normal, care proemină și epiteliul atrofic fin și transparent. Leucoplazia pronunțată și brutală proemină deasupra suprafeței mucoase papilomatos, verucos sau tuberozitar. Dacă sunt șterse proeminările, în locurile lor distingem structuri mozaice mari și neomogene, manifestări punctiforme (caracteristice pentru leucoplazia atipică și carcinom *in situ* la biopsia țintă cu cercetare histologică ulterioară). Am depistat acest tablou în șase cazuri. La șapte paciente am avut tabloul colposcopic de carcinom: atipie vasculară, vasele fiind de diferite forme. Am relevat structuri mozaice grave și brutale și, punctiforme, vase fragmentate, amplasate haotic. Diametrul vaselor e diferit și distanța intercapilară de asemenea variază. Putem deosebi hipertrofia vasculară. Am efectuat biopsia țintă, care a relevat malignizare.

Astfel vulvoscopia și biopsia țintă rămâne cea

mai informativă metodă de diagnostic primar a precursorilor cancerului vulvar.

Studiul histologic al probelor biopsice și al materialului operator de la bolnavele cu leucoplazie și leucoplazie asociată de crauroză au demonstrat că în țesuturile afectate ale vulvei până la dezvoltarea carcinomului *in situ* și al cancerului invaziv, leucoplazia și crauroza se pot dezvolta ca două procese suverane, dar mai frecvent, totuși, acestea se combină. De altfel anume leucoplazia se transformă în crauroză, iar succesivitatea acestui fenomen se remarcă foarte clar la investigarea histologică. În urma edemului progresiv, apoi al fibrozei cu hialinizarea stratului papilar și subpapilar al dermului și a atrofiei secundare a epiteliului protector multistratificat plan focarele de leucoplazie se transformă în crauroză. Am demonstrat de asemenea, că atât în focarele de leucoplazii, cât și în unele cazuri la hotarul leucoplaziei cu crauroza se dezvoltă modificări coilocitice ale epiteliului multistratificat plan, care ar putea anunța infectarea epiteliului cu virusul papilomei umane (VPH). Sunt bine cunoscute discuțiile ce se desfășoară în ultimii ani vizavi de rolul infecției cu papilomavirus în dezvoltarea cancerului genital (Davidson E.J., Davidson J.A., Sterling J.C., Baldwin P.J., Kitchener H.C., Stern P.L., 2003.). Nu se exclude că și cancerul sau carcinomul *in situ* aparente pe fondul leucoplaziilor, în special de variante atipice ar putea avea la origini și infecția cu papilomavirusul uman. Am ajuns astfel la o certitudine semnalată mai demult de Яковлева И. А., Штемберг М. И., (1973), cum că malignizarea survine în focarele de leucoplazie și nu de crauroză, parcurgând stadiile de leucoplazie atipică și carcinom *in situ*.

Prin studiul microscopiei electronoptice s-a arătat mecanismul de constituire a pruritului, depigmentării și hipercheratozei la precursorii cancerului vulvar. În leucoplazia vulvară hipercheratoza începe cu condensarea precoce a fasciculelor de filamente keratinice în formarea maselor compacte de keratohialină. În crauroza vulvară se produce degenerența fibroblastelor și diminuarea lor numerică, perturbaje care dereglează colagenosinteza și colagenoliza. Depigmentarea tegumentului remarcat pe fundalul leucoplaziei și craurozei vulvare derivă din fenomenul dispariției melanosomilor din melanocite și keratinocite prin fagocitarea acestora de către macrofage. Acumularea mastocitelor în ariile de distrofie, degranularea mastocitelor, prin care se eliberează histamină, duc la afișarea senzației de prurit, semnalmentul reprezentativ al craurozei și al afectului vulvar mixt.

Analiza datelor din literatură și studiul nostru a demonstrat că tratamentul pacientelor cu precursorii ai

Tabelul 5

Distribuția pacienților cu leucoplazie, crauroză și afectului mixt vulvar conform eficacității tratamentului conservativ

Afecte vulvare	Total		Efect pozitiv		Rezistente la tratament conservativ		Malignizare (ca in situ; leucoplazie atipică)	
	Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%
Crauroza	18	17,1 ±3,7 ****	14	77,8±9,8 ****	4	22,2±9,8 **	-	-
Leucoplazia	35	33,3±4,6 ****	15	42,9±8,2 ****	14	40,0±8,3 ****	6	17,1±6,4 **
Afect mixt	52	49,5±4,9 ****	16	30,8±6,6 ****	29	55,76±6,9 ****	7	13,5±4,7 **
Total	105	-	45	42,8±7,4 ****	47	44,7±7,3 ****	13	12,4±3,2 ***

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

cancerului vulvar necesită etapizare: tratament conservativ, crioterapia, tratament chirurgical. Astfel, tratamentului conservativ, care includea atât tratament general cât și cel local, au fost supuse toate cele 105 paciente incluse în studiu. După administrarea tratamentului conservativ (general și local) la 45 paciente, sau 42,85±7,4%; (p<0,001) s-au stins manifestările clinice și colposcopice. S-a îmbunătățit statutul psiho-emoțional, s-a ameliorat somnul, au dispărut manifestările clinice locale ca pruritul, furnicăturile și alte senzații parestetice. Deși, schimbările macroscopice tisulare au persistat, hiperimia, edemul și leziunile de grataj au dispărut. Aceste paciente au fost vindecate definitiv. Evoluția pozitivă a fost determinată la 14 paciente cu crauroză, sau 77,8±9,8%; (p<0,001), 15 paciente - cu leucoplazie, sau 42,9±8,2%; (p<0,001) și 16 paciente - cu afect mixt vulvar, sau 30,8±6,6%; (p<0,001) (Tab. 5).

A fost stabilit, că rezistente la tratament conservativ s-au dovedit a fi 14 paciente cu leucoplazie simplă, sau 40,0± 8,3%;(p<0,001) și 29 paciente cu afect mixt, sau 55,76± 6,9%; p<0,001 și 4 paciente cu crauroză, sau 22,2±9,8%; (p<0,05) (tab. 5). Ele manifestau dereglări psihoemoționale, tulburări de somn până la insomnii, prurit intens și surmenantă,

dureri acute și imposibilitatea vieții sexuale, micțiuni dese și doli până la dizurii, care esențial micșorau calitatea vieții. Procesele aveau extinderea difuză a afectului distrofic vulvar, cu nivelul ariei de lezare III și IV. Astfel putem concluziona că tratamentul conservativ s-a dovedit a fi cel mai eficace la pacientele cu crauroză vulvară, asigurând o vindecare completă în 77,8±9,8%; (p<0,001). Pacientele cu leucoplazie și afect mixt vulvar s-au dovedit a fi mai rezistente la tratament conservativ, fapt ce se poate explica prin particularitățile histopatologice. Din 60 de paciente rezistente la tratamentul conservativ la 7 sau 13,5±4,7%; (p<0,05), procesul a evoluat în carcinom *in situ*, iar la 6 paciente sau 17,1±6,4%; (p<0,05) - în leucoplazie atipică. Conform protocolului de studiu, pacientele cu carcinom *in situ*, leucoplazii vulvare atipice și cele rezistente la tratament conservativ au fost supuse uneia din metodele radicale de tratament: criodistrucția sau vulvectomia. Astfel, criodistrucția s-a efectuat la 20 de paciente cu distrofii vulvare, sau 19,1±3,8%; (p<0,001) din lotul total de paciente înrolate în studiu, cu vârsta medie de 54,06±1,73 ani. Evaluarea eficacității tratamentului prin criodistrucție a demonstrat că vindicarea completă după prima ședință apreciată prin prizma manifestărilor clinice

Tabelul 6

Eficacitatea tratamentului leucoplaziei, craurozei și afectului mixt vulvar prin criodistrucție

Afecte vulvare	Total tratate prin criodistrucție	Vindecare completă după I ședință		Vindecare completă după a II ședință	
		Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%
Leucoplazie	14	11	78,6±11,0****	3	21,4±23,7*
Crauroză	4	4	100,0±0,0	0	-
Afect mixt	2	1	50,0±35,4*	1	50,0±35,4*
Total	20	16	80,0±10,0****	4	20,0±20,0*

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

Tabelul 7

Eficacitatea tratamentului afectelor vulvare tratate chirurgical

Afectele vulvare	Total tratate prin vulvectomie	Tratate complet		Tratate incomplet	
		Nr. abs.	P±m%	Nr. abs.	P±m%
Leucoplazie atipică	6	6	100,0±0,0	0	-
Carcinom <i>in situ</i>	7	7	100,0±0,0	0	-
Afect mixt	27	25	92,6±5,2****	2	7,4±5,2*
Total	40	38	95,0±3,5****	2	5,0±15,4*

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

locale (diminuarea suprafeței mucocutane vulvare lezate, micșorarea edemului, epitelizarea fisurilor), cât și schimbărilor de ordin general (micșorarea senzațiilor de prurit arsuri, furnicături și îmbunătățirea statutului psihoemoțional, echilibrarea somnului) s-au observat la 11 din 14 paciente cu leucoplazie vulvară, sau 78,6±11,0%; (p>0,05); la toate 4 paciente cu crauroză vulvară și la o pacientă cu afect mixt (Tab. 6).

La 3 paciente cu leucoplazie vulvară, sau 21,4±23,7%; (p>0,05) și la o pacientă cu afect mixt vulvar pentru obținerea rezultatelor pozitive la tratamentul prin criodistrucție a fost nevoie de a doua ședință de crioterapie.

Din datele prezentate în tabelul 6 putem rezuma că tratamentul precursorilor cancerului vulvar prin criodistrucție asigură vindecarea pacientelor cu crauroză și, a 78,6±11,0; (p<0,001) paciente cu leucoplazie și poate fi recomandată ca tratament radical al distrofiilor vulvare rezistente la tratament conservativ.

Vulvectomiei simple au fost supuse 40 paciente din lotul total, sau 38,09±4,7%; (p<0,001) cazuri rezistente la tratament conservativ cu vârsta medie 54,74 ±1,97 ani (Tab. 7).

Eficacitatea tratamentului chirurgical s-a soldat cu efect pozitiv la 6 paciente cu leucoplazie atipică, la 7 paciente cu carcinom vulvar *in situ*, de asemenea la 25 paciente cu leucoplazie și crauroză, sau 92,6±5,2%; (p<0,001), care se manifesta prin echilibrarea psihoemoțională, normalizarea somnului și lipsa recidivelor locale de schimbări macroscopice (depigmentare și hipercheratoză) însoțite de prurit, furnicături și alte parestezii. În 2 cazuri sau 7,4±5,2%; (p>0,05) au survenit recidive în regiunea perianală, peste un an, care se manifestau prin prurit, arsuri, tegumentare cupate prin aplicarea tratamentului conservativ local.

Astfel, vulvectomia a asigurat rezultate bune la 95,0±3,5% (p<0,001) din pacientele operate și rămâne ca metodă de elecție în cazurile de forme rezistente la tratament conservativ și criodistrucție: leucoplazii atipice și carcinom *in situ*.

Concluzii:

1. Simptomatologia leucoplaziei, craurozei și

afectului mixt vulvar se caracterizează în 71,4±5,2% cazuri prin prurit, arsuri și furnicături, ceea ce condiționează adresarea la medic în primele 7-11 luni a 83,8±3,9% paciente. La mai bine de jumătate de paciente sau 57,1±6,4%, afecțiunile au un caracter difuz, iar la 65,3±6,8% leziunile se încadrează în limitele de la 3≤4cm² și se prezintă vulvoscopic prin arii de epiteliu atrofic, fin și transparent, unde se evidențiază vase sângerânde, hemoragii punctiforme și pete albicioase, strict delimitate de la epiteliul normal, care proemină.

2. Până la dezvoltarea carcinomului *in situ* leucoplazia și crauroza se pot dezvolta ca două procese suverane, dar care mai frecvent se combină, iar focarele de leucoplazie se transformă în crauroză. Prezența modificărilor coilocitotice în leucoplazie denotă infectarea cu virusul papilomei umane (VPH).

3. Pruritul, depigmentarea, hiperkeratoza în leucoplazie și crauroză sunt condiționate de: acumularea mastocitelor și degranularea lor; dispariția melanosomilor din melanocite și keratinocite; condensarea precoce a fasciculelor filamentelor de keratină și formarea keratohialinei; perturbaje în colagenosinteză și colagenoliză.

4. Leucoplazia este un afect cu mare potențial de malignizare ce constituie 17,1±6,4% pentru leucoplazia cu atipie și 13,5±4,7% pentru carcinom *in situ*, iar terapia conservativă neefectivă nu trebuie să depășească termenul de 3 cure.

5. Tratamentul conservativ rămâne efectiv în circa 42,8±7,4%, cu condiția evidenței dinamicului clinic, histologic și colposcopic a fiecărei forme de precursori ai cancerului vulvar după fiecare cură de tratament aplicată.

6. Crioterapia este o metodă eficientă în tratamentul formelor rezistente ale leucoplaziei, craurozei și afectelor mixte vulvare, asigurând în 80,0±10,0% cazuri vindecarea completă, fiind minitraumatizantă și, deci, nonmutilantă în raport cu organele genitale.

7. Displaziile atipice și carcinom *in situ* ale vulvei, necesită tratamentul chirurgical în volum de vulvectomie, care în 95,0±3,5% cazuri poartă un caracter radical.

Bibliografie

1. Adams B.B., Mutasim D.F. Annular lichen sclerosus et atrophicus. //Cutis. 2001 Mar;67(3):249-50.
2. Albers S.E., Taylor G., Huyer D., Oliver G., Krafchik B.R. Vulvitis circumscripta plasmacellularis mimicking child abuse. //J Am Acad Dermatol. 2000 Jun; 42(6):1078-80.
3. Al-Ghamdi A., Freedman D., Miller D., Poh C., Rosin M., Zhang L., Gilks C.B. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. //Gynecol Oncol. 2002 Jan;84(1):94-101.
4. Strittmatter H.J., Henqge U.R., Blecken S.R. Calcineurin antagonists in vulvar lichen sclerosus. //Arch. Gynecol. Obstet., 2006, 274 (5): 266-70.
5. Marini A., Blecken S., Ruzicka T., Henqge U.R., Lichen sclerosus - New aspects of patogenesis and treatment. //Hautarzt, 2005, 56 (6): 555-55.
6. Kanda N., Watanobe S. Regulatory role of sex hormones în cutaneous biology and immunology. // J. Dermatol. Sci., 2005, 3 (1): 1-7.
7. Yesudian P.D. Suqunendrau H., Bates C.M., O'-Mahony C. Lichen sclerosus. //Int.J. SID AIDS. 2005, 16(7): 465-73.
8. Regauer S., Liegel B., Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge. //Histopathology, 2005, 47(4): 340-47.
9. Andoh T. Importance of epidermal keratinocytes in ihting. //Yakuquku Zasshi, 2006, 126 (6): 403-8.
10. Stoicescu I., Florescu M., Simionescu C., Georgescu C. Dermatohistologie practică. Editura Universitară - Craiova, 2002, 257 p.
11. Cardinali G., Cecocorelli S., Covacs D. et al. Keratinocyte growth factor promotes melanosome transfer to keratinocytes. //J. Invest. Dermatol., 2005, 125 (6): 1190-9.
12. Tolleson W.H. Human melanocyte biology, toxicology and pathology. //J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Exotoxicol. Rev., 2005, 23 (2): 105-61.
13. Mishra M., Mohantz J., Senqupta S., Tripathz S. Epidemiological and clinicopathological study of oal leucoplakia. // Indian J.Dermatol. Venerol. Leprol. "005, 71 (3): 161-65.
14. Alvarez Lorenzo M., Blanco Carrion A., Antunez Lopez J. et al. Ultrastructural diferences between leucoplakia with and without dysplasia. // Bull. Group. Int. Sci. Stomatol. Odontol. 2001, 43(2): 34-45.
15. Черный А.П. Изменения структур клеточной поверхности и организации эпителиальной ткани в процесс развития рака шейки матки. Дисс. доктора мед. наук, Москва, 1995.
16. Ciornii A., Iacovleva I., Ciobanu T. Rolul infecției virale în frecvența apariției displaziilor epiteliale și neoplazice de exocol. Materialele Simpozionului Obstetricienilor, Chișinău, 1993.
17. Ciornii A., Iacovleva I., Ciobanu T. Particularitățile clinice și morfologice ale leziunilor de exocol și endocol. Materialele sesiunii științifice anuale a Institutului Oncologic din Moldova. Chișinău, 1992.
18. Chang C.C., Peng M.Y., Lai H.C., Yu M.H., Chu T.Y. Anogenital lymphangioma circumscriptum masquerading as condyloma accuminata. //Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 Nov;83(11):1093-4.
19. Citarella L., Massone C., Kerl H., Cerroni L. Lichen sclerosus with histopathologic features simulating early mycosis fungoides. //Am J Dermatopathol. 2004 Aug;26(4):349-50.
20. Davidson E.J., Davidson J.A., Sterling J.C., Baldwin PJ, Kitchener HC, Stern PL. Association between human leukocyte antigen polymorphism and human papillomavirus 16-positive vulval intraepithelial neoplasia in British women. //Cancer Res. 2003 Jan 15;63(2):400-3.
21. Edwards Q.T., Saunders-Goldson S. Lichen sclerosus of the vulva in women: assessment, diagnosis, and management for the nurse practitioner. //J Am Acad Nurse Pract. 2003 Mar;15(3):115-9.
22. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a report of 4 cases. J Reprod Med. 2004 Oct;49(10):778-80.
23. Spinei L. Noțiuni generale despre studiul epidemiologic. Curier medical Nr.5, Chișinău, 2004 –p. 42-43.
24. Паллади Г.А., Штемберг М.И., Яковлева И.А. Современные аспекты патогенеза и терапии крауроза и лейкоплакии вульвы// Эпидемиология, профилактика и лечение рака вульвы: Матер. Симпоз., 16-17 дек. 1986 г. - Тбилиси, 1986. - С.18-19.
25. Шендерова Т.О. Гистологическая диагностика опухолей вульвы и влагалища. - Кишинев, "Штиинца", 1983, 168 с.
26. Шендерова Т.С. Морфологическая и электронно - микроскопическая характеристика лейкоплакии вульвы. Кишинев, "Штиинца", 1984:10-16.
27. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы. - Кишинев: Штиинца, 1980, 199 с.

ASPECTELE TRATAMENTULUI STĂRILOR PRECANCEROASE ALE ENDOMETRULUI

**Tudor Rotaru – dr. șt. med., conf. univ., Olga Eremia, Ludmila Balan,
Ludmila Rotaru – dr. șt. biol., Mariana Vîrlan – asist. univ.,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Biologie Moleculară și Genetică Umană, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Institutul Oncologic din Republica Moldova**

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date cu privire la aspectele clinico-morfologice și importanța acestora în conduita terapeutică a stărilor precanceroase ale endometrului. Evaluarea metodelor de diagnostic și tratament aplicate pacientelor provenite din secțiile ginecologice Nr. 1 și Nr. 2 a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, pe perioada anilor 2009 – 2014, care în final au fost diagnosticate cu hiperplazie endometrială.

Cuvinte-cheie: tratament, stări precanceroase, endometrul

Summary. The aspects treatment of precancerous condition of the endometrium

The present article presents data referring to clinical and morphological particularities and their significance in the course of treatment of endometrial precancerous lesions. Evaluation of diagnostic and treatment methods applied to patients from gynecological wards Nr. 1 and Nr. 2 from Oncology Institute of Moldova, during 2009-2014, which were finally diagnosed as endometrial hyperplasia.

Key words: treatment precancerous condition, endometrium

Резюме. Аспекты лечения предраковых состояния эндометрия

В данной статье представлены данные о клинических и морфологических аспектов и их значение в терапевтическом поведении эндометрия предраковых состояний. Оценка методов диагностики и лечения, применяемых для пациентов с гинекологическими подопечных Nr. 1 и Nr. 2 Онкологического Института Молдовы, в годы 2009-2014, который в конечном итоге был поставлен диагноз гиперплазия эндометрия.

Ключевые слова: лечения, предраковое состояния, эндометрия

Introducere

Endometrul reprezintă o formă de țesut mezenchimal specializat, aflat sub influența hormonală a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Dincolo de complexa lui fiziologie, endometrul poate fi sediul unor patologii variate, dintre care hiperplaziile endometriale ce sunt și cele mai frecvente. Homeostazia tisulară este rezultatul unui echilibru între două procese: generarea celulelor și moartea lor. În mecanismul distrugerii endometrului funcțional în faza menstruală este implicat procesul de apoptoză. Apoptoza excesivă sau absența ei, poate avea implicații patologice majore. Ca o reflectare a balanței între proliferarea și moartea celulară, hiperplaziile endometriale fac tot mai mult obiectul cercetării biologice medicale. Prin cunoașterea și evidențierea moleculelor implicate în menținerea acestei balanțe, tratamentul acestor leziuni poate cunoaște și alte modalități de abordare.

Hiperplaziile endometriale reprezintă o varietate de modificări histologice caracterizate prin proliferarea elementelor glandulare și stromale, însoțite de o creștere adaptativă a vascularizației, uneori cu sau fără infiltrație de celule rotunde. Alterările morfologice și biologice ale glandelor endometriale și stromei, variază, de la exagerări ale unor trăsături fiziologice la carcinom *in situ*, generalizate, interesând tot endo-

metrul, sau pot fi limitate la arii restrânse, sugerând și posibilitatea existenței unor factori locali în producerea lor [1, 2].

Hiperplaziile endometriale sunt afecțiuni comune în Comunitatea Europeană fiind raportate în fiecare an peste 120 000 cazuri noi, în timp ce în țările vestice sunt diagnosticate anual între 180 000 – 200 000 noi cazuri [5, 8].

Prevalența general estimată este de un caz la o mie femei, rata formelor simple crescând la 4% în rândul femeilor asimptomatice aflate la menopauză și variind între 4 – 30% atunci când la aceeași categorie de vârstă simptomatologia este prezentă [2].

Substratul etiopatogenic este reprezentat, aproape întotdeauna, de un hiperestrogenism cronic, absolut sau relativ, necontrabalansat progesteronic, perimenopauza caracterizată prin cicluri anovulatorii prezentând un risc crescut de dezvoltare a acestei afecțiuni. Leziunile hiperplazice ale endometrului sunt considerate de majoritatea autorilor de specialitate ca fiind leziuni precanceroase situate la granița dintre benign și malign. Diagnosticarea precoce a acestor leziuni premaligne, reprezentate de hiperplaziile endometriale, leziuni considerate a fi precursorare cancerului de corp uterin, este de mare importanță în patologia tumorală a femeii. Controversele referitoare la definirea

entităților lezionale endometriale în cadrul secvenței hiperplazie – carcinom (unele tipuri de hiperplazie endometrială reprezentând forme de tranziție sau premaligne ale neoplaziei endometriale) influențează atitudinea terapeutică, astfel încât, problemele majore de actualitate în abordarea hiperplaziilor endometriale rămân: reproductibilitatea diagnostică scăzută și predicția slabă a progresiei către cancer [2, 3, 8, 7].

Până în prezent este în dezbateri problema stărilor precanceroase ale endometrului. Dificultatea aprecierii lor este legată de diversitatea evoluției proceselor patologice în mucoasa uterului, cauzate de caracteristicile fonului hormonal al bolnavilor în diferite perioade ale vieții [2, 9].

Merită atenție propunerea lui B. I. Jeleznova (1977) de a considera stări precanceroase: hiperplazia atipică a endometrului (schimbări adenomatoase difuze), adenomatoza în focar și polipi adenomatoși.

După părerea morfopatologilor, stările precanceroase ale endometrului se caracterizează prin anumite schimbări patohistologice difuze sau în focar, care sunt comune cancerului (atipie, polimorfism, multiplicarea intensă a celulelor epiteliale), însă sunt exprimate într-un grad mai mic ca în cancer, în afară de acestea lipsesc semne de creștere infiltrativă. Cercetările ultimilor ani a stabilit, pe concept modern, noțiunea de boală endometrială precanceroasă, dându-i denumirea prezentă de neoplazie endometrială intraepitelială, care include leziunile endometriale cu risc crescut pentru cancerul de corp uterin [6, 10].

Frecvența asocierii dintre hiperplazia endometrială atipică și carcinomul endometrial variază între 17 și 52%, cu o rată de progresie către carcinom variabilă la 1 – 28% în funcție de severitatea leziunii, context în care introducerea noi terminologii EIN (neoplazie intraepitelială endometrială) conferă o mai mare acuratețe a predicției acestui risc comparativ cu clasificarea OMS (Organizația Mondială a Sănătății) din 1997. Din datele statistice existente, rezultă că riscul de transformare malignă în formele de hiperplazie fără atipii, este între 1 – 3%, comparativ cu formele în care apar atipii, în care evoluția spre malignitate este până la 30% [4, 11].

Scopul studiului a preconizat evaluarea și aprecierea tratamentului în stările precanceroase ale endometrului.

Obiectivele studiului

1. Determinarea dezechilibrului hormonal în scopul profilaxiei și tratamentului stărilor precanceroase ale endometrului.

2. Aplicarea tratamentului hormonal și tratamentului chirurgical în stările precanceroase ale endometrului.

3. Elaborarea algoritmului de tratament în patologia endometrului.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot de 40 din cazuri, tratate în secțiile ginecologice Nr. 1 și Nr. 2 a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova, în intervalul 2009 – 2014, care în final a fost stabilit diagnosticul de hiperplazie endometrială. Examinarea histopatologică a fost efectuată în Laboratorul Histopatologic al IMSP Institutului Oncologic din RM, din materialul provenit după chiuretaj al cavității uterului, fie în urma histerectomiei.

Ca material adițional de studiu am utilizat cartelele medicale, foi de observație clinică, registrele cu rezultatele histologice și citologice.

Din datele înscrise în foile de observație clinică rezultă că în lotul nostru de studiu, vârsta pacientelor a fost între 40 – 80 ani, preponderent au fost afectate pacientele cu vârsta cuprinsă între 51 – 60 ani care au constituit 25 paciente (62,5%). Din 40 de paciente examinate, 18 din ele se aflau în perioada menopauzală ce constituie 45%, iar celelalte 22 de paciente sau 55% se aflau încă în perioada fertilă.

Studiind mediul de proveniență al acestor paciente se observă un procent mai mare al bolnavelor provenind din mediul urban (55%) fapt explicat printr-o mai bună educație sanitară, o mai mare adresabilitate și prin ponderea mare a factorilor de risc, alimentația incriminată în apariția obezității, diabetului zaharat, HTA, poluarea atmosferică și posibilitățile mai mari de acces și procurare a preparatelor estrogenice.

Rezultate și discuții

Există o suspiciune înaltă față de hiperplazia endometrială la orice femeie cu factori de risc. Apariția primei menstruații s-a plasat la marea majoritate a cazurilor (30 de paciente) la vârsta de 13 – 14 ani (75%). În ceea ce privește durata fluxului menstrual, s-au observat 26 cazuri cu o durată de 3 – 4 zile (65%).

Din anamneza efectuată la cazurile lotului cercetat, a rezultat existența unei patologii generale cu diferențe de la caz la caz ca patologia glandei tiroide 36 paciente ceea ce rezultă 29,2%, boala hipertonică la 28 paciente (22,7%) obezitatea la 23 paciente (18,6%), sterilitatea (20 paciente 16,2%), diabetul zaharat (15 paciente cu 12,15%), doar un caz (0,81%) cu istoric familial de cancer uterin, ovarian sau al colonului, dar care în totalitatea lor au avut un aspect foarte variat. În tabelul 1 sunt reprezentate patologii generale suportate de paciente, care constituie factorii de risc în etiopatogenia stărilor precanceroase ale endometrului.

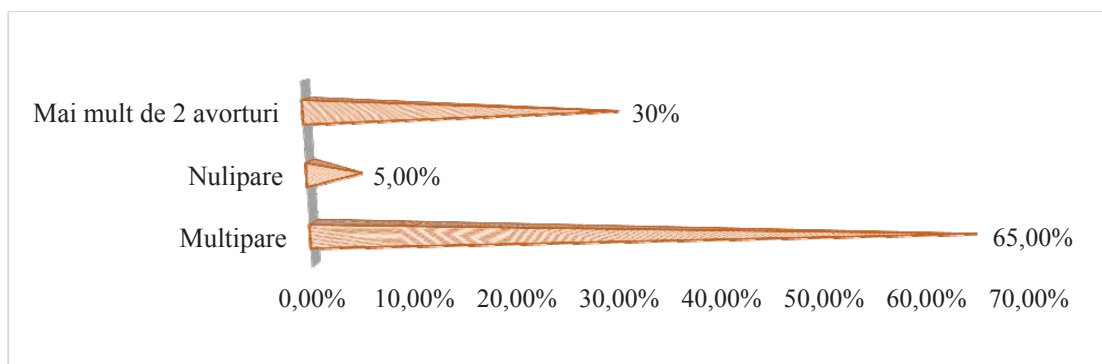


Figura 1. Repartizarea pacientelor conform antecedentelor obstetricale

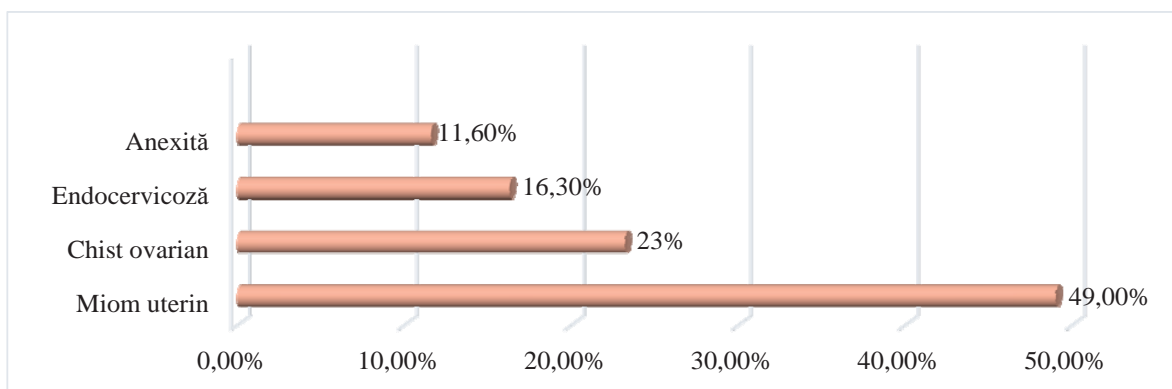


Figura 2. Repartizarea pacientelor conform antecedentelor ginecologice

Tabelul 1

Repartizarea pacientelor conform antecedentelor personale patologice

Nr.	Patologia	Numărul pacientelor	%
1	Obezitate	23	18,6
2	Sterilitate	20	16,2
3	Boala hipertonică	28	22,7
4	Diabetul zaharat	15	12,15
5	Patologia glandei tiroide	36	29,2
6	Istoric familial de cancer uterin, ovarian sau al colonului	1	0,81
	Total	123	100

Se constată o incidență mai mare a hiperplaziilor endometriale la multipare (26 paciente cu 65%) față de nulipare (1 pacientă 5%), relatate în Figura 1. Această prevalență la multipare datorându-se perturbărilor endocrine din puerperalitate și perioada de lactație ce pot determina o reactivitate uterină anormală la hormonii ovarieni. Lactația prelungită, prin persistența prelungită a prolactinei determină o hiperinvoluție uterină, ce determină un răspuns insuficient și inegal al uterului la acțiunea steroizilor sexuali.

În cadrul antecedentelor ginecologice, au fost semnalate în primul rând miomul uterin la 21 paciente (49%), urmat de chisturi ovariene la 10 paciente

(23%), endocervicoză- 7 paciente (16,3%), anexită cronică la 5 paciente (11,6%) relevate în Figura 2.

Pentru precizarea diagnosticului toate pacientele au fost supuse explorărilor clinice și paraclinice cum ar fi: colectarea detaliată a acuzelor, tușeul vaginal bimanual, examenul în valve, analiza citologică a exo și endocolului, raclajul diagnostic al cavității uterine, analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, coagulograma, ultrasonografia organelor bazinului mic. La necesitate au fost efectuate electrocardiografia, radiografia toracică, spirometria, irigosopia și rectomanoscopia.

Din anamneza pacientelor, la examenul primar, menometroragia a fost cel mai frecvent motiv de internare, la 17 paciente din 40 ce constituie 32,6%. Menometroragia fiind însoțită în multe cazuri de dureri abdominale 13 paciente (25%). În alte cazuri analizate, metroragia a fost acuzată atât de femeile aflate în perioada fertilă (7 paciente 13,5%) cât și de cele aflate în perioada menopauzală (15 paciente 28,8%). Toate acuzele cu care s-au adresat pacientele la medic sunt demonstrate în tabelul 2.

La tactul vaginal bimanual, care permite depistarea măririi ușoare a corpului uterin, efectuat la toate pacientele, s-a determinat o mărire în dimensiuni la 32 de paciente și la 8 paciente uterul era în limitele normei. Toate datele sunt relatate în tabelul 3.

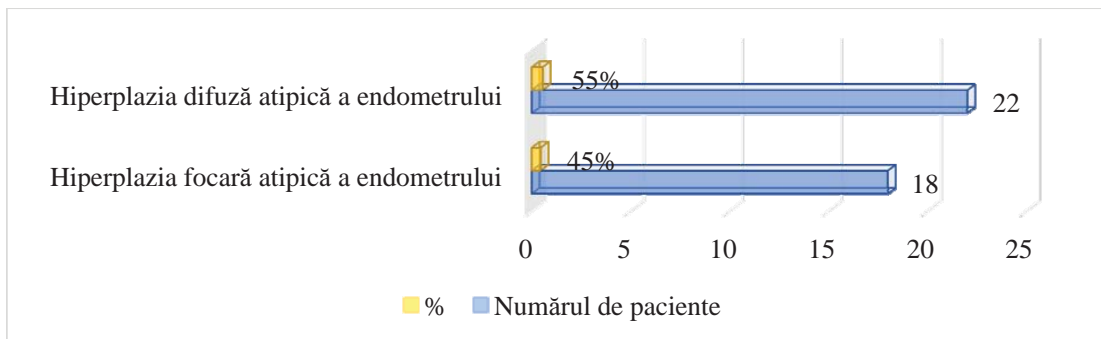


Figura 3. Repartizarea pacientelor conform diagnosticului histologic

Tabelul 2

Repartizarea pacientelor după acuzele prezentate la internare

Nr.	Acuze la internare	Numărul pacientelor	%
1	Menometroragii	17	32,6
2	Metroragii în menopauză	15	28,8
3	Metroragii în perioada fertilă	7	13,5
4	Dureri în regiunea inferioară a abdomenului	13	25
	Total	52	100

Tabelul 3

Repartizarea pacientelor conform dimensiunilor uterului

Nr.	Dimensiunile uterului în săptămâni	Numărul pacientelor	%
1	6 – 7 săptămâni	6	18,75
2	7 – 8 săptămâni	8	25
3	8 – 9 săptămâni	10	31,25
4	9 – 10 săptămâni	4	12,5
5	10 – 11 săptămâni	2	6,25
6	12 – 13 săptămâni	2	6,25
	Total	32	100

În tabelul 3 s-a demonstrat o mărire a uterului de 6 – 7 săptămâni la 6 paciente (18,75%), de 7 – 8 săptămâni la 8 paciente (25%), de 8 – 9 săptămâni la 10 paciente (31,25%), de 9 – 10 săptămâni la 4 paciente (12,5%), de 10 – 11 săptămâni și la 2 paciente (6,25%) și de 12 – 13 săptămâni la 2 paciente (6,25%). Aceste modificări la nivelul uterului sunt caracterizate și printr-o consistență dur – elastică și o sensibilitate la palpare la 24 paciente, iar la 8 paciente uterul la palpare este indolor.

Diagnosticul de certitudine în stabilirea tipului schimbărilor patologice a endometrului se stabilește preponderent în baza examenului histopatologic, efectuat pe o piesă de biopsie endometrială. Recoltarea biopsiei se face după dilatație și chiuretaj. În rezultatul raclajului diagnostic efectuat la toate 40 de

paciente, la 18 dintre ele (45%), s-a depistat hiperplazia focară atipică a endometrului, iar la 22 paciente (55%) s-a depistat hiperplazia difuză a endometrului (Figura 3).

Tratamentul depinde de potențialul malign, cerințele de fertilitate și comorbiditățile medicale, precum și preferința pacientului. Cu cât afecțiunea este diagnosticată mai precoce, cu atât pronosticul este mai favorabil.

Tratamentul trebuie individualizat pentru fiecare femeie în parte și poate include terapie medicamentoasă hormonală până la histerectomie. Cu toate că rata regresiei spontane a unei hiperplazii de endometru este foarte mare (80% în cazurile fără atipii și 50% în cazurile cu atipii), în hiperplazia endometrială se recomandă instituirea tratamentului pentru a evita evoluția spre cancer endometrial.

Cel mai eficient tratament în hiperplazia endometrială îl reprezintă administrarea de progesteron natural sau progestine sintetice, acestea reduc gradul hiperplaziei prin activarea receptorilor progesteronici, cu decidualizare stromală și subțiere ulterioară a endometrului.

Cea mai bună rată de răspuns la progestine a fost observată la femeile cu hiperplazie endometrială fără atipii, sub terapie progesteronică pentru cel puțin 12 – 14 zile pe lună. Tratamentul medical în principal cu preparate progesteronice se adresează hiperplaziei endometrială fără atipii.

Tratamentului hormonal administrat la 5 paciente ce constituie 12,5% cu vârsta cuprinsă între 40 – 50 ani, care a fost reprezentată de preparatul Duphaston 10 mg, administrat câte 1 pastilă de 2 ori pe zi de la a 5-a până la a 25-a zi a ciclului menstrual timp de 3 – 6 luni.

Tratamentul hormonal a avut un efect minimal, la paciente se atestă prezența metroragiilor, ulterior s-a efectuat tratament chirurgical (histerectomie totală cu anexe bilateral).

Histerectomia totală este standardul actual de tratament pentru hiperplazia endometrială atipică, furnizează evaluarea definitivă a unui posibil carcinom

concurrent, și în mod eficient tratează leziunile pre-maligne.

În tabelul 4 este demonstrat tactica tratamentului chirurgical în funcție de vârsta pacientelor. Se observă că preponderent pacientele aflate în menopauză, în număr de 31, cu vârsta cuprinsă între 51 – 80 de ani au fost supuse intervenției chirurgicale – Histerectomie totală cu anexele bilateral, ce constituie 88,5%.

Tabelul 4

Repartizarea pacientelor după tratamentul chirurgical efectuat

Nr.	Vârsta	Histerectomie totală cu anexele bilateral	%	Histerectomie totală fără anexe	%
1	40 – 50 ani	4	11,5	-	-
2	51 – 60 ani	25	71,25	-	-
3	61 – 70 ani	4	11,5	-	-
4	71 – 80 ani	2	5,7	-	-
	Total	35	100	-	-

Concluzii

1. Hiperplazia endometrială reprezintă o proliferare neinvazivă, nefiziologică estrogen – dependentă a endometriului cu afectarea preponderent la pacientele cu vârsta cuprinsă între 51 – 60 de ani, în număr de 25 paciente ceea ce a constituit 62,5%;

2. Tratamentul cu preparate progesteronice a fost administrat la 5 paciente, ce constituie 12,5%, cu efect minimal;

3. Tratamentul chirurgical preponderent a fost aplicat femeilor aflate în menopauză, în 31 cazuri cu 77,5%.

Bibliografie

1. Atasoy P., Fas-mediated pathway and apoptosis in normal hyperplastic and neoplastic endometrium, *Gynecol Oncol*, 2003; 19, 2, p. 309 – 17.

2. Baker T. R., Premalignant Conditions of the Endometrium (Endometria and Adenocarcinoma in situ) // *Handbook of Gynecologic Oncology* / Ed. Piver M.S. 1995; P. 1333140.

3. Chakraborty S., Endometrial hormone receptors in women with dysfunctional uterine bleeding, *Arch Gynecol Obstet*, 2005; 272(1), p. 17 – 22.

4. Espindola D., Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 2007; 34, p. 717 – 37.

5. Kurman R. J., The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients, *Cancer* 1985; 56, p. 403 – 11.

6. Mazur M. T., Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. A conventional approach. *Ann Diagn Pathol* 2005; 9, p. 174 – 181.

7. Mills A. M., Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol*, 2010; 27, p. 199 – 214.

8. Mutter G. L., Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55, p. 326 – 31.

9. Ronnett B. M., Precursors lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ. *Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract*, 5th edition, Springer-Verlag, New York, 2002; p. 467 – 500.

10. Sezgin M. I., Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Current Diagnostic Pathology*, 2006; 12, p. 312 – 24.

11. Tavasolli F., Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1978; 70, p. 770 – 79.

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

Anatol Cucieru – dr. șt. med., Simona Chiaburu – dr. șt. med., Valerian Cucieru – med. rezid., Alexandru Cotruță – dr. șt. med., Cristina Cucieru – med. rezid.,
Natalia Botnariuc – dr. șt. med.,

IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova
e-mail: v.cucieru@gmail.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, psihosocială 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 анатомофункциональной, 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 și metode. Au fost supuse analizei 601 cazuri de CGM 1-2 stadiu, care au suportat diverse metode de intervenție chirurgicală în perioada anilor 1980-2005.

Lotul de cercetare - 232 bolnave după operații economice (OO), lotul de control – 369 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.

Calculul au fost efectuate conform biostatisticii contemporane.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în dependență de vârstă

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

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 locoregională a procesului canceros.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavelor în dependență de stadiul procesului și metoda operației

Metoda operației	Nr. de bolnavi	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%) bolnave cu st.IIB după OO au refuzat mastectomia.

Tabelul 4

Supraviețuirea de 3-5 ani a bolnavelor cu cancer mamar st.I-II în dependență de metoda de operație și stadiul procesului

Metoda operației	Nr. b-vi	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

Tabelul 3

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

Metoda operației	Nr b-vi	RECIDIVE						METASTAZE LA DISTANȚĂ					
		st.I		st.IIA		st.IIB		st.I		st.IIA		st.IIB	
		Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
OO	207#	18*	8,7	7	3,4**	4	1,9	7*	3,4**	7	3,4	4	1,9
MEM	153	0	0	1	0,7	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 bolnavilor

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

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

Tabelul 5

Caracteristica bolnavilor cu cancer mamar în stadiile I-II căror s-au efectuat operații organomenajante

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

Tabelul 6

Eficacitatea operațiilor organomenajante în cancerul glandei mamare în stadiile I-II

Lotul cercetat	Nr. b-vi	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					
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					

Legendă: RS+L/ect - rezecție sectorală cu limfadenectomia tuturor nivelelor de ganglioni limfatici regionali, RS – rezecție sectorală simplă,

*- numărul bolnavilor supravegheați.

Cu scopul analizei aprofundate a eficacității OO în tratamentul CGM 1-2 st. 155 bolnave au fost supuse testării ce include 120 parametri, care caracterizează datele stării sociale, constituționale, menstruale,

reproductive, patologia antecedentă și concomitentă, factorii eriditari, factorii ce caracterizează tumora (variante clinico-patogenică, forma clinică, localizarea și dimensiunea tumorii, forma histopatologi-

că, metastaze în ganglionii limfatici, fondul adiacent tumorii, creșterea multicentrică etc.), metode pre- și postoperatorii de tratament (PCT, RT, HT), volumul OO (resecție 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 aa.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.

Concluzii:

- Operațiile organomenajante în tratamentul cancerului glandei mamare în stadiile I-II 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 reproductivă 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., Thurfjell 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., Lorriaux 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., Sinnott H.D., Gusterson B., Walsh G., AçHern 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., Bilba 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.

PARTICULARITĂȚI CLINICE ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR FILOIDE ALE SÂNULUI

Oxana Odobescu – asist. univ., Nicolae Ghidirim – prof. univ., Nina Bogdanscaia – dr. hab. med., Nadejda Corobcean – dr. med., Lilia Bacalîm – asist. univ.,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie,
IMSP Institutul Oncologic
e-mail: oxana.odobescu@mail.ru

Rezumat

Tumorile glandelor mamare sunt cele mai frecvente dintre tumorile întâlnite la femei și, în cazul celor maligne, sunt responsabile de deces în 15% din cazuri. Tumorile filioide se întâlnesc mai frecvent la femeile cuprinse între vârsta de 35-50 de ani. Scopul lucrării constă în evidențierea particularităților semnelor clinice ale tumorilor filioide. Obiectivele lucrării constituie aprecierea vârstei frecvent afectate de tumora filoidă, a semnelor clinice caracteristice și a particularităților radioimagingice. Lotul de studiu constituie 81 de bolnave investigate și tratate în secțiile de mamologie ale IO din anii 2007 – 2014. În rezultatul studiului s-a constatat, că tumorile filioide afectează toate vârstele, cu predilecție perioada fertilă; clinic este caracteristică creșterea bruscă din momentul depistării și dimensiunile majore la momentul adresării; radioimagingic, sunt bine delimitate cu un halou radiotransparent, septuri conjunctive neconsolidate și structură heterogenă.

Cuvinte-cheie: tumorile filioide, glanda mamară, aspectele clinice

Summary. Radioimaging particularities of the filioide tumors

Mammary gland tumors are the most common of tumors found in women and in the case of malignant, are responsible for death in 15% of cases. Filioide tumors are more common in women between 35-50 years of age. The purpose of this study is to highlight the clinical and radioimaging particularities of the filioide tumors. Objectives of the study consist in assessment of the commonly affected age, specific clinical signs and radio-imaging features. The study group consists from 81 patients, treated in mammalogy department from Institute of Oncology in the 2007-2014 years. The result of the study established that filioide tumors affects all ages, predominantly childbearing; clinical feature is the sudden increase since the detection and major dimensions at the addressing; radio-imaging, filioide tumors are well demarcated, with connective unconsolidated septa and heterogeneous structure.

Key words: filioide tumors, mammary gland, clinical aspects

Резюме. Клинические особенности в диагностике листовидных опухолей молочной железы

Опухоли молочной железы у женщин являются наиболее распространенными среди других и при злокачественных несут ответственность за летальность в 15% случаев. Листовидные опухоли чаще встречаются у женщин 35-50 лет. Целью данной работы является выделение клинических признаков листовидных опухолей. Главной задачей данной работы является описание характерных клинических признаков. Исследованная группа состоит из 81 больной, которые находились на лечение в отделениях маммологии Института Онкологии в 2007 - 2014 гг. Результаты исследования установили, что листовидные опухоли встречаются во всех возрастах, преимущественно в репродуктивной фазе, при этом клиническим признаком является резкое и быстрое увеличение в размерах опухоли; маммографически, характерным признаком является хорошо разграниченное просветление с «нимбом», соединительной перегородки неконсолидированной и гетерогенной структуры.

Ключевые слова: листовидные опухоли, молочная железа, клинические аспекты

Introducere. Tumorile glandelor mamare sunt cele mai frecvente dintre tumorile întâlnite la femei și, în cazul celor maligne, sunt responsabile de deces în 15% din cazuri.

Afecțiunile benigne sunt mult mai frecvente și deseori prezintă mari dificultăți în diagnosticul diferențial de cele maligne în aspectul clinic. Printre cele fibroepiteliale (fibroadenomul, boala fibrochistică difuză și nodulară) tumorile filioide ale sânului se întâlnesc mult mai rar, constituind până la 1% din cazuri. Denumirea de tumoră filoidă își are originea de la cuvântul grecesc (phillos) ceea ce în română înseamnă frunză – se datorează faptului că în secțiune tumora

se aseamăie cu o frunză. Au fost descrise tumorile filioide pentru prima dată de către Cumin și Chilius în 1827, iar în 1838 Muller le-a denumit «cystosarcome phylode». Abia peste mai mult de jumătate de secol au primit denumirea de tumoră filoidă, acceptată de OMS în 1981.

Tumorile filioide se întâlnesc mai frecvent la femeile cuprinse între vârsta de 35-50 de ani.

Afecțiunile benigne de sân, inclusiv tumorile filioide, au fost întotdeauna neglijate în favoarea cancerului, în ciuda faptului că numai una din zece paciente, care se prezintă la un consult mamologic, suferă de cancer. În ultimii ani, datorită investigațiilor radioi-

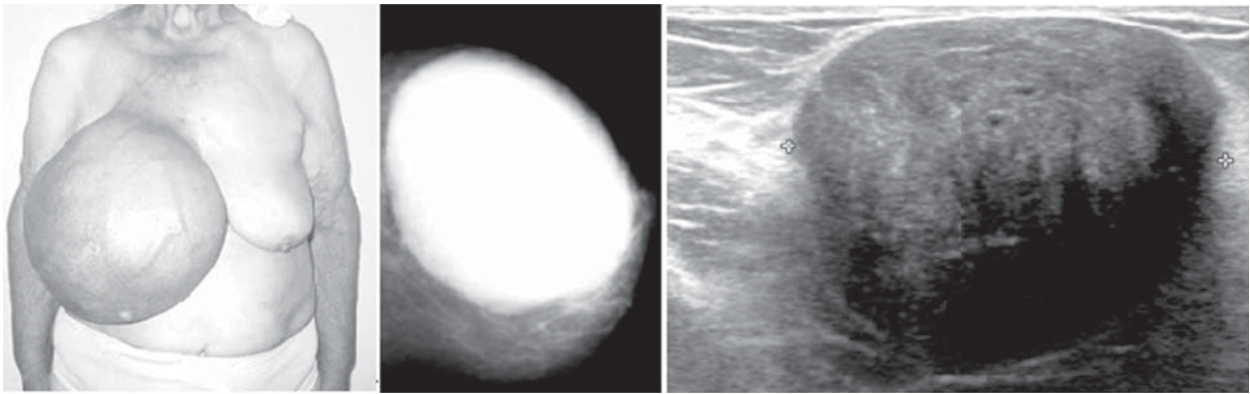


Fig. 1. Particularități clinico-imagistice în plan de diagnostic al tumorilor benigne mamare

magistice, TC, RMN și, în special, al celui histopatologic și progreselor din biologia moleculară, diagnosticul este pus cu certitudine [2,3]. Apare o întrebare de principiu în fața clinicienilor, dacă tumora filoidă dispune de semne clinice caracteristice pentru suspectarea diagnosticului până la investigațiile speciale [4]. Pentru a răspunde la întrebarea respectivă vom încerca să prezentăm rezultatele studiului nostru, efectuat în clinica laboratorului științific Mamologie al Institutului Oncologic din Republica Moldova.

Scopul lucrării constă în evidențierea particularităților clinice și radioimagistice ale tumorilor filioide.

Obiectivele lucrării:

1. Constatarea vârstei în care s-a înregistrat mai frecvent tumora filoidă.
2. Semnele clinice mai frecvent înregistrate în cazul tumorii filioide.
3. Estimarea particularităților radio-imagistice ale tumorilor filioide.

Material și metode

Lotul de studiu este constituit din 81 de bolnave ce s-au aflat la investigații și tratament în secțiile de mamologie ale IO din anii 2007 - 2014 ceea ce reprezintă un material prospectiv și retrospectiv.

În evaluarea indicilor au fost analizate următoarele criterii: anamneza, vârsta, semnele clinice principale (dimensiunea și consistența tumorii, culoarea pielii, rețracția mamelonului, evoluția și termenii de creștere a tumorii, antecedente familiale și personale, confirmarea diagnosticului prin investigațiile radioimagistice și histopatologice.

Conform vârstei diagnosticul pozitiv de tumori filioide a fost înregistrat în intervalul de 13 – 77 de ani, iar media a constituit 37.2 ± 1.7 ani. Distribuția generală și raportul dintre fibroadenomul filoid și tumora filoidă este de $54,4 \pm 5.5\%$ respectiv $45,6 \pm 5.5\%$ cazuri, ceea ce constituie un raport de 1.2:1 a fibro-

denomului filoid, care predomină ușor asupra tumorii filioide. Cel mai frecvent s-a înregistrat maladia la vârsta de 21-30 de ani, constituind 26,8% din cazuri, iar conform dimensiunilor formațiunii, limitele au fost între 0,5 – 23 cm, tumorile ce depășesc 10 cm s-au întâlnit mai frecvent în intervalul de vârstă 41-50 de ani, constituind 41,6%.

Particularitățile clinice în baza datelor constatate pe materialul de studiu:

- formațiunea de volum, brusc și rapid a crescut în dimensiuni;
- pielea glandei mamare ce acoperea tumora avea o colorație pal-albastră -15 paciente ce constituie 18,52%;
- rețracția mamelonului este extrem de rară - s-a înregistrat doar în cazul tumorilor ce au depășit dimensiunile de 10 cm - 9 paciente (11,11%), deși în câteva cazuri a avut loc fixarea la piele și pectoral în 3 cazuri (33,33%) ulcerării nu s-au înregistrat;
- extrem de rar este depistată bilateral – în 2 cazuri (2,46%);
- o creștere rapidă ce depășește 4 cm, iar în 20% cazuri – 10 cm.

O particularitate clinico-evolutivă a tumorii filioide, este tendința de recidive locale și, ocazional, în cazuri maligne, metastaze la distanță. Recidive nu s-au înregistrat.

În majoritatea cazurilor semnele clinice ale tumorilor benigne, îndeosebi, a celor filioide au fost confirmate radio-imagistic, vezi tabloul mamografic (fig. 1):

- o formațiune de formă rotundă sau lobulată;
- margini bine definite și structură internă eterogenă;
- imagistic, septurile interne ale formațiunii de volum, nu sunt consolidate;
- este prezent un halou radiotransparent ce poate

fi văzut în jurul leziunii la compresia țesuturilor adiacente, aceste particularități, pledează în comun mai degrabă pentru o tumoră filoidă [5].

Concluzii:

1. Tumorile filoide afectează toate vârstele, începând cu perioada adolescenței, ceea ce confirmă influența maturizării hormonale asupra glandelor mamară, cel mai frecvent înregistrându-se în perioada fertilă.

2. Semnele clinice caracteristice tumorilor filoide constituie creșterea bruscă a formațiunii din momentul depistării și dimensiunile majore, înregistrate la momentul adresării.

3. Tumorile filoide, în aspectul radioimagic, sunt bine delimitate cu un halou radiotransparent, septuri conjunctive neconsolidate și structură heterogenă.

Bibliografie

1. Siminonescu Cristiana-Eugenia, Enache Dana-Elena - *Studiul clinico-imagistic al carcinoamelor mamară ductal invazive corelat cu statusul receptorilor hormonal și al oncoproteinei her2/neu.*
2. Mihai Brăila - *Reconstrucția mamară după intervenții chirurgicale pentru hipertrofia mamară și tumori benigne.*
3. A. Jorge Blanco, B. Vargas Serrano, R. Rodriguez Romero, et al. "Phyllodes tumors of the breast" *European Radiology*, vol. 9, pp. 356–360, 1999.
4. L. Bernstein, D. Deapen, and R. K. Ross. "The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast" *Cancer*, vol. 71, no. 10, pp. 3020–3024, 1993.
5. Ion Georgescu, Crainic Silviu - *Algoritm imagistic de depistare a tumorilor mamară*, Craiova 2009.

DINAMICA DIAGNOSTICULUI CANCERULUI DE PROSTATĂ ÎN STADII PRECOCE ELIGIBILE PENTRU PROSTATECTOMIA RADICALĂ RETROPUBIANĂ CONFORM DATELOR CANCER REGISTRU PENTRU ANII 2010-2014

Ghenadie Gorincioi¹, Vadim Ghervas¹, Irina Guidea¹, Corneliu Iurcu¹,
¹IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

e-mail: gorincioi2003@yahoo.co.uk

Rezumat

Diagnostica cancerului de prostată în stadii precoce crește șansele pacienților pentru un tratament radical. Prostatectomia radicală retropubiană este o metodă chirurgicală care permite realizarea acestui obiectiv. Cunoașterea dinamicii diagnosticului precoce al cancerului de prostată, în timp și pe regiuni de dezvoltare, permite o planificare optimă a tratamentului specific.

Cuvinte-cheie: cancer de prostată, prostatectomie radicală, diagnostic precoce

Summary. Dynamics of prostate cancer diagnosis in early stages eligible for radical retropubic prostatectomy according to cancer register for the years 2010-2014

The diagnosis of prostate cancer in early stages increases the chances of patients for radical treatment. Radical retropubic prostatectomy is a surgical method that can achieve this goal. Knowing the dynamics of early diagnosis of prostate cancer, in time and regions of development, enables optimal planning of the specific treatment.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, early stages

Резюме. Динамика диагностики рака простаты на ранних стадиях при возможности радикальной простатэктомии по данным канцер регистра за 2010-2014 годов

Диагностика на ранних стадиях рака простаты увеличивает шансы пациентов для радикального лечения. Простатэктомия является оптимальным методом хирургического для достижения этой цели. Зная динамику ранней диагностики во времени и по регионам можно оптимально планировать лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: рака простаты, простатэктомии, диагностика на ранних стадиях

Introducere

Cancerul de prostată este a doua cea mai frecventă formă de cancer în rândul bărbaților la nivel mondial, dar poate fi tratat eficient atunci când este detectat în stadii inițiale. Cancerul de prostată adesea avansează lent, iar uneori, nu prezintă simptome ani de-a rândul. Detectarea timpurie a cancerului de prostată este factorul esențial pentru inițierea tratamentului corespunzător, care va duce la vindecarea bolnavilor. Atâta vreme, cât cancerul este limitat la glanda prostatică, există șanse mari de eliminare a acestuia. Odată ce depășește capsula prostatei, tratamentul devine mult mai dificil [1].

În Republica Moldova, cancerul de prostată rămâne pe poziții fruntașe, atât în structura generală a maladiilor oncologice maligne, cât și în rândul cancerelor sistemului urogenital la bărbați. În ultimii ani, excluzând numărul femeilor cu oncopatologii maligne ale sistemului urogenital, cancerul de prostată depășește net alte localizări, considerate tradițional ca „primele” în diagnosticul cazurilor noi (spre exemplu cancerul vezicii urinare).

Scopul

Prezentarea dinamicii cazurilor de cancer de prostată diagnosticate în stadii timpurii (precoce), atât ca număr cât și pe regiuni (raioane), eligibile pentru tratamentul chirurgical radical – prostatectomia radicală retropubiană.

Material și metode

Pentru realizarea scopului propus, au fost analizate datele Cancer Registrului din cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Republica Moldova, pentru ultimii cinci ani (2010-2014), care au inclus pacienți cu cancer de prostată confirmat, în stadiul I și II. Ca metode de analiză au servit interpretarea comparativă și descriptivă a rezultatelor obținute de către secția Urologie a Institutului Oncologic.

Rezultate și discuții

Conform rapoartelor oficiale pe parcursul ultimilor cinci ani (2010 - 2014), diagnosticul cancerului de prostată în stadiile I și II, este într-o continuă creștere. Astfel, începând cu anul 2010, numărul absolut al cazurilor înregistrate, practic s-a triplat până în 2014. Modificarea absolută fixă, a fost pozitivă pe parcursul perioadei menționate (+24 în 2011, +46 în 2012, + 43 în 2013, + 58 în 2014). Modificarea absolută mobilă, în linii generale, păstrează aceeași tendință (+24 în

2011:2010, +22 în 2012:2011, -3 în 2013:2012, + 15 în 2014:2013).

În figura 1, este prezentată distribuția în timp a datelor descrise.

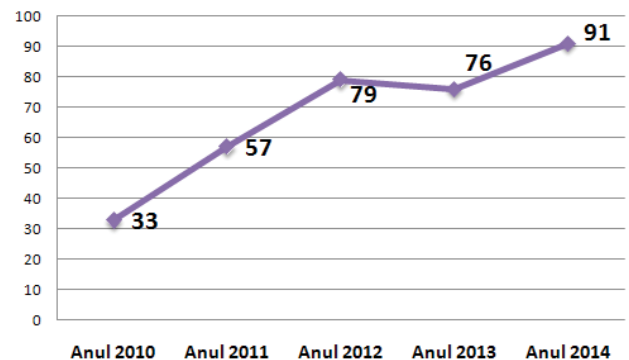


Figura 1. Dinamica cazurilor de cancer al prostatei diagnosticate în st. I și II (abs. R.Moldova, sursa Cancer Registru)

Distribuția pe stadii prezintă o creștere a valorii procentuale constante începând cu anul 2012, pentru stadiul II al cancerului de prostată diagnosticat, lucru reflectat în tabelul de mai jos.

Tabelul 1

Distribuția pe stadii a cancerului de prostată (R. Moldova, sursa Cancer Registru)

	Stadiul I (abs.)	Stadiul I (%)	Stadiul II (abs.)	Stadiul II (%)
Anul 2010	5	15,15	28	84,85
Anul 2011	7	12,28	50	87,72
Anul 2012	16	20,25	63	79,75
Anul 2013	13	17,10	63	82,90
Anul 2014	10	10,98	81	89,02

Repartizarea conform regiunilor de dezvoltare ale Republicii Moldova, are deasemenea o dinamică specifică. La o analiză a diagnosticului cancerului de prostată în stadiul I, pentru anul 2010, toți pacienții (5 cazuri/100%) au avut domiciliul în mediul urban, mai exact, orașul Chișinău. Pentru anul 2011, în distribuția conform domiciliului, stadiul I al cancerului de prostată s-a stabilit la un pacient din mediul rural (raionul Drochia) și majoritatea absolută, 6 cazuri, din mediul urban (Chișinău, Ialoveni, Cahul). Aceleași date și pentru anul 2012, deja 5 cazuri (1/3) provin din mediul rural (raioanele Basarabeasca, Florești, Ialoveni), iar 11 cazuri (2/3) din mediul urban (Chișinău, Bălți, Rezina). În anul 2013, din mediul

Tabelul 2

**Distribuția conform domiciliului ale cazurilor de cancer de prostată diagnosticate în stadiul II
(%, R. Moldova, sursa Cancer Registru)**

	Rural (%)	Raioane (rural)	Urban (%)	Orașe (urban)
Anul 2010	60,71	Briceni, Căușeni, Ialoveni, Orhei, Hâncești	39,29	Chișinău, Bălți, Orhei, Briceni, Sângerei, Soroca,
Anul 2011	40	Anenii Noi, Orhei, Cahul, Drochia, Florești, Ialoveni	60	Chișinău, Bălți, Orhei, Ocnîța, Ungheni
Anul 2012	52,38	Călărași, Orhei, Ialoveni, Strășeni, Hâncești, Nisporeni	47,62	Chișinău, Bălți, Comrat, Ialoveni, Călărași
Anul 2013	47,61	Leova, Ialoveni, Orhei	52,39	Chișinău, Bălți, Ialoveni, Nisporeni, Orhei, Leova
Anul 2014	33,33	Orhei, Leova, Hâncești, Anenii Noi, Râșcani	66,67	Chișinău, Bălți, Leova, Orhei, Ialoveni

urban au fost diagnosticați în stadiul I - 92,3% pacienți (Chișinău, Bălți, Ialoveni, Râșcani). Doar în anul 2014 s-a stabilit un oarecare echilibru al mediilor de proveniență pentru pacienții diagnosticați în stadiul I al cancerului de prostată (40% rural - raioanele Râșcani, Căușeni, Ștefan Vodă, Strășeni și 60% urban - Chișinău, Râșcani, Călărași).

Repartizarea conform regiunilor de dezvoltare ale Republicii Moldova, pentru stadiul II al cancerului de prostată, pentru aceeași perioadă de timp, este redată în tabelul 2.

Concluzii:

1. Pe parcursul ultimilor 5 ani, diagnosticul cancerului de prostată în stadiile I și II pentru Republica Moldova, este într-o continuă creștere.

2. Dacă pentru stadiul I, diagnosticul domină printre rândurile pacienților din mediul urban, pe parcursul anilor 2010-2013, atunci pentru stadiul II, același indicator este relativ în echilibru în dependență de mediul de proveniență (rural-urban), pe parcursul aceleiași perioade de timp.

3. Dacă la începutul perioadei analizate, diagnosticul precoce era caracteristic pentru municipiile

Chișinău și Bălți și raioanele de centru ale Republicii Moldova, atunci ulterior, o rată crescută a fost înregistrată și în orașele mici, sau relativ îndepărtate - Leova, Ocnîța, Cantemir.

4. Măsurile întreprinse în vederea unui diagnostic precoce la nivel teritorial, cresc șansele la un tratament radical pentru pacienții diagnosticați cu cancer de prostată.

Bibliografie

1. Globocan, 2008, WHO.
2. American Joint Committee on Cancer. Prostate. In: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:457-464.
3. Iurcu C., Mustea A., Gorincioi G. Unele aspecte de diagnostic precoce în cancerul de prostată. Revista medicală științifico-practică, Arta-medica, 2011, Nr. 2(45), p. 57-59. cat. C.
4. Gorincioi G., Mustea A., Iurcu C. Aspectele tratamentului cancerului de prostată localizat în Republica Moldova. Revista medicală științifico-practică, Arta-medica, 2011, Nr. 2(45), p. 50-53.
5. Ghidirim Nicolae. Dicționar explicativ de oncologie, 2005.

ILEOPLASTIA DE SUBSTITUȚIE A VEZICII URINARE

Anatolie Mustea – conf. cercet., dr. șt. med.,

IMSP Institutul Oncologic

anmustea@mail.ru tel. 069185971

Rezumat

Ileoplastia de substituție ortotopică a vezicii urinare de tip Studer este aplicată pacienților după cistectomie radicală pe motiv de cancer de vezică urinară. În acest articol este prezentată tehnica intervenției chirurgicale ale derivației tip Studer, ce a fost cu succes implementată în ultimii ani în clinica noastră. Realizarea neovezicilor ortotopice continente permit micțiunea pe cale naturală după cistectomie radicală și prezintă interes ca metodă optimală de derivație urinară.

Cuvinte-cheie: ileoplastia de substituție, cancer de vezică urinară, derivația Studer

Summary. Substitution ileoplasty for bladder cancer.

Ileal orthotopic bladder substitution type Studer is performed in cancer patient after radical cystectomy. In this publication we presented technical aspect of Studer derivation, that was successfully implemented in our department. Performing orthotopic neobladder continence allows micturition after radical cystectomy and regards as an optimal method of urinary derivation.

Key words: substitution ileoplasty, bladder cancer, Studer derivation

Резюме: Замещение мочевого пузыря подвздошно-кишечным сегментом при раке мочевого пузыря

Подвздошной ортотопическая замещения мочевого пузыря тип Studer выполняется у больных с раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии. В этой публикации мы представили технические аспекты дериваций Studer, который был успешно внедрен в нашем отделении. Выполнение ортотопического нового мочевого пузыря позволяет мочеиспускание после радикальной цистэктомии и рассматривает как оптимальный метод деривацией мочи.

Ключевые слова: замещение мочевого пузыря подвздошно-кишечным сегментом рак мочевого пузыря, деривация Studer

Introducere

Derivația urinară este intervenția chirurgicală prin care se realizează devierea temporară sau definitivă a fluxului urinar dinspre uretere, justificată de leziuni morfologice (congenitale, tumori, infecții, traumatisme, iradiere) sau funcționale (neurologice) a căilor urinare inferioare [1]. În 80% din cazuri derivația urinară este impusă de tumorile vezicii urinare cu indicații de cistectomie radicală [2]. Cistectomia radicală la bărbat se definește prin înlăturarea vezicii urinare cu uraha, peritoneului pelvian, prostatei cu veziculele seminale, țesutului adipos ilio-pelvic [8]. La femei - uterul în bloc cu vezica urinară și peretele anterior a vaginului [3,4,6]. Odată cu extinderea indicațiilor pentru cistectomie radicală, realizarea derivațiilor urinare constituie una din principalele probleme ale chirurgiei tumorilor invazive a vezicii urinare.

Studer [5] în 1989 a prezentat rezultatele clinice (250 de cazuri) ale unei noi tehnici de realizare a neovezicii ileale ortotopice, confecționate din segment ileal de circa 60 cm, izolat la 25 cm de la valva Baughin (fig. 1 a,b,c). Rezervorul constă din segmentul cranial confecționat din 40-45 cm de ileon detubulat și partea caudală din 14 cm de ileon ca conductă în care se implantează ambele uretere.

Aspecte tehnice ale intervenției

I. Selectarea ansei.

La aproximativ 25 cm de joncțiunea ileo-cecală se izolează 60 cm de ileon, care ușor ajunge la bondul uretral. Între două arcade vasculare se formează două ferestre în mezenter: distală 10-12 cm și 5 cm proximală cu păstrarea vaselor segmentului izolat.

Se incizează intestinul și se reface continența intestinală surget de PDS 3-0. Se închide breșa în mezenter surget de Vicryl 3-0. Capetele segmentului izolat se închid surget PDS 3-0 (Fig. 2 a,b,c).

II. Confecționarea rezervorului

Partea distală a segmentului de intestin (44 cm) se pune în „U” și se detubulează pe marginea antimezenterică. Marginile mediale se suturează cu PDS II 3-0 și se obține placa intestinală (Fig. 3).

III. Porțiunea distală a „U”- lui se picaturează perpendicular pe prima sutură, ca rezultat primind un rezervor sferic. Jumătatea dreaptă a rezervorului se suturează cu PDS II 3-0 (Fig. 3).

IV. Ureterele se anastomozează în partea caudală a rezervorului a segmentului intestinal proximal, nedetubulat de circa 17 cm lungime pe linia antimezenterică în maniera descrisă de noi în Arta Medica N5 p. 24-27 pe stenturi Ch 8, care sunt scoase prin mici orificii făcute cu pensa Mosquito în partea mezenterică a rezervorului bursate cu suturi Vicryl Rapid 3,0.

V. Prin perforarea peretelui anterior a rezervorului cu dispozitivul Cistofix în lumenul cranial se introduce drenul de evacuare, care este fixat de perețele intestinal în bursă cu Vicryl Rapid 3.0 (Fig 6a).

VI. Se practică o incizie de 1 cm în partea declivă, găsită cu indexul și se realizează anastomoza cu uretra (6 fire de Vicryl 3,0 înserate de bontul uretral) după închiderea (PDS II 3,0) părții stângi a rezervorului și montării sondei uretrale (Fig. 4 a,b,c).

VII. Se verifică capacitatea și ermetismul rezervorului cu ser fiziologic. Se instalează două drenuri la nivelul anastomozei iliouretrale și ileoureterale. Laporografie.

Procedeul Studer

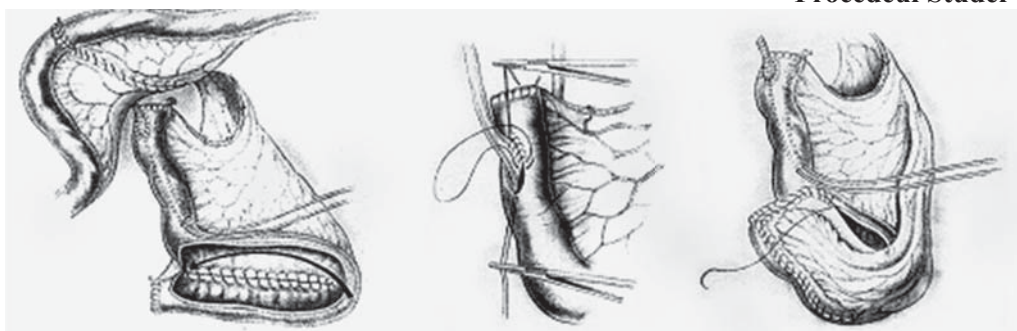


Fig 1. a) Formarea rezervorului din partea distală a segmentului ileonului detubulat
b). Uretero-ileo anastomoza, c) Închiderea rezervorului



a)



a)



b)



b)



c)



c)

Fig. 2. Selectarea ansei: a) fereastra mezenterică distală, b) fereastra proximală, c) închiderea capetelor

Fig. 3 a), b), c). Detubularea părții distale a segmentului și confecționarea plăcii intestinale

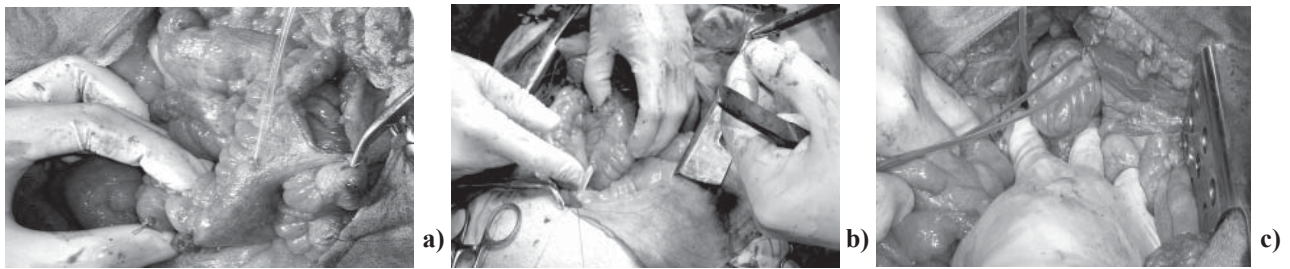


Fig. 4 a),b),c). Confecționarea rezervorului, închiderea lui și anastomoza la uretră

Evoluția postoperatorie

Îngrijirea postoperatorie constă în restabilirea balanței fluidelor și electroliților, nutriția parenterală (5 zile), restabilirea pasajului intestinal, administrarea antibioticilor. Cu scop de profilaxie a ileusului paralic se aplică sonda nazogastrală. Rezervorul se spală cu ser fiziologic fiecare 4 ore prin sonda uretrală pentru evacuarea mucusului intestinal.

Drenul din rezervor se înlătură la 5 zi. Stenturile ureterale la a 12 zi.

Rezultate

Din 2001 până în prezent în Secția de Urologie a Institutului Oncologic din Moldova au fost efectuate circa 70 de cistectomii pe motiv de tumori vezicale cu derivație cutanată mediată prin conduct intestinal (segment intestinal exclus, operația Bricker.). Experiența teoretică și practica acumulată pe parcursul acestor ani în secție ne permite să afirmăm că metoda este implementată în clinică, este simplă de realizat și oferă o serie de avantaje:

1. izoperistaltismul segmentului izolat intestinal este un mecanism ideal antireflux, ce permite protejarea de rinichii de infecția ascendentă.
2. metoda este grevată de un număr redus de complicații intra- și postoperatorii imediate.
3. un singur orificiu al ileostomei este mai ușor de îngrijit și este mai puțin predispus stenozării de cât două ureterocutaneostome.

Cu toate acestea metoda are și o serie de neajunsuri:

1. prezența stomei umede (depresiva pentru pacient);
2. necesitatea aplicării dispozitivelor de continență (Coloplast).

Din aceste considerente, după părerea noastră, realizarea derivațiilor continente ortotopice de substituție ai vezicii urinare este o perspectivă în urologia modernă, care oferă următoarele avantaje:

1. capacitatea de stocare și golire (controlabilă de pacient)
2. menținerea continenței
3. absența stomei cutanate.

Vascularizarea bună a ileonului, mobilitatea și flora microbiană redusă a impus atenției noastre anume ilioplastia de substituție a vezicii urinare. Cistoplastia de substituție Studer asociază rezervorul de joasă presiune cu sistema antireflux de protejare a aparatului urinar superior – ansa intestinală de 17 cm montată izoperistaltic. Excluderea din circuitul digestiv a circa 60 cm de ileon n-a avut consecințe digestive sau metabolice asupra pacientului.

Concluzii:

Principalele condiții care trebuie respectate pentru confecționarea vezicii urinare ortotopice sunt:

Respectarea principiilor chirurgiei oncologice. Prezența carcinomului în uretra posterioară reprezintă contraindicația majoră a realizării neovezicii ortotopice. Păstrarea sfincterului uretral extern determină gradul de continență. Mobilizarea adecvată a segmentului intestinal și ureterelor, evită tensionarea anastomozelor uretero-intestinale. Astfel se reduce riscul apariției fistulelor anastomozale.

Bibliografie

1. Willey John – The Cochrane Library, Issue 1, 2004. 104.p 27-30.
2. Sinescu, G. Gluc – Derivații Urinare, București. Editura Enciclopedică 2004, Cap. II. p 24.
3. Withmore W. H. J. R., Marshall V. F.-Radical Total Cystectomy for Cancer of the Bladder; 230 Consecutive Cases Five Years Later, Journal of Urology, iunie 1962, vol.87, nr. 6, p 519-520.
4. Skinner D. G. - Technique of Radical Cystectomy, Radical Cystectomy Urologic Clinics of North America iunie 1981, vol. 8, nr.2, p. 67.
5. Studer, U.E. Surgical Atlas: Orthotopic ileal neobladder / U.E. Studer, C. Varol, H. Danuser // BJU Int. – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 183 – 193.
6. Fray F., Marshall N., Brent F., Treiger G - Radical Cystectomy (Anterior Exenteration) in the Female Patients, Clinics of North America 38 noiembrie, vol.18 1991, nr.4, p.35.
7. Bricker E. – Bladder substitution after pelvic evisceration, J Urol, 1950, p.1511-1531.
8. Hinman F. Jr.-Atlas of Urologic Surgery, Ed.1989, W.B. Saunders Company p. 443-447.

ASPECTE GENERALE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT A ANGIOMIOLIPOMULUI RENAL

Anatolie Mustea – conf. cercet., dr. șt. med.,
Alexandru Piterschi – cercet. șt. stagiar, Corneliu Iurcu – dr. șt. med.,
IMSP Institutul Oncologic
piterschii@mail.ru tel. 069303062

Rezumat

Angiomiolipomul (AML) este o formațiune de volum renală benignă, ce are tendința de a crește în timp și poate duce la apariția complicațiilor locale. AML poate apărea sporadic sau poate fi asociat sindroamelor genetice (sclerozei tuberoase și limfangioleiomiomatozei). **Scop:** De a evalua experiența noastră în diagnosticul și tratamentul angiomiolipomului renal. **Material și metode:** Au fost evaluați 39 pacienți cu diagnosticul de AML renal sporadic, tratați chirurgical în secția de urologie a IMSP Institutul Oncologic. Au fost colectate date epidemiologice, clinice, particularități de diagnostic, tratament, precum și rezultate la distanță. **Rezultate:** Vârsta medie a pacienților a fost de $48,4 \pm 2$ ani, cu limite cuprinse între 21 și 78 ani; 31 (79,5%) au fost femei și 7 (20,5%) au fost bărbați. În majoritatea cazurilor leziunile au fost solitare (95%). La internare prezentau manifestări clinice ale bolii 24 (61,5%) pacienți, dintre care: sindrom algic cu localizare lombară și/sau abdominală 59%, formațiune de volum palpabilă 31%, hipertensiune arterială 10,3%. Intervenții chirurgicale conservatoare (nephrectomia parțială sau enuclearea tumorii) au fost efectuate la 13 (33,3%) pacienți, nephrectomii la 26 (66,7%). **Concluzii:** AML este o tumoare benignă cu prognostic favorabil. Diagnosticul în majoritatea cazurilor este stabilit prin CT. Indicații pentru tratament chirurgical au tumorile simptomatice sau cele cu diametru de peste 5 cm. Tratamentul depinde de dimensiunea tumorii, starea generală a pacientului și de prezența complicațiilor.

Cuvinte-cheie: angiomiolipom, diagnostic, tratament chirurgical

Summary. General aspects in diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma

Angiomyolipoma (AML) is a benign lesion of the kidney, which tends to grow over time and can lead to local complications. AML can occur sporadically or be associated with genetic syndromes as tuberous sclerosis or lymphangiomyomatosis. **Purpose:** To evaluate our experience in the diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma. **Material and Methods:** 39 patients with the sporadic form of renal AML were evaluated and treated surgically in the Department of Urology of the Oncological Institute. Have been collected epidemiological and clinical data, diagnostic features, and treatment results. **Results:** The mean age of patients was 48.4 ± 2 years, with limits between 21 and 78 years; 31 (79.5%) were women and 7 (20.5%) were male. In the majority of cases the lesions were solitary (95%). At admission 24 (61.5%) of patients were presenting clinical signs of the disease, including: localized lumbar and / or abdominal pain syndrome in 59%, palpable tumor in 31% and hypertension in 10.3%. Conservative surgery (partial nephrectomy or enucleation of the tumor) was performed in 13 (33.3%) patients, nephrectomy in 26 (66.7%). **Conclusion:** AML is a benign tumor with favorable prognosis. The diagnosis in most cases is established by CT. Indications for surgical treatment has symptomatic tumors or those with more than 5 cm in diameter. Treatment depends on the size of the tumor, the patient's general condition and the presence of complications.

Key words: angiomyolipoma, diagnostic, surgical treatment

Резюме. Опыт в диагностике и лечении почечной ангиомиолипомой

Ангиомиолипома является доброкачественной опухолью почек, который имеет тенденцию к увеличению с течением времени и может привести к местным осложнениям. Ангиомиолипома может происходить спорадически или быть связана с генетическими синдромами (лимфангиолейомиоматоз). Цель: оценить наш опыт в диагностике и лечении почечной ангиомиолипомой. Материал и методы: 39 пациентов были оценены с диагнозом почечной спорадической ангиомиолипомой, которые хирургическое лечение в отделении урологии Института онкологии. Данные были собраны эпидемиологических, клинических, диагностических, лечение и результаты удаленно. Результаты: Средний возраст пациентов составил $48,4 \pm 2$ года, с ограничениями между 21 и 78 лет; 31 (79,5%) были женщины и 7 (20,5%) были мужчины. В большинстве случаев поражения одиночные (95%). На вступительных клинических проявлениях болезни (61,5 24%) больных, в том числе: локализованного синдрома поясничного болевом и / или брюшной 59%, формирование осязаемым объем 31%, гипертония 10,3%. Консервативная хирургия (резекция или энуклеации опухоли) были сделаны в 13 (33,3%) больных, нефрэктомии 26 (66,7%). Вывод: ПОД это доброкачественная опухоль с благоприятным прогнозом. Диагноз в большинстве случаев определяется КТ. Показания к хирургическому лечению были симптоматической или тех, с опухолями более 5 см в диаметре. Лечение зависит от размера опухоли, общего состояния пациента и наличия осложнений.

Ключевые слова: angiomyolipoma, диагностика, хирургическое лечение

Introducere

Angiomiolipomul (AML) este o tumoare mezenchimală benignă compusă din proporții diferite de țesut adipos, celule fuziforme și musculare netede epitelioid și vase sangvine cu perete gros anormal [1]. Acesta era considerat în trecut o patologie rară, dar incidența sa a crescut prin detecția imagistică a tumorii în timpul unor examene efectuate pentru alte patologii [2].

Epidemiologic, AML reprezintă 1% din totalitatea tumorilor renale. [3] AML este depistat la 0,13% din populația supusă screenengului ecografic. [4] Actualmente mai mult de o jumătate dintre pacienți sunt depistați ocazional datorită răspândirii largi a imagisticii abdominale [5].

Până la 80% din AML sunt sporadice și nu sunt asociate sindroamelor genetice, restul cazurilor sunt asociate sclerozei tuberoase și limfangioleiomiomatosei sporadice [6]. Cazurile de AML sporadică mai frecvent sunt prezentate de leziuni renale solitare, pe când cazurile asociate sclerozei tuberoase apar ca leziuni multiple bilaterale.

Inițial AML erau considerate ca tumori cu origine din proliferarea abnormală din țesuturile prezente în rinichi și erau clasificate ca hamartoame. Astăzi se consideră că ele aparțin unei familii de neoplasme numite – tumori epitelioid perivasculare ce apar din proliferarea clonală a celulelor epitelioid distribuite în jurul vaselor sanguine [6].

Histologic există două tipuri de AML renal: varianta clasică și cea epitelioidă. Tipul clasic conține proporții variate de componente vasculare, mușchi neted și țesut adipos. Tipul epitelioid, conține predominant celule epitelioid [7].

Material și metode

În mod prospectiv au fost evaluați 39 pacienți cu diagnosticul de AML renal sporadic tratați chirurgical în secția de urologie a IMSP Institutul Oncologic. Au fost colectate date epidemiologice, clinice, particularități de diagnostic, tratament precum și rezultate la distanță.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților a fost de $48,4 \pm 2$ ani, cu limite cuprinse între 21 și 78 ani; 31 (79,5%) au fost femei și 7 (20,5%) au fost bărbați. În majoritatea cazurilor leziunile au fost solitare (95%). Principalele caracteristici a pacienților incluși în studiu sunt indicate în Tabelul 1.

Tablou clinic

Majoritatea AML sunt diagnosticate ocazional. În grupul nostru, 24 (61,5%) din pacienți prezentau la internare manifestări clinice ale bolii. Cel mai frecvent pacienții deveneau simptomatici când dimensiunea tumorii era peste 5 cm. O analiză realizată de

Nelson și Sanda [8], în 2002, a arătat ca 59% din pacienți au devenit simptomatici când dimensiunea medie a tumorii a fost de 5,9 cm. Un studiu mai modern publicat în 2010, a raportat că 75% cazuri au fost asimptomatice, cu o medie globală de mărime a tumorii de numai 3,5 cm [9]. Cel mai frecvent simptom este durerea cu localizare abdominală sau în flanc, el este prezent în peste 40% din cazuri. Masă tumorală palpabilă și hematuria apar în 11% fiecare.

Tabelul 1

Date demografice

Variabile	n (%)
Vârsta (ani)	$48,4 \pm 2$
Sex	
Femei	31 (79,5%)
Bărbați	7 (20,5%)
Simptome la momentul internării	24 (61,5%)
sindrom algic (lombar și/sau abdominal)	23 (59%)
formațiune de volum palpabilă	12 (31%)
hipertensiune arterială	4 (10,3%)
macrohematurie	2 (5,1%)

Principalele semne clinice a pacienților cuprinși în acest studiu nu au variat mult de cele prezentate în literatura de specialitate și au fost următoarele: sindrom algic cu localizare lombară și/sau abdominală 59%, formațiune de volum palpabilă 31%, hipertensiune arterială 10,3%.

Diagnostic

Diagnosticul AML renal este stabilit în baza investigațiilor imagistice. Preoperator toți pacienții au fost investigați prin ecografie (USG) și Tomografie Computerizată spiralată cu fază urografică (CT). USG este o investigație standardă cu o sensibilitate sporită față de componentul adipos din structura AML și mai puțin pentru componentele solide. Ecografic AML apar ca niște leziuni hiperecogene, în general această tumoare este considerată ca fiind cea mai ecogenică din toate leziunile renale. [8] Cu toate acestea, până la 47% din cancerule renale pot conține elemente hiperecogene, dar și AML de multe ori nu prezintă umbre acustice.

CT este cea mai frecvent utilizată metodă în diagnosticul AML. Valorile de atenuare a țesutului de - 10 unități Hounsfield (HU) pe imagistica non-contrast sunt în concordanță cu grăsimea [5]. Studiile recente demonstrează că utilizarea acestei valori realizează cea mai bună balanță între sensibilitate și specificitate. Totuși este posibilă și utilizarea valorilor de atenuare de - 15 HU sau - 30 HU pentru a îmbunătăți specificitatea, dar reduc sensibilitatea [9].

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) permite un studiu complet al angiomiolipomului renal. (Figura 3) Grăsimea tumorală se traduce printr-un înalt semnal caracteristic. Vasele intra și peritumorale se disting ușor de componentele grăsoase [10]. În lotul nostru prin RMN au fost investigați 7 (17,9%) pacienți.

AML cu conținut scăzut de țesut adipos pot crea dificultăți în diagnostic și induc necesitatea efectuării biopsiilor renale.

Tratament

Tratamentul este variabil, în funcție de dimensiune, starea generală a pacientului și prezența complicațiilor [3].

Tumorile de dimensiuni mici, asimptomatice sunt urmărite prin tomografie computerizată. Tumorile de dimensiuni mici, dar simptomatice, beneficiază de intervenții chirurgicale conservatoare: enucleere, nefrectomii parțiale, embolizări selective, distrugerea tumorii prin diverse energii furnizate transtegumentar sau laparoscopic: crioablație, HIFU, curenți de radiofrecvență [11]. Tumorile de dimensiuni mari și simptomatice, cu semne de sângerare, au indicație de nefrectomie de urgență [8].

Din experiența secției noastre putem evidenția două grupuri de pacienți ce impun explorare chirurgicală. În primul grup sunt incluși pacienți cu tumori masive complicate cu hemoragii renale sau retroperitoneale, sindrom algic persistent sau hipertensiune arterială. În al doilea grup sunt incluși pacienți cu dificultăți de diagnostic preoperator.

Rezultatele seriei noastre sunt prezentate în Tabelul 2. Intervențiile chirurgicale conservatoare (nefrectomia parțială, enucleerea tumorii) au fost efectuate la 13 (33,3%) pacienți. Într-un caz cu afectare bilaterală a fost efectuată nefrectomie parțială + enucleerea tumorii rinichiului contralateral. Numărul mare de nefrectomii 26 (66,7%), este datorat adresării tardive a pacienților sau a incertitudinii diagnosticului preoperator (în special în AML cu conținut scăzut de țesut adipos). În 2 cazuri ruptura spontană a AML cu hemoragie și hematom retroperitoneal, cunoscută ca sindromul Wunderlich, a impus efectuarea în mod urgent a nefrectomiei. În alte 5 cazuri au fost depistate hematoame retroperitoneale vechi.

Tabelul 2

Metode de tratament

Variabile	n (%)
Nefrectomie	26 (66,7%)
Nefrectomie parțială	9 (23%)
Enucleerea tumorii	3 (7,7%)
Nefrectomie parțială + Enucleerea tumorii	1 (2,6%)
Total	39 (100%)

Concluzie

AML este o tumoare benignă cu prognostic favorabil. Diagnosticul în majoritatea cazurilor este stabilit prin CT. Formațiunile asimptomatice de dimensiuni mici (până la 5 cm), pot fi supravegheate prin USG și CT la 6 luni. Indicații pentru tratament chirurgical au tumorile simptomatice sau cele cu diametru de peste 5 cm. De elecție sunt intervențiile chirurgicale conservatoare, nefrectomia fiind aplicată în ultima instanță.

Bibliografie

1. WHO Classification of Tumours, vol.7: Pathology and Genetics - Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, Lyon, IARC Press, 2004.
2. Halpenny D., Snow A., McNeill G. et al.: The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. Clin Radiol. 2010 Feb;65(2):99-108.
3. Șimon I. Angiomiolipom renal voluminos – prezentare de caz. Clujul Medical 2011 Vol. 84 - nr. 3 pagina 432.
4. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 1998 ; 15 : 21 – 40.
5. Lemaitre L., Claudon M., Dubrulle F., Mazeman E. Imaging of angiomyolipomas. Semin Ultrasound CT MR 1997 ; 18 : 100 – 14.
6. Bissler J.J., Kingswood J.C. Renal angiomyolipoma. Kidney Int 2004 ;66 : 924 – 34.
7. Lane B.R., Aydin H., Danforth T.L. et al. Clinical correlates of renalangiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. J Urol 2008 ; 180 : 836 – 43.
8. Nelson C.P., Sanda M.G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. J Urol 2002 ;168 : 1315 – 25.
9. Koo K.C., Kim W.T., Ham W.S., Lee J.S., Ju H.J., Choi Y.D. Trends of presentation and clinical outcome of treated renal angiomyolipoma. Yonsei Med J 2010; 51 : 728 – 34.
10. Ioiart I. Urologie; 2002, pag 130.
11. Yip SKH, Tan P.H., Cheng W.S. et al: Surgical management of angiomyolipoma. Scand J Urol Nephrol 34: 32–35, 2000.

ASPECTE CONTEMPORANE ÎN DIAGNOSTICUL CANCERULUI DE PROSTATĂ (C.P.)

**Marcel Balagura medic chirurg-urolog,
Centrul Consultativ de Diagnostică, Policlinica centrală. Asociația Medicală Teritorială
Buiucani. Chișinău R. Moldova
ma.bal @ mail.ru mob. 069368454**

Rezumat

Adenomul de prostată împreună cu Cancerul de prostată (C.P.) reprezintă o problemă socio-medicală la bărbați. Incidența adenomului și a cancerului de prostată este înaltă, iar mortalitatea populației prin aceste afecțiuni este în creștere. Cancerul de prostată în R.Moldova are o tendință spre creștere. Diagnosticul definitiv paraclinic al adenomului și a cancerului de prostată se bazează prin ultrasonografie și examenul imagistic prin tomografie computerizată. Rolul principal în diagnosticul precoce a adenomului și a cancerului de prostată îl are medicul de familie.

Cuvinte-cheie: adenomul de prostată; Cancerul de prostată (C.P.); algoritmul de diagnostic și supraveghere a pacienților cu adenom și cancer de prostată. Examenul manual rectal. PSA la bolnavii cu adenom și cancer de prostată. Medicul de familie.

Summary. Current issues on the diagnosis of prostate cancer (PC)

BPH with prostate cancer (PC) is a socio-medical problem in men. The incidence of adenoma and prostate cancer is high and the population mortality by these diseases is increasing. Prostate cancer in Moldova has a tendency to increase. Definitive diagnosis of adenoma and cancer paraclinically prostate exam is based ultrasound imaging and computed tomography. The main role in early diagnosis of adenoma and prostate cancer who have a family doctor.

Key words: BPH; Prostate cancer (C.P.) surveillance and diagnostic algorithm of patients with adenoma and prostate cancer. Manual rectal exam. PSA in patients with prostate adenoma and cancer. The family doctor.

Резюме. Современные вопросы о диагностике рака предстательной железы (РП)

ДГПЖ и рак простаты (РП) являются одной из социально-медицинской проблемой у мужчин. Заболеваемость аденомой и раком простаты является высокой, а смертность населения возрастает. Рак предстательной железы в Молдове имеет тенденцию к увеличению. Окончательный диагноз аденомы и рака простаты подтверждается радиологическими и изотопными методами исследования (МКР, КТ). Основную роль в ранней диагностике аденомы и рака простаты, принадлежит семейному врачу.

Ключевые слова: ДГПЖ; рак предстательной железы наблюдение и диагностический алгоритм у больных с аденомой и раком простаты, ректальное исследование. ПСА у пациентов с аденомой предстательной железы и раком. Семейный врач.

Cancerul de prostată în prezent este una din principalele probleme de sănătate ale bărbaților [7,8,9].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, cancerul de prostată este una din cele mai frecvente cauze de deces în țările dezvoltate, cedând numai maladiilor cardiovasculare. Astfel, în fiecare an pe glob decedează de cancer de prostată circa 10 mln. de oameni.

În Europa sunt diagnosticate în fiecare an 2,6 milioane de cazuri noi de cancer de prostată [8,9]. Cancerul de prostată constituie o problemă actuală reprezentând 11% din tumorile maligne și determină 9% din decese prin cancer de prostată. Incidența (C.P.) este destul de înaltă (55-58 la 100.000 locuitori).

În Republica Moldova incidența alcătuiește 68 cazuri la 100.000 populație sau 139 cazuri primare anual [16].

Institutul Oncologic din Republica Moldova a constatat o creștere a cancerului de prostată la 222 de cazuri în anul 2007, până la 242 cazuri în anul 2008 [8,9].

Mortalitatea prin cancer de prostată în 2006 a constituit 4,1%, iar în 2009 – 8,1%. În pofida măsurilor întreprinse de Comunitatea Mondială a medicilor specialiști și până astăzi rămân actuale unele aspecte ale cancerului în general și al cancerului de prostată în special [15,16]. O atenție sporită medicii specialiști îi acordă diagnosticului canceru-

lui de prostată [1,2,3,4,5,6,7]. Rămân nesoluționate definitiv și alte lucruri ale cancerului de prostată [10,11,12,13,14].

Strategia principală a medicului de familie în combaterea cancerului este diagnosticul precoce a tumorilor maligne. În acest compartiment, veriga-cheie este diagnosticul activ și pasiv a stărilor precanceroase a tumorilor maligne. De aici reiese că succesul în combaterea cancerului depinde de vigilența oncologică a medicului de familie din Republica Moldova, fiindcă pacientul pentru prima dată se adresează anume lui după asistență medicală [16]. Reieșind din cele descrise mai sus ne-am pus ca scop: “Studierea celor mai informative și mai des întâlnite semne clinice la pacienții cu acuze la patologia urogenitală, inclusiv a cancerului de prostată”.

Sarcinile studiului

1. Descrierea simptomelor subiective, obiective, principale a pacienților suspecți la cancer de prostată.
2. Depistarea factorului de risc la pacienții cu cancer de prostată.
3. Concretizarea metodelor relevante în diagnosticul precoce a cancerului de prostată.
4. Alcătuirea algoritmului de diagnostic precoce a cancerului de prostată, de către medicul de familie.

Material și metode

Începând cu anul 2008 și până astăzi am activat și activez ca medic urolog în AMT Buiucani și în oficiile medicilor de familie din peste 40 de sate din Republica Moldova. Au fost consultați și examinați mai multe mii de pacienți care s-au adresat la medicul urolog cu plângeri de ordin general și cu acuze caracteristice patologiei urogenitale. În tabelele și figurile ce urmează prezint datele studiului.

Tabelul 1

Repartizarea bărbaților examinați după locul de trai și după vârstă (ani)

Nr. de ord.	Locul de trai pers. exam. vârstă, ani	Oraș		Sat	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	0 – 40	153	14,85	181	15,54
2	41 – 60	568	55,14	604	51,89
3	61 – 80	199	19,32	297	25,51

4	Peste 80 ani	110	10,6	82	7,04
	Total	1030	100,0 %	1164	100,0%

Din datele prezentate în tab.1 putem concluziona că atât în mediul urban, cât și în rural peste 50% din persoanele examinate aveau vârsta de la 41 la 60 de ani. Majoritatea absolută a bărbaților care s-au adresat la urolog au avut vârsta mai mare de 40 de ani – 1860 (84,8%) din totalul de 2194 de persoane.

În datele de literatură specializată sunt prezentate unele din afecțiuni urogenitale care după opiniile lor pot fi socotite ca factor de risc în dezvoltarea cancerului de prostată. Am examinat incidența a cinci forme nozologice diagnosticate la acești pacienți (tab.2).

Din datele prezentate în tabelul 2 putem face concluzia că cele mai frecvente afecțiuni la persoanele examinate au fost: 1. Pielonefrita; 2. Cistita și locul; 3. Adenomul de prostată.

Tabelul 2

Repartizarea persoanelor examinate după locul de trai și unele afecțiuni a tractului urogenital

Nr. de ord.	Afecțiunile tractului urogenital	Oraș		Sat	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1.	Pielonefrita	257	24,95	375	32,21
2.	Cistita	183	17,76	242	24,79
3.	Adenomul de prostată	154	14,95	156	13,40
4.	Malformațiile	127	12,33	138	11,85
5.	Prostatita	90	8,73	97	8,33
	Total	811	78,73	1008	86,59

Acuzele persoanelor examinate sunt multiple și diverse (tab.3) cele mai frecvente sunt: stranguria, nicturia și disuria fapt ce face diagnosticul de patologie urogenitală dificil. Medicul și, mai ales, medicul de familie trebuie să folosească tot arsenalul posibil de metode pentru a nu face greșeli.

Tabelul 3

Semnele subiective la persoanele examinate

Nr.de ord.	Denumirea semnelor subiective	Oraș		Sat	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Durere în regiunea suprapubică	384	37,28	451	38,84
2	Nicturie	507	49,22	603	51,80
3	Strangurie	563	54,66	597	51,28
4	Disurie	481	46,69	575	49,39
5	Microhematurie	318	30,87	417	35,82
6	Macrohematurie	201	19,51	182	15,63
7	Aspectul tulburare al urinei	376	36,50	421	36,16

Tabelul 4

Rezultatele examenului obiectiv la persoanele examinate

Nr. de ord.	Semnele obiective	Oraș		Sat	
		cifre abs.	%	cifre abs.	%
1	Simptomul Pasternatșchi	214	20,77	308	26,46
2	Manevra Giordani	280	27,18	352	30,24
3	Examenul manual rectal	417	40,48	526	45,18
4	Palpația, percuția regiunii pubiene	315	30,58	346	29,72
5	Palpația pe proiecția ureterului	283	27,47	398	34,19

Cele mai frecvente semne obiective la persoanele examinate au fost: examenul manual rectal (40,48% și 45,18%).

Tabelul 5

Rezultatele examenului PSA la persoanele cu unele afecțiuni a tractului urogenital

Nr. de ord.	Denumirea afecțiunii	vârsta			
		0-40 ani	41-60 ani	61-80 ani	peste 80 de ani
1	Pielonefrita	3,81±0,31	4,7±0,45	4,9±0,49	4,7±0,44
2	Cistita	3,72±0,71	4,4±0,44	4,7±0,46	4,6±0,45
3	Adenom de prostată	4,3±0,42	5,1±0,51	6,3±0,62	5,3±0,53
4	Prostatita	3,8±0,32	4,8±0,41	6,01±0,59	4,5±0,45

Din datele prezentate în tabelul 5 se vede că la toate persoanele examinate nivelul de PSA s-a aflat în limitele normale, puțin mai ridicate au fost în grupele de vârstă de la 60 de ani în sus, fapt ce îl impune pe medicul de familie și urolog să supravegheze acești pacienți în dinamică.

Tabelul 6

Rezultatele examenului ultrasonografic și imagistic prin tomografia computerizată a bolnavilor cu adenom de prostată și cancer de prostată

Nr.de ord.	Metode de examinare	Oraș		Sat	
		99	11,9%	113	13,34%
1	Ultrasonografia	74	74,7%	85	75,22%
2	Tomografia computerizată	89	90,0%	106	93,8%

Ultrasonografia și tomografia computerizată sunt metodele principale în diagnosticul paraclinic a adenomului și cancerului de prostată.

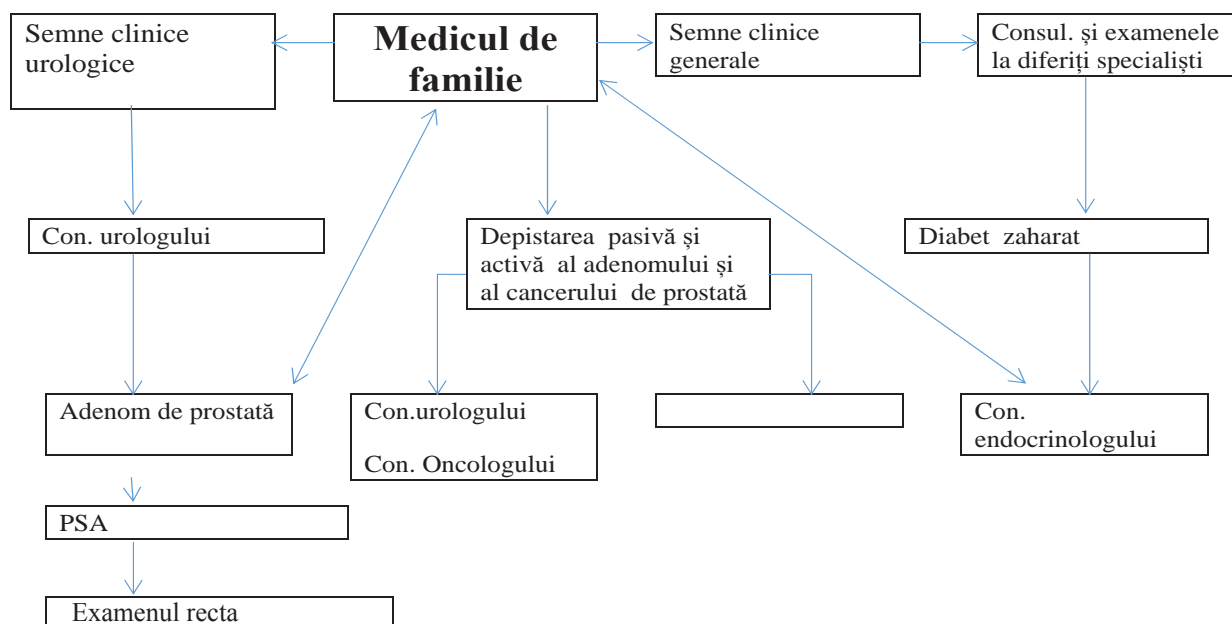
Concluzii:

1. Adenomul și cancerul de prostată sunt afecțiuni întâlnite la bărbați.

2. Diagnosticul precoce a acestor afecțiuni constituie o problemă de bază în acțiunile medicilor în combaterea incidenței crescute a cancerului de prostată.

3. Medicul de familie este veriga principală în diagnosticare și supravegherea adenomului și cancer de prostată.

ALGORITMUL de diagnostic și supraveghere a bolnavilor cu adenom și cancer de prostată de către medicul de familie



Bibliografie

1. Alexeev B.I., Calpinschii A.S. Rolul antigenului specific de prostată în diagnosticul de cancer al prostatei. Jurnalul oncologic a Federației Ruse, N6, 2007, pag. 43-46.
2. Bezrucov E. Noutăți în diagnosticul și tratamentul cancerului de prostată. Medicul N6, 2006, pag. 44-46.
3. Cartera R.L. Stări precanceroase. Moscova „Medicina -1987”, pag. 429.
4. Carseladze A.I. Rîtin I. Ț. Budunova I.V. Examenul imunohistochimic al antigenului specific de prostată în cancerul de prostată. Arhiv.potol. 2004, 2, pag. 3-10.
5. Catrinici Victor, Ghidirim Nicolae. Imagistica diagnosticului gradului de extindere locală a cancerului de prostată. Buletinul Academiei de Științe a Republicii Moldova 4/13, 2007, pag. 267- 270.
6. Comarov R.N., Gordețov A.S., Comarov N.N. Întrebări actuale în diagnosticul cancerului de prostată în condițiile spitalului raional. Urologie, N3, 2006, pag. 28-29.
7. Ghicavii V. Adenomul și cancerul de prostată. Urologie și nefrologie chirurgicală (sub redacția A. Tănase, Chișinău 2005, p.139-153.
8. Incu Corneliu, Mustea Anatol, Duda Boris et al. Evaluarea corelației indicilor PSA cu vârsta C.P. Arta Medica 2011, N2 (45) pag.53-59.

9. Incu Corneliu, Mustea Anatol, Gorincioi Ghenadie. Unele aspecte de diagnostic precoce în C.P. Arta Medica 2011 N2 (45) pag. 57- 59.
10. Incu Corneliu. Managementul diagnosticului precoce și optimizarea screening-ului multilateral în cancerul de prostată. Autoreferat al tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2012, 28 pag.
11. Максимов V.A., Camalov A.A., Reaboi A.V. Însemnătatea antigenului specific de prostată în diagnosticul diferențial al hipertrofiei benigne de prostată. Urologia, 2, 2001, pag. 34-40.
12. Mastofi F.C. Schimbările precanceroase a prostatei. Stări precanceroase. 1987. pag. 332- 345.
13. Pojarischi C.M., Arjumanov A.A., Cudaiberginova A.G. et al. Informația prognostică a antigenului specific de prostată în ser, în depistarea cancerului de prostată. Întrebări de urologie. 3, 2008, pag. 324- 327.
14. Strelnicov A.V., Serjanina O.A., Razinchin K.A. Diagnosticul precoce a cancerului de prostată la baza algoritmului. Medicul de familie al Rusiei. Tomul 10,3-2006, pag. 17-20.
15. Urbanschii A.I. Incidența cancerului latent la pacienții cu adenocarcinomă minimală la biopsiile multifocale a prostatei. Întrebări oncologice. N1, 2007, pag. 84-86.
16. Țibîrnă Gheorghe. Ghid clinic de oncologie, Chișinău, 2003, pag. 827..

TRATAMENTUL CANCERULUI VEZICII URINARE SUPERFICIAL

Constantin Popescu – dr. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”,

Vitalie Țurcan – med. ord., IMSP Institutul Oncologic,

Ivan Vladanov – med. rezid., USMF „Nicolae Testemițanu”,

e-mail: ivan.vladanov@gmail.com Tel: 069244836

Rezumat

Acest articol studiază rezultatele diagnosticului, tratamentului și prevenirii recidivelor la bolnavi cu cancerul vezicii urinare superficial. Studiul clinic a inclus 421 pacienți cu cancer nou diagnosticat. Rezultatele tratamentului și numărul de recidive depinde de grupul de risc, corectitudinii rezecției uretrale și terapiei intravezicale. Reacțiile adverse ale tratamentului instilator sunt frecvente dar, în general, sunt ușoare și tranzitorii. De obicei, reacțiile adverse cresc odată cu numărul de instilații.

Cuvinte-cheie: cancerul vezicii urinare superficial, rezecție transuretrală (TUR), terapie intravezicală

Summary. Treatment and prevention of recurrence in patients with superficial bladder cancer

This article examines the results of the diagnostic, treatment and prevention of recurrence in patients with superficial bladder cancer. The clinical study included 421 patients with newly diagnosed cancer. The treatment results and the number of recurrences depend on the risk group, correctness of transurethral resection and intravesical therapy. Dropper's treatment effects are common but are generally mild and transient. Usually, the side effects increase with the number of instillations.

Key words: superficial bladder cancer, transurethral resection (TUR), intravesical therapy

Резюме. Лечение и профилактика рецидивов у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря

В работе рассматриваются результаты диагностики, лечения и профилактики рецидивов у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря. В исследование были включены 421 пациентов с первично диагностированным раком. Результаты лечения и количество рецидивов зависит от группы риска, точности трансуретральной резекции и внутрипузырной терапии. Побочные явления инстилляционной терапии встречаются часто но, в общем, они мягкие и проходящие. Как правило, побочные эффекты увеличиваются с числом инстилляций.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция (ТУР), внутрипузырная терапия.

Tumorile vezicii urinare reprezintă circa 50-70% din maladiile tumorale ale aparatului urinar, având în ultimii ani o tendință netă de creștere. Este o patologie destul de frecventă: incidența sa constituie circa 2-5% din toate neoformațiunile. În structura morbidității oncologice frecvența CVU (cancerul vezicii urinare) înregistrează aproximativ 10-15 cazuri la 100 000 de persoane pe an. Tumorile vezicii urinare provoacă anual circa 4% din decesele de cauză oncologică, în același timp, anual în lume se înregistrează circa 170 000 noi cazuri de tumori vezicale [9, 11].

Dintre toate tipurile de cancer, CVU urinare ocupă locul al 4-lea în SUA; al 5-lea - în Europa, reprezentând 5,5% din totalul cancerelor. La femei ocupă locul al 7-lea, reprezentând 2,3% din totalul cancerelor [6].

Bărbații suferă de CVU de 2,5-6 ori mai frecvent decât femeile, fumătorii sunt de 2 ori mai susceptibili de a face cancer de vezica urinară în comparație cu nefumătorii [10, 11].

Fiecare al cincilea pacient diagnosticat cu CVU decedează din cauza bolii în termen de cinci ani de la diagnosticul inițial. Diagnosticul și tratamentul precoce crește șansele de supraviețuire de 5 ani cu o

rată de aproximativ 90%. Principalele teste screening utilizate în prezent pentru detectarea precoce a cancerului de vezica urinară sunt determinarea hematuriei, USG și cistoscopia [1, 2, 10].

În Moldova, CVUS (cancerul vezicii urinare superficial) se depistează în aproximativ 50% din cazuri. Ținând cont de manifestarea activă a tumorii (aproximativ 20% dintre pacienți observă simptome de cistită, 85% se adresează primar cu hematurie), această cifră este extrem de scăzută. În Europa, procesul superficial este depistat în 70-75% din cazuri, ceea ce indică gradul de instruire a societății și vigilența oncologică în practica generală a medicilor [6].

Scopul lucrării a fost evaluarea metodelor contemporane în stabilirea diagnosticului și tratamentului cancerului vezicii urinare superficial. Obiectivele principale: aprecierea datelor statistice, studii asupra metodelor de diagnostic precoce a CVUS în faza terapeutică utilă, studii asupra rezultatelor tratamentului și metodelor de a reduce rata de recidive după tratamentul radical și îmbunătățirea calității a vieții la pacienții cu CVUS.

Studiul clinic a inclus 421 de pacienți care au fost

primar depistați și diagnosticați de CVUS în cadrul Institutului Oncologic, pe parcursul anilor 2011 - 2014.

Metodele utilizate sunt prelevarea datelor din documentația medicală, analiza matematică și statistică a rezultatelor obținute. Ca rezultat am obținut date referitoare la vârsta bolnavilor, prevalența între bărbați și femei, acuzele primare (simptomatologia), tratamentul aplicat și rezultatele examenului histologic pacienților cu CVUS.

Tabelul 1

Morbiditatea		Anul	Anul	Anul	Anul
		2011	2012	2013	2014
I	c.a.	234	246	275	270
	%000	6,6	6,9	7,7	7,6
II	c.a.	84	86	115	136
	%	35,9	35,0	41,8	50,4
III	c.a.	56	56	59	61
	%	23,9	22,8	21,5	22,6
IV	c.a.	44	61	56	36
	%	18,8	24,8	20,4	13,3
V	c.a.	31	30	22	21
	%	13,2	12,2	8,0	7,8

Rezultatele obținute. Din tabelul 1 putem remarca că în anul 2011 primar au fost înregistrați 234 de pacienți cu diagnosticul CUV din care 35,9% sau 84 de pacienți au avut CVUS (stadiul T1) și în 2012 – în total 246 de pacienți din care 35% sau 86 de pacienți au avut CVUS.

Aceste cifre ne demonstrează că în majoritatea cazurilor pacienții se adresează tardiv la medic, în unele cazuri investigațiile incomplete pe locul de trai, din aceste considerente reiese că trebuie să promovăm educația sanitară și vigilența oncologică la medicii de familie și alți specialiști.

În 2014 primar au fost înregistrați 270 pacienți cu diagnosticul CVU din care la 50,4% sau 136 pacienți CVUS (stadiul T1). Aceasta ne demonstrează elocvent că măsurile manageriale depuse de către administrația IMSP Institutului Oncologic (modernizarea aparatajului, perfecționarea cadrelor, educația sanitară a populației și ridicarea vigilenței oncologice a personalului medical) dau efectul pozitiv.

Raportul între bărbați și femei a constat 3,4 : 1 în 2011; 2,4 : 1 în 2012; 3,3 : 1 în 2013; 4,5 : 1 în 2014. Vârsta medie e mai mică la bărbați și pe parcursul a 4 ani a constituit 65,3 de ani, la femei 68,8 ani.

Analiza simptomelor primare în CVUS a dat următoarele rezultate (figura 1): o importanță mare are constatarea, că stadiile inițiale ale CVU sunt aproape asimptomatice, ceea ce împiedică stabilirea precoce a diagnosticului.

Hematuria este semnul cel mai frecvent și a constat 70%. 27 din pacienți cu hematurie au avut tamponata VU, aceasta constituie 6,4% din toți pacienții sau aproape 9,2% din pacienți care au avut hematurie.

Cistită tumorală și disuria a constituit respectiv 7% și 10%, putem remarca că aceste simptome sunt mai evidente la bolnavii cu cancer mai avansat.

Depistarea ocazională la USG a constituit 13%. Pacienții din această grupă nu au avut acuze specifice, tumorile au fost depistate la examenul USG făcut pentru alte motive.

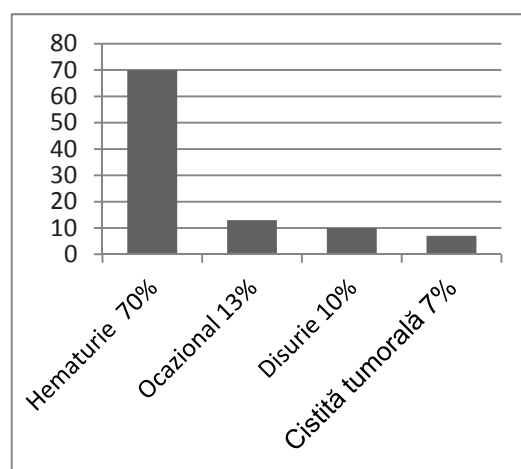


Figura 1. Analiza simptomelor primare în CVUS

USG permite, reieșind din capacitatea tehnică a aparatului și calificarea specialistului, să vizualizăm tumorile cu dimensiunile 0,6 - 0,8 cm, aceasta înseamnă că USG poate fi utilizată pentru diagnosticarea precoce a maladiilor tumorale VU.

Metoda de investigație cea mai informativă, pe baza căreia se pune diagnosticul definitiv este cistoscopia cu biopsie (sau RTUv diagnostic) și analiza histopatologică a biopatului. În deosebi un rol foarte important în aprecierea tacticii de tratament o are gradul histopatologic de diferențiere a tumorii [6, 7, 8, 9].

Analiza rezultatelor histopatologice arată că carcinomul cu celule de tranziție ocupă un loc de frunte după incidența 89%, după care urmează adenocarcinomul 4%, carcinom nediferențiat 4% și carcinom pavimentos 3%.

O caracteristică majoră a tumorilor vezicale noninvasive o reprezintă heterogenicitatea, din punct de vedere clinic ele fiind grupate în trei categorii: cu risc redus, intermediar și înalt astfel:

- Tumori cu risc redus: Ta, G1/2, unică, < 3 cm, fără recidivă la trei luni după rezecția endoscopică.
- Tumori cu risc intermediar: Ta G1-2 >3 cm, Ta G2 multifocal, Ta G1-2 multiplu recidivate, T1G2 multiple.

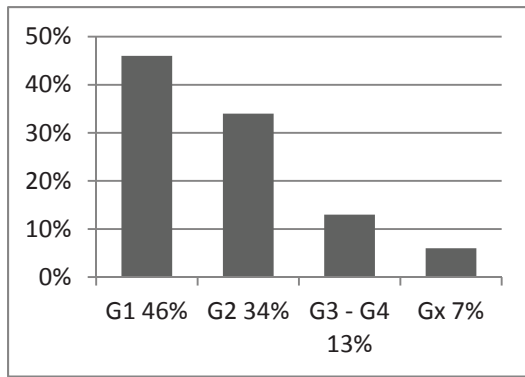


Figura 2. Analiza gradului histopatologic de diferențiere

Tumori cu risc înalt: TaG3, T1G3, carcinomul *in situ*, T1 multifocal sau multiplu recidivate [4].

Analiza gradului histopatologic de diferențiere a dat rezultatele următoare (figura 2): clinic și histopatologic (27,1%) **114** din pacienți au risc redus de apariție a recidivelor, (33%) **139** au risc mediu și (39,9%) **168** au risc înalt de apariție a recidivelor. **Gx** - gradul de diferențiere nu poate fi apreciat.

Aceasta se va lua în considerație în cursul tratamentului adjuvant după rezecția tumorii.

Tabelul 2

Tratamentul aplicat	Nr. bolnavi	%
RTUv	87	20,7%
RTUv + Doxorubicin	184	43,7%
RTUv + BCG	137	32,5%
Alt tip de tratament	13	3,1%
Total pacienți	421	100%

Analiza datelor tratamentului aplicat în CVUS a dat rezultatele următoare (**tabelul 2**): se observă că din totalul de bolnavi cu CVUS în 96,9% s-a efectuat (RTUv) rezecția transuretrală a tumorii vezicale cu, sau fără imunoterapie sau chimioterapie intravezicală (locală).

Rezecția transuretrală a vezicii urinare (RTUv), reprezintă la ora actuală modalitatea terapeutică de bază în tratamentul tumorilor vezicii urinare precoce. Aprecierea corectitudinii rezecției se realizează prin recoltarea biopsiilor marginale și de pat tumoral (biopsiile Bressel) [6, 7, 9].

Terapia instilatorie este aplicată doar pentru tumorile vezicale superficiale (Tis, Ta, TI), după RTUv pentru prevenirea recidivelor tumorale. Pentru terapia instilatorie sunt utilizate BCG, Doxorubicin, Mitomycină, Epirubicin și alte preparate [6].

Vaccin BCG 100 - 125 mg 2 ore (timpul expoziției) o dată pe săptămână N6 (Imuron, Onco BCG, medac)

Doxorubicin 50 mg o oră (timpul expoziției) o dată pe săptămână N8.

Tratament adjuvant (tratament profilactic al recidivei) cu **BCG** trebuie inițiat la aproximativ 2-3 săptămâni după rezecția transuretrală (RTUv); se va repeta la intervale săptămânale timp de 6 săptămâni după care se efectuează tratament de întreținere 6 la intervale lunare [4, 5].

Doxorubicin este un antibiotic citotoxic de tip antraciclinic. Se recomandă instilarea a 30 – 50 mg în 25 – 50 ml ser fiziologic. Prima dată instilația se face nu mai mult de 6 ore după operație, apoi săptămânal până la 8 instilații [12].

Analizând reacțiile adverse la tratamentul efectuat în grupele studiate, s-a constatat că:

Grupa RTUv + Doxorubicină din 184 de pacienți la 36 s-a înregistrat clinic manifestările cistitei chimice (disurie, dureri la micțiune, polaciurie, senzație de arsură și dureri în regiunea suprapubiană).

Grupa RTUv + BCG din 137 de pacienți 3 sau adresat repetat cu cistită granulomatoasă pronunțată (dovedită prin RTUv + biopsie) cu frisoane, dureri pronunțate în regiunea suprapubiană, cu intensificare la micțiune: disurie și temperatură 39 – 40 grade Celsius, ce ne-a impus internarea și tratament cu efect pozitiv în condiții de staționar.

Din cele expuse, putem menționa că rezultatele obținute sunt prealabile din cauza că grupele studiate sunt sub evidență de la 3 luni până la 4 ani, ce nu ne permite să facem concluzii generale despre recidivarea și avansarea la pacienții ce au intrat în grupele studiate.

Reacțiile adverse ale tratamentului instilator sunt frecvente dar, în general, sunt ușoare și tranzitorii. De obicei, reacțiile adverse cresc o dată cu numărul de instilații [4, 5].

Grupul de risc de dezvoltare al CVU:

- Grupul cu risc redus include persoanele de peste 50 de ani cu anamneză ereditară negativă. Acest contingent necesită efectuarea AGU, USG sistemului uroexcretor.

- Grupul cu risc mediu include persoanele de toate vârstele, care au una sau câteva rude bolnave de CVU. Acest grup necesită efectuarea AGU, USG sistemului uroexcretor – de 2 ori pe an, cistoscopie 1 dată la 3 ani, de la vârsta de 40 de ani.

- Grupul cu risc înalt include pacienții care au patologii precanceroase. Acest grup necesită efectuarea AGU – 3 ori pe an, USG sistemului uroexcretor - de 2 ori pe an, cistoscopie 1 dată la 1 an, de la vârsta de 40 de ani [6].

În încheiere menționăm că estimarea mai corectă, mai minuțioasă a pacienților din grupa de risc, precum și monitorizarea ar preveni creșterea morbidității prin CVU.

Bibliografie

1. Boman H., Hedelin H., Jacobsson S. et al: Newly diagnosed bladder cancer: The relationship of initials symptoms, degree of microhematuria and tumor marker status. *J Urol* 2002; 168:1955.
2. Cheng L., Gee J., Ulbright T.M. et al.: Precise microdissection of human bladder carcinomas reveals divergent tumor subclones in the same tumor. *Cancer* 2003; 94:104
3. Chopin D.K. et al. Superficial bladder cancer // *Europ. Urol.* – 2002. –Vol.42. – P. 533_541.
4. Geavlete P., Imunoterapia cu BCG în tumorile vezicale non+invasive; P. Geavlete, D. Georgescu Spitalul Clinic de Urgență „Sf. Ioan” București, Clinica de Urologie.
5. Herr H.W. et al. Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette_Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression // *J. Urol.* – 1989. – Vol.141. – P. 22_29.
6. Protocol clinic național „Cancerul vezicii urinare”, Chișinău, 2012.
7. Sinescu I., Urologie Oncologică, I. Sinescu și colab., Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2006; vol. I, cap. 4.
8. Smith Jr. J. A., Labasky R.F., Cockett A.T. et al.: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of non-muscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). The American Urology Association. *J. Urol* 1999; 162:1697 – 1701.
9. Tănase A.G., Urologie și nefrologie chirurgicală: Curs de prelegeri / Univ. de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemitanu»; Adrian Tănase, Ion Dumbraveanu, Mihail Bîrsan,... - Ch.: CEP «Medicina», 2005 - 224 p ISBN 9975-907-83-0; pagin 111-126.
10. Vogelyang N., Miles B.J., ed. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 405- 415.
11. Yu M.C., Skipper P.L., Tannenbaum S.R. et al. Arylamine exposures and bladder cancer risk // *Mutat. Res.* – 2002. –Vol.506_507. – P.21_28.
12. Ролевич А.И. и др. «Выбор оптимального режима введения доксорубина после ТУР при неинвазивном раке мочевого пузыря» Материалы III Конгресса РООУ, Москва 2008, стр.112.

REABILITAREA CHIRURGICALĂ A PACIENȚILOR ONCOPROCTOLOGICI CU STOME INTESTINALE TEMPORARE (Revista literaturii)

**Ciprian Levca – cercet. șt., doctorand, laboratorul științific proctourologie,
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău**

e-mail: ciprianlevca@gmail.com tel. 067347511

Cui i s-a dovedit să vadă cât de mult scade puterea fizică și morală la pacienții cu anus praeternaturalis, el, desigur, va justifica dorința chirurgilor „școlii active” de elaborare a oricărei metode de restabilire a continuității tubului intestinal.

A. Tauber, 1882.

Rezumat

Articolul reprezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu privire la rehabilitarea chirurgicală a pacienților cu cancer colorectal, la care, în procesul tratamentului chirurgical specializat, li s-a impus aplicarea unei stome intestinale temporare. Actualitatea acestei probleme este determinată de creșterea continuă a incidenței cancerului colorectal, respectiv și a formelor complicate ale acestei patologii, care, la rândul lor, duc la creșterea numărului pacienților cu stome intestinale temporare. Stomele intestinale invalidează acești pacienți, care au o capacitate redusă de reintegrare socio-profesională și familiară, suferă fizic, psihoemoțional și sunt adesea chiar discriminați. Intervențiile chirurgicale de reconstrucție ale continuității pasajului intestinal rămâne a fi unica modalitate reală și eficientă de rehabilitare medicală și social-profesională, care ar permite în cele din urmă, ridicarea calității vieții acestor pacienți. Aceste operații reprezintă un compartiment destul de dificil al chirurgiei, adesea cu dificultăți tehnice, în contextul unui tratament chirurgical multietapizat și îndelungat, cu risc înalt de complicații intra- și postoperatorii, cu letalitate destul de ridicată. Este binevenită concentrarea acestor pacienți în instituții specializate de profil. Multe aspecte ale acestor operații încă nu sunt elucidate și standardizate. La moment rămâne oportun căutarea în continuare a posibilităților de optimizare a acestor intervenții chirurgicale.

Cuvinte-cheie: operație stomizantă, stomă intestinală, operație reconstructivă

Summary. Surgical rehabilitation of patients with temporary intestinal stoma due to colorectal cancer

This article represents a summary of the data from the literature on surgical rehabilitation of patients with colorectal cancer, where the surgical treatment imposed the application of temporary intestinal stoma. The timeliness of this problem is due to continuing increase in colorectal cancer incidence and rise of complicated forms of this disease, which, in turn,

increase the number of patients with temporary intestinal stoma. The intestinal stoma reduces the functional capacity, familial, social and professional reintegration of these patients, induce physical and psycho-emotional suffering, and often even a discriminating attitude. The surgery intended to restore the intestinal passage continuity remains the only real and effective way of medical and socio-professional rehabilitation, which would finally allow improving the quality of life of these patients. These operations are a difficult compartment of surgery, often imply technical difficulties in the context of multiple steps and long duration surgical treatment, has a high risk of intra- and postoperative complications, as well as show a quite high lethality rate. It is welcomed the concentration of these patients in specialized in the field institutions. Many aspects of these operations are still not clarified and standardized. At the moment it remains appropriate to search for optimization opportunities in such types of operations.

Key words: stoma surgery, intestinal stoma, reconstructive surgery

Резюме. Хирургическая реабилитация онкопроктологических больных с временными кишечными стомами

Данная статья представляет собой изложение литературных данных по поводу хирургической реабилитации больных с колоректальным раком, которым, при специализированном хирургическом лечении, потребовалось наложение временной кишечной стомы. Актуальность этой проблемы связана с продолжением роста заболеваемости колоректальным раком, соответственно, и осложненных форм этой болезни, которые, в свою очередь, увеличили число пациентов с временными кишечными стомами. Кишечная стома инвалидизирует этих пациентов, у которых понижена способность к социально-профессиональной и семейной реинтеграции, страдают как физически, так и психоэмоционально и часто подвергаются даже дискриминации. Операции, направленные на восстановление целостности кишечного пассажа, остаются единственным реальным и эффективным способом медицинской и социально-профессиональной реабилитации, что позволит наконец, повысить качество жизни этим больным. Эти операции являются сложным отделом хирургии, характеризуются частыми техническими трудностями, в контексте длительного и многоэтапного хирургического лечения, с высоким риском внутри- и послеоперационных осложнений и довольно высокой летальностью. Целесообразно концентрировать этих больных в специализированные учреждения. Многие аспекты этих операций до сих пор не уточнены и стандартизированы. На данный момент остается целесообразным дальнейший поиск возможностей оптимизации этих операций.

Ключевые слова: стомизация, кишечная стома, реконструктивная операция

Cancerul colorectal reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ negativ asupra morbidității și mortalității populației.

În ultimii 20 de ani se evidențiază o creștere exponențială a numărului de bolnavi cu cancer colorectal, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea țărilor de pe glob, inclusiv și în Republica Moldova.

Tendențele epidemiologice ale cancerului colo-

rectal în Republica Moldova sunt similare cu cele din Europa și majoritatea țărilor din lume [32].

După datele *Cancer-Registrului Național*, în Republica Moldova incidența și mortalitatea prin cancer colorectal înregistrează o ascensiune lentă, dar continuă în ultimii ani. În anul 2014 incidența acestei maladii a constituit 31,2 cazuri la 100000 populație, mortalitatea constituind 22,8 cazuri la 100000 popu-

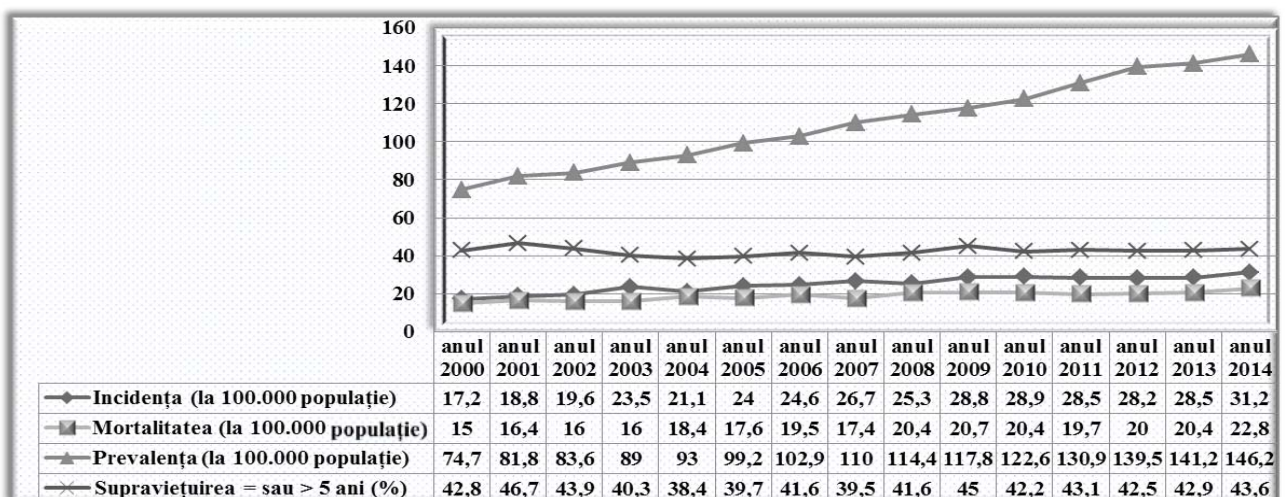


Diagrama N1. Indicatorii principali pentru cancerul colorectal în Republica Moldova

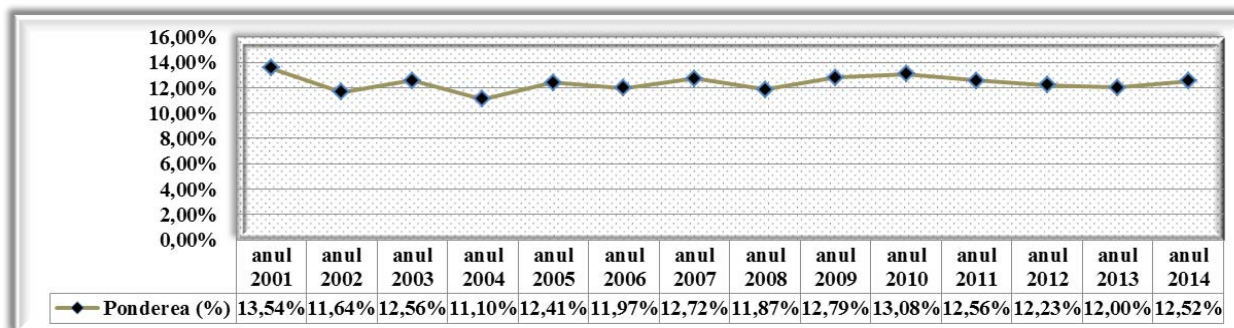


Diagrama N2. Pondere cancerului colorectal în structura maladiilor oncologice în Republica Moldova

lație, prevalența – 146,2 cazuri la 100000 populație și cu o supraviețuire de 43,6%.

Indicatorii de bază ale cancerului colorectal în Republica Moldova din ultimii ani sunt reflectați în *diagrama N1*.

Din anul 2008 cancerul colonic și rectal se apreciază ca o singură nozologie și se plasează oficial pe locul I în structura maladiilor oncologice din Republica Moldova, în general incidența acestor două localizări având raportul de aproximativ 1:1 pe parcursul ultimilor ani.

În anul 2014 ponderea cancerului colorectal a constituit 12,52% în structura tuturor patologiilor oncologice din Republica Moldova, care, pe parcursul ultimilor ani, rămâne relativ constantă și este obiectivizată în *diagrama N2*.

Necătând la o ușoară tendință de scădere, pe parcursul ultimilor ani, a numărului de pacienți, depistați în stadiile III și IV de cancer colorectal, în Republica Moldova acești indici rămân totuși destul de ridicăți. În 2014 rata stadiului III a constituit 21,9%, iar a stadiului IV – 26,3%.

În pofida tuturor succeselor diagnostic-curative ale medicinei moderne, majoritatea cazurilor noi de cancer colorectal se depistează în stadii tardive ale bolii. Literatura de specialitate relatează că în 20-70% cazuri pacienții sunt internați în staționar pentru tratament specializat deja cu forme complicate (ocluzie intestinală, inflamație tumorală sau peritumorală, perforația tumorului, sau diastatică a intestinului proximal de tumoră, hemoragie, extindere în alte organe, sau țesuturi adiacente, peritonită etc. [3, 6, 9, 16, 43]. Unii autori relatează chiar până la 89% de cazuri de cancer colorectal complicat [13, 41, 42].

Datele literaturii ne sugerează că aproximativ 40% - 60% [6, 13, 34, 43, 48], ori chiar până la aproximativ 70% din acești pacienți rămân cu diferite tipuri de ileo- sau colostome temporare [16, 25].

Din ei, 38,2 – 50,8% sunt pacienți cu vârsta aptă de muncă [34].

În țările Europei pacienții, stomizați temporar, constituie 0,1- 0,2% din populația de bază [4].

În Republica Moldova forme complicate de cancer colorectal se depistează în circa 60-68% cazuri, la care se impune ulterior diferite variante de stome intestinale temporare în aproximativ 43% cazuri [6]. Analiza structurii tuturor intervențiilor chirurgicale, efectuate în ultimii ani în secția proctologie a IMSP Institutul Oncologic Chișinău, a constatat că în circa 10,5% cazuri se impune aplicarea unei stome intestinale temporare [51].

Tot mai frecvent se aplică stomizarea temporară în cazurile operațiilor programate pentru cancerul rectal, pentru protejarea anastomozelor joase și ultrajoase cu păstrarea aparatului sfincterian [19, 47].

Prin stomizarea intestinală se înțelege exteriorizarea pe peretele abdominal a intestinului subțire, sau gros în calitate de "anus contra naturii" (atât ca operație sinestătătoare, sau ca rezultat al unei variante de rezecție intestinală). Stomizarea este impusă de particularitățile decurgerii patologiei oncoproctologice complicate, de circumstanțele intraoperatorii și adesea este unica șansă de siguranță în fața posibilelor complicații majore intra- și postoperatorii și chiar de supraviețuire de moment pentru acest contingent de pacienți [24, 36, 43, 46].

Clasificarea stomelor intestinale [50]:

După perspectivă:

- Temporare
- Permanente (pe viață)

După nivelul anatomic:

- Enterostome (jejuno- și ileostome)
- Colostome

După tip:

- Parietale
- Biluminale pe ansă (așa zisele "pe baghetă")
- Biluminale separate
- Terminale (uniluminale)
 - plate
 - elevate

Acest tip de intervenții chirurgicale, izbăvind pacientul oncoproctologic de boala de bază, sau de pericolul major al complicațiilor intra- și postoperatorii iminente, care pun viața pacientului în pericol, totuși

aduc acești pacienți la invaliditate anume prin prezența acestei "stome intestinale salvatorii..." [40, 46].

Cu toate că actualmente sunt elaborate și implementate un șir de adaptări speciale de îngrijire pentru purtătorii de stome intestinale, pacientul stomizat oricum suferă foarte mult. Stomele intestinale impun îngrijiri speciale, folosirea suplimentară a medicamentelor, a materialului de pansament, a colectoarelor pentru materii fecale, care la rândul lor, sunt destul de scumpe în rețeaua de farmacii, care le comercializează și nu întotdeauna sunt calitative și comode. Ca urmare, se impun cheltuieli financiare adăugătoare considerabile atât pentru stat, care încearcă, în măsura posibilităților, să asigure acești cetățeni cu consumabile necesare, dar în primul rând - pentru pacientul stomizat și familia sa. De obicei acești pacienți sunt nevoiți să-și abandoneze locul de muncă, veniturile familiei lor devenind foarte modeste, supraviețuind din pensia de invaliditate, din alocațiile sociale și din ajutorul organizațiilor de caritate [34, 46].

Acești pacienți nu pot controla actul defecației, au o capacitate redusă de muncă, sunt nevoiți adesea să renunțe la profesie, au o capacitate redusă de reintegrare socio-profesională, evită comunicarea, suferă fizic, moral și spiritual, au un disconfort psihoemoțional, familiar și sexual, adesea se autoizolează, sau sunt izolați și chiar discriminați [34, 40, 42, 43, 46]. Unii autori clasează pacienții stomizați ca un *grup de excludere socială* („cetățeni excluși din societate...”) [12].

Actualmente se cunosc circa 200 metode de aplicare a stomelor intestinale, dar nici una nu este perfectă [11]. Deseori stomele intestinale sunt însoțite și de diferite complicații locale (50,3%): dermatită parastomală, prolabări ale mucoasei intestinale, uneori cu strangulări și necroză, stricturi, retracții, disfuncții de stomă, hernii paracolostomale etc. Aceste situații impun tratamente medicale speciale periodice locale și chiar generale, uneori se impun diferite tipuri de corecții chirurgicale locale, care nu întotdeauna sunt eficace și nu pot garanta o eventuală recidivă a problemei anterioare. Prezența stomei intestinale aduce acestui contingent de pacienți mari neplăceri și chiar suferințe, care, la rândul lor, diminuează mult calitatea vieții. Toate acestea contribuie la prejudicii economice grave pentru pacientul stomizat și familia sa, pentru sistemul de sănătate, care îl deservește și pentru statul, care îl întreține [1, 4, 7, 12, 13, 16, 25, 31, 37, 40].

Restabilirea capacității de muncă în cazul bolnavilor oncologici, care au suportat tratament specializat, constituie un deziderat de bază al procesului de reabilitare medico-socială și depinde indiscutabil de valorile, și mai ales, de plenitudinea programelor

complexe de tratament recuperator, care favorizează reintegrarea socio-profesională a acestor persoane [1].

În cazul pacienților oncoproctologici, cu stome intestinale, se depun eforturi considerabile de asistență (informațional – didactică, psihologică, medicală, social-economică etc.), care se realizează mai efektiv în așa-zisele "școli, sau cabinete ale pacientului stomizat", amplasate în cadrul policlinicelor și clinicilor oncologice specializate, unde acest contingent de pacienți primește asistență profesionistă și calitativă, atât înaintea intervenției *cu potențial stomizant*, cât și după operația stomizantă. Tot aici se anchetează acești pacienți prin intermediul diferitor chestionare speciale și se apreciază *nivelul lor de viață* la diferite intervale de timp pre- și post- stomizare, precum și pre- și post-reconstrucție [8, 10, 12, 22, 29]. Exemplu bun de preluat și pentru *Serviciul Oncologic* din Republica Moldova.

Intervențiile chirurgicale de reconstrucție a pasajului intestinal natural la pacienții cu cancer colorectal, stomizați temporar, rămâne a fi unica modalitate reală și eficientă de reabilitare medicală și social-profesională [2, 4, 7, 10, 13, 34, 39, 42, 43].

Chirurgia reconstructivă a intestinului gros este o problemă foarte importantă și actuală, care reprezintă un indicator calitativ al coloproctologiei moderne ca știință, scopul principal al căreia nu este numai de a lichida patologia cu complicațiile ei, dar și de a returna pacientul societății destul de reabilitat din punct de vedere fizic și socio-profesional. Prioritățile chirurgiei coloproctologice moderne s-au schimbat de la "*lichidarea patologiei cu salvarea vieții*" până la "*lichidarea patologiei cu salvarea vieții, plus asigurarea coresponzătoare a calității ei*" [39]. Acest tip de intervenții au un risc și potențial înalt de complicații intra- și postoperatorii, adesea cu deficiențe tehnice intraoperatorii, de obicei – la pacienții vârstnici, cu multiple patologii concomitente, ce impun cerințe înalte la capitolul profesionalism, dibăcie și experiență pentru chirurghi și anesteziști, care reprezintă indicii principali ai calificării lor [2, 7, 13, 16, 30, 39]. După datele literaturii, rata complicațiilor precoce post-operatorii sunt destul de ridicate. Dehiscenta anastomozei: 6 – 25%, supurația plăgii post-operatorii: 26 – 60%, letalitatea, legată de complicațiile survenite - 5,2% [34, 43, 44, 46].

Tendențele moderne ale chirurgiei oncoproctologice impun mărirea ponderii intervențiilor cu păstrarea aparatului sfincterian anal și micșorarea respectivă a ratei operațiilor invalidizante. În timpul intervențiilor chirurgicale de reconstrucție a continuității intestinale, în cazul rezecțiilor porțiunilor distale de intestin gros, pe lângă procedeele de telescopare a an-

sei proximale prin bontul rectal, sunt foarte binevenite tehnicile, ce tind spre o fiziologie normală cu funcție de rezervor al actului de defecație. Aceste tehnici de "modelare a ampulei rectale", propuse în literatura de specialitate, realizează așa-zisul "neorectum" și sunt foarte oportune în aceste cazuri. Au fost propuse multe modele și abordări de ileo-colonoplastică. În ultimul timp tot mai populară este formarea rezervo- rului de tip *J-Pouch*, care ulterior se anastomozează cu bontul rectal [33, 40, 43, 47, 49].

Unii autori pledează și aduc argumente numai pentru metodele exclusiv intra-peritoneale de recon- strucție a continuității intestinale [38], alții – doar pentru metodele extraperitoneale (în cazul stomelor intestinale preventive) [44], dar majoritatea promo- vează atât tehnicile intra-, cât și cele extraperitoneale de reconstrucție, în dependență de tipul și nivelul stomei intestinale, dar și de circumstanțele intra-ope- ratorii [43].

Multe aspecte ale acestor operații încă nu sunt elu- cidate și standardizate. La fel, în literatură se promo- vează multiple păreri, uneori controversate, însoțite ori nu de argumente dovedite, la capitolele: *criteriile de selecție* a pacienților oncoproctologici, stomizați temporar, în programul operator reconstructiv, *pro- cedeele tehnice optime* de reconstrucție chirurgicală a continuității intestinale, *termenul aspectativ* de la aplicarea stomei intestinale și până la intervenția reconstructivă, *standardele de examinare clinico-pa- raclinică și pregătire* a acestor pacienți pentru inter- venția chirurgicală reconstructivă [2, 8, 11, 17, 18, 22, 26, 27, 34, 43, 45, 48].

La moment, nu există dovezi concludente ce ar demonstra superioritatea unei sau altei metode de pregătire a intestinului pentru operațiile reconstruc- tive. Dar cele mai multe divergențe rămân la capitolul – *termenul de realizare* a operației de reconstrucție a continuității intestinale [41, 43, 45].

Teoretic este evident că, cu cât acest termen este mai scurt, cu atât este mai bine, atât pentru pacient, cât și pentru sistemul de sănătate care îl deservește, cât și pentru societatea în care trăiește. Dar aici apar foarte multe păreri și abordări, legate de gradul de exprimare a eventualelor procese cicatricial-ade- rențiale ale cavității peritoneale, de starea bonturilor intestinale și gradul lor de pregătire pentru operația reconstructivă la intervale diferite de timp de la ope- rația stomizantă.

Aprecierea corectă a acestor *termeni de timp*, ba- zată pe dovezi și experiența clinică, va diminua mult riscul complicațiilor severe post-operatorii și în cele din urmă – a letalității prin aceste intervenții chirur- gicale.

În literatură cele mai des întâlnite și promovate termene de realizare a operațiilor reconstructive pe intestin sunt:

- până la 3 luni de la operația stomizantă.
- de la 3 la 6 luni de la operația stomizantă.
- de la 6 la 12 luni de la operația stomizantă [41, 42, 43].

Promovând unul din aceste intervale, autorii vin cu dovezi și argumente clinice, bazate pe experiența colectivului său din clinica respectivă. Unii autori au demonstrat că se poate realiza cu succes operațiile re- constructive la pacienții cu stome intestinale tempo- rare într-un timp ultra-scurt (*7 – 14 zile!*) de la ope- rația stomizantă, după ce se aprecia normalizarea ten- sionii intraluminală în segmentul proximal de intestin [34]. Alți autori recomandă efectuarea acestor ope- rații în intervalul de la 2 – 3 luni (pentru enterostome) și de la 4 - 12 luni (pentru colostome). Segmentul intestinal, exclus din tranzit, necesită o anumită pre- gătire pre-operatorie, iar succesul în aceste operații depinde mult de gradul schimbărilor inflamatorii și nivelul de atrofie a peretelui acestei anse de intestin excluse [45, 46].

Studierea schimbărilor morfohistologice ale pere- telui intestinal este foarte importantă pentru a aprecia timpul optimal pentru operația reconstructivă [34, 52].

Pentru aprecierea termenului optimal de recon- strucție intestinală, unii autori au studiat în dinami- că starea bontului intestinal (cel mai des – a bontului rectal), exclus din tranzit, estimând activitatea moto- rie și schimbările morfologice din el [2]. S-a demon- strat că, cu timpul, în ansa intestinală, exclusă din tranzit, pe fonul inflamației cronice și disbacteriozei, apar schimbări pronunțate la început fiziologice (hi- potonie și apoi atonie), care duc ulterior la schimbări morfologice, cu dereglări ale microcirculației, cu dez- voltarea proceselor sclerotico-atrofice, uneori chiar ireversibile, ce vor influența foarte negativ procesele de regenerare a anastomozei în cazul operațiilor de reconstrucție. Termenul optimal de realizare a ope- rațiilor reconstructive, pe care îl promovează acești au- tori, este 3 luni de la operația stomizantă, dovedind că anume atunci schimbările fiziologice și morfologice ale ansei excluse sunt minimale, ce ar asigura condiții optime pentru regenerarea anastomozei [41, 42].

În dependență de situația intra-operatorie, se apli- că diferite tipuri de anastomoze cu *sutură manuală* (în 1, 2 și 3 straturi) tradiționale și cu *sutură meca- nică*, cu ajutorul *staplerelor lineare și circulare*, care sunt *de neînlocuit* în anastomozele intestinale joase și ultrajoase [34, 44, 46, 47, 51].

Tot mai des se raportează despre implementarea

cu succes ale tehnicilor laparoscopice în operațiile tipice oncoproctologice, dar și în cazul operațiilor reconstructive la pacienții stomizați, cu avantajele binecunoscute ale chirurgiei laparoscopice [35, 47].

Operațiile reconstructive ale intestinului gros reprezintă un compartiment foarte responsabil și complicat al chirurgiei coloproctologice, poate chiar "elitare" în acest domeniu, ce impun o anumită experiență, dar și o pregătire specială și complexă pentru specialiștii ce le practică, bazată pe cunoștințe profunde anatomice și fiziologice ale organului operat, dar și pe perfecțiunea continuă a tehnicilor operatorii și a utilajului medical folosit. Aceste intervenții asigură o calitate decentă a vieții pentru acest contingent de pacienți și este binevenită concentrarea acestor pacienți în instituții specializate de profil [40, 46].

După unii autori, la aproximativ 30% din pacienții cu stome intestinale temporare, din diferite motive, nu este posibilă reconstrucția chirurgicală și rămân pe viață invalizi stomizați [9, 49].

Până în prezent nu este clar efectul impactului chirurgical reconstructiv în timpul intervalelor curelor de polichimioterapie adjuvantă. Rămâne ca o provocare posibilitatea de includere în programul reconstructiv și a pacienților oncoproctologici, cu stome temporare intestinale, care suportă chimioterapie adjuvantă. Aici este necesară o selectare riguroasă a pacientului, în dependență de starea generală a acestuia, de tipul și nivelul stomei, de schema tratamentului chimioterapeutic, reacțiile adverse și toxicitatea tratamentului specific aplicat, dar și de intervalul între cure, în care s-ar include operația reconstructivă, fără a prejudicia ritmul obișnuit al tratamentului chimioterapeutic. În acest domeniu sunt necesare în continuare studii clinico-științifice [51].

La fel, și pacienții oncoproctologici în stadiul IV de boală, relativ compensați, pot, în anumite condiții: (focarul primar extirpat, Mts. unice la distanță, lipsa canceromatozei cavității peritoneale, răspunsul bun la tratamentul polichimioterapeutic, lipsa intoxicației endogene, rezultate normale ale analizelor de laborator), să beneficieze de operație reconstructivă, care le-ar asigura o viață mai decentă și le-ar ridica cu mult calitatea vieții. Aici este binevenită o estimare corectă atât a beneficiilor, cât și a riscurilor acestor operații [51].

Concluzii:

1. Este necesară o sensibilizare permanentă a lumii științifico-practice medicale pe problema pacientului oncoproctologic, stomizat temporar, pentru căutarea și optimizarea continuă a metodelor de reabilitare efectivă a acestor pacienți, care le-ar permite, în cele din urmă, ridicarea calității vieții.

2. Intervențiile chirurgicale de reconstrucție a continuității pasajului intestinal la pacienții oncoproctologici cu stome intestinale temporare rămâne a fi unica modalitate reală și eficientă de reabilitare medicală și social-profesională.

3. Operațiile reconstructive intestinale reprezintă un compartiment destul de dificil al chirurgiei, adesea cu dificultăți tehnice, în contextul unui tratament chirurgical multietapizat și îndelungat, cu risc înalt de complicații intra- și postoperatorii, cu letalitate destul de ridicată. Este binevenită concentrarea acestor pacienți în instituții specializate de profil.

4. Optimizarea reabilitării chirurgicale a pacienților oncoproctologici, cu stome intestinale temporare este posibilă pe calea micșorării termenilor de realizare a operațiilor reconstructive, în anumite condiții – prin includerea lor în intervalele curelor de chimioterapie adjuvantă.

5. În unele cazuri, chirurgia reconstructivă intestinală se poate realiza și pacienților oncoproctologici în stadiul IV de boală, relativ compensați și cu focarul primar extirpat, care le-ar asigura o viață mai decentă.

Bibliografie

1. V. Cernat / IMSP Institutul Oncologic, or. Chișinău, Moldova // **Reabilitarea medico-socială a bolnavilor oncologici și diminuarea invalidității oncologice în Republica Moldova** // Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău 1999.
2. Valentin Bendelic // **Tactica chirurgicală de reconversie a colonului la pacienții colostomiați în raport cu particularitățile morfofuncționale ale ansei excluse** // Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2006.
3. Paula Popa, C. Pleșa, C.N. Neacșu, D. Vintilă, T. Țăranu, Liliana Forțu, Șt. O. Georgescu // **Stomiile la pacienții cu cancer de colon nemetastatic. Studiu prospectiv asupra calității vieții** // *Jurnalul de Chirurgie, Iași*, 2011, Vol. 7, Nr. 2, p. 178-187.
4. Батвинков Н.И., Смотровин С.М., Кузнецов А.Г., Лушко А.В. / УО «Гродненский государственный медицинский университет», Кафедра хирургических болезней №2 с курсом урологии // **Восстановительные операции на кишечнике у стомированных больных** // *Сборник научных трудов, ГМУ г. Гродно, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ* (2012), ст.9-10.
5. Е.Е. Ачкасов, П.В. Мельников, С.Ф. Алекперов, О.А. Калачев, 2, Д.Ю. Каннер, В.С. Волков, В.И. Посудневский, / Кафедра госпитальной хирургии №1 (зав.-акад. РАМН Н.О. Миланов) лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, 2ГКБ №67 Москвы, 3Московская ГОБ №62 // **Современные методы миниинвазивной декомпрессии толстой кишки при опухолевой толстокишечной непроходимости** // *ХИРУРГИЯ* 6, 2012, ст. 84-88.

6. Русу П., Белев Н., Чебану М., Пынзарь Н., Штепа С., Гырлеану Л., Клечков Г., Пагращу О., Лаур В., Гарбуз В., Левка Ч. / ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев, Республика Молдова. // **Объем радикальных оперативных вмешательств при окклюзивном раке ободочной кишки (РОК) // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, Республика Казахстан, 5-7 сентября 2012 г.**
7. А.И. Пойда, В.М. Мельник, Л.Г. Заверный, Р.Н. Абу Шамсия / Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца Киев // **Качество жизни больных, оперированных по поводу рака толстой кишки // Клиническая онкология, специальный выпуск I (2011), ст.47-52.**
8. Куляпин А.В. Ибатуллин А.А., Булатов Р.Р. / ГKB № 21 г.Уфы // **Опыт работы школы стомированных больных // Колопроктология № 1 (31) 2010, ст. 40-42.**
9. В.П. Сажин, д.м.н., проф., П.А. Госткин, В.И. Соболева, Д.А. Сяткин, И.В. Сажин, И.Д. БУБЛИКОВ / Кафедра хирургии и общей врачебной подготовки с курсом эндохирургии факультета последипломного образования Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Новомосковская городская клиническая больница // **Комплексное лечение осложненного колоректального рака // Хирургия 7, 2010, ст.15-19.**
10. Афендулов С.А., Введенский В.С., Мишин А.С. / Медицинский институт Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина // **Психосоциальный статус пациентов с колостомой на этапах хирургической реабилитации // Современные проблемы клинической медицины. онкоурология материалы всероссийской научно-практической конференции Тамбов, 14 МАЯ 2010 ст. 69-71.**
11. Д.Н. Сотников, к.м.н., Б.А. Абрамян, В.П. Курилов / Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В.К. Гостищев) лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова // **Послеоперационные гнойные осложнения у колостомированных больных при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // ХИРУРГИЯ 6, 2009 ст.44-49.**
12. Суханов В. Г. / Кафедра медико-психологической реабилитации Российского государственного университета туризма и сервиса, Региональная общественная организация инвалидов стомированных больных “АСТОМ”, Москва // **Особенности и проблемы ограничений жизнедеятельности стомированных людей, стомированные инвалиды как группы эксклюзии // Медико-социальная экспертиза и реабилитация №2, 2009, ст. 97-102.**
13. Антипова С.В., Калинин Е.В., Шляхтин В.В. / Луганский государственный медицинский университет // **Первично-восстановительные оперативные вмешательства при осложненных формах рака прямой и ободочной кишок // Український медичний альманах, Том 11, № 6, (2008) ст. 10-13.**
14. Г.И. Воробев, акад. РАМН, профессора Ю.А. Шельгин и П.В. Еропкин, канд. мед. наук Е.В. Маркова, доктор мед. наук Л.Ф. Подмаренкова, Д.Ю. Пикунов / Государственный научный центр колопроктологии (дир. – акад. РАМН Г.И. Воробев) Росмедтехнологий, Москва // **Проктэктомия с сохранением элементов наружного сфинктера в хирургии нижеампулярного рака прямой кишки // Хирургия. Журнал им. Пирогова, 2008, ст. 8-14.**
15. Ю.А.Шельгин, Т.С.Одарюк, П.В.Еропкин, Е.В.Маркова, Д.Ю.Пикунов. / Государственный Научный Центр Колопроктологии, Москва. Директор - академик РАМН, профессор Г.И.Воробьев. // **Обоснование и техника выполнения восстановительной операции с сохранением элементов наружного сфинктера у больных раком нижеампулярного отдела прямой кишки // Колопроктология, 2007, № 3 (21), ст. 7-10.**
16. Акопян А.С., Карагулян А.В., Багдасарян Т.Г. / Кафедра колопроктологии ЕрГМУ им. М. Гераци, НМЦ “Сурб Нерсес Мец” // **Особенности ранней хирургической реабилитации больных с илео- и трансверзостомой // Кровь · BLOOD 1 (5), Armenia, Yerevan, 2007, ст. 55-59.**
17. Тимофеев Ю.М., д.м.н., Барсуков Ю.А., проф., Барыкина О.А. / Российский Онкологический Научный Центр РАМН им.Н.Н.Блохина (директор - академик РАН, академик РАМН Давыдов М.И.), г.Москва // **Реконструктивно - восстановительные операции по методу дюамеля после операций гартмана // Колопроктология, 2007, №3(21), ст. 27-29.**
18. М.Д. Ханевич, Э.А. Агаларова, М.А. Шашолин, А.А. Зязин / Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, городская клиническая больница № 29, Москва // **Восстановление непрерывности толстой кишки у колостомированных больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии N1. Том 14. 2004, ст. 50-53.**
19. Г.И. Воробьев акад. РАМН, проф., П.В. Еропкин, проф., Е.Г. Рыбаков, к.м.н., И.В. Переседа, к.м.н., С.В. Чернышов. ФГУ “ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий» - директор академик РАМН, профессор Г.И. Воробьев // **Методы и результаты восстановительных операций у пациентов с превентивными кишечными стомами // Колопроктология, 2007, № 3 (21), ст. 22-27.**
20. И.Е. Сурлевич – соискатель, Э.Х. Акрамов – докт. мед. Наук // **Вариант выбора восстановления непрерывности толстого кишечника при правосторонних гемиколэктомиях // Вестник КРСУ.2006 Том 6. №7, ст.142-143.**
21. Сафронов Д.В., Богомолов Н.И. // **Сравнительная характеристика одноствольных и двухствольных колостом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, Том:16, Номер 1, Москва, 2006.**
22. П.Г. Курдюкова, Б.В. Заиграев, Н.В. Попова / Городская больница № 4, Улан_Удэ // **Реабилитация стомированных больных на амбулаторном этапе // Бюллетень вснц со РАМН, 2006, N5 (51), ст. 356-357.**

23. А.Ф. Пономарев, В.Н. Ищенко, Л.С. Денисенко, С.Е. Гаврина, Ю.П. Пахолук / Владивостокский государственный медицинский университет, Приморская краевая клиническая больница № 1(г. Владивосток) // **Анализ результатов хирургического лечения рака прямой и ободочной кишки** // *Pacific Medical Journal*, 2005, No. 4, p. 44-47.
24. Л.Н. Кирилин / Государственная Новосибирская областная клиническая больница, отделение колопроктологии // **Колостомия в условиях перитонита и кишечной непроходимости** // *Сибирский Консилиум* №6, 2004, ст. 55-58.
25. В. М. Тимербулатов С. Н. Афанасьев Ф. М. Гайнутдинов Д. И. Мехдиев О. В. Галимов А. В. Куляпин А. Х. Галлямов Р. Р. Ахмеров // **Хирургическое лечение больных с колостомой** // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2004; 10.
26. Воробей А. В. / Институт усовершенствования врачей // **Алгоритм обследования больных с энтеро- и колостомами.** // *Новости лучевой диагностики*, 1: 4-7, Республика Беларусь, 2000.
27. Janeza Trdine, Rijeka, edited by Yik-Hong Ho // **Contemporary Issues in Colorectal Surgical Practice** // *Published by InTech, Croatia, 2012.*
28. Luiz Felipe de Campos-Lobato and Jon D. Vogel / Department of Colorectal Surgery, Digestive Disease Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio // **Enterocutaneous Fistula Associated with Malignancy and Prior Radiation Therapy** // *Clin Colon Rectal Surg.* 2010 September; 23(3): 176–181.
29. Monica Millan, Montse Tegido, Sebastiano Bindo, Eduardo Garcia-Granero / The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, // **Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units** // *Colorectal Disease*, Volume 12, Issue 7 Online, pages e88–e92, July 2010.
30. Elisabetta Morello, Geremia Giordano, Cristina Falci & Silvio Monfardini† Author for correspondence // **Rehabilitation in older cancer patients** // *Aging Health*, June 2009, Vol. 5, No. 3, Pages 369-384.
31. Dr. M. A. G. Sprangers Ph.D., B. G. Taal M.D., Ph.D., N. K. Aaronson Ph.D., A. te Velde M.Sc // **Quality of life in colorectal cancer** // *Diseases of the Colon & Rectum*, April 1995, Volume 38, Issue 4, pp 361-369.
32. Rusu P. / IMSP Institutul Oncologic, or. Chişinău, Moldova // **Managementul diagnosticului precoce și a tratamentului cancerului anorectal în baza protocolului clinic național în Republica Moldova** // *Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova*, 1/1, 2011, p. 72-76.
33. Dr. J. M. Ramirez M.D., Ph.D., N. J. M. Mortensen M.D., F.R.C.S., Dr. N. Takeuchi M.D., M. M. Smilgin Humphreys R.N. / From the Department of Colorectal Surgery, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom // **Colonic J-pouch rectal reconstruction—Is it really a neorectum?** // *Diseases of the Colon & Rectum*, November 1996, Volume 39, Issue 11, pp 1286-1288.
34. Васильев В. В. // **Хирургическая реабилитация больных с временными колостомами** // **автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук** / Санкт-Петербург 2008.
35. М.В. Тимербулатов², А.А. Ибатуллин², Ф.М. Гайнутдинов², А.В. Куляпин¹, Р.Я. Биганяков¹ / ¹ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфа, ²ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа // **Опыт эндовидеохирургических вмешательств у стомированных больных** // *Медицинский вестник Башкортостана, Научно-практический журнал*, Том 7, №6 Ноябрь-Декабрь 2012 г., с. 167-172.
36. М.В. Тимербулатов², А.А. Ибатуллин², Ф.М. Гайнутдинов², А.В. Куляпин¹, Р.Я. Биганяков¹, Р.М. Хафизов¹, Л.Р. Аитова¹ / ¹ГБУЗ РБ ГКБ №21, г. Уфа, ²ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа // **Особенности ведения пациентов с энтеростомой** // *Медицинский вестник Башкортостана, Научно-практический журнал*, Том 7, №6 Ноябрь-Декабрь 2012 г., с. 173-176.
37. М.В. Тимербулатов², А.А. Ибатуллин², Ф.М. Гайнутдинов², А.В. Куляпин¹, Р.Я. Биганяков¹, Л.Р. Аитова¹, А.А. Абдеев¹ / ¹ГБУЗ РБ ГКБ №21, г. Уфа, ²ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа // **Поздние стомальные осложнения** // *Медицинский вестник Башкортостана, Научно-практический журнал*, Том 7, №6 Ноябрь-Декабрь 2012 г., с. 177-182.
38. В.И. Помазкин, Ю.В. Мансуров / ГУ «Свердловская областная клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург // **Хирургическая реабилитация пациентов с двустольными кишечными стомами** // *Новости колопроктологии* 4, 2008, с. 69 – 73.
39. А. И. Пойда, проф., В. М. Мельник, д-р мед. наук / Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Колопроктологический центр Украины, Киев // **Обоснование выполнения восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке** // *Международный медицинский журнал*, 2013, № 3, с. 70-78.
40. А. И. ПОЙДА / профессор кафедры хирургии N1, Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Колопроктологический центр Украины, Киев // **Реконструктивно-восстановительные операции в хирургии толстой кишки** // *Колопроктология-погляд фахівця*, 2009, с. 44-45.
41. Милица Н.Н., Постоленко Н.Д., Козлов В.Б., Давыдов В.И., Милица К.Н., Бакуменко В.П. / Кафедра хирургии и проктологии, Запорожская медицинская академия последипломного образования // **Особенности состояния культуры прямой кишки после операции гартмана** // *Актуальні питання медичної науки та практики, збірник наукових праць, випуск 77*, Том 1, Книга 1, Запоріжжя, 2010, с. 145-149.
42. Н. Н. Милица, Н. Д. Постоленко, И. Н. Ангеловский, К. Н. Милица, В. В. Солдусова / ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» // **Выбор срока операции при восстановлении непрерывности толстого кишечника**

ника у стомированных больных // Сучасні медичні технології, № 1, 2013, с. 19 - 23.

43. Маметкулыев Балжан / Харьковский национальный медицинский университет // Профилактика гнойно-септических осложнений реконструктивно - восстановительных операций при obstructивных резекциях толстой кишки // актуальные проблемы транспортной медицины, №1(31), 2013г., с. 97 – 107.

44. Хамед Аббас / Медицинский институт Сумского государственного университета, г. Сумы // Восстановительные операции у больных с раком толстой кишки // Вісник СумДУ. Серія «Медицина», № 2 '2012, Том 2, с. 126 – 128.

45. Р.А. Хмызов / Харьковская медицинская академия последипломного образования // Влияние качества подготовки толстой кишки на частоту осложнений при восстановительных операциях у стомированных больных // Проблеми безпервної медичної освіти та науки, N4, 2014, с. 91 -93.

46. Е.Г. Доценко, Е.В. Косов, Д.Г. Доценко / ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», Харьковский национальный медицинский университет // Принципы восстановительно-реконструктивных операций на толстой и прямой кишки // Харківська хірургічна школа № 3(54) 2012, с. 26 – 28.

47. А.В. Бутенко¹, В.Н. Разбирин² / Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена¹, Московская городская клиническая больница № 24; Московский городской центр колопроктологии², 125284, г. Москва // Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении

(обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. №6(48), с.83 – 89.

48. С.В. Антипова, Е.В. Калинин, В.В. Шляхтин / Луганский государственный медицинский университет, Луганск, Украина // Первично-восстановительные и отсроченные первично-восстановительные операции при раке прямой и ободочной кишки // Онкология • Т. 13 • № 2 • 2011, с 138 -141.

49. Агавелян М.А., Агавелян А.М. / АОЗТ «Институт хирургии Микаелян» Научный Центр колопроктологии, Кафедра проктологии НИЗ МЗ РА. // Хирургическое лечение рака дистального отдела прямой кишки - проблемы и решения // Вестник хирургии Армении 2010.

50. Воробей А.В., Гришин И.Н. // Реабилитация стомированных больных. // - Минск, Беларуская навука, 2003. - 190 с.

51. Русу П.М., Белев Н.Ф., Штепа С.И., Чебану М.И., Гырляну Л.И., Пынзарь Н.В., Клечков Г.Н., Левка Ч.Д., Лаур В.В., Патрашку О.В. / ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев, Молдова / Хирургическая реабилитация онкопроктологических больных с временными кишечными стомами (ВКС) // Евразийский онкологический журнал 3 (03) 2014, с. 512.

52. Русу П.М., Белев Н.Ф., Штепа С.И., Чебану М.И., Гырляну Л.И., Пынзарь Н.В., Клечков Г.Н., Левка Ч.Д., Лаур В.В., Патрашку О.В., Яковлева И.А. / ПМСУ Институт Онкологии, Кишинев, Молдова // Патоморфологические изменения стенки кишки при окклюзивном раке ободочной кишки (РОК) // Евразийский онкологический журнал 3 (03) 2014, с. 513.

PARTICULARITĂȚI ÎN CANCERUL COLORECTAL LOCAL EXTINS

Veaceslav Laur – doctorand,
IMSP IO, Republica Moldova
slavur@mail.ru +(373)79011188

Rezumat

Definim avansare locală modalitatea evolutivă a unui cancer colorectal care generează complicații nu prin diseminarea neoplaziei, sau prin impregnarea neoplazică manifestată printr-un sindrom catabolic, ci prin invazia structurilor vecine (viscerale, vasculare, perete abdominal).

Cuvinte-cheie: CCR-cancer colorectal; LA-local avansat; IC-intervenții chirurgicale

Summary. Features extensive local colorectal cancer

We define the colon cancer local advancing the evolution modality, which generate complications not by neoplasm's dissemination, or by tumoral impregnation with catabolic syndrome, but by invasion of adjacent structures (organs, vessels, abdominal wall).

Резюме. Особенности местнораспространенного колоректального рака

В исследовании отображается тактика комплексного лечения больных местнораспространенным колоректальным раком в зависимости от степени распространенности местного опухолевого процесса на соседний органы и ткани.

Actualitatea temei

Până în prezent cancerul colorectal rămâne o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în lume, afectând 1 din 20 de persoane în zonele cu un standard socio-economic crescut (Europa, America de Nord, Australia, Noua Zeelandă), iar cea mai mică incidență fiind întâlnită în Africa, Asia și America Latină [1,2,4,5].

Cancerul colorectal este cel mai frecvent neoplasm al tractului gastrointestinal și reprezintă a doua cauză de deces prin cancer la ambele sexe (după plămân la bărbați, respectiv sân la femei) [2,4,5].

Cu toate progresele înregistrate în tratamentul complex al cancerului colorectal, mortalitatea nu s-a modificat semnificativ în ultimii ani, tratamentul chirurgical constituind tratamentul de bază. Cu toate că principiile chirurgicale au rămas aceleași, în ultima vreme se constată o schimbare radicală de atitudine în chirurgia de exereză colorectală, fapt posibil în special datorită progreselor înregistrate în anestezie și terapie intensivă.

Neoplasmul colonului continuă să fie diagnosticat în stadii tardive, în principal datorită faptului că nu se aplică un program de depistare activă.

Cancerul colorectal, asemenea multor altor boli maligne, determină simptome alarmante, îndeosebi în cazuri avansate cu diverse complicații, adresările la medic fiind adeseori tardive. Simptomatologia variază în funcție de sediul anatomic al leziunii, de dimensiunea tumorii cât și în raport cu prezența sau absența invaziei regionale sau la distanță.

În cazul localizării tumorilor în colonul drept, la nivelul cecului, ascendentului sau celor două treimi drepte ale transversului, formațiunile cresc de obicei până la dimensiuni importante fără a da simptome obstructive. Atunci când tumora crește semnificativ sau dă invazie de vecinătate, sângerarea se manifestă clinic, de obicei cu aspect de melenă sau de cheaguri de sânge închise la culoare-atunci când tumora erodează un vas de sânge mai important.

Leziunile situate în jumătatea stângă a colonului se manifestă de obicei cu simptome obstructive, realizând de obicei tabloul unui sindrom subocluziv sau ocluziv. Durerea poate avea iradierii nespecifice, spre flancul și fosa iliacă stângă, sau retrograd, către colonul ascendent sau chiar cec, unde sindromul algic este legat de distensia retrogradă a intestinului, proximal de tumoră. Mai frecvent decât tumorile de colon drept, tumorile colonului stâng pot determina sângerări ce se manifestă clinic în cazurile cu invazie locoregională cu sânge roșu sau cheaguri amestecate cu materiile fecale.

Tumorile rectului se manifestă cu hematochezie, tenesme rectale, prurit anal, dureri la nivelul rectului

sau pelvisului, tulburări de tranzit-diaree alternând cu constipație. Durerile pelvine, tenesmele, ca și eventualele tulburări urinare, apar mai frecvent în invaziile cancerului rectal în organele adiacente (vezica urinară, uretere, plexul nervos presacral, organele genitale interne la femei sau prostata la bărbați).

Un examen clinic minuțios poate evidenția prezența hepatomegaliei, ascitei, sau adenopatiei. Pentru cancerul rectal distanța față de linia anocutană și mobilitatea tumorală sunt aspecte importante în aprecierea rezecabilității și a tipului de operație ce se impune. Actual, RMN este investigația imagistică cu cea mai mare precizie pentru stabilirea preoperatorie a invaziei locale, a invaziei sfincteriene și a prezenței nodulilor limfatici invadați prezenți în mezorect. Se consideră că o rezecție la 5 cm. proximal și distal de tumoră prezintă securitate din punct de vedere al extensiei tumorale.

Chimioterapia este recomandată ca tratament adjuvant postoperator în cancerul de colon cu ganglioni limfatici invadați, indiferent de stadiul de încadrare a tumorii.

Radioterapia combinată cu tratamentul chirurgical pentru cancerul rectal reduce incidența recidivelor locale. În cancerul de rect stadializat IIA (T3, N0) incidența recidivelor locale poate fi redusă la 5% prin radioterapie.

Pentru stadiul III (orice T, N1-2), radioterapia scade recidiva locală de la 45% - 65% la 10%.

Material și metode

Studiul include 63 cazuri cu forme complicate de cancer colorectal (forme cu răspândire la alte organe și țesuturi, perforația tumorii, hemoragii din tumoare și ocluzive), operați în perioada anilor 2011-2014.

Deși, pare banală gruparea cazurilor pe categorii de vârstă, sex, mediu de proveniență, este utilă în analiza factorilor de risc.

Analiza statistică a cazurilor de cancer colorectal local avansat evidențiază o rată puțin mai înaltă a lotului de pacienți de sex masculin 35 cazuri (55.6%), față de cel feminin 28 (44.4%). Studiul patologiei date în funcție de vârstă denotă o frecvență maximă în decadele a cincea și a șasea – 40 de cazuri (64.3%).

Analiza cazurilor în funcție de mediul de proveniență arată o incidență a neoplasmului colorectal net superioară în mediul urban (69%) față de cel rural (31%). De către majoritatea autorilor se consideră că acest lucru este determinat de diferențele dintre cele două medii referitor stilului de viață și al dietei.

În lotul examinat în 6 cazuri sau determinat antecedente ereditare - au avut rude de gradul I și II cu afecțiuni maligne sau leziuni degenerative cu potențial de malignizare (polipoză colonică, polipoză gastrică). Un număr de 47 (74.6%) de pacienți au

avut antecedente patologice personale. Sau evidențiat preponderent afecțiunile cardiovasculare (65%), factor de risc crescut al intervențiilor chirurgicale. 15 pacienți dintre cei 47 cu antecedente personale patologice, au suportat și alte intervenții chirurgicale, dintre care rezecții gastrice (3 cazuri), colecistectomie (8 cazuri).

Colecistectomia reprezintă un factor de risc pentru cancerul de colon, fapt explicabil printr-o excreție mai mare de acizi biliari, contactul prelungit al sâurilor biliare cu mucoasa colonului fiind incriminată în etiopatogenia cancerului colorectal.

Studiul histopatologic denotă că în marea majoritate a cazurilor a fost reprezentat de adenocarcinoame. În cazuistica analizată nu am întâlnit tumori mezenchimale, limfoame sau tumori carcinoide.

În funcție de gradul de diferențiere celulară tumorile intestinului sau clasificate:

G1 – tumori bine diferențiate – 22 observații;

G2 – tumori cu grad mediu de diferențiere – 19 observații;

G3 – tumori slab diferențiate – 16 observații;

G4 – tumori nediferențiate (anaplazice) – 6 observații.

Simptomatologia clinică a fost variată, depinzând de sediul și dimensiunile tumorii, aspectul macroscopic și tipul complicației.

Tabloul clinic al neoplasmului colorectal complicat cuprinde următoarele simptome: modificări ale tranzitului intestinal (diaree / constipație), rectoragii, vome, meteorism abdominal, durere.

Diagnosticul paraclinic a fost susținut de următoarele investigații: ecografia abdominală, radiografia simplă toracică și abdominală, endoscopia, irigografia, tomografia computerizată, adaptate particularităților fiecărui caz.

Cea mai sensibilă explorare imagistică este colonoscopia, permițând vizualizarea directă a leziunii și biopsierea acesteia.

Irigografia poate fi extrem de utilă în diagnosticarea cancerului colorectal, însă nu poate diferenția formele local avansate de CCR. Utilitatea ei reiese din stabilirea gradului de obstrucție al lumenului intestinal.

Radiografia toracică s-a efectuat de rutină pentru diagnosticarea eventualelor metastaze pulmonare iar ecografia abdominală și tomografia computerizată abdominală au fost efectuate pentru evidențierea extensiei tumorii și a eventualelor metastaze intraabdominale.

În lotul studiat organul cel mai frecvent invadat a fost vezica urinară (32%), în situațiile în care procesul tumoral a afectat sigmoidul, joncțiunea rectosigmoidiană sau rectul. Urmează în ordine descre-

scătoare invazia peretelui abdominal (25%), intestin subțire (18%), uter (8%) și vagin (7%). Stomacul a fost invadat de procesul tumoral localizat pe colonul transvers în 5% din cazuri, iar invazia splinei în 4% în cazurile de neoplasm de unghi splenic. Alte viscere invadate concomitent cu organul de bază invadat au fost rinichiul stâng, ureterul stâng și drept, duodenul, pancreasul, prostata.

În cadrul invaziilor, fistulele interviscerale sau visceroparietale, în care unul dintre parteneri este colonul sau rectul, au fost prezente în 13 cazuri. Aceste fistule au apărut ca urmare a extensiei locoregionale a procesului tumoral. Pacienții studiului dat au prezentat complicații multiple: ocluzii intestinale, hemoragii din tumoare, perforații de tumoare sau diastatice.

Intervențiile chirurgicale cu viza radicală au fost posibile la pacienții la care tumora și invazia tumorală de vecinătate erau localizate, rezecabile și nu existau sau nu s-au evidențiat diseminări la distanță.

Intenția de radicalitate în cazul cancerului cecal și de colon ascendent LA a fost posibilă în numai 40% din cazuri, în timp ce în 60% din cazuri a fost necesară o intervenție chirurgicală paliativă. În cazul neoplasmului de flexură colică dreaptă LA proporția intervențiilor cu viză radicală față de intervențiile cu viza paliativă a fost mult scăzută datorită invaziei tumorale în rinichi, duoden și pedicul hepatic. Neoplasmul de flexură colică stângă LA are ca invazie locală coada pancreasului și splina. Numai 1 caz a beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală. Neoplasmul de colon descendent local avansat a invadat în 2 cazuri peretele abdominal. Intervenția chirurgicală cu viză radicală a fost posibilă într-un caz. În cazul localizării tumorilor la nivel sigmoidian, proporția intervențiilor chirurgicale cu tentă radicală versus intervenții chirurgicale paliative a fost apropiată (45% vs 55%). Neoplasmul rectosigmoidian LA a invadat tumoral vezica urinară, uterul și ansele intestinului subțire. Proporția intervențiilor chirurgicale cu viză radicală în aceste cazuri este net inferioară proporției intervențiilor cu viză paliativă (30% față de 70%). Pe măsura ce localizarea formelor LA ale cancerului colorectal se apropie de nivelul rectal mijlociu și inferior se observă o creștere majoră a proporției intervențiilor chirurgicale cu viză paliativă (92%) versus celor cu viză radicală (8%). Din totalul de 63 de cazuri de neoplasm colorectal forma LA, 21 de cazuri au beneficiat de intervenție chirurgicală cu viză radicală cu extirparea în totalitate a tumorii primare și a invaziei tumorale de vecinătate.

Tabelul 1
Operațiile cu viză radicală în tumorile colorectale cu răspândire locoregională

Localizare	Organ invadat	Nr. cazuri
Cec + Colon ascendant	Duoden	2
	Ileon	2
	Perete abdominal	1
Flexura hepatică	Vezica biliară	1
Colon transvers	Stomac	2
Unghi splenic	Splina + Pancreas	1
Colon descendent	Perete abdominal	1
	Vezica urinară	1
	Vezica urinară + Uter	3
	Intestin subțire	1
	Intestin subțire + Uter	1
	Perete abdominal	1
Joncțiune recto-sigmoidiană	Vezica urinară	1
	Uter	1
	Anse ileale	1
Rect	Vagin	1

Tabelul 2
Operații cu viză paliativă sau efectuat în 42 cazuri

Operații cu viză paliativă - Organe invadate		
Localizare	Organ invadat	Nr. cazuri
Cec + Colon ascendant	Vase iliace + Ureter	2
	Duoden	3
	Ileon	1
	Perete abdominal	1
Flexura hepatică	Rinichi	2
	Duoden	1
	Pedicul hepatic	2
Colon transvers	Pancreas	2
Unghi splenic	Splina + pancreas	2
Colon descendent	Perete abdominal	1
Colon sigmoid	Ureter + perete abdominal	1
	Vezica urinară + uter + perete abdominal	2
	Intestin subțire	3
Joncțiune recto-sigmoidiană	Vezica urinară	3
	Uter	2
	Anse subțiri	2
Rect	Vagin	2
	Vezica urinară	2
	Prostată	1
	Sacrum	1
	Pelvis inghețat	6

Complicațiile postoperatorii ale formelor LA ale CCR se pot clasifica în complicații imediate (primele 24 de ore), precoce (1 – 7 zile) și tardive (>7 zile).

Cele mai frecvente complicații postoperatorii imediate sunt de ordin hemoragic din plaga operatorie fie intraperitoneală sau hemoragii digestive. În cele din urmă, o complicație frecventă în cazul cancerelor colonice și în special a cancerelor rectale operate cu rezecție de rect este hemoragia din plaga chirurgicală. În cazurile analizate la 1 pacient după extirpația rectului cu rezecția vaginului postoperator a avut loc hemoragie din plaga perinială, care s-a stopat prin tamponarea plăgii periniale.

Stadiul neoplaziei la momentul intervenției chirurgicale rămâne cel mai important factor de prognostic pentru pacienții cu cancer colorectal. Din păcate, formele local avansate ale cancerului colorectal sunt forme agresive din punct de vedere oncologic cu prognostic nefavorabil.

Radioterapia reprezintă cea mai eficientă metodă de tratament paliativă noninvazivă. Beneficiile acesteia derivă din micșorarea în volum a tumorii și ameliorarea sindroamelor obstructive, fie ele de tract digestiv sau urinar. Radioterapia ca adjuvant al terapiei chirurgicale în tratamentul cancerului colorectal local avansat și-a demonstrat utilitatea numai în localizări joase ale neoplaziei.

Stadiul neoplaziei la momentul prezentării la spital rămâne cel mai important factor de prognostic pentru pacienții cu cancer colorectal. Din păcate, formele local avansate ale cancerului colorectal sunt forme agresive din punct de vedere oncologic cu prognostic nefavorabil.

Concluzii:

1. Cel mai important factor ce influențează recidiva tumorală este stadializarea bolii la prezentarea inițială. De asemenea, recidiva tumorală este influențată și de ocluzie sau perforația intestinală la prezentare, invazia unui organ învecinat, gradul de diferențiere tumorală, dovada invadării structurilor vasculare sau nervoase adiacente.

2. După tipul tratamentului chirurgical, în 30% din cazuri s-au practicat intervenții chirurgicale cu intenție de radicalitate oncologică, iar în 70% cazuri operații paliative. Acest lucru a influențat prognosticul, cea mai mare rată de supraviețuire înregistrându-se la cazurile la care s-au practicat intervenții radicale. Chirurgia de rezecție a fost posibilă în 72% din cazuri, indicele de rezecabilitate fiind similar cu cel din literatură. La cazuri depășite oncologic, intervențiile de rezecție au fost practicate de necesitate, fiind impuse de prezența complicațiilor.

3. Invazia în organele vecine a impus intervenții complexe. La 13 cazuri din lotul analizat au fost practicate pe lângă intervenția chirurgicală ce viza cancerul de colon și alte intervenții chirurgicale: col-

ecistectomii, hysterectomii, cistectomii, splenectomii, rezecții de perete abdominal etc.

4. Conduita terapeutică în urgență a fost diferențiată, în funcție de particularitățile fiecărui caz. La bolnavii la care aspectul intraoperator era de tumoră depășită din punct de vedere chirurgical s-a recurs la intervenții seriate, practicând ca prim timp o colostomie. În lotul analizat s-au realizat 13 colostomii. Intervențiile chirurgicale de rezecție-anastomoză într-un timp au fost practicate atunci când condițiile generale și locale au permis.

5. Tratamentul adjuvant, așa cum s-a demonstrat și în literatură, are un rol important în controlul formelor LA de cancer colorectal. Chimioterapia sistemică administrată postoperator și-a demonstrat eficacitatea în creșterea ratei de supraviețuire la pacienții cu neoplasm colonic operat. În studiul nostru, din totalul de 63 de cazuri incluse, 30% (21 de cazuri) au putut beneficia de tratament chirurgical cu viză radicală. Din aceștia numai 11 cazuri au urmat chimioterapie sistemică postoperatorie. Din restul de 42 de cazuri de CCR LA ce au beneficiat de tratament chirurgical paliativ, numai 20 de pacienți au făcut și chimioterapie sistemică postoperatorie.

Radioterapia ca adjuvant al terapiei chirurgicale în tratamentul CCR LA și-a demonstrat utilitatea numai în localizări joase ale neoplaziei, respectiv joncțiune recto-sigmoidiană și rect. Totodată, radioterapia reprezintă prima și cea mai eficientă terapie paliativă noninvazivă. Beneficiile acesteia derivă din micșorarea în volum a tumorii cu ameliorarea sindromelor obstructive, fie ele de tract digestiv sau urinar.

6. Considerăm că succesul în tratarea acestor bolnavi constă într-o atitudine chirurgicală agresivă, extensivă, cu rezecție tumorală largă, „în bloc”, combinată cu radioterapie și chimioterapie.

Bibliografie

1. American Cancer Society. Statistics for 2004. January, 2005.
2. National Cancer Institute. Colon cancer treatment. January 2005.

3. Parkin D.M., Laara E., Muir C.S. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41:184–197.

4. Jemal A., Clegg L.X., Ward E. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3–27.

5. Satia-Abouta J., Galanko J.A., Martin C.F. et al. Food groups and colon cancer risk Afri can-Americans and Caucasians. *Int J Cancer* 2004; 109:728–736.

6. Chao A., Thun M.J., Connell C.J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:172–182.

7. Church J.M. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004;47:481–485.

8. Aldridge A.J., Simson J.N. Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10 mm in size clinically important? *Eur J Surg*. 2001;167:777–781.

9. Hyman N.H., Anderson P., Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2101–2104.

10. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции. *Современная онкология. Том.3, N4, 2011.*

11. Алиев С.А. Выбор метода оперативного вмешательства при опухолевой обтурационной непроходимости ободочной кишки у больных различных возрастных групп. //Проблемы колопроктологии. М. 2010, 16, 132–138.

12. Алиев С.А. Первично-радикальные оперативные вмешательства при острой непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза у больных пожилого и старческого возраста. *Хирургия*, 2011, N.8. с.44–50.

13. Алиев С.А. Пути улучшения результатов хирургического лечения непроходимости ободочной кишки опухолевого генеза. //Вестн. хирургии, 2010, 6, с.34–39.

14. 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* 2012 Jan; 43(1):50–4.

15. 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* 2011 Jun; 192(6): 719–25.

MANAGEMENTUL DIAGNOSTICULUI ŞI TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL TUMORILOR MEDIASTINALE CU SINDROMUL RESPIRATOR

Valentin Martalog – dr. şt. med., conf. univ.,
Instituția Publică USMF „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie,
IMSP Institutul Oncologic RM
vmartalog@mail.ru, tel.: 079514440

Rezumat

În articol sunt prezentate rezultatele diagnosticului și a tratamentului chirurgical a 147 pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator. Sunt descrise tumorile mediastinale care au provocat sindromul respirator. Este demonstrat rolul metodelor imagistice și a fibrobronhoscopiei în depistarea tumorilor mediastinale cu sindromul respirator. Totodată, au fost studiate metodele chirurgicale care au permis prelevarea materialului biptic în vederea confirmării morfologice a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator. De asemenea în lucrare au fost evaluate tipurile operațiilor efectuate în tratamentul chirurgical al tumorilor mediastinale complicate cu sindromul respirator.

Cuvinte-cheie: Tumori mediastinale, diagnostic, tratament chirurgical, structura morfologică

Summary. Management, diagnosis and surgical treatment of mediastinal tumors with respiratory syndrome

In this article we present the results of the diagnosis and surgical treatment of 147 patients with mediastinal tumors complicated with respiratory syndrome. The mediastinal tumors that caused the respiratory syndrome were described. The role of imaging methods and bronchoscopy in detecting mediastinal tumors with respiratory syndrome was proven. Furthermore, we studied the surgical methods that allowed biopsy prelevations for histological diagnosis of mediastinal tumors causing respiratory syndrome. In this paper we also evaluated the types of operations performed for the surgical treatment of mediastinal tumors complicated with respiratory syndrome.

Key words: mediastinal tumors, diagnosis, surgical treatment, morphological structure

Резюме. Менеджмент диагностики и хирургического лечения опухолей средостения с респираторным синдромом

В статье представлены результаты диагностики и хирургического лечения 147 больных с опухолями средостения осложненными респираторным синдромом. Описываются опухоли средостения, которые спровоцировали респираторный синдром. Подчеркивается роль рентгенологического и бронхоскопического методов исследований в диагностике опухолей средостения с респираторным синдромом. Были изучены хирургические методы исследования, которые позволили получать материал для морфологического подтверждения опухолей средостения с респираторным синдромом. В работе так же представлены типы операций, которые выполнялись при хирургическом лечении больных с опухолями средостения осложненными респираторным синдромом.

Ключевые слова: Опухоли средостения, диагностика, хирургическое лечение, морфологическая структура

Introducere

Tumorile mediastinale constituie de la 0,5% până la 7% în structura bolilor oncologice. Studiile epidemiologice din ultimii 25 de ani au demonstrat o creștere a incidenței acestor afecțiuni de la 25% până la 40% [4, 7,8].

Compresia căilor respiratorii de către tumorile mediastinale, este una din cele mai grave complicații ale sindromului mediastinal fiind însoțit de o letalitate înaltă. Se întâlnește în 19-21%, la diferite grupe de vârstă, dar cu predominanță la vârsta de 20-40 ani. Sindromul respirator cauzat de tumorile mediastinale se întâlnește în egală măsură la bărbați și femei [8,1].

Diagnosticul cert al tumorilor mediastinale complicate cu compresiunea căilor respiratorii este dificil

din motivul că la o mare parte din pacienți evoluția lor decurge asimptomatic [1].

Metoda optimă de tratament a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator este cea chirurgicală. Numai intervenția chirurgicală face posibilă înlăturarea compresiei căilor respiratorii, reducerea intoxicației tumorale și confirmarea morfologică a diagnosticului.

Scopul: Evaluarea metodelor diagnostice și a tratamentului chirurgical la bolnavii cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator.

Material și metode de cercetare. Studiul include un lot de 147 pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator aflați la tratament în secția chirurgie toraco-abdominală a IMSP Insti-

tutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1990-2012. Acest grup de pacienți (147) a constituit 61,51% din 239 bolnavi cu sindromul compresiv cauzat de tumorile mediastinale.

Printre pacienții investigați au fost 72 femei (49,00 %) și 75 bărbați (51,00 %). Tumorile mediastinale complicate cu sindromul respirator au fost depistate mai frecvent la bărbați (51,00%) în comparație cu femeile care au constituit (49,00%).

Vârsta pacienților investigați a fost cuprinsă între 15 și 79 de ani, media fiind de 41 ani. Tumorile mediastinale cu sindromul respirator au fost depistate mai frecvent la pacienții cu vârsta cuprinsă între 31 și 40 ani, constituind 25,10 %, și la pacienții de 41 – 50 ani – 24,68 %. Mai puțin întâlnite au fost la vârsta de 21 - 30 ani – 17,99 % și la cei de la 51 până la 60 ani – 15,90 %. La pacienții cu vârsta de peste 60 de ani, tumorile mediastinale cu sindromul respirator au fost stabilite în 10,90% din cazuri, iar la bolnavii până la 20 de ani – la 5,4 %.

A fost analizată distribuția bolnavilor în funcție de mediul de proveniență. Din mediul urban au fost 80 pacienți (54,42%), iar din cel rural – 67 bolnavi (45,57%). Tumorile mediastinale care au provocat sindromul respirator sunt prezentate în tabelul 1.

Sindromul respirator a fost provocat mai frecvent de tumorile maligne – 102 pacienți (69,39%) în comparație cu cele benigne – 45 bolnavi (30,61%). Astfel limfomul mediastinal a constituit – 47,62%, urmat de tumorile timusului – 19,73% și forma mediastinală a cancerului bronhopulmonar – 12,24%. Mai rar, cauze ale sindromului respirator au fost tumorile disembrionetice și chisturile mediastinale – 8,84%, tumorile neurogene – 6,12% și tumorile de origine conjunctivă – 4,76%.

Tuturor bolnavilor spitalizați în clinică li s-au efectuat explorări clinice și paraclinice care au inclus: analiza generală și biochimică a sângelui, analiza urinei, ECG, spirometria, radioscopia, radiografia, tomografia toracelui și a mediastinului. La o parte din pacienți li s-a efectuat fibrobronhoscopia diagnostică și tomografia computerizată a toracelui. La necesitate au fost efectuate USG organelor cavității abdominale, echocordului, fibroesofagogastroduodenoscopia, radioscopia și radiografia baritată a esofagului.

Rezultate proprii și discuții. Diagnosticul tumorilor mediastinale este caracterizat de unele particularități: majoritatea formațiunilor benigne decurg asimptomatic și de cele mai multe ori sunt depistate prin metode imagistice în comparație cu pacienții cu

tumori maligne mediastinale, la care semnele clinice persistă la mai mult de jumătate din cazuri. Semnele clinice ale bolnavului în mare măsură sunt în dependență de organele adiacente compresate. Acuzele pacienților cu sindromul respirator provocat de tumorile mediastinale sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 1

Repartizarea tumorilor mediasinale cu sindromul respirator

Tumorile mediastinale	Nr. pacienți	%
Tumorile limfoganglionare		
Limfomul Non Hodgkin	37	25,17
Limfomul Hodgkin	33	22,45
Total	70	47,62
Tumorile timusului		
Timom benign	17	11,56
Timom malign	12	8,16
Total	29	19,73
Forma mediastinală a cancerului pulmonar	18	12,24
Total	18	12,24
Tumorile disembrionetice, chist mediastinal	13	8,84
Total	13	8,84
Tumorile neurogene		
Neurinom	6	4,08
Neuroblastom	1	0,68
Neurosarcom	1	0,68
Neurofibrom	1	0,68
Total	9	6,12
Tumorile de origine conjunctiva		
Lipom	5	3,40
Fibrosarcom	2	1,36
Angiolipom	1	0,68
Total	8	4,76
Total	147	100

Sindromul respirator la bolnavii cu tumori mediastinale de cele mai multe ori s-a manifestat prin două și mai multe semne clinice. Astfel, două semne clinice s-au întâlnit la 68 pacienți (46,26%), urmate de trei semne clinice – 32 (21,77%) și cu patru simptome – 12 pacienți (8,16%). Numai un semn clinic din partea aparatului respirator s-a depistat la 35 pacienți (23,81%) cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator.

Rolul de bază în diagnosticul tumorilor mediastinale complicate cu sindromul compresiv îi revine metodelor radiologice. Rezultatele radiografiei și radioscopiei cutiei toracice la bolnavii cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 2

Semnele clinice ale pacienților cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator

Semnele clinice	Nr.ab-solut	%
Tuse uscată, dispnee la efort fizic moderat	25	17,0
Tuse uscată, dispnee la efort fizic moderat, slăbiciune generală	22	14,86
Dispnee la efort fizic moderat	20	13,60
Dispnee, slăbiciune generală	17	11,56
Tuse uscată, slăbiciune generală	16	10,88
Tuse uscată	9	6,12
Tuse cu spută mucopulentă, dispnee la efort fizic moderat, slăbiciune generală	8	5,44
Tuse mucozitară, dispnee	7	4,76
Tuse umedă	6	4,08
Tuse uscată, dispnee la efort fizic minim	5	3,40
Tuse uscată, dispnee la efort fizic minimal, slăbiciune generală	5	3,40
Tuse mucopulentă, slăbiciune generală	3	2,04
Tuse uscată, dispnee la efort fizic moderat, hemoptizie, slăbiciune generală	2	1,36
Tuse mucozitară, dispnee la efort fizic moderat, slăbiciune generală, hemoptizie	2	1,36
Total	147	100

În baza radiografiei și a radioscopiei toracelui, limfomul mediastinal a fost descris la 38 pacienți (25,85%), tumoarea mediastinală – la 29 bolnavi (19,72%), timomul – în 18 cazuri (12,25%), mediastin dilatat și chist mediastinal la câte 13 pacienți, respectiv 8,84%. Mai rar concluzia radiologică a inclus neurinomul - 7 bolnavi (4,76%), forma mediastinală a cancerului bronhopulmonar – 5 pacienți (3,40%), cancerul central peribronșic – 3 cazuri (2,04%) și li-

pomul care a fost descris la 2 bolnavi (1,36%). Două și mai multe patologii mediastinale au fost descrise la 19 pacienți (12,92%). Localizarea tumorilor mediastinale cu sindromul respirator în compartimentele mediastinului este prezentată în fig. 1.

Tabelul 3

Concluzia radiologică a bolnavilor cu tumori mediastinale și sindromul respirator

Concluzia radiologică	Nr. absolut	%
Limfom mediastinal	38	25,85
Tumoare mediastinală	29	19,72
Timom	18	12,25
Mediastin dilatat	13	8,84
Chist	13	8,84
Neurinom	7	4,76
Forma mediastinală a cancerului pulmonar	5	3,40
Cancer central peribronșic	3	2,04
Lipom	2	1,36
Două și mai multe patologii mediastinale	19	12,92
Total	147	100

Din figură se observă, că sindromul respirator a fost cauzat mai frecvent de tumorile localizate în mediastinul anterior - la 52 pacienți (35,37%), urmat de tumorile mediastinului mediu - la 46 bolnavi (31,29%) și cel superior - în 37 de cazuri (25,17%). În același timp, tumorile mediastinului posterior au provocat mai rar sindromul respirator - la 12 pacienți (8,16%).

Dimensiunile tumorilor mediastinale cu sindromul respirator, stabilite la radiografia toracică sunt prezentate în fig. 2.

Din figură se constată că sindromul respirator a fost cauzat de tumorile mediastinale preponderent de dimensiuni mari. Astfel, sindromul respirator a fost determinat mai frecvent (36,73%) de tumorile me-

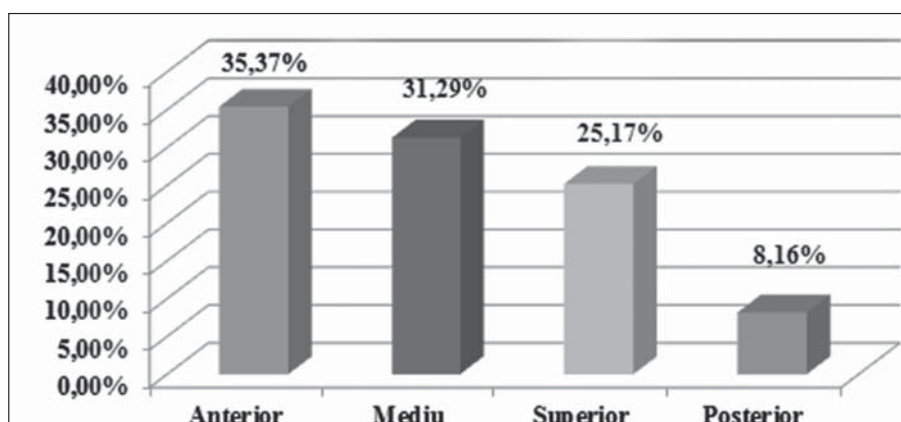


Fig. 1. Localizarea tumorilor mediastinale cu sindromul respirator în compartimentele mediastinului

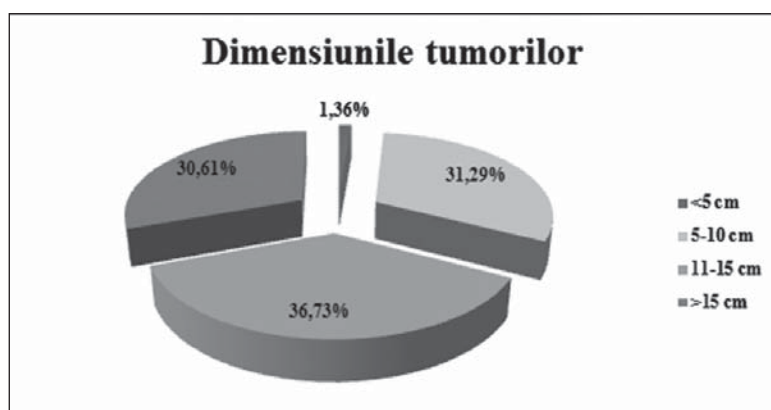


Fig. 2. Dimensiunile tumorilor ce au provocat sindromul respirator

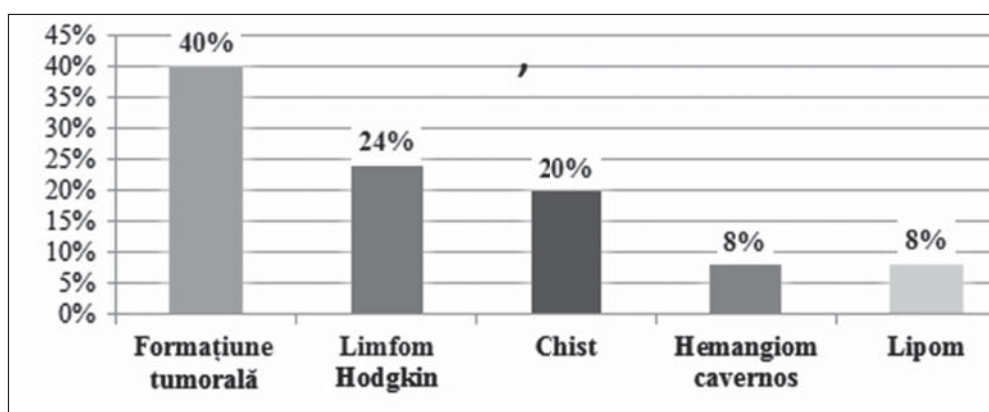


Fig. 3. Concluziile tomografiei computerizate a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator

diastinale cu dimensiunile de 11-15 cm, urmate de formațiunile de 5-10 cm (31,29%) și cele de peste 15 cm, care au fost depistate în 30,61% din cazuri. Tumorile mediastinale până la 5 cm au provocat sindromul respirator doar la 1,36% de pacienți.

În urma celor expuse mai sus, putem concludiona că radiografia și radioscoopia polipozitională a toracelui au permis depistarea tumorilor în mediastin, localizarea și dimensionare lor, precum și stabilirea diagnosticului prezumptiv.

Tomografia computerizată (TC) este una din cele mai valoroase metode noninvazive în diagnosticul tumorilor mediastinale. Ea aduce informații suplimentare privitor la dimensiunile tumorii, legătura ei cu organele și țesuturile adiacente, structura și densitatea tumorii.

Rezultatul TC reprezintă punctul de plecare pentru luarea în considerație a metodelor invazive de precizare a diagnosticului [2, 3].

Tomografia computerizată a fost efectuată la 25 (17,00%) din 147 pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator. TC la bolnavii cu tumori mediastinale și sindromul respirator sunt prezentate în fig. 3.

Din 25 de pacienți cu tumori mediastinale com-

plicate cu sindromul respirator, la tomografia computerizată au fost descrise formațiuni tumorale în mediastin la 10 bolnavi (40,00%), la 6 pacienți (24,00%) a fost depistat limfomul Hodgkin, la 5 pacienți (20,00%) a fost stabilit chist mediastinal, iar la câte 2 bolnavi respectiv câte 8,0% - hemangiomul cavernos și lipomul.

Altă metodă de diagnostic a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator este bronhoscopia. Ea permite vizualizarea gradului de compresie a căilor respiratorii și a concreșterii tumorii în trahee și bronhii. Devierea endoscopică a traheei, prolabarea, infiltrația și hiperemia peretelui ei și a bronhiilor mari, precum și dilatarea bifurcației traheei sunt semne indirecte ale tumorilor mediastinale. Fibrobronhoscopia a fost efectuată la 63 (42,86%) din 147 bolnavi cu sindromul respirator cauzat de tumorile mediastinale. (Tab. 4).

Din tabel se observă că bronșita cronică mucopurulentă a fost depistată la 19 pacienți (30,16%), iar bronșita cronică catarală la 16 bolnavi (25,39%). Afectarea traheei și a arborelui bronșic a fost stabilită la 28 pacienți (44,44%) cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator.

Tabelul 4

Concluziile fibrobronhoscopiei la bolnavii cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator

Concluziile bronhoscopiei	Nr. absolut	%
Bronşită mucopurulentă bilaterală	19	30,16
Bronşită cronică catarală	16	25,39
Comprimarea traheei și bronhiilor primare	13	20,63
Comprimarea bronhiilor lobare	8	12,69
Hiperemia mucoasei bronhiilor segmentare	1	1,59
Carina dilatată	1	1,59
Infiltrația mucoasei bronhiilor lobare	3	4,76
Deformația arborelui bronșic	1	1,59
Comprimarea bronhiilor segmentare	1	1,59
Total	63	100

Pentru stabilirea unui diagnostic clinic definitiv și aprecierea metodei de tratament este necesară structura morfologică a tumorii. Cu acest scop au fost

folosite metode chirurgicale pentru verificarea morfologică a diagnosticului la 118 (80,27%) din 147 de pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator (Tab. 5).

La 21 (14,28%) din 147 de bolnavi cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator starea a fost gravă și nu a fost posibil de colectat material histologic prin metode chirurgicale, iar 8 pacienți (5,44%) au refuzat categoric intervenția chirurgicală.

Stabilirea unui diagnostic clinic definitiv prin metodele chirurgicale a fost posibilă la 108 (91.52%) din 118 pacienți. Rezultate neinformativ și tumoră malignă au fost descrise la câte 5 pacienți, respectiv (4,23%).

Este de remarcat faptul că la 39 (26,53%) din 147 pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator fără confirmare morfologică, diagnosticul definitiv a fost stabilit prin consiliul medical cu participarea medicilor imagist, radioterapeut, hematolog, oncopneumolog și chimioterapeut. Rezultatele examenului histologic la pacienții cu tumori mediastinale care au provocat sindromul respirator sunt prezentate în tabelul 6.

Tabelul 5

Metodele chirurgicale utilizate pentru colectarea materialului biptic

Nr.	Metodele chirurgicale	Rezultatul morfologic							
		Diagnostic definitiv		Tumoră malignă		Neinformative		Total	
		numărul bolnavilor	%	numărul bolnavilor	%	numărul bolnavilor	%	numărul bolnavilor	%
1	Toracatomie diagnostică	45	38.13	3	2.54	1	-	49	41.52
2	Exereza tumorii	40	33.89	1	0.84	-	-	41	34.74
3	Mediastinotomia procedeu Chamberlen	12	10.16	-	-	1	-	13	11.00
4	Biopsia prescalenă – procedeu Daniels	4	3.38	-	-	2	1.69	6	5.08
5	Puncția biopsie a tumorii	4	3.38	1	0.84	-	-	5	4.23
6	Puncția tumorii	3	2.54	-	-	1	0.84	4	3.38
	Total	108	91.52	5	4.23	5	4.23	118	100

Tabelul 6

Rezultatele examenului histologic

Nr.	Diagnosticul clinic definitiv	Numărul bolnavilor	%
1.	Maladia Hodgkin	28	25,92
2.	Timom	28	25,92
3	Limfom non Hodgkin	15	13,89
4.	Cancer pulmonar forma mediastinală	15	13,89
5.	Chist	9	8,33
6.	Lipom	6	5,55
7.	Neurinom	4	3,70
8.	Neurofibrom	2	1,85
9.	Neurosarcom	1	0,92
10.	Total	108	100

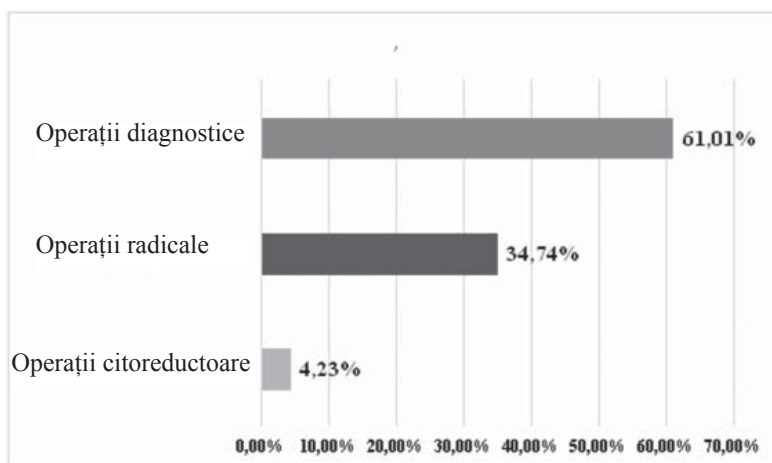


Fig. 4. Tipurile intervențiilor chirurgicale

Verificarea morfologică a tumorilor mediastinale complicate cu sindromul respirator a stat la baza diagnosticului clinic definitiv. Astfel, maladia Hodgkin și timomul au fost stabilite la câte 28 pacienți, respectiv (25,92%), iar limfomul non Hodgkin și forma mediastinală a cancerului pulmonar au fost depistate la câte 15 pacienți, respectiv (13,51%). Mai rar a fost stabilit chistul – la 9 bolnavi (8,33%), lipomul – în 6 cazuri (5,55%) și neurinomul care a fost confirmat histologic la 4 pacienți (3,70%). Neurofibromul a fost confirmat morfologic la 2 bolnavi (1,85%), iar neurosarcomul la un pacient (0,92%).

Tratamentului chirurgical au fost supuși 41 (27,89%) din 147 de pacienți cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator.

Tipurile intervențiilor chirurgicale efectuate la bolnavii cu tumori mediastinale complicate cu sindromul respirator sunt prezentate în fig. 4.

Din figură se observă că majoritatea intervențiilor chirurgicale au fost efectuate cu scop diagnostic – la 72 bolnavi (61,01%), urmate de operații radicale care au fost posibil de efectuat la 41 de pacienți (34,74%) și operații citoreductive utilizate în cinci cazuri (4,23%).

Concluzii:

- Sindromul respirator a fost depistat la 61,51% de bolnavi cu tumori mediastinale complicate cu sindromul compresiv.

- Evoluția clinică a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator a inclus, de cele mai multe ori, două sau trei semne clinice. Astfel, două semne clinice au avut 68 pacienți (46,26%), iar trei semne clinice – 32 bolnavi (21,77%). La majoritatea bolnavilor simptomul clinic de bază a fost dispneea - la 122 de pacienți (83,00%), iar tusea a fost prezentă la 110 de bolnavi (74,82%).

- Metoda de bază în diagnosticul tumorilor mediastinale este cea radiologică. Ea permite obținerea unor date importante privind localizarea, forma și dimensiunile tumorii.

- Confirmarea morfologică a tumorilor mediastinale cu sindromul respirator, prin metoda chirurgicală a permis stabilirea diagnosticului clinic definitiv la 108 (73,46%) din 147 cazuri.

- Evaluarea intervențiilor chirurgicale, a stabilit că de cele mai dese ori ele au fost diagnostice - în 61,01% din cazuri, urmate de operații radicale – 34,74 % și citoreductive – 4,23 %.

Bibliografie

1. **Duwe B.V. et al.** Tumors of the mediastinum / Chest 2005. Vol. 128. № 4. P. 2893- 2909.
2. **Mao Z.V. et al.** Surgical treatment for giant solid tumors of the mediastinum: a study of 26 cases / Int Surg. 2003. Vol. 88, № 3. P. 164-168.
3. **Singh H.K., Silverman J.F., Powers C.N., Geisinger K.R., Frable W.J.** Diagnostic pitfalls în fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diag Cytopathol* 1997;17 P. 121-126.
4. **Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е.** Лучевая диагностика для торакальных хирургов. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 346 с.
5. **Флорикян А.К.** **Современные аспекты диагностики новообразований средостения.** Международный медицинский журнал N4 2003 с.63-68
6. **Новикова А.И., Массарда Ж. и др.** **Онкологические заболевания органов грудной клетки Книга 5.** Учебное пособие.– Омск: Издательство Центра МО и ИТ ОмГМА, 2008. – 255 с. с ил.- (Серия «Онкология»).
7. **Побегалов Е.С.** Учебное пособие для врачей-слушателей, Санкт-Петербургская Медицинская Академия последипломного образования Кафедра торакальной хирургии, Санкт-Петербург, 2002 с. 1-8.
8. **Седых С.А., Козлов В.В., Казакевич В.И.** Алгоритмы лучевых методов диагностики при оценке эффекта консервативного лечения злокачественных опухолей средостения // Клиника, диагностика и лечение новообразований средостения и плевры. — Казань, 2002. – С. 62–63.

MORFOLOGIA TUMORILOR

STAREA REACȚIEI STROMALE ȘI ANGIOGENEZA ÎN CARCINOMUL DE DIFERITĂ LOCALIZARE

**Iraida Iacovlev – dr. hab., prof. univ., Nina Bogdanscaia – dr. hab., conf. cercet.,
Natalia Doicov – dr., Inga Chemencedji,
Laboratorul științific Morfologia tumorilor, IMSP Institutul Oncologic, Moldova
e-mail: n.doikova@mail.ru, t.069837037**

Rezumat

Cu ajutorul metodelor histochimice și imunohistochimice (CD34, SD31) de investigare, a fost realizat studiul stromei carcinomului de diverse localizări: carcinomului de col uterin, inclusiv în procesele precanceroase (CINI, II, III), carcinomului mamar, carcinomului vezicii urinare, a stomacului, colonului și pielii. Reacția stromei în procesul de creștere a tumorii apare deja la etapa așa-numitelor procese precanceroase, la displazie și crește pe măsura sporirii gradului de displazie, trecând în carcinomul intraepithelial, apoi și în carcinomul invaziv. Reacția stromei are loc în toate cazurile de apariție a tumorii. Reacția stromei afectează toate elementele acesteia atât a celulelor, cât și a structurilor fibroase. Pentru precizarea prognosticului, este necesar să se ia în considerare schimbările stromale în tumoare.

Cuvinte-cheie: carcinom, stroma, angiogeneză, imunohistochimie.

Summary. Status stromal reaction and angiogenesis in carcinomas of different localization

Stroma of carcinomas of different locations: carcinoma of cervix, including precancerous processes (CIN I, II, III), breast, bladder, stomach and large intestine, skin, was studied using histochemical and immunohistochemical (CD34, SD31, SD2-40) research methods. The reaction of the stroma during growth of tumor occurs in the step of the so-called precancerous processes with dysplasia and increases with the degree of dysplasia, the transition to intraepithelial and then to invasive carcinoma. Reaction of stroma occurs in all cases of the tumor. Reaction of stroma affects all its elements: cells and fibrous structures. Have to take into account stromal changes in the tumors to determine the prognosis.

Key words: carcinoma, stroma, angiogenesis, immunohistochemistry

Резюме. Состояние стромальной реакции и ангиогенез при раках разной локализации

Проведено изучение стромы рака различных локализаций: рака шейки матки, включая предраковые процессы (CIN I,II,III), молочной железы, мочевого пузыря, желудка и толстого кишечника, кожи при помощи гистохимических и иммуногистохимических (CD34, CD31) методов исследования. Реакция стромы при опухолевом росте возникает уже на стадии так называемых предраковых процессов, при дисплазии и нарастает по мере увеличения степени дисплазии, перехода в интраэпителиальный, а затем и в инвазивный рак. Реакция стромы происходит во всех случаях возникновения опухоли. Реакция стромы касается всех ее элементов как клеток, так и волокнистых структур. Необходимо учитывать стромальные изменения в опухоли для определения прогноза.

Ключевые слова: рак, стroma, ангиогенез, иммуногистохимия

Introducere

În procesul de studiere a morfologiei cancerului, accent se pune pe țesutul tumoral, parenchima tumorală, structura sa, gradul de diferențiere a celulelor tumorale, tipul de creștere etc. Însă mai puțin studiată este stroma tumorală cu structurile ei celulare și fibroase. Doar în ultimii ani, datorită studiilor privitor la angiogeneza tumorală, se acordă mai multă atenție structurii stromei și rolului său în progresia tumorii și metastazării.

Scopul proiectului

Studierea stromei carcinomului în diverse locali-

zări: carcinom de col uterin, inclusiv a proceselor precanceroase (CIN I, II, III), mamar, a vezicii urinare, gastric, colonului și de piele.

Material și metode

Materialul de studiu a fost secționat din centrul tumorii și zonele periferice, precum și din zonele invaziei la hotar cu țesuturile sănătoase. Secțiunile au fost colorate cu hematoxilină-eozină, albastru de toluidină după Hess și Holender, după Hale, albastru alcian după Stidmen, periodic acid – Schiff (PAS) – după McManus, picrofucsină van Gieson, metoda Mallory, fucsină acidă Vergeff (colorație tricromică

Masson), orceină după Unna-Gentser. A fost efectuată reacția imunohistochimică cu anticorpi monoclonali CD34, CD31, CD68.

Rezultate

Cercetarea relației epitelial-stromale în cancerul cu diferită localizare a arătat că, stroma nu rămânea intactă, ci era supusă unor schimbări atât la nivel de celule cât și la nivel de structuri fibroase. Gradul de manifestare a acestor modificări structurale nu sunt identice, ci depind în mare parte, de structura organului în care s-a dezvoltat tumora, gradul de diferențiere și invazia acesteia [4,7].

Schimbările stromale s-au caracterizat prin infiltrare limfoidă cu diferite grade de severitate, prezența elementelor celulare histiocitare și macrofage, uneori cu urme de mastocite plasmatică. În caz de inflamație erau prezente și leucocite polimorfonucleare, mai ales în organele cavitare, în caz de necroză și ulceratii (intestin, vezica urinară, col uterin).

Printre limfocitele din infiltrat predominau limfocitele-T CD8-pozitive, densitatea cărora este foarte mare în comparație cu limfocitele-B, numeroase celule prismatice, uneori acestea constituiau până la $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ din toate elementele celulare din infiltrat. Histiocitele CD68-pozitive în stroma tumorii au fost mai numeroase decât în afara focarelor de malignizare.

Paralel cu infiltrarea limfoidă marcată, în aceste focare s-au observat modificări distructive în toate structurile fibroase: de colagen, fibrele reticulare și elastice. Adesea se atesta o descompunere a fibrelor. În același timp erau observate focare de formare a stromei, cu acumularea de glicozaminoglicani acizi și apariția unui număr mare de celule mastocitare. În focarele de infiltrare limfoidă, prin metode imunohistochimice (CD34, CD31) s-a relevat o anumită cantitate de vase sanguine nou-formate, de tip capilar. Acestea din urmă aveau lumen îngust, uneori lărgit, de tip sinusoidal. Densitatea vaselor-CD34 pozitive a fost mai pronunțată la periferia țesutului tumoral, în zonele de creștere invazivă, decât în centrul tumorii. Cu toate acestea, densitatea vasculară depindea și de stroma tumorilor. Astfel, în piele, vezica urinară, în caz de creștere mai compactă a cancerului și numărului vaselor sanguine, densitatea este mai puțin pronunțată decât în cazul dispunerii libere a focarelor tumorale printre elementele stromale.

Mulți autori atribuie aceste modificări stromale unui proces inflamator, dar nu am observat infiltrare leucocitară, care de obicei însoțește un proces inflamator. Infiltratul apărea în tumoră numai în caz de necroză, ulceratii, infecție secundară, adesea remarcată în caz de carcinom de intestin, stomac și alte organe. În aceste cazuri, într-adevăr, ulcerul a fost acoperit cu mase necrotice și infiltrate de leucocite polimorfonu-

cleare, care, împreună cu limfocitele și histiocitele, se răspândeau în țesuturile tumorale adiacente. Ar fi mai corect de atribuit modificările stromale neoplazice, unor procese imunologice reactive. Odată cu creșterea tumorii, în stromă au loc procese foarte diverse și complexe. Pe de o parte, apariția celulelor imunocompetente în stroma tumorală este un semn de prognostic favorabil. Limfocitele-T activează macrofagii și limfocitele-B, care la rândul lor produc anticorpi, provocând fagocitoza celulelor tumorale. Pe de altă parte, celulele imunocompetente pot cauza toleranța imună la tumori, ce promovează creșterea și metastazarea, prin stimularea angiogenezei și invazia lor în matricea extracelulară [1,8].

Este cunoscut faptul că celulele țesutului conjunctiv produc o varietate de factori de creștere, care stimulează proliferarea celulelor de origine mezenchimală, facilitând eliberarea de enzime proteolitice, ceea ce duce la degradarea matricei extracelulare. Procesele care au loc în stroma tumorilor sunt destul de controversate. Se poate face o analogie între lupta dintre bine și rău, moartea și renașterea elementelor tumorale sub influența mediului interstițial, cu participarea nemijlocită a celulelor tumorale.

Astfel, matrix extracelular este nu numai o casă pentru tumori, dar totodată poate regla comportamentul celulelor tumorale, afecta micromediul tumorii, promova invazia tumorală, migrarea și angiogeneza [6]. Conform unui studiu realizat de Salo T. și coaut., (2014), micromediul tumorii este în permanentă corelație cu celulele canceroase, conține celule ale sistemului imun, fibroblaști, vase sanguine, celule vasculare [1].

Faptul că modificările stromei tumorale reprezintă o reacție de răspuns și, în primul rând, reacție imunologică de protecție, și nu doar inflamație, se urmărește simplu prin exemplul stadiilor succesive de dezvoltare a stării precanceroase în colul uterin, de la CIN I la CIN III, cancer „in situ”, până la microinvazie [3, 5].

În caz de CIN I al epitelului stratificat scuamos al colului uterin, țesutul conjunctiv subepitelial diferă de zonele în care nu existau semne de displazie ușoară, unde epitelul de suprafață avea o histologie normală, obișnuită.

Începând cu focarele CIN II, și în special displazia de grad înalt (CIN III), s-a observat o reacție locală a țesutului conjunctiv subepitelial, care rezultă din structurile celule, cât și cele non-celulare. Reacția emergentă sub epitelul scuamos stratificat cu displazie, era exprimată în primul rând prin infiltrare limfoidă, cu un amestec de celule plasmatică și mastocite. Severitatea acestui infiltrat creștea proporțional cu gradul de displazie (exprimată-moderată). Infiltrarea

era mai pronunțată în caz de carcinom ”in situ” și trecere la carcinom invaziv (microinvazie). Întreaga regiune intraepitelială și, mai ales în focarul de invazie, denotă un infiltrat limfoid foarte gros și dens, cu adaos de histiocite și celule plasmatiche. În unele cazuri, în aceste focare se formează foliculi limfoizi. Alături de elementele celulare indicate, se atestă distrugerea progresivă a structurilor fibroase, ce duce la descompunerea lor. În paralel, apar vase de sânge noi, numărul cărora crește concomitent cu infiltrarea limfoidă. Vasele au pereții subțiri, cu lumen îngust, uneori de tip sinusoidal. În regiunea infiltratului, în special la periferie, la hotar cu derma intactă și țesutul subcutanat, are loc formarea de fibre și acumularea de mucozaminoglicani acizi.

Cu toate acestea, dacă în regiunea infiltratelor celulare are loc moartea structurilor fibroase, atunci la hotarele cu țesutul sănătos se atestă concentrarea lor, care rulează în paralel cu proliferarea activă a celulelor din seria fibroblastică, ce derivă țesut conjunctiv tânăr. Despre activarea fibroblastelor vorbesc acumulările de nucleoproteide.

Concluzie

Corelațiile epitelio-stromale în cazul creșterii tumorale sunt extrem de complexe și este dificilă evaluarea rolului modificărilor stromale în procesul de dezvoltare și progresie tumorală. Reacția stromei în cazul creșterii tumorale apare la momentul așa-numitor procese precanceroase, cu displazie și crește paralel cu gradul de displazie, cu trecerea la cancer intraepitelial și apoi la cancer invaziv. Reacția stromei are loc în toate cazurile de tumoare și se referă la toate elementele stromale, atât celulare, cât și fibroase. Se creează un anumit mediu, în care persistă, în primul rând, infiltrate de celule limfoide de diferită gravitate, cu un adaos de histiocite, celule plasmatiche și mastocite. Apariția celulelor imunocompetente modifică microstructura, promovează invazia tumorii și angiogeneza. Proliferarea diferitor celule din infiltrat și celulelor tumorale, care produc diferiți factori de creștere, duce la degradarea și formarea lor din nou. Gravitatea activității stromale depinde de mulți fac-

tori: structura organului în care a apărut tumora, gradul de diferențiere a tumorii, prevalența ei etc.

Oricare ar fi evaluarea modificărilor stromale în procesul de creștere a tumorii, procesul tumoral nu poate fi studiat ignorând stroma, pentru a stabili un prognostic trebuie să se ia în considerație modificările stromale ale tumorii.

Bibliografie

1. Salo T., Vered M., Bello I.O., Nyberg P., Bitu C., Zlotogorski Hurvitz A., Dayan D. Insights into the role of components of the tumor microenvironment in oral carcinoma call for new therapeutic approaches. *Exp Cell Res.* 2014 Jul 15;325(2):58-64.
2. Шендерова Т.С. Состояние эпителия и соединительной ткани шейки матки при возникновении и развитии рака. Реферат диссертации. Кишинев, 1974, p.1-16.
3. Шаптефраць А.А., Черный А.П., Яковлева И.А. Особенности стромальных капилляров в процессе прогрессии рака шейки матки. IV Съезд онкологов и радиологов СНГ 28 сентября-октября Баку 2006, с. 69.
4. Cernîi A., Iacovlev I., Bogdanscaia N., Doicov N., Chemencedji I., Caraman I., Şaptefraţi L. Tranziția epitelio-mezenhimala în carcinoame: date proprii și din literatura. *Buletinul societății științifico-practice a oncologilor din R.Moldova*, 1/1, p. 51-55.
5. Яковлева И., Кеменчеджи И., Дойков Н., Богданская Н. Иммуногистохимическое исследование маркеров эндотелия капилляров при неоплазиях шейки матки *Евроазиатский онкологический журнал №3(03)2014 том 2, Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, 16-18 сентября, 2014, с.13.*
6. Fang M¹., Yuan J., Peng C., Li Y. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumour Biol.* 2014 Apr; 35(4):2871-82.
7. Должиков А.А. Чурносов М.И. Быков П.М. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» Выпуск № 4 / 2010, с. 148-155.*
8. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel).* 2014 Aug 13;6(3):1670-90.

МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ МЕЛАНОМА ЖЕЛУДКА

Богданская Нина – доктор хабилит медицинских наук, Дойков Наталья – доктор медицинских наук,

Институт онкологии Молдовы
n.doikova@mail.ru, t.069837037

Rezumat

Melanoamele maligne în stomac sunt extrem de rare, iar în cele mai multe cazuri ele sunt metastatice. În această lucrare vom descrie un caz de melanom malign metastatic în stomac, care a fost diagnosticat prin biopsie folosind metoda imunohistochimică.

Cuvinte-cheie: melanom, stomac, metastaze, imunohistochimia

Summary. Metastatic gastric malignant melanoma

Malignant melanomas in the stomach are extremely rare, and in most cases they are metastatic. In this article we describe a case of metastatic gastric malignant melanoma, which was diagnosed by biopsy using immunohistochemical methods.

Key words: melanoma, stomach, metastasis, immunohistochemistry

Резюме. Метастатическая злокачественная меланома желудка

Злокачественные меланомы в желудке встречаются чрезвычайно редко, при этом в большинстве случаев они являются метастатическими. В данной работе описывается случай метастатического поражения желудка злокачественной меланомой, который был диагностирован по биопсийному материалу с применением иммуногистохимических методов исследования.

Ключевые слова: меланома, желудок, метастаз, иммуногистохимия

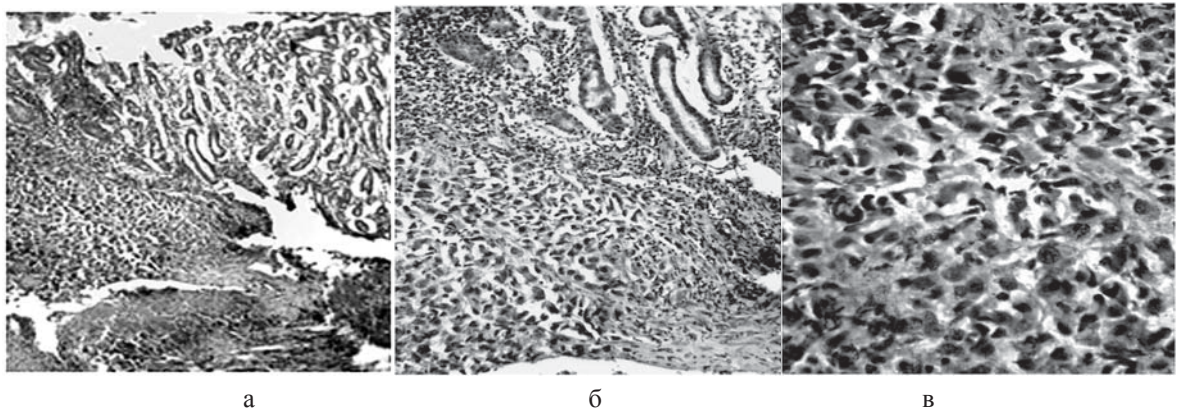
Злокачественные меланомы в желудке встречаются чрезвычайно редко, при этом в большинстве случаев они являются метастатическими. Метастазы в желудок могут давать злокачественные меланомы самой разной локализации. Так, описаны случаи метастатической меланомы в желудок злокачественной меланомы кожи [4,11,12], меланомы сфеноидального синуса [6], меланомы твердого неба [9], увеальной меланомы [10], а также случаи метастазирования без первично выявленного очага [13]. Предоперационная диагностика как первичных, так и метастатических меланом представляет значительные сложности, так как клинические проявления их не специфичны и похожи на другие злокачественные образования, такие как рак и лимфома [1,2,7]. У больных нередко развиваются такие осложнения как кровотечение, перфорация, нарушение проходимости, что требует срочного хирургического вмешательства. При фиброгастроскопии, как правило, обнаруживается изъязвление, зачастую с наличием черного пигмента в язвенном детрите, или диффузное отложение пигмента в слизистой желудка [3,4,8]. Однако пигмент меланин может отсутствовать в биоптатах, и в этих случаях морфологическая диагностика крайне затруднена. Согласно данным литературы, после неоднократных биопсий таких опухолей диагностировался рак, опухоль нейроэндокринной природы и др. [2,5].

В отделении Морфологии опухолей Института Онкологии был диагностирован случай злокачественной меланомы в желудке. Диагноз был поставлен при морфологическом исследовании биопсийного материала, полученного от больного С., 59 лет. Приводим краткое описание данного наблюдения. Клинический диагноз: «Язвенное поражение большой кривизны желудка»

Биопсийный материал был скудный. Гистологически определялись массивные очаги некроза, и только в отдельных участках сохранившейся слизистой желудка были видны группы опухолевых клеток злокачественного характера, с большим количеством митозов и выраженной атипией (рис.1 а,б,в). Окраска на слизь альциановым синим была отрицательна. Морфологическая картина была похожа на недифференцированный рак, но участки с образованием альвеолоподобных структур позволили заподозрить другой тип опухоли.

Для уточнения гистогенеза было проведено иммуногистохимическое исследование, поставлена панель со следующими маркерами: Citokeratin (clone AE1/AE3), EMA, CD45, Melanosome (clone HMB-45), Melan A (clone A103).

Были получены следующие результаты: опухолевые клетки позитивны на Melanosome (clone HMB-45), Melan A (clone A103) и негативны на citokeratin (clone AE1/AE3), EMA, CD45. Морфо-



а

б

в

Рис. 1. Морфологическая картина злокачественной меланомы желудка

а. Общий вид. Слизистая желудка с опухолевыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином x 100,
 б. Слизистая желудка с опухолевыми клетками, формирующими альвеолоподобные структуры x 200 Окраска гематоксилином и эозином
 в. Опухолевые клетки с выраженным атипизмом x400 Окраска гематоксилином и эозином

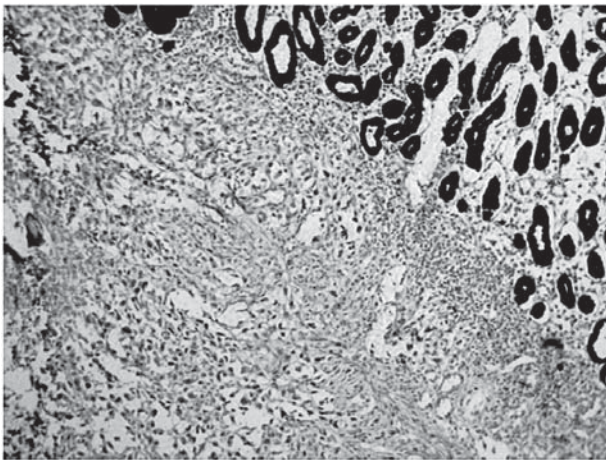


Рис. 2. Экспрессия Cитокератин (clone AE1/AE3) x100

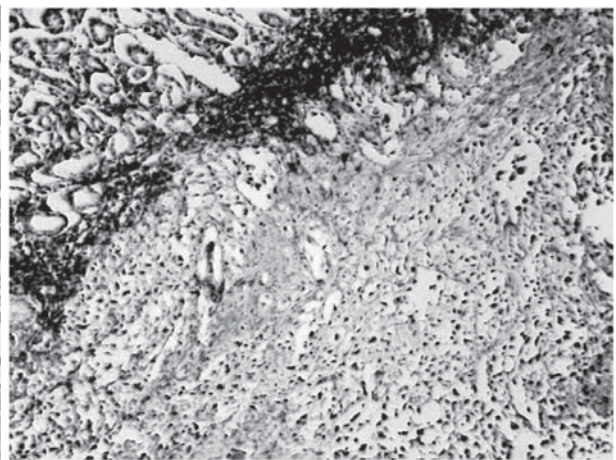


Рис. 3. Экспрессия CD45 x100

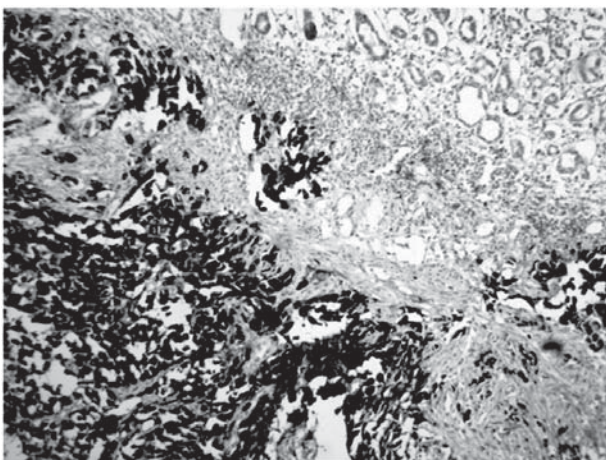


Рис. 4. Экспрессия Melan A x100

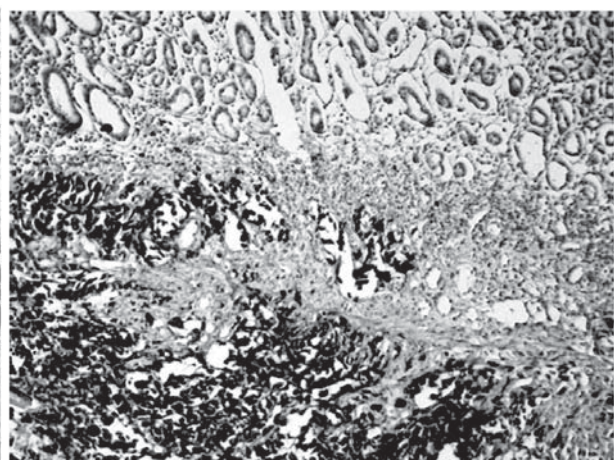


Рис. 5. Экспрессия Melanosome x100

логическая картина и иммунофенотип соответствует злокачественной меланоме.

На рис. 2 можно наблюдать, что при окрашивании с антителами к цитокератину (clone AE1/AE3) опухолевые клетки негативны, в то время

как железы нормальной слизистой желудка позитивны. На рис.3 видно, что лимфоидная инфильтрация позитивна на CD45, железы слизистой желудка и опухолевые клетки негативны. При постановке реакции с антителами к Melan A (рис. 4)

и Melanosome (рис. 5) лимфоидная инфильтрация и железы слизистой желудка негативны, опухолевые клетки позитивны.

Был поставлен следующий гистологический диагноз 10135-6/2015: «Фрагменты слизистой желудка с мелкими участками злокачественной беспигментной меланомы из эпителиоидных клеток с массивными очагами некрозов.» После уточнения гистологического диагноза больной сообщил, что в 2013 году ему была произведена операция по иссечению меланомы кожи области правого подреберья, что позволило определить метастатический характер поражения желудка и уточнить первичную локализацию опухоли.

В дальнейшем в клинике Института Онкологии в отделении гастроэнтерологии была выполнена резекция желудка со спленэктомией. Гистологический диагноз №16755-73/2015: «Метастаз эпителиоидноклеточной пигментированной меланомы с изъязвлением и инфильтрацией всех слоев стенки желудка, с метастазами в регионарные лимфоузлы.» В операционном материале уже были обнаружены участки с отложением пигмента, тогда как в биопсийном материале пигмент отсутствовал. Что еще раз подчеркивает сложность диагностики по биопсийному материалу.

Таким образом, иммуногистохимическое исследование позволило уточнить гистогенез злокачественной опухоли, выставить диагноз метастатической злокачественной меланомы, уточнить первичную локализацию опухоли и в дальнейшем помочь клиническому врачу в выборе тактики лечения.

Литература

1. Eddekkaoui H., Guy J.B., Falk A.T., Lahmar R., Trone J.C., Bahadoor M.R., Kullab S., Collard O., Rivoirard R., Moriceau G., Vignot S., Magné N. Primary digestive melanomas: is there any consensus? [Article in French] Bull Cancer. 2014 Jun;101(6):637-40.
2. Song W., Liu F., Wang S., Shi H., He W., He Y¹. Primary gastric malignant melanoma: challenge in preoperative diagnosis. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Sep 15;7(10):6826-31.
3. Katsanos K., Tsianos V., Tsianos E. Metastatic melanoma in stomach and large bowel. Annals of Gastroenterology 2010, 23(4) p.322-324
4. Eivazi-Ziaei J., Esmaili H. Metastatic malignant melanoma affecting stomach. J Cancer Res Ther. 2014 Jul-Sep;10(3):733-6.
5. Cho J.M., Lee C.M., Jang Y.J., Park S.S., Park S.H., Kim S.J., Mok Y.J., Kim C.S., Lee J.H., Kim J.H. Primary gastric malignant melanoma mimicking adenocarcinoma. J Gastric Cancer. 2014 Dec;14(4):279-83.
6. Lianjun Zhao, Jing Yan, Li Li, Jia Wei, Lin Li, Xiaoping Qian, Baorui Liu, And Zhengyun Zou Gastric metastasis from sphenoid sinus melanoma: A case report Oncol Lett. 2015 Feb; 9(2): 609–613.
7. Schuchter M., Green R., Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. Curr Opin Oncol 2000; 12:181-185.
8. Suhara T., Azuma S., Hayakawa M., Futamura M., Yoshida A., Kaneda N., Kageyama T., Tanemura H., Furuta T., Saji S. et al. A case of metastatic malignant melanoma of the stomach treated by a surgical operation Gan no rinsho 1990; 36:934-938.
9. Mostafa M.G., Hussein M.R., El-Ghorory R.M., Gadullah H.A. Gastric metastases from invasive primary mucosal epithelioid malignant melanoma of the hard palate: report of the first case in the English literature. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;8(1):15-9.
10. Sofos S., Azagra J.S., Arru L., Ries F., Leider P., Weber J., Goergen M. Multidisciplinary management of a gastric metastasis of uveal melanoma presenting 12 years after enucleation. Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb. 2013;(2):63-8.
11. Gajda M., Kohut M., Wydmański J., Kamińska-Winciorek G. Bleeding gastric metastases from cutaneous melanoma. Pol Merkur Lekarski. 2014 Oct;37(220):235-6.
12. Ruiz-Cuesta P., Hervás-Molina A.J., Villar-Pastor C.M., Jurado-García J., Barrera-Baena P. [Late gastric metastasis from cutaneous melanoma]. [Article in Spanish] Gastroenterol Hepatol. 2014 Dec;37(10):564-5.
13. Кузьмичев А.А., Федорчук В.И. Случай наблюдения метастазирования злокачественной меланомы без первично выявленной локализации в стенку желудка и тонкой кишки // Пат., Patologia. 2011. №3. С.115-116.

ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА В ИНВАЗИВНЫХ КАРЦИНОМАХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ТИПА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нина Богданская – доктор мед. наук, Ираида Яковлева – профессор, доктор мед. наук,

Наталья Дойкова – кандидат мед. наук, Инга Кеменчеджи,

ПСТУ Институт Онкологии, г. Кишинев, Р. Молдова

e-mail: n.doikova@mail.ru, t.069837037

Rezumat

Studiul particularităților angiogenezei în carcinomul invaziv non-specific al glandei mamare, nu sunt supuși polychimioterapiei și radioterapiei, a arătat o creștere a densității microvaselor sanguine preponderent imature în frontul invaziei, în special în tumorile metastatice. Polychimioterapia și radioterapia preoperatorie reduce densitatea microvaselor predominante în frontul invaziei tumorale, ajutând la reducerea potențialului carcinoamelor invazive.

Cuvinte-cheie: carcinom, angiogeneza, glanda mamară

Summary. Peculiarities of angiogenesis in invasive non-specific carcinomas of the breast

Study of features of angiogenesis in invasive non-specific carcinomas of the breast, not subjected to preoperative chemo-radiation therapy, showed an increase in the density of blood microvessels mostly immature in the front of invasion, especially in metastatic tumors. Preoperative chemo-radiotherapy decrease density of microvessel mainly in the front of tumor invasion, helping to reduce the invasive potential of carcinomas.

Key words: carcinoma, angiogenesis, breast

Резюме. Ангиогенеза в инвазивных карциномах неспецифического типа молочной железы

Изучение особенностей ангиогенеза в инвазивных карциномах неспецифического типа молочной железы, не подвергавшихся предоперационной химио-лучевой терапии показало увеличение плотности кровеносных микрососудов преимущественно незрелых во фронте инвазии, особенно в метастазирующих опухолях. Предоперационная химио-лучевая терапия приводит к уменьшению плотности микрососудов преимущественно во фронте инвазии опухолей, что способствует снижению инвазивного потенциала карцином.

Ключевые слова: карцинома, ангиогенез, молочная железа

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, наиболее частая форма рака среди женщин в мире – рак молочной железы. Основными прогностическими критериями являются стадия опухоли, размер, рецепторный и Her2/neu статус, наличие метастазов в регионарных лимфоузлах [4, 5]. Однако даже при отсутствии поражения лимфатических узлов у 20-30% больных развиваются отдаленные метастазы [5]. Известно, что ангиогенез, заключающийся в формировании новых кровеносных сосудов, играет важную роль в процессе опухолевого роста. Выявлено, что плотность и архитектура сосудов, экспрессия факторов ангиогенеза коррелируют с эволюцией опухоли [1,2]. Однако ангиогенез в карциномах молочной железы и влияние на него химио-лучевой терапии (ХЛТ) изучен недостаточно [3].

Цель работы. Выявление особенностей ангиогенеза в инвазивных карциномах неспецифического типа (ИКНТ) молочной железы, подвергавшихся и не подвергавшихся предоперационной ХЛТ.

Материалы и методы.

Было исследовано 60 случаев ИКНТ молочной железы с применением гистологического и иммуногистохимического методов. 1 группа - 30 больных без предоперационной ХЛТ, 2 группа - 30 больных с предоперационной ХЛТ. Отдельно выделялись случаи с метастазами в региональные лимфатические узлы (Мт) и без метастазов (БМт). В обеих группах преобладали умереннодифференцированные карциномы G2. В случаях без метастазов опухоли разной степени дифференцировки были представлены следующим образом: G1-8,8%, G2-71,9%, G3-19,3%. В случаях с метастазами G1-2,5%, G2-60%, G3-37,5% карцином. В ИКНТ обеих групп выявлялись СД31-положительные и СД34-положительные кровеносные микрососуды и актин-негативные микрососуды по стандартной методике с моноклональными антителами (СД31, СД34, гладкомышечный актин, «ДАКО»). Плотность микрососудов определялась интратуморально и во фронте инвазии по методу Weidner (метод «hot spot»).

Результаты. Плотность микрососудов зачастую резко отличалась в различных участках кар-

цином. Так, в центре опухоли нередко отмечался выраженный склероз даже без предоперационной химиолучевой терапии, в зоне которого количество микрососудов было значительно ниже. В 1 группе больных плотность CD31-положительных кровеносных интратуморальных микрососудов почти не отличалась в случаях БМт и с Мт (CD31 – БМт $21,85 \pm 10,51$, с Мт $20,2 \pm 5,6$).

Таблица 1

Плотность CD31-положительных микрососудов в ИКНТ молочной железы без предоперационной ХЛТ

Группа 1	Количество	Интратуморально	Во фронте инвазии
Без метастазов	15	$21,85 \pm 10,51$	$22,65 \pm 5,65$
С метастазами	15	$20,2 \pm 5,6$	$26,8 \pm 5,05$

Плотность CD34-положительных микрососудов интратуморально была выше в группе с Мт (БМт $18,3 \pm 7,27$, с Мт $28,2 \pm 7,9$).

Таблица 2

Плотность CD34-положительных микрососудов в ИКНТ молочной железы без предоперационной ХЛТ

Группа 1	Количество	Интратуморально	Во фронте инвазии
Без метастазов	15	$18,3 \pm 7,27$	$28,35 \pm 11,34$
С метастазами	15	$28,2 \pm 7,9$	$48,2 \pm 11,6$

Фронт инвазии характеризовался увеличением плотности микрососудов, особенно CD34-положительных, преимущественно в случаях с МТ (CD31 – БМт $22,65 \pm 5,65$, с Мт $26,8 \pm 5,05$; CD34 – БМт $28,35 \pm 11,34$, с Мт $48,2 \pm 11,6$, местами с образованием многочисленных пучков сосудов). Во фронте инвазии значительно увеличивалось количество незрелых актин-негативных микрососудов как в метастазирующих, так и неметастазирующих опухолях.

Таблица 3

Плотность CD31-положительных микрососудов в ИКНТ молочной железы после предоперационной ХЛТ

Группа 2	Количество	Интратуморально	Во фронте инвазии
Без метастазов	15	$13,67 \pm 10,24$	$5,5 \pm 2,6$
С метастазами	15	$18,48 \pm 12,2$	$7,9 \pm 4,09$

Во 2 группе больных количество микрососудов было меньше по сравнению с 1 группой (CD31 – БМт $13,67 \pm 10,24$, с Мт $18,48 \pm 12,2$). Наиболее низкой плотностью микрососудов как в случаях БМт, так и с Мт отличалась зона инвазии (CD31 – БМт $5,5 \pm 2,6$, с Мт $7,9 \pm 4,09$).

Заключение. Преобладание кровеносных микрососудов, преимущественно незрелых, в зонах инвазии, особенно в метастазирующих опухолях, подтверждает связь ангиогенеза с инвазивным потенциалом карцином. Предоперационная ХЛТ резко тормозит процесс образования кровеносных микрососудов в зоне инвазии, тем самым препятствуя росту ИКНТ молочной железы.

Библиография

1. Nussenbaum F., Herman I.M. Tumor angiogenesis: insights and innovations. J Oncol. 2010;2010:132641.
2. Weidner N. The importance of tumor angiogenesis: the evidence continues to grow. Am J Clin Pathol. 2004 Nov;122(5):675-7.
3. Han Z., Chen Z., Zheng R., Cheng Z., Gong X., Wang D. Clinicopathological significance of CD133 and CD44 expression in infiltrating ductal carcinoma and their relationship to angiogenesis. World J Surg Oncol. 2015 Feb 15;13(1):56.
4. Liang Y., Zhang L., Yang Y., Liu J., Gu L. [Clinical characteristics and prognosis in 20 patients with spindle cell carcinoma of the breast]. [Article in Chinese] Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2015 Jan;37(1):37-40.
5. Должиков А.А., Чурносков М.И., Быков П.М., Луговая О.А., Мухина Т.С., Савостина Л.А., Файнова И.А. Ангиогенез в раке молочной железы: клинико-морфологические и прогностические аспекты. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2010, №4, с.148-155.

HEMATOLOGIE

MANIFESTĂRILE CLINICE ŞI TRATAMENTUL LIMFOAMELOR NON-HODGKIN MEDIASTINALE LA ADULŢI

Maria Robu¹ – dr. şt. med., conf. univ., Ion Corcimar¹ – dr. hab. şt. med., prof. univ., membr. cor. al AŞM., Larisa Musteață¹ – dr. şt. med., conf. univ., Maria Popescu¹ – asist. univ., Valentina Gladâș² – dr. şt. med., conf. cercet., Vasile Musteață¹ – dr. şt. med., conf. univ., Sanda Buruiană¹ – asist. univ., Maria Chiu² – şef. secție Hematologie, Victor Munteanu² – şef. Dep. Hematologie, Cristina Catan² – secundar clinic, Olga Chilaru¹ – studentă an. VI, Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP Institutul Oncologic din Moldova²
E-mail: maria.robu@mail.md tel.022205-573 mob.069023009

Rezumat

Au fost studiate manifestările clinice și rezultatele diverselor metode de tratament la 53 de pacienți cu limfoame non-Hodgkin (LNH) mediastinale la adulți de diferită vârstă. LNH mediastinale s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta până la 60 de ani (88,7%). În LNH mediastinale mai frecvent s-au diagnosticat variantele agresive (81,1%). LNH indolente rar au debutat în mediastin (18,9%) și au avut loc doar la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani. Metastaze extranodale au fost înregistrate frecvent în țesutul pulmonar, măduva oaselor și sistemul nervos central (SNC). Afectarea măduvei oaselor și SNC au avut loc doar în LNH agresive, preponderent la pacienții cu vârsta 19-39 de ani. Metoda optimă de tratament al LNH mediastinale a fost combinarea chimioterapiei cu radioterapie.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, mediastin, vârstă

Summary. Clinical manifestations and treatment of mediastinum non-Hodgkin lymphomas in adults

Clinical manifestations and the results of various methods of treatment of 53 patients with mediastinum non-Hodgkin lymphoma (NHL) have been studied in adults of different ages. Mediastinum lymphoma developed most frequently in people aged up to 60 years (88.7%). In mediastinum NHL most frequently the aggressive variants (81.1%) have been diagnosed. Indolent NHL rarely started in the mediastinum (18.9%) and occurred only in patients aged over 40 years. Extranodal metastases were recorded frequently in the lung tissue, bone marrow and the central nervous system (CNS). Bone marrow and CNS were affected only in aggressive NHL, mostly in patients aged 19-39 years. The optimum method of treatment for mediastinum lymphoma was a combination of chemotherapy and radiotherapy.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, mediastinum, age

Резюме. Клиническое проявления и лечение медиастинальных неходжкинских лимфом у взрослых

Изучены клинические проявления и результаты различных методов лечения медиастинальных неходжкинских лимфом (НХЛ) в разных возрастных группах у 53 взрослых больных. Медиастинальные НХЛ развились чаще у лиц до 60 лет (88,7%). При медиастинальных НХЛ преимущественно были диагностированы агрессивные формы НХЛ (81,1%). Индолентные НХЛ развились первично в средостении значительно реже (18,9%) и выявлены только у больных старше 40 лет. Экстранодальные очаги метастазирования были обнаружены чаще в легочную ткань, костный мозг, центральную нервную систему. Поражение костного мозга, центральной нервной системы имело место только у пациентов с агрессивными НХЛ, преимущественно у больных в возрасте 19-39 лет. Оптимальным методом терапии медиастинальных НХЛ является комбинированное химиолучевое лечение.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, средостение, возраст

Actualitatea temei

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă un grup de tumori maligne limfoproliferative care fiind monoclonale după originea sa, diferă mult prin morfologia celulară, evoluție clinică și prin sensibilitatea diversă la tratament. LNH se pot dezvolta primar în orice organ sau țesut. Una din localizările primare

complicate în plan de diagnostic și de tratament ale LNH este mediastinul.

Conform datelor literaturii din tumorile mediastinului limfoamele maligne sunt cele mai frecvente patologii urmate de cancerul bronhogen, timom, tuberculoză, metastaze de cancer și tumorile din celule germinale [2]. Rata limfoamelor maligne în struc-

tura tumorilor mediastinale constituie 34,38% [10]. Frecvența LNH mediastinale constituie 2,5-10% [1,5,6,8,11].

Forma cea mai frecventă de LNH cu afectare primară mediastinală este limfomul difuz B-macrocelular [7,9]. Este cunoscut că LNH mediastinale au o evoluție agresivă și un prognostic nefavorabil [4, 12].

Datorită particularităților topografo-anatomice frecvent LNH mediastinale sunt diagnosticate în stadiile generalizate cu compresie și concreșterea tumorii în organele vecine ale cavității toracale, vasele mari ale mediastinului, țesuturile moi ale cutiei toracale [3, 12].

Progresul considerabil în imunologie, citogenetică și biologie moleculară a permis o mai bună cercetare a LNH, însă în aspect clinic rămân puțin studiate.

Deaceia studierea manifestărilor clinice și rezultatelor tratamentului LNH mediastinale este actuală.

Scopul lucrării: Studierea manifestărilor clinice și rezultatelor tratamentului LNH mediastinale.

Material și metode. Au fost studiate manifestările clinice și rezultatele tratamentului la 53 de pacienți cu diagnosticul de LNH mediastinale în vârstă de la 19 până la 70 de ani, cărora li s-a efectuat tratament în incinta Centrului Hematologic al Institutului Oncologic pe parcursul anilor 2005-2013.

Diagnosticul de LNH în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru stabilirea diagnosticului și determinarea variantei morfologice, materialul pentru investigare histologică și citologică a fost obținut prin toracotomie la 19 pacienți, biopsia ganglionilor limfatici periferici – la 17, puncția ganglionilor limfatici periferici – la 9.

În 8 cazuri în legătură cu faptul că bolnavii au fost spitalizați în stare gravă, cauzată de prezența sindromului de compresie a venei cave superior, a fost început tratamentul după indicații vitale, ulterior pe parcursul evoluției maladiei diagnosticul a fost confirmat morfologic. Cercetările imunohistochimice au fost efectuate la 15 bolnavi. În toate cazurile a fost confirmat LNH B-macrocelular.

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 metastazare inițială și la etapa de generalizare s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, tomografie computerizată, puncție sternală, trepanobiopsie cu cercetarea histologică a măduvei oaselor, puncție lombară cu investigarea lichidului cefalorahidian.

În stadiile I și II la 11 pacienți s-a aplicat tratament combinat care a inclus 2-3 cicluri de polichimioterapia

(PChT) după schema CHOP sau COP, ulterior radioterapie (RT) la focarele tumorale, doza sumară 44-46 Gy, apoi încă 2-3 cicluri de PChT. La 3 bolnavi tratamentul combinat a inclus extirparea completă a tumorii mediastinale, ulterior PChT +RT. În 3 cazuri s-au efectuat doar 6 cicluri de PChT.

În stadiile generalizate la 27 pacienți s-a aplicat tratament combinat: 6 cicluri de PChT după schema CHOP ulterior RT la focarele tumorale reziduale. În 9 cazuri s-au efectuat 6-8 cicluri de PChT.

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

Rezultate și discuții. Distribuția pacienților cu LNH cu afectarea primară în mediastin în funcție de vârstă a arătat că LNH mediastinale mai frecvent s-au dezvoltat la persoanele cu vârstă până la 60 de ani (88,7%) și rar la vârstă de peste 60 de ani (11,3%). Debutul LNH în mediastin a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență în grupurile de vârstă 19-39 ani și 40-59 ani.

S-a observat că în grupul de vârstă 19-39 ani au predominat femeile (73,9%), iar la pacienții cu vârstă 40-59 ani – bărbații (79,1%). La persoanele cu vârstă de peste 60 de ani frecvența LNH mediastinale a fost aceeași atât la bărbați cât și la femei (tabelul 1).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu LNH mediastinale în funcție de vârstă și sex

Vârstă, ani	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sexul	
			Bărbați abs. (%)	Femei abs. (%)
19-39	23	43,4	6 (26,1)	17 (73,9)
40-59	24	45,3	19 (79,1)	5 (20,9)
>60	6	11,3	3 (50,0)	3 (50,0)
În total	53	100	28 (52,8)	25 (47,2)

Deci, probabilitatea afectării primare a mediastinului în LNH este mai mare la persoanele cu vârstă până la 60 de ani. La femei debutul LNH în mediastin a avut loc mai frecvent în grupul de vârstă 19-39 de ani, iar la bărbați – la vârstă de 40-59 de ani.

La studierea manifestărilor clinice s-a observat că la 16 (30,2%) pacienți formațiunea tumorală în mediastin a fost diagnosticată ocazional la examenul radiologic fără careva simptome clinice. Majoritatea pacienților (11 din 16-78,5%) la care tumora mediastinală a fost diagnosticată la examenul radiologic profilactic au fost în grupul de vârstă 19-39 de ani. 37 (69,8%) pacienți s-au adresat la medic cu simptomatologie clinică care s-a manifestat prin tuse seacă (54,1%), dispnee la efort fizic și în repaus (54,1%), sindromul de compresie a venei cave superior –

(27,0%), mai rar – tulburări cardiovasculare (5,4%), disfație (2,7%).

Verificarea morfologică a diagnosticului a demonstrat că au predominat LNH agresive care au fost identificate la 43 (81,1%) pacienți. Variantele indolente au fost diagnosticate doar la 10 (18,9%) bolnavi. La pacienții cu vârsta 19-39 de ani s-au înregistrat numai LNH agresive (100%) care au predominat și la bolnavii cu vârsta 40-59 de ani (70,8%).

Astfel se poate de constatat că LNH indolente rar au debutat în mediastin și s-au dezvoltat doar la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani (tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților cu LNH mediastinale în funcție de varianta morfologică și vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Variantele morfologice	
		Agresive abs. (%)	Indolente abs. (%)
19-39	23	23 (100)	-
40-59	24	17 (70,8)	7 (29,2)
>60	6	3 (50,0)	3 (50,0)
În total	53	43 (81,1)	10 (18,9)

Conform Clasificării Clinice Internaționale adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971, mai mult de jumătate din pacienți (67,9%) au fost diagnosticați în stadiile generalizate și anume în stadiul IV. Însă se poate de menționat că procentul pacienților la care au fost stabilite stadiile incipiente (I și II) a fost mai mare la persoanele tinere cu vârsta 19-39 de ani, pe când pacienții cu vârsta de peste 40 de ani majoritatea au fost diagnosticați în stadiul IV (tabelul 3). Aceasta se poate de explicat prin faptul că examenul radiologic în scop profilactic mai frecvent a fost efectuat la persoanele cu vârsta 19-39 de ani (78,5%). Astfel diagnosticarea LNH mediastinale în stadiul I este di-

ficilă fără examenul radiologic profilactic deoarece atât timp cât dimensiunile tumorii sunt mici semnele clinice lipsesc. Stadiile generalizate ale LNH au fost considerate primar dezvoltate în mediastin, datorită predominării în tabloul clinic și radiologic al formațiilor tumorale în aceasta localizare.

Tabelul 3

Distribuirea pacienților cu LNH mediastinale în funcție de vârstă și stadiul bolii

Vârsta, ani	Numărul de pacienți	Stadiul bolii			
		I abs. (%)	II abs. (%)	III abs. (%)	IV abs. (%)
19-39	23	7 (30,4)	4 (17,4)	-	12 (52,2)
40-59	24	3 (12,5)	2 (8,3)	-	19 (79,2)
>60	6	-	1 (16,7)	-	5 (83,3)
Total	53	10 (18,9)	7 (13,2)	-	36 (67,9)

Atât în cazurile LNH mediastinale agresive cât și în cele indolente la stabilirea diagnosticului mai frecvent au fost constatate stadiile generalizate și anume stadiul IV (tabelul 4).

Simptomele de intoxicație generală au fost înregistrate la 30 (56,6%) pacienți și s-au manifestat preponderent prin febră, transpirație.

Studierea duratei maladiei de la debutul primelor manifestări ale bolii până la stabilirea diagnosticului la pacienții care au prezentat semne clinice a arătat că majoritatea pacienților (89,1%) s-au adresat în primele 6 luni, preponderent în primele 3 luni (72,9%). Rar diagnosticul de LNH mediastinal a fost stabilit peste 6 luni de la debutul primelor semne clinice (10,9%). S-a observat că rata pacienților care s-au adresat la medic în primele 3 luni de la debutul semnelor clinice a fost mai mare la pacienții cu vârsta 19-39 de ani (81,1%) (tabelul 5).

Tabelul 4

Distribuirea pacienților cu LNH mediastinale în funcție de stadiul clinic și varianta morfologică

Varianta morfologică	Numărul de pacienți	Stadiul maladiei			
		I abs. (%)	II abs. (%)	III abs. (%)	IV abs. (%)
Agresive	43	8 (18,6)	5 (11,6)	-	30 (69,8)
Indolente	10	2 (20,0)	2 (20,0)	-	6 (60,0)
Total	53	10 (18,9)	7 (13,2)	-	36 (67,9)

Tabelul 5

Durata maladiei de la primele semne clinice ale LNH mediastinale până la stabilirea diagnosticului

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi cu simptome clinice	Durata bolii, luni				
		≤1 abs. (%)	2-3 abs. (%)	4-6 abs. (%)	7-12 abs. (%)	>12 abs. (%)
19-39	16	5 (31,1)	8 (50,0)	1 (6,3)	1 (6,3)	1 (6,3)
40-59	15	3 (20,0)	7 (46,6)	4 (26,7)	1 (6,7)	-
>60	6	1 (16,7)	3 (50,0)	1 (16,7)	-	1 (16,6)
Total	37	9 (24,3)	18 (48,6)	6 (16,2)	2 (5,4)	2 (5,4)

Este necesar de menționat că deși majoritatea pacienților s-au adresat la medic în primele 3 luni de la debutul clinic al LNH mediastinal preponderent a fost stabilit stadiul IV al maladii (67,9%). Aceste date confirmă că LNH mediastinale au o evoluție agresivă cu o generalizare rapidă.

S-a constatat că independent de varianta morfologică a LNH și de vârstă procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici supraclaviculari (42,5%), după care au urmat ganglionii limfatici cervicali (20,8%), axilari (20,8%), abdominali (18,9%). Rar procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici inghinali (11,3%).

Focare extranodale au fost înregistrate la 38 pacienți urmăriți până la stadiul IV al maladii. Frecvent în LNH mediastinale a fost afectat țesutul pulmonar (55,2%), după care a urmat măduva oaselor (26,3%), sistemul nervos central (SNC) (21,1%), pleura (18,4%), ficatul (18,4%), pericardul (15,7%), splina (10,5%). Alte organe și țesuturi au fost rar interesate în procesul tumoral.

În variantele agresive ale LNH mediastinale au predominat afectarea țesutului pulmonar (59,3%), măduva oaselor (31,2%), SNC (25,0%). În LNH indolente focare extranodale au fost diagnosticate în ficat (50,0%), țesutul pulmonar (33,3%), pleura (16,6%) (tabelul 6).

Tabelul 6

Frecvența metastazelor extranodale în funcție de varianta morfologică

Localizarea metastazelor extranodale	Numărul de pacienți	Frecvența metastazării %	Variantele morfologice	
			Agresive (32 pacienți) abs. (%)	Indolente (6 pacienți) abs. (%)
Țesut pulmonar	21	55,2	19(59,3)	2(33,3)
Măduva osoasă	10	26,3	10 (31,2)	-
SNC	8	21,1	8 (25,0)	-
Pleura	7	18,4	6 (18,7)	1(16,6)

Ficat	7	18,4	4(12,5)	3(50,0)
Pericard	6	15,7	6(18,7)	-
Splina	4	10,5	4(12,5)	-

Măduva oaselor, SNC în LNH mediastinale indolente n-au fost afectate nici într-un caz. Lipsa afectării măduvei oaselor în variantele indolente se poate de considerat ca o particularitate a LNH mediastinale, spre deosebire de alte localizări primare a LNH în care interesarea măduvei oaselor are loc mai frecvent în LNH indolente decât în variantele agresive.

Afectarea măduvei oaselor și SNC au avut loc mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-39 de ani (53,8% și 46,1% respectiv), mai rar la pacienții cu vârsta 40-59 ani (câte 10,0% corespunzător). La persoanele cu vârsta de peste 60 de ani interesarea măduvei oaselor a fost depistată doar într-un singur caz, iar determinările în SNC n-au fost înregistrate nici la un pacient (tabelul 7).

Deci, riscul de dezvoltare a metastazelor în măduva oaselor și sistemul nervos central în LNH mediastinale este mai mare la persoanele cu vârsta 19-39 de ani.

Este necesar de menționat că la toți pacienții cu afectarea măduvei oaselor și SNC formațiunile tumorale în mediastin au fost de dimensiuni mari, mai mult de 10 cm și în 5 (55,6%) cazuri au fost însoțite de sindromul de compresie a venei cave superior.

Aceste date ne indică că posibil dimensiunile mari ale tumorii mediastinale prezintă un risc de dezvoltare a metastazelor în măduva oaselor și SNC.

Studierea rezultatelor imediate ale diferitor metode de tratament ale LNH mediastinale în stadiile locale a arătat că eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în cazurile de aplicare a tratamentului combinat (PChT+RT) spre deosebire de PChT care a fost folosită doar la 3 pacienți și nici într-un caz nu s-a obținut remisiune completă.

Este necesar de accentuat că la efectuarea tratamentului combinat eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de asociere a tratamentului chirurgical (ex-

Tabelul 7

Frecvența metastazelor extranodale în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Localizarea metastazelor extranodale						
		Țesutul pulmonar abs. (%)	Maduva oaselor abs. (%)	Sistemul nervos central abs. (%)	Pleura abs. (%)	Ficat abs. (%)	Pericard abs. (%)	Splina abs. (%)
19-39	13	8 (61,5)	7 (53,8)	6 (46,1)	2 (15,3)	2 (15,3)	4 (30,7)	1 (7,6)
40-59	20	11 (55,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	4 (20,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	2 (10,0)
>60	5	2 (40,0)	1 (20,0)	-	1 (20,0)	2 (40,0)	-	1 (20,0)
În total	38	21 (55,2)	10 (26,3)	8 (21,1)	7 (18,4)	7 (18,4)	6 (15,7)	4 (10,5)

tirparea completă a tumorii mediastinale, ulterior PChT+RT). În toate 3 cazuri s-a constatat remisiune completă (tabelul 8).

Tabelul 8

Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu LNH mediastinale în stadiile locale

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni		Fără efect abs. (%)
		Complete abs. (%)	Parțiale abs. (%)	
PChT+RT	11	6(54,6)	4(36,3)	1(9,1)
Chir.+PChT+RT	3	3(100)	-	-
PChT	3	-	1(33,3)	2(66,7)
În total	17	9(52,9)	5(29,4)	3(17,7)

Deși, au fost puțini pacienți, doar 3, se poate de menționat ca abordarea chirurgicală este un component important în tratamentul LNH mediastinale.

În stadiile generalizate eficacitatea tratamentului a fost cu mult mai joasă, însă deasemenea a fost mai înaltă la efectuarea tratamentului combinat (PChT+RT) (tabelul 9).

Tabelul 9

Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu LNH mediastinale în stadiile generalizate

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni		Fără efect abs. (%)
		Complete abs. (%)	Parțiale abs. (%)	
PChT+RT	27	7 (25,9)	14 (51,9)	6 (22,2)
PChT	9	1 (11,2)	4 (44,4)	4 (44,4)
În total	36	8 (22,2)	18 (50,0)	10 (27,8)

Prin urmare în programul de tratament al LNH mediastinale indiferent de stadiul bolii este necesar de inclus RT.

Supraviețuirea fără recidive peste 5 ani la pacienții cu remisiuni complete a fost joasă și a constituit doar 22,5%. Însă se poate de menționat că supraviețuirea fără recidive peste 5 ani la pacienții cu remisiuni complete a fost puțin mai înaltă în stadiile locale (36%) decât în stadiile generalizate (11,5%). Pacienții cu LNH mediastinale în stadiile generalizate cu remisiuni complete aproape jumătate din ei (42,3%) au făcut recăderi în primul an de remisiune completă, iar ceilalți – în decursul anului doi. Doar la un singur pacient se menține remisiunea completă mai mult de 5 ani. În stadiile locale recăderile au avut loc în al doilea și al treilea an de remisiune completă (40% și 24% respectiv).

Aceste date mărturisesc despre o evoluție agresivă a LNH mediastinale. La elaborarea tacticii de tratament și în perioada de dispensarizare este necesar de luat în considerație zonele de metastazare în func-

ție de vârstă, afectarea frecventă a țesutului pulmonar, măduvei oaselor și sistemului nervos central.

Concluzii:

1. LNH mediastinale s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta până la 60 de ani. La femei debutul LNH în mediastin a avut loc mai frecvent în grupul de vârstă 19-39 de ani, la bărbați – la vârsta de 40-59 ani.

2. În LNH mediastinale mai frecvent s-au dezvoltat variantele agresive (81,1%). La persoanele cu vârsta 19-39 de ani au fost diagnosticate doar LNH agresive (100%), care au predominat și la pacienții cu vârsta 40-59 de ani (70,8%). Variantele indolente ale LNH rar au debutat în mediastin (18,9%) și au fost diagnosticate numai la vârsta de peste 40 de ani.

3. Metastaze extranodale în procesul de generalizare al LNH mediastinale au avut loc frecvent în țesutul pulmonar, măduva oaselor și sistemul nervos central. Afectarea măduvei oaselor și sistemului nervos central a avut loc doar în LNH agresive, preponderent la pacienții cu vârsta 19-39 de ani.

4. Metoda optimală de tratament al LNH mediastinale este combinarea PChT cu RT și la posibilitate de inclus și componentul chirurgical.

Bibliografie

1. Acquatella G. Insanitic C. L. Garcia R. et al. Outcome of children with B-cell lymphoma in Venezuela With the LMB-89. *Pediatr. Blood Cancer*, 2004; 43; 5; 580-586.
2. Akshatha R.A., Rama Prakasha S., Shubha S., et al. A Study of Clinical Characteristics of Mediastinal Mass. *JCDR*. 2014; 8; 2; 77-80.
3. Amoid S. Freedman, M.D., Jon C. Aster, M.D., Jonathan W. Friedberg M.D. Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma. www.uptodate.com/contents/primary-mediastinal-large-b-cell-lymphoma, V, 2013.
4. Ashraf A. Abou-Elella, Denis D. Weisenburger, Julie M. Vose et al. Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma: A Clinicopathologic Study of 43 Patients From the Nebroscia Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 7; 3; 784-789.
5. Duwe B.V., Șterman D.H., Musani A.I. Tumors of the Mediastinum. *CHEST* 2005; 128; 4; 2893-2909.
6. Etienne B., Guillard P.H., Loire R. et al. Aggressive Primary Mediastinal non-Hodgkin's lymphomas: a study of 29 cases. *European Respiratory Journal*. 1999; 13; 1133-1138.
7. Heui H.J., Yoon D.H., Kim S., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a single-center experience in Korea. *Blood Res* 2014; 49; 36-41.
8. Peter W.M. Johnson and Anrew J. Davies. Primary Mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology*, 2008, 1, 349-358.
9. Tilly H., Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for

diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2009; 20; 110-112.

10. Vaziri M., Pazooki A., Zahedi-Shoolami L. Mediastinal masses: Review of 105 cases. *Acta Medica Iranica*. 2009; 47; 297-300.

11. Джемуратов М.А., Жумбаев А.Р., Шаназарова М.М., Самиева Н.М. Редкий случай диссеминации

лимфомы средостения. *Сибирский Онкологический журнал*. 2007; 3; 23; 97-98.

12. Джумабаева В.Т., Кременецкая А.М., Васильев С.А. и др. Возможности диагностики и лечения тромботических осложнений при первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркоме. *Тер. архив*, 2004; 76; 50-54.

IMPROVED CLINICAL PRACTICE AND UPDATED MANAGEMENT IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Vasile Musteata – MD, PhD, MPH, associate professor,
PI State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”,
PMSI Institute of Oncology, Chisinau, Republic of Moldova
e-mail: vmusteata@yahoo.co.uk, Tel.: (373) 022205508

Rezumat. Practica clinică perfecționată și managementul actualizat în leucemia mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică (LMC) constituie un proces neoplazic clonal al sistemului hematopoietic, care rezultă din transformarea malignă a celulei stem, cu menținerea capacității de diferențiere către toate liniile celulare. În studiu sunt înrolați 125 bolnavi cu diferite faze ale LMC, în vârstă cuprinsă între 19 – 81 ani (media de vârstă – 46,1 ± 2,13 ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005 – 2013. Diagnosticul a fost stabilit în faza cronică tardivă în 113 (90,4 ± 2,32%) cazuri, în faza de accelerare și acută – în 12 (9,6 ± 2,02%) cazuri. Determinarea concomitentă a Ph cromozomului, genei de fuziune BCR/ABL cu proteinele himerice p210 / p190 este de importanță practică majoră atât pentru diagnosticarea LMC, cât și pentru evaluarea adecvată a răspunsului la tratament. Analiza discriminantă a relevat coeficienții mai înalți de corelație canonică la următorii factori de depistare tardivă: debutul asimptomatic sau oligosimptomatic al bolii (0,548), educația sanitară joasă a populației (0,525) și debutul cu simptomatologia clinică indiscretă, cu simptome paraneoplazice (0,340). Imatinib mesylate și dasatinib constituie tratament de elecție în faza cronică și de accelerare a LMC, fiind net superioară în raport cu chimioterapie convențională și interferon-α prin posibilitatea atingerii remisiunii hematologice complete, remisiunii citogenetice complete și ameliorării calității vieții pacienților. Indicele supraviețuirii generale în subplotul investigațional afiliat de GIPAP peste 3 ani a constituit 66%, fiind net superior ($p < 0,05$) în raport cu subplotul investigațional de pacienți tratați cu chimioterapie convențională și interferon-α (44.5%). Înrolarea în GIPAP și efectuarea medicației cu imatinib mesylate a favorizat considerabil rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, contribuind la reabilitarea fizică a pacienților, continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii și reintegrarea lor socială.

Cuvinte-cheie: leucemia mieloidă cronică, factorii de depistare tardivă, imatinib mesylate, dasatinib, remisiunea hematologică completă, remisiunea citogenetică completă, reabilitarea fizică, reintegrarea socială

Summary. Improved clinical practice and updated management in chronic myeloid leukemia

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative tumor of hematopoietic system resulting from the stem cell malignant transformation, with maintenance of ability of differentiation of all cell lineages. The study enrolled 125 patients with different phases of CML and age range of 19 - 81 years old (median age - 46.1 ± 2.13 years), who had been treated and followed up at the MSPI Institute of Oncology in 2005 - 2013. The combined screening for Ph chromosome and BCR-ABL p210 and p190 chimeric gene transcripts is mandatory for diagnosis in patients fairly suspected for chronic myelogenous leukemia, as well as for the proper evaluation of the response to treatment. The discriminant analysis revealed the higher coefficients of canonical correlation for the following late diagnosis factors: asymptomatic or oligosymptomatic onset of the disease (0.548), low level of the sanitary education of population (0.525) and the onset with indiscrete clinical and paraneoplastic symptoms (0.340). Imatinib mesylate and dasatinib constitute the first-line therapeutic option in the chronic and accelerated phases of CML, being superior to conventional chemotherapy and interferon-α due to the possibility of the achievement of the complete hematologic response, complete cytogenetic response and the improvement of the patients life quality. The overall 3-year survival rate in patients approved for GIPAP (66.0%) was superior ($p < 0.05$) to that achieved after conventional chemotherapy and interferon-α (44.5%). The enrollment of CML patients in GIPAP has considerably favored the short- and long-term results of treatment, contributing to their physical recovery, restoration of the ability to work and social reintegration.

Key words: chronic myeloid leukemia, late diagnosis factors, imatinib mesylate, dasatinib, complete hematologic response, complete cytogenetic response, physical recovery, social reintegration

Резюме. Усовершенствованная клиническая практика и современный менеджмент при хроническом миелолейкозе

Хронический миелолейкоз (ХМЛ), представляет собой клональный опухолевый процесс системы гемопоэза, который возникает в результате злокачественной трансформации стволовой клетки, с сохранением способности дифференцировки по всем клеточным линиям. В исследование включены 125 пациентов с ХМЛ в возрасте от 19 до 81 года (медиана возраста – 46.1 ± 2.13 лет), которые находились на учёте и лечении в ПМСУ Онкологический Институт с 2005 по 2013 гг. Комбинированное исследование на Ph хромосому и транскрипты p210 / p190 химерного гена BCR/ABL является важным с практической точки зрения не только для диагностики ХМЛ, но и для адекватной оценки результатов лечения. Дискриминантный анализ выявил более высокие коэффициенты канонической корреляции для следующих факторов поздней диагностики: асимптоматическое или олигосимптоматическое начало заболевания (0,548), низкий уровень санитарной грамотности населения (0,525) и нехарактерное начало болезни с паранеопластическими симптомами (0,340). Иматиниб мезилат и дазатиниб являются терапией выбора 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, включенных в GIPAP, показатель 3-летней выживаемости составил 66% и превзошёл таковой ($p < 0,05$) у пациентов пролеченных конвенциональной химиотерапией и α -интерфероном (44,5%). Участие пациентов с ХМЛ в программе GIPAP значительно улучшило непосредственные и отдалённые результаты лечения, способствуя их физической реабилитации, восстановлению трудоспособности и социальной реинтеграции.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, факторы поздней диагностики, иматиниб мезилат, дазатиниб, полный гематологический ответ, полный цитогенетический ответ, физическая реабилитация, социальная реинтеграция

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative tumor resulting from the stem cell neoplastic transformation caused by a translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22 [1,2,3,4,5,6,16,21,22]. Being monoclonal, the disease may involve myeloid, monocytic, erythroid, megakaryocytic, and B-cell lymphoid lineages. Bone marrow stromal cells aren't affected. The annual incidence of CML ranges between 0.8 – 1.6 cases per 100.000 population. The disease accounts 15 – 20% of all leukemias in adults [1,2,3,4,10,16,22]. This myeloproliferative malignancy occurs mostly in a workable population, with the median age of 40 – 50 years old. Male : female ratio may reach 1.4 : 1. CML involves 2% of childhood leukemias, being most common in the 10 – 14 – year-old age group [16]. A higher incidence of CML is registered among persons heavily exposed to radiation, including survivors of the atomic bomb blasts in Japan and patients undergoing radiotherapy [2,16]. The tyrosine-kinase activity and BCR functional domains of the p210 chimeric protein act on a number of signaling pathways and promote leukemogenesis by changing proliferation, apoptosis, and altered interaction with the cellular matrix. The clinical and hematologic patterns of CML include splenomegaly, myeloid hyperplasia of the bone marrow and hypercatabolic symptoms. The clinical course of the disease consists of 3 consecutive phases: chronic, accelerated and acute, and may be associated with life-threatening emergencies, especially thrombotic and infectious complications, splenic

infarcts, bleeding etc. [3,4,8,9,12,13,16]. The CML patients with very high leukocyte counts may have manifestations of hyperviscosity, including priapism, tinnitus, stupor, visual changes from retinal hemorrhages, and cerebrovascular accidents [3,4,5].

The current treatment options in CML include chemotherapy, interferon- α and bone marrow transplantation [1,2,3,4,5,6,7,10,13,14,16,20,21]. In CML conventional chemotherapy doesn't reduce markedly Ph chromosome-bearing cells, therefore transformation to the acute phase is unchanged. Therapeutic decision-making for patients with CML has become more challenging with the advent of imatinib mesylate (Glivec[®]) – the small molecule tyrosine-kinase inhibitor which blocks the production of the abnormal protein BCR-ABL, that causes the irregular proliferation of myeloid cells [2,3,6,7,11]. Glivec[®] was approved by the FDA in 2001 and considered as a promising targeted therapy for CML. Glivec[®] International Patient Assistance Program (GIPAP) is one of the most generous and far-reaching patient assistance programs ever developed for cancer therapy, axed on providing the treatment with imatinib mesylate in different malignant neoplasms [7,10,11,15]. Imatinib mesylate has demonstrated significant activity in patients with all phases of CML, whether they received prior therapy or not, leading to the highest clinico-hematological and cytogenetic response in chronic phase [1,3,4,5,6,7,14]. Nevertheless, the data on short- and long-term response to tyrosine-kinase inhibitors (TKI) in different phases of CML are still scanty. It has been suggested that the early molecular respon-

se to imatinib may predict cytogenetic and clinical outcome in CML [19]. The published results of the high-dose therapy with imatinib mesylate in the chronic phase of CML are controversial [2]. The current managing approaches in CML remain vague.

Objectives: The aim of the current study was to evaluate the diagnosis assertion, the short- and long-term results and the safety of tyrosine-kinase inhibitors in patients with different phases of CML.

Materials and methods: The study enrolled 125 patients with CML, who had been followed up at the Institute of Oncology in 2005 - 2013. The type of chronic myeloproliferative disorder was identified according to the World Health Organization classification of the myeloid neoplasms, approved in 2008 [18]. The diagnosis was established in chronic phase in 113 (90,4 ± 2,32%) patients, in accelerated and acute phases in (9,6 ± 2,02%) patients. Of 125 followed up patients, 86 (68.8%) were qualified and approved for GIPAP. Of patients receiving imatinib mesylate via GIPAP, 65 (87.8%) were in chronic phase and 9 (12.2%) – in accelerated and acute phases. The patient age range was 19 - 81 years, with the most frequently affected age group of 40 – 49 years (27.4 ± 4.89%). The median age was 46.1 ± 2.13 years old, that indicated the predominant involvement of the workable population. The median male/female ratio was 1.4 : 1, with the age-adjusted limits of 1.1 – 1.8 : 1. Cytogenetic analysis and real-time quantitative PCR of the bone marrow cells revealed Ph chromosome and BCR-ABL p210 transcript in all GIPAP patients. The rate range of Ph-positive cells was 20 – 100%. The rate of Ph-positive cells was more than 75% in 54 (72.7%) patients. Imatinib mesylate was used as a front-line therapy in 11 (14.9%) cases and in 63 (86.1%) cases of the relapse or resistance to the conventional chemotherapy. The starting dosage of imatinib varied between 400 – 800 mg daily, with respect to the CML phase [1,6,7,8,14,19]. Of 21 (28.4%) imatinib-resistant patients, 10 (13.5%) underwent therapy with dasatinib. The follow-up cytogenetic analysis of the bone marrow cells was performed within 6 to 8 months after the start of treatment with imatinib and then repeated approx. every 6 months.

Results: The extrapolation [17] showed that in the Republic of Moldova in spite of the slow increase of the incidence (2010 - 0,81‰, 2014 - 0.83‰), the prevalence of CML should grow progressively (2004 – 2.11‰, 2014 – 4.16‰). The northern (27 patients / 32.1 ± 5.10%) and central (25 patients / 29.8 ± 4.99%) regions population proved to be mainly affected by CML. 50 (59.6 ± 4.99%) patients turned to be heavily exposed to the insolation during their professional activities and daily life (correlation

coefficient 0.479). The 2nd by frequency risk group of pts (27.4 ± 4.65%) comprised long-lasting smokers (over 5 years). The period diagnosis – treatment start ranged from 1 to 59 months (median – 24.7 months).

The discriminant analysis [17] of the late diagnosis factors contributed to their hierarchisation in CML în the Republica Moldova (Table 1).

The discriminant analysis, thus, revealed the higher coefficients of canonical correlation for the following late diagnosis factors: asymptomatic or oligosymptomatic onset of the disease (0.548), low level of the sanitary education of population (0.525) and the onset with indiscrete clinical and paraneoplastic symptoms (0.340).

Table 1

Hierarchisation of the late diagnosis factors in chronic myeloid leukemia

Late diagnosis factors	Number of cases		Coefficient of canonical correlation	Hierarchisation
	abs.	%		
Asymptomatic or oligosymptomatic onset of the disease	36	42.9	0.548	1
Low level of the sanitary education of population	32	38.1	0.525	2
Onset with indiscrete clinical and paraneoplastic symptoms	11	13.1	0.340	3
Misinterpretation of clinical, blood and imaging examinations data, especially at the level of primary health care	6	7.1	0.258	4
Similarity of the local clinical symptoms with those in the upper gastro-intestinal pathologies	6	7.1	0.258	4
Incomplete clinical and imaging examinations at the level of primary health care and referral hospitals	5	5.9	0.237	5
Decreased addressing of population to the family doctor (once per 1.5 – 2 years)	44	52.4	0.082	6

A complete hematologic remission was achieved in 63 (85.1%) patients within one or two months of treatment with imatinib. This was superior to the results (14 (27.5%) patients) obtained with conventional chemotherapy and interferon-α (p<0.05). A trend to the earlier complete hematological response was

observed in cases with chronic phase, shorter duration of CML, and lower leukocyte and thrombocyte counts ($p < 0.05$). The follow-up cytogenetic analysis of the bone marrow cells performed under the treatment with imatinib demonstrated a decrease of Ph-positive cells up to 5 – 35% in patients with a complete hematologic remission. A complete cytogenetic remission was registered in 9 (14.3%) of patients within 12–18 months of imatinib treatment. The relapse-free survival rate at 18 months proved to be much more higher ($p < 0.05$) in patients treated with imatinib (82%), than in patients treated with conventional chemotherapy (20.5%).

The data demonstrated that the enrollment of CML patients in GIPAP with constant imatinib medication significantly improved ($p < 0.01$) the performance status in 90.5% of them (ECOG-WHO score range 0–1, $P \pm ES\% = 0.25 \pm 0.06$), as compared to conventional chemotherapy. The results also showed an increase of lifespan in those CML patients with a considerable improvement of the performance status (ECOG-WHO score 1: $P \pm ES\% = 46.2 \pm 8.92$ months) and complete physical rehabilitation (ECOG-WHO score 0: $P \pm ES\% = 51.6 \pm 4.63$ months) under the treatment with imatinib (Table 2). Due to the physical rehabilitation and the improvement of quality of life, the working GIPAP patients were able to continue their professional activities.

The overall 3-year survival rate (Figure 1) in the imatinib treated patients was 66.0% and superi-

or ($p < 0.05$) to that achieved after conventional chemotherapy and interferon- α (44.5%). The median survival was superior ($p < 0.05$) in the age group of 40–49 years (61.65 ± 4.81 months) as compared with the age groups of 20–29 years (43.13 ± 2.80 months) and over 70 years (43.14 ± 3.92 months). The overall 3-year survival proved to be higher ($p < 0.05$) in females (66%) than in males (51%).

Table 2

The lifespan of patients with chronic myeloid leukemia in regard to the ECOG-WHO score obtained under the treatment with imatinib mesylate

<i>ECOG-WHO score</i>	<i>Lifespan range, months</i>	<i>P ± ES%, months</i>
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

The overall 5-year survival in the eligible imatinib-treated patients also turned to be superior ($p < 0.05$) to that achieved after conventional chemotherapy.

The lifespan proved to be longer in CML patients under the front-line therapy with imatinib mesylate and dasatinib (Table 3).

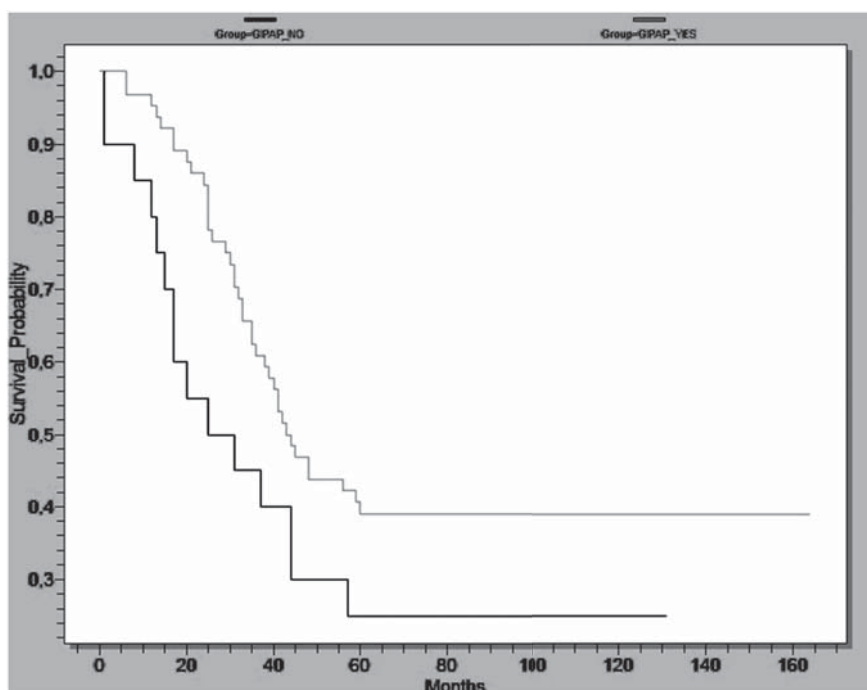


Figure 1. Overall survival of CML patients in regard to the management options

Table 3

The distribution by lifespan of patients with chronic myeloid leukemia in regard to the undertaken treatment modality

Ranges of patients' lifespan (months)	Patients groups according to the treatment modality (%)		
	conventional chemotherapy	imatinib mesylate after conventional chemotherapy	imatinib mesylate and dasatinib
≤ 12	44.1	26.5	16.7
13 - 36	23.5	70.6	83.3
37 - 60	17.7	2.9	---
≥ 61	14.7	---	---

The common side effects under the treatment with imatinib were dryness of the oral mucosa, angioedema, dyspepsia, nausea, abdominal pain, neutropenia, and thrombocytopenia, occurred in different combinations in 34.9% of cases. Marked neutropenia and thrombocytopenia developed in 11.6% of patients previously treated with busulfan and required the temporary cessation of therapy.

Of 21 (28.4%) imatinib-resistant patients, 10 (13.5%) underwent the treatment with dasatinib. Only 9 (42.9%) imatinib-resistant patients responded completely to dasatinib. Nevertheless, the complete hematologic response was achieved in all dasatinib-treated CML patients after the front-line conventional chemotherapy.

The contemporary management of CML adjusts the diagnostic and treatment options in regard with the level of medical assistance. The treatment of CML in the chronic and accelerated phases without complications may be realized in the outpatient department or in the daily stationary. CML in the accelerated phase with complications (bleeding, thrombotic, infectious) and in the acute phase should be treated in the specialized departments of hematology.

Conclusions: The combined screening for Ph chromosome, BCR-ABL p210 and p190 chimeric gene transcripts is mandatory for diagnosis and follow-up in patients fairly suspected for CML. The asymptomatic or oligosymptomatic onset of the disease, low level of the sanitary education of population and the onset with indiscrete clinical and paraneoplastic symptoms proved to be the most relevant late diagnosis factors for CML. Imatinib mesylate and dasatinib currently may be considered an effective and quite tolerable first-line targeted treatment in chronic and accelerated phases of CML, even in cases initially managed with conventional chemotherapy and interferon- α . The earliest complete hematologi-

cal response may be achieved in cases with chronic phase, shorter duration of CML, and lower leukocyte and thrombocyte counts. The GIPAP mission in the Republic of Moldova results in the improvement of CML diagnosis and management, contributing to the significant increase of the life quality, relapse-free and overall survival of CML patients. The ability to obtain imatinib mesylate via GIPAP, thus, has considerably favored the outcomes for CML patients, leading to their recovery, restoration of the ability to work and social reintegration.

References

1. Bacarani M., Saglio G., Goldman J. et al., *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet*, Blood, 2006; 108 (6): 1809 – 1820.
2. Castagnetti F., Palandri F., Amabile M. et al., *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party*, Blood, 2009; 113 (15): 3428 – 3434.
3. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., "Hematologie". Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007: 178 – 189.
4. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur R., Coia L.R., Hoskins W.J. et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
5. Cortes J.E., Talpaz M., O'Brien S. et al., *Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal*, Cancer, 2006; 106(6): 1306 – 1315.
6. Dressman M.A., Malinowski R., McLean L.A. et al., *Correlation of major cytogenetic response with a pharmacogenetic marker in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib (STI 571)*, Clin. Cancer Res., 2004; 10: 2265 – 2271.
7. Durosini M.A., Faluyi J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate therapy of Ph+ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria*, Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (16S): 3216.
8. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.
9. Kosmidis P.A., Schrijvers D., André F., Rottey S., *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. Taylor & Francis Group, 2005: 158 p.
10. Musteață V., *Good clinical practice in chronic myeloid leukemia: advances and prospects at the Institute of Oncology of Moldova*, Journal of BUON, 2010; 15: 188 – 189.
11. Musteață V., Corcimaru I., Sofroni M. et al., *GIPAP în Republica Moldova: realizări și perspective*, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008; 2 (16): 226 – 228.

12. Musteata V., Corcimaru I., *Targeted therapy of chronic myelogenous leukemia: experience of the Institute of Oncology of Moldova*, Archives of the Balkan Medical Union, 2008; 43 (3): 154 – 155.
13. Niederwieser D., *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. In: Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al., *Haematopoietic Stem Cell Transplantation*. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008: 388 – 396.
14. O'Brien S., Berman E., Devetten M.P. et al., *Chronic myelogenous leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V 2.2009*, National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2008: 1 – 47.
15. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.
16. Richard R.E., Linenberger M., *Chronic myeloid leukemia*. In: American Society of Hematology Self-Assessment Program. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 189.
17. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chişinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.
18. 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.
19. Wang L., Pearson K., Ferguson J.E. et al. *The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia*, Br. J. Haematol., 2003; 120: 990 – 999.
20. Xenocostas A., *Chronic myelogenous leukemia (CML). Hematology Practice Guideline*. London Health Sciences Centre. London Regional Cancer Program, 2007: 1 – 10.
21. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. “Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.
22. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьёв А.И. Руководство по гематологии. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

ASPECTELE CLINICE ŞI DE TRATAMENT ALE ERITREMIEI: EXPERIENŢA DE 25 DE ANI A CENTRULUI HEMATOLOGIC DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Larisa Musteață¹ – dr. med., conf. univ., Ion Corcimaru¹ – dr. hab. med., prof. univ., membru
cor. al AŞM, Maria Robu¹ – dr. med., conf. univ.,
Vasile Musteață^{1,2} – dr. med., conf. univ., Elena Oleinicova¹ – dr. med., conf. univ.,
Sanda Buruiană¹ – asist. univ., Natalia Sporiş^{1,2} – asist. univ.,
Stela Pinzari² – şef-secție Hematologie nr. 1, Irina Mocanu² – med. ord.,
Galina Durbailova² – medic ordinator,**

¹Catedra de oncologie, hematologie si radioterapie a IP Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu“,

²IMSP Institutul Oncologic din Moldova

e-mail: l.musteata@yahoo.com, tel.: (373) 022205532, 079731680

Rezumat

Sunt analizate particularitățile evoluției clinice, rezultatele nemijlocite și la distanță ale chimioterapiei în perioada de 25 de ani pe un lot de 92 de pacienți cu eritremie. S-a dovedit, că tratamentul citoreductiv micșorează probabilitatea apariției complicațiilor vasculare, îmbunătățește calitatea vieții pacienților și permite de a apropia durata medie a vieții lor comparativ cu cea a populației.

Cuvinte-cheie: eritremia, particularitățile evoluției clinice, chimioterapia, rezultatele nemijlocite și la distanță

Summary. Clinical and treatment aspects of polycythemia vera: 25 years' experience of the Hematology Department of the Institute of Oncology from Moldova

The clinical evolution aspects, short- and long-term results of chemotherapy are analyzed in a group of 92 patients with polycythemia vera during 25 years' follow-up. It has been demonstrated that cytoreduction treatment decreases the probability of vascular complications, improves the life quality of patients and allows approaching their median lifespan to that of population.

Key words: polycythemia vera, clinical evolution aspects, chemotherapy, short- and long-term results

Резюме. Клинические аспекты и лечение эритремии: 25-летний опыт Гематологического центра Молдовы

Изучены особенности клинического течения, непосредственные и отдалённые результаты химиотерапевтического лечения у 92 пациентов с эритремией за 25-летний период. Доказано, что циторедуктивная терапия

уменьшает вероятность возникновения тромботических осложнений, улучшает качество жизни больных и позволяет увеличить её среднюю продолжительность до популяционной.

Ключевые слова: эритремия, особенности клинического течения, химиотерапевтическое лечение, непосредственные и отдалённые результаты

Actualitatea temei: Eritremia reprezintă un proces malign mieloproliferativ cu afectarea hematopoiezei la nivelul celulei precursora a mielopoiezei. Caracteristic pentru această tumoare este o proliferare nelimitată a acestei celule, care își păstrează proprietățile de a se diferenția după 4 serii celulare, preponderent după seria eritrocitară [1,7,10]. La anumită etapă a maladiei la proliferarea celulară în măduva osoasă aderă metaplasia mieloidă în splină [12-14]. La momentul actual în literatura științifică mondială de specialitate există multe publicații antrenând această patologie, unde sunt stipulate evoluția clinică, metodele de diagnostic și tratament chimioterapic [3-6,8,9,11]. Date cu privire la problema în cauză în Moldova nu sunt. Eritremia afectează preponderent persoane de vârstă medie apte de muncă și vârstă înaintată. Creșterea morbidității în ultimii ani, recidivele frecvente și majorarea complicațiilor trombotice, ce duc la incapacitatea de muncă a persoanelor cu eritremie au servit drept motiv pentru studierea acestei patologii.

Scopul lucrării: constă în studierea aspectelor clinice, rezultatelor nemijlocite și la distanță în perioada de 25 de ani ale tratamentului pacienților cu eritremie în funcție de metoda de tratament chimioterapic.

Material și metode: Particularitățile evoluției clinice, rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului chimioterapeutic au fost studiate la 92 bolnavi, care s-au aflat la evidență în Centrul Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1989 – 2013. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin analiza generală a sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite și hematocritei, trepanobiopsia osului iliac cu examenul histopatologic al măduvei osoase și examenul ultrasonografic al organelor abdominale. Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a fost folosită metoda life-table de formare a curbelor de supraviețuire propuse de Kaplan E. și Meier P. [2].

Rezultate și discuții: Vârsta bolnavilor înrolați în studiu a variat între 29 și 74 de ani (mediana vârstei – 54,2 de ani). Distribuția bolnavilor după vârstă este prezentată în tab. 1.

Studierea componenței vârstnice a bolnavilor a relevat predominarea persoanelor cu vârsta cuprinsă între 40 – 69 de ani. Debutul maladiei în celelalte grupe de vârstă a fost observat rar. Eritremia mai frec-

vent a fost diagnosticată la bărbați (53 persoane sau 57,6 %). Femei au fost 39 (42,4%).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu eritremie în funcție de vârstă și sex

Vârsta, ani	Numărul bolnavilor, abs.(%)	Sexul	
		bărbați, abs.(%)	femei, abs.(%)
20-29	2 (2,2)	1 (1,9)	1 (2,6)
30-39	6 (6,6)	4 (7,6)	2 (5,2)
40-49	24 (6,1)	11 (20,8)	13 (35,8)
50-59	35 (38,0)	23 (43,8)	12 (30,8)
60-69	21 (22,7)	11 (20,8)	10 (25,6)
70-79	4 (4,4)	4 (5,5)	-
În total:	92 (100)	53 (57,6)	32 (42,4)

Durata bolii de la momentul apariției primelor simptome clinice până la adresarea pacienților la medic hematolog a variat între 1-7 luni, constituind în mediu 4 luni. În toate cazurile maladia a fost diagnosticată în stadiul eritremic propriu-zis (II A – la 87 pacienți, sau 94,6% și IIB – la 5, sau 5,4%) .

La toți pacienții a fost prezent sindromul pletoric pronunțat. Cele mai frecvente simptome clinice la debutul bolii au fost cefalee permanentă (89 bolnavi, sau 96,7%), amețeli (71 bolnavi, sau 77,1%), slăbirea memoriei (68 bolnavi, sau 73,9%) și scăderea capacității de muncă (59 bolnavi sau 64,1%), cauzate de dereglările microcirculației cerebrale. Durerile în degetele mâinilor și picioarelor (eritromelalgie) au fost stabilite la 58 (63,0%) pacienți, prurit cutanat, care apare după contactul cu apa – la 54 (58,7%). La 42 (45,7%) persoane au fost constatate semne caracteristice pentru stenocardie (tab.2).

La examenul obiectiv cele mai frecvente semne clinice au fost culoarea roșie-purpurie a feței, mâinilor și părții superioare a toracelui (90 persoane sau 97,8%; tab.2) injectarea sclerelor (86 persoane, sau 93,5 %), semnul Kuperman pozitiv (65 persoane, sau 70,7%). Splenomegalia a fost depistată la 67 (72,8%) pacienți, hepatomegalia – la 46 (50,0%), tromboze vasculare – la 15 (16,3%) etc. Nivelul indicilor hemoglobinei la pacienții incluși în studiu a variat între 180 – 230 g/l, hematiilor – 5,5 – 6,5 x 10¹²/l, trombocitelor – 180 – 1620,0 x 10⁹/l. Modificările în formula leucocitară nu au fost depistate.

Cum a fost menționat mai sus, diagnosticul de eritremie în toate cazurile a fost confirmat prin tre-

panobiopsia osului iliac cu examenul histopatologic al măduvei osoase, care a arătat hiperplazia medulară prezentată de eritrocariocite, elemente ale granulopoeziei la toate stadiile de maturare și multe megacariocite.

Tabelul 2

Simptome clinice la pacienții cu eritremie

Simptome clinice	Numărul de pacienți abs.	Numărul de pacienți %
Subiective:		
Cefalea pronunțată	89	96,7
Amețeli	71	77,1
Slăbirea memoriei	68	73,9
Scăderea capacității de muncă	59	64,1
Eritromelelgie	58	63,0
Prurit cutanat	54	58,7
Dureri cardiace	42	45,7
Obiective:		
Hiperemia tegumentelor	90	97,8
Injectarea sclerelor	86	93,5
Splenomegalia	67	72,8
Semnul Kuperman	65	70,7
Hepatomegalia	46	50,0
Complicații vasculare	15	16,3
Guta	12	13,0
Maladia ulceroasă	9	9,8

Au fost studiate rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului cu doi agenți cu acțiune citoreductivă: busulfan la 45 și hidroxycarbamidă la 47 pacienți. Luând în considerație, că chimioterapia micșorează numărul de eritrocite și conținutul hemoglobinei după două luni de la începutul tratamentului, de rând cu agenții medicamentoși au fost efectuate flebotomii pentru reducerea rapidă a hiperviscosității în scopul prevenirii complicațiilor trombotice.

Busulfan a fost administrat câte 4 – 6 mg/zi timp de 2 – 3 săptămâni, după ce tratamentul a fost prelungit în doza de 2 mg/zi. Durata tratamentului a fost determinată în conformitate cu conținutul hemoglobinei, numărul de leucocite și trombocite.

Hidroxycarbamida a fost utilizat în doză de 2 – 3 g/zi timp de 2 – 3 săptămâni. Ulterior doza a fost micșorată în conformitate cu numărul de leucocite și trombocite. La necesitate a fost efectuat tratamentul de menținere în doză de 0,5 – 1,0 g/zi.

În scopul profilaxiei complicațiilor trombotice în asociere cu tratamentul de bază al eritremiei au fost utilizate preparate cu acțiune antiagregantă (Cardiomagnil, Pentoxifilină etc.)

Remisiunea clinico-hematologică a fost obținută la toți 92 pacienți. În grupul bolnavilor cu administrarea busulfanului durata remisiunii a fost 4 – 9 luni,

cu media de 6 luni. În grupul pacienților cu utilizarea hidroxycarbamidei durata remisiunii a variat între 3 – 8 luni, cu media – 5 luni. ($P > 0,05$). În cazurile recidivelor maladiei s-au aplicat două și mai multe cure de tratament citoreductiv. Durata medie a remisiunii după administrarea repetată a curei de tratament cu agenții chimioterapici a constituit 3 – 4 luni ($P > 0,05$). Cazuri letale cauzate de tratament n-au survenit. La 28 (30,4%) bolnavi s-a dezvoltat o depresie temporară a hematopoeziei.

Din 92 de pacienți până la stadiul terminal au fost supravegheați 32. În 31 cazuri s-a dezvoltat mielofibroza posteritremică și într-un caz – leucemia mielomonoblastică acută. În total au decedat 29 pacienți. La 63 bolnavi supravegherea se efectuează în perioada între 2 – 26 de ani.

Studierea rezultatelor la distanță a arătat că indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 ani în grupul cu busulfan au constituit 97,4%, 86,9% și 46,8%, respectiv (tab.3). Au decedat 15 pacienți, 3 din ei – din cauza complicațiilor trombotice ca urmare a nerespectării programului de tratament și neadresării la timp la medicul hematolog. Mediana supraviețuirii a constituit 17,1 ani.

Tabelul 3

Supraviețuirea generală a pacienților cu eritremie în funcție de tratament

Metoda de tratament	Numărul de pacienți	Supraviețuirea, %			Mediana supraviețuirii (ani)
		5 ani	10 ani	20 ani și mai mult	
Busulfan	45	97,4	86,9	46,8	17,1
Hidroxycarbamidă	47	100	85,2	47,9	18,7
În total:	92	98,7	85,8	47,2	17,9

Studierea rezultatelor la distanță în grupul cu Hidroxycarbamidă a arătat că indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 de ani au constituit respectiv 100%, 85,2 % și 47,9 % ($P > 0,05$; tab. 3). Au decedat 14 pacienți, 3 din ei din cauza asocierii patologiei de bază cu alte maladii și 2 – de la complicații trombotice ca urmare a nerespectării programului de tratament. Mediana supraviețuirii a fost egală cu 18,7 ani.

Concluzii: Tratamentul chimioterapeutic al eritremiei micșorează probabilitatea apariției complicațiilor vasculare, îmbunătățește calitatea vieții pacienților și permite de a apropia durata medie a vieții lor comparativ cu cea a populației.

Bibliografie

1. Cao M., Olser R., Zu Y., Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives, Arch Pathol. Lab. Med. 2006; 130 (8), p.1126-32.

2. Kaplan E., Meier P., Non-parametric estimation from incomplete observation, *J. Am. Statist. Ass* 1958; 53, p. 457-81.
3. Finazzi G., Barbui T., The treatment of polycythemia vera: an update in the JAK 2 era, *Emerg. Med.* 2007; 2(1), p. 13-8.
4. Hensley B., Geyer H., Mesa R., Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions, *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013; 14 (5), p. 609-17.
5. Marchioli R., Finazzi G., Specchia G. et al., Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera, *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (1), p. 22-33.
6. McMahon B., Stein B., Thrombotic and bleeding complications in classical myeloproliferative neoplasms, *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39 (1), p. 101-11.
7. Mehta J. et al., Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States, *Leuk. Lymphoma* 2014; 55 (3), p. 595-600.
8. Passamonti F., How I treat polycythemia vera, *Blood* 2012; 120 (2), p. 275-84.
9. Sekhar M., McVinnie K., Burroughs A.K. Splenic Vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms, *Br. J. Haematol.* 2013; 162 (6), p. 730-47.
10. Silver R.T., Chow W., Orazi A et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis, *Blood* 2013; 122 (11), p. 1881-86.
11. Tefferi A., Kumi E., Finazzi G., et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study, *Leukemia* 2013; 27 (9), p. 1874-81.
12. Thiele J.M., Kvasnicka H.M., Diagnosis of polycythemia vera based on bone marrow pathology, *Curr. Hemat. Rep.* 2005; 4 (3), p. 218-23.
13. Вагугин Н.Т., Тарадин Г.Г., Бахмеева Т.Д., Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении, *Клиническая медицина* 2012; 8, с 24-31.
14. Демидова А.В., Коцюбинский Н.Н., Мазуров В.К., Эритремия и вторичные эритроцитозы, *Гиппократ* 2001, 328 с.

FRECVENȚA ȘI MANIFESTĂRILE CLINICE ALE SINDROMULUI DE DIFERENȚIERE ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU LEUCEMIE ACUTĂ PROMIELOCITARĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ

Valentina Gladîș¹ – dr. șt. med., conf. cercet., Ion Corcimaru² – dr. hab. med., prof. univ., membru cor. al AȘM, Maria Robu² – dr. șt. med., conf. univ., Victor Munteanu¹ – șef-dep. Hematologie, Maria Chiu¹ – șef-sec. Hematologie 2, Irina Plaschevici¹ – șef-sec. Hematologie pediatrică, IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova¹, Catedra Oncologie, Hematologie și Radiologie a USMF “Nicolae Testemițanu”²
E-mail : vgladish@mail.ru, 022 85-26-14

Rezumat

Au fost studiate frecvența și manifestările clinice ale sindromului de diferențiere (SD) care s-a dezvoltat în perioada tratamentului de inducere a remisiei la 98 pacienți cu leucemie acută promielocitară (LAP) în funcție de vârstă. La toți bolnavii s-a efectuat tratament cu acidul all-trans-retinoic (ATRA) în combinație cu cicluri de polichimioterapie „5+2”, „7+3”. A fost constatat că SD s-a dezvoltat la 35 pacienți (35,7%). SD a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (57,1%), aproximativ cu aceeași frecvență la persoanele cu vârsta 19-40 și 41-60 de ani (39,5% și 35,4% respectiv). Rar SD a fost diagnosticat la copii (17,6%). Forma gravă a SD a fost constatată la 10 (28,6%) bolnavi, forma de gravitate medie – în 25 (71,4%) cazuri. În majoritatea cazurilor (64,7%) s-a înregistrat SD tardiv.

Cuvinte-cheie: leucemie acută promielocitară, acid all-trans-retinoic, sindrom de diferențiere

Summary. Frequency and clinical features of differentiation syndrome in the treatment of acute promyelocytic leukemia in patients in different ages

Frequency and clinical features of the differentiation syndrome (DS) in 98 patients of acute promyelocytic leukemia (APL) of different ages have been studied. The treatment with all-trans retinoid acid (ATRA) in combination with courses of polychemotherapy „5+2”, „7+3” was performed in all the patients. It was found that DS has developed most frequently in people aged over 60 years (57.1%), with an equal frequency in patients aged 19-40 years and 41-60 years (39.5% and 35.4% respectively). Rarely DS was detected in children (17.6%). Severe DS was registered in 10 (28.6%) patients, moderate DS - 25 (71.4%) cases. In most causes (64.7%) late DS was registered.

Key words: acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoid acid, differentiation syndrome

Резюме. Частота и клиника синдрома дифференцировки при лечении острого промиелоцитарного лейкоза в различных возрастных группах

Изучена частота и клиника синдрома дифференцировки (СД) в период индукции ремиссии у 98 больных острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) в различных возрастных группах. У всех больных проводилось лечение all-транс ретиноевой кислотой (АТРА) в комбинации с курсами полихимиотерапии по схемам «7+3», «5+2». СД диагностирован у 35 больных (35,7%). СД чаще наблюдался у больных в возрасте старше 60 лет (57,1%), приблизительно с одинаковой частотой у пациентов в возрасте 19-40 и 41-60 лет (39,5% и 35,4% соответственно). Редко СД был выявлен у детей (17,6%). Тяжелая форма СД была констатирована у 10 (28,6%) больных, СД средней тяжести - у 25 (71,4%). В большинстве случаев (64,7%) встречалась поздняя форма СД.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, all-транс ретиноевая кислота, синдром дифференцировки.

Actualitatea temei

Leucemia acută promielocitară (LAP) este una din cele mai grave forme de leucemii acute mieloide, care se caracterizează prin sindrom hemoragic pronunțat și foarte frecvent prin leucopenie. Administrarea chimioterapiei deseori intensifică sindromul hemoragic, fiind cauza decesului în 30% de cazuri [2]. Datele literaturii arată ca supraviețuirea fără recidive la bolnavii de LAP cu inducerea remisiunii numai cu polichimioterapie peste un an a constituit 50%, peste 5 ani- 40% [7].

În anul 1986 în China pentru prima dată în tratamentul LAP a fost folosit acidul all-trans-retinoic (АТРА), care favorizează diferențierea celulelor blastice, evitând aplazia profundă a măduvei oaselor și a complicațiilor infecțioase legate de ea [3]. АТРА repede jugulează sindromul hemoragic, fapt ce micșorează letalitatea în urma complicațiilor hemoragice până la 2-5% [2,5,10].

În anul 1993 a fost propus protocolul European de tratament al LAP, care include АТРА și chimioterapia cu cytozar și daunorubicin (10). Folosind un asemenea tratament combinat au fost obținute remisiuni complete în 85-95% de cazuri [6,7].

Cauzele principale ale decesului pacienților cu LAP în perioada inducerii remisiunii sunt hemoragiile, complicațiile infecțioase și sindromul de diferențiere (SD) [4,6,7,8,12]. LAP mai frecvent se dezvoltă la adulți în comparație cu copiii [1,3].

Conform datelor literaturii frecvența LAP la copii constituie 10-12% [3]. Posibil din aceste considerente majoritatea publicațiilor sunt consacrate rezultatelor tratamentului la adulți. Însă din datele literaturii care sunt puține la număr se poate de evidențiat că în cazurile de LAP la copii în analiza sângelui periferic se observă leucocitoza, procentul remisiunilor complete este mai mic și frecvența recidivelor LAP este mai înaltă [3,12].

Una din cele mai periculoase complicații a tratamentului în LAP este sindromul de diferențiere (SD) cunoscut anterior ca sindromul acidului all-trans-retinoic (АТРА) [5,6,8,9,11]. Conform datelor literaturii acest sindrom se caracterizează prin febră, dere-

ponderală, edeme periferice, dispnee, infiltrare interstițială a țesutului pulmonar, hipotonie, insuficiența renală acută [7,11,14]. La prezența a patru și mai mult din semnele enumerate se determină forma gravă, 2-3 simptome – forma de gravitate medie a SD. În funcție de perioada apariției a SD pe fondalul tratamentului se împarte în perioada precoce (până la 7 zile) și tardivă (mai mult de 7 zile) [1,4,6,8]. SD se poate dezvolta în 2-27% cazuri (5,8,9,11). Aceste variații largi posibil sunt cauzate de diagnosticarea încorectă. Letalitatea în perioada inducerii remisiunii mai frecvent are loc în forma gravă decât în forma de gravitate medie a SD sau fără acest sindrom (26%, 6% și 7% respectiv) [4].

Unii autori menționează că dezvoltarea formei grave a SD corelează cu riscul de apariție a recidivelor și scaderea supraviețuirii [4,7].

Este cunoscut că unicul factor prognostic nefavorabil de dezvoltare a SD este nivelul primar al leucocitelor mai mult de $10.0 \times 10^9/l$ pentru forma de gravitate medie și mai mult de $5.0 \times 10^9/l$ pentru forma gravă [1,2,4,7].

Metoda principală de tratament a SD este administrarea intravenoasă de dexametazon câte 10 mg x 2 ori în zi la apariția primelor simptome a SD. Tratamentul se efectuează până la dispariția tuturor semnelor SD. În formele grave temporar se anulează АТРА [1,2,6,8,10,11].

Scopul lucrării. Studiarea frecvenței și manifestărilor clinice a SD în perioada de inducere a remisiunii la pacienții cu LAP în diverse grupuri de vârstă.

Material și metode. A fost studiată eficacitatea tratamentului și frecvența dezvoltării SD la 98 pacienți cu LAP în vârsta de la 3 ani până la 72 ani (vârsta medie 37,9 ani).

În funcție de vârstă pacienții cu LAP au fost repartizați în 4 grupuri: 3-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și cu vârsta de peste 60 ani.

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat prin cercetarea punctatului medular în care celulele blastice au constituit mai mult de 20% (de la 76% până la 92%).

Inducerea remisiunii a fost efectuată cu monoterapie cu ATRA la 35 bolnavi, tratamentul combinat (ATRA și PChT după schema „7+3” sau „5+2”) la 63 bolnavi. La pacienții cu remisiuni complete în scopul consolidării remisiunii, au fost administrate 2-3 cicluri de PChT după aceleași scheme în ambele grupuri de bolnavi. Pentru tratamentul de menținere au fost folosite cicluri de PChT conform principiilor de tratament al leucemiilor acute mieloide concomitent cu ATRA în 56 cazuri și doar PChT la 19 bolnavi în decurs de 2-3 ani. Într-un caz, luând în considerație patologia cardiacă severă, tratamentul de menținere s-a efectuat doar cu ATRA.

Rezultate și discuții. Studiarea frecvenței LAP în funcție de vârstă și sex a arătat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent în grupul de vârstă 19-40 ani (43,9%), după care au urmat persoanele cu vârsta 41-60 ani (31,7%). LAP rar a fost diagnosticată la copii și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (tab. 1).

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu LAP în funcție de vârstă și sex

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sex	
			femei abs. (%)	bărbați abs. (%)
3 - 18	17	17,3	11 (64,7)	6 (35,3)
19 - 40	43	43,9	24 (55,8)	19 (44,2)
41 - 60	31	31,7	23 (74,2)	8 (25,8)
> 60	7	7,1	6 (85,7)	1 (14,3)
În total	98	100	64 (63,3)	34 (34,7)

În toate grupurile de vârstă LAP a predominat la femei, însă la persoanele cu vârsta 19-40 de ani frecvența dezvoltării LAP la femei și bărbați nu diferă mult (tab.1).

În tabloul clinic la toți pacienții au fost prezente sindromul anemic și hemoragic. Manifestările clinice au fost identice în toate grupurile de pacienții și nu s-au deosebit în funcție de vârstă.

În analizele sângelui periferic numărul de leucocite a variat de la 0,6 până la 50,0x10⁹/l. Distribuția pacienților cu LAP în funcție de vârstă și numărul de leucocite (care prezintă un factor prognostic) a arătat că la majoritatea pacienților (61,2%) indiferent de vârstă au predominat leucocitele de la 1,0x10⁹/l până la 10,0x10⁹/l. Însă se poate de menționat că acest număr de leucocite a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta 41-60 de ani și peste 60 ani (71,0% și 71,4%, respectiv) spre deosebire de grupurile de vârstă 3-18 ani și 19-40 ani (58,8% și 52,5% corespunzător). Leucocitele mai mult de 10,0x10⁹/l au fost constatate la 25 (25,5%) pacienți, care a fost aproximativ cu aceeași frecvență la pacienții cu vârsta 3-18

ani, 19-40 ani și peste 60 ani (29,4%, 30,2% și 28,6% respectiv). La momentul diagnosticării LAP doar în 13 (13,3%) cazuri au fost leucocitele mai puțin de 1,0x10⁹/l, care au avut loc doar la pacienții cu vârsta până la 60 ani (tab. 2).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților cu LAP în funcție de vârstă și numărul de leucocite

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Numărul de leucocite		
		<1,0x10 ⁹ /l abs.(%)	1,0-10,0x10 ⁹ /l abs. (%)	>10,0x10 ⁹ /l abs.(%)
3-18	17	2 (11,8)	10 (58,8)	5 (29,4)
19-40	43	7 (16,3)	23 (52,5)	13 (30,2)
41-60	31	4 (12,9)	22 (71,0)	5 (16,1)
> 60	7	--	5 (71,4)	2 (28,6)
În total	98	13 (13,3)	60 (61,2)	25 (25,5)

Studiarea rezultatelor tratamentului efectuat a arătat că remisiuni complete au fost obținute la 76 (77,6%) bolnavi. Eficacitatea tratamentului a fost înaltă în toate grupurile de pacienți. Însă s-a observat că rata remisiunilor complete a fost cu o ușoară descrescere în grupurile de vârstă 3-18 ani și 41-60 de ani (tab. 3).

Tabelul 3

Eficacitatea tratamentului pacienților cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numarul de bolnavi	Remisiuni complete	
		abs.	%
3-18	17	13	76,5
19-40	43	36	83,7
41-60	31	21	67,7
>60	7	6	85,7
În total	98	76	77,6

În perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 35 din 98 bolnavi (35,7%). S-a constatat că SD a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani (57,1%). Mai rar SD a apărut la persoanele cu vârsta 19-40 și 41-60 de ani (39,5% și 35,4% respectiv). La copii SD a fost înregistrat doar în 17,6% cazuri (tab. 4).

Tabelul 4

Frecvența dezvoltării SD la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Pacienții cu LAP la care s-a dezvoltat SD	
		abs.	%
3-18	17	3	17,6
19-40	43	17	39,5
41-60	31	11	35,4
≥ 60	7	4	57,1
În total	98	35	35,7

Mai frecvent s-a dezvoltat SD forma medie (71,4%), care a predominat în toate grupurile de vârstă. Frecvența formei grave a SD a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta 41-60 de ani (36,4%), după care au urmat copiii (34,3%). La pacienții cu vârsta 19-40 de ani și de peste 60 de ani forma gravă a SD a fost constatată apoximativ cu aceeași frecvență (23,5% și 25,0%, respectiv) (tab. 5).

Tabelul 5

Distribuirea pacienților cu SD în perioada tratamentului de inducere a remisiunii în funcție de gradul de gravitate și vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere			
		forma medie		forma gravă	
		abs.	%	abs.	%
3-18	3	2	66,7	1	34,3
19-40	17	13	76,5	4	23,5
41-60	11	7	63,6	4	36,4
>60	4	3	75,0	1	25,0
În total	35	25	71,4	10	28,6

La mai mult de jumătate din pacienți (65,7%) SD a apărut în perioada tardivă, după 7 zile de la începutul tratamentului. Este necesar de menționat că forma gravă a SD la majoritatea pacienților (80,0%) s-a dezvoltat în perioada tardivă. Apariția formei medie a SD deasemenea a predominat în perioada tardivă însă această formă a fost înregistrată în perioada precoce cu mult mai frecvent decât forma gravă (40,0% și 20,0%, respectiv) (tab. 6).

Tabelul 6

Distribuirea pacienților în funcție de gradul de gravitate și perioada de dezvoltare a SD

Forma SD conform gradului de gravitate	Numărul de bolnavi cu SD	Perioada de apariție a SD			
		precoce		tardivă	
		abs.	%	abs.	%
Gravă	10	2	20,0	8	80,0
Medie	25	10	40,0	15	60,0
În total	35	12	34,3	23	65,7

SD de gravitate medie la 34,8% bolnavi a apărut în prima săptămână începând cu a treia zi, la 30,5% - în a doua săptămână, la 21,7% - la a treia săptămână și la 13,0% - la a patra săptămână. Forma gravă a SD la majoritatea pacienților (88,9%) a fost înregistrată în a treia și a patra săptămână (55,6% și 33,3% respectiv). În prima săptămână SD grav s-a dezvoltat doar la 11,1% bolnavi, iar în a doua săptămână nu a avut loc nici într-un caz.

Așadar, forma medie a SD s-a dezvoltat preponderent în primele două săptămâni cu o scădere ulterioară, iar apariția SD grav a avut loc mai tardiv - în a treia și a patra săptămână.

Din 35 bolnavi la care în perioada de inducere a remisiunii s-a dezvoltat SD au decedat 10 pacienți (28,6%). La majoritatea (80,0%) din ei a fost forma gravă a SD. Este necesar de menționat că din 25 pacienți la care s-a dezvoltat forma medie a SD au decedat doar 2 (8,0%) (tab.7). Astfel dezvoltarea formei grave a SD a fost însoțită de un risc major de deces al pacienților.

Tabelul 7

Letalitatea pacienților cu SD în LAP în funcție de gradul de gravitate a SD

Forma SD conform gradului de gravitate	Numărul de bolnavi cu SD	Letalitatea	
		abs.	%
Medie	25	2	8,0
Gravă	10	8	80,0
În total	35	10	28,6

Din anul 2005 în scop profilactic din prima zi de tratament cu ATRA al pacienților cu LAP a fost utilizată administrarea de dexametazon în doza de 8 mg de 2 ori în zi intravenos.

Este important de accentuat că frecvența SD nu a diminuat esențial (38,1% și 31,4%, respectiv) însă considerabil s-a micșorat frecvența formei grave a SD care a avut loc doar în 18,2% cazuri (tab. 8).

Tabelul 8

Distribuirea pacienților cu SD în funcție de administrarea tratamentului profilactic cu dexametazon

Perioada investigării, ani	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere		
		frecvența abs. (%)	forma gravă abs. (%)	forma medie abs. (%)
1995-2004	63	24 (38,1)	8 (33,3)	16 (66,7)
2005 -2014	35	11 (31,4)	2 (18,2)	9 (81,8)
În total	98	35 (35,7)	10 (28,6)	25 (71,4)

Aceste date ne confirmă necesitatea efectuării tratamentului profilactic cu dexametazon deoarece forma gravă a SD constituie cauza principală a decesului pacienților cu LAP.

Concluzii.

1. Frecvența SD în perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat cu ATRA a fost 35,7%.

2. SD a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani (57,1%), apoximativ cu aceeași frecvență la persoanele cu vârsta 19-40 și 41-60 de ani (39,5% și 35,4%, respectiv). Rar SD a fost diagnosticat la copii (17,6%).

3. Forma gravă a SD s-a dezvoltat preponderent în perioada tardivă a tratamentului și a fost consta-

tată mai frecvent la pacienții cu vârsta 41-60 de ani (36,4%).

4. La pacienții cu LAP SD forma medie s-a dezvoltat preponderent în primele 2 săptămâni ale tratamentului de inducere a remisiunii; forma gravă – în a treia și a patra săptămână.

5. Forma gravă a SD prezintă un risc sporit de deces al pacienților cu LAP (80,0%).

Bibliografie

1. Ades L., Guerci A., Raffoux E. et al. *Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European ALP Group experience*, Blood, 2010;115 (9), p.1690-6.
2. Avvisati G., Lo-Coco F., Paoloni P. et al. *AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance*, Blood, 2011;117 (6), p. 4716-25.
3. Bally C., Fudlallah J., Leverger G., et al. *Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis trials of the European APL Group*, Jour. Clin. Oncology, 2012; 30(14) 6, p. 1641-6.
4. Breccia M., Mazzarella L., Bagbardi V., et al. *Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols*, Blood,2012;119, p.49-54.
5. De Botton S., Dombert H., Sanz M., et al. *Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoid acid syndromes in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia*, Blood, 1998;92, p.1712-18.
6. De Botton S., Chevret S., Coiteux V., et al. *Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial*, Leukemia, 2003; 17, p. 339-42.
7. De la Serna J., Montesinos P., Vellenga E. et al. *Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin*, Blood, 2008; 111, p.3395-3402.
8. Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G., Weiss M., Warrell R. *The „retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia*, Ann Intern Med.,1992; 117,-p.292-6.
9. Montesinos P., Bergua J., Vellenga E. et al. *Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors*, Blood, 2009; 113, p.775- 82.
10. Montesinos P., Gomyalis J. et al. *Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline- based chemotherapy*, Jour. Clin.Oncology,2010; 28(14), p.3872-79.
11. Park J., H., Qiao B., Panageas K. et al. *Early death rate in acute promyelocytic leukemia high despite all-trans retinoic acid*, Blood,2011;118, p.1248-54.
12. Sanz M.A., Lo Coco F., Martin G. et al. *Definition of relapse risk and role of non- anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups*, Blood,2009;96, p.1247-53.
13. Sanz M.A., Lo Coco F. et al. *Modern approaches to therapy acute promyelocytic leukemia*, Jour. Clin.Oncology,2011;29(5), p.495-503.
14. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. *Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome*, Blood, 2009; 95, p.90-5.

ASPECTE CLINICE, HEMATOLOGICE ȘI IMUNOHISTOCHIMICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN DIN CELULELE ZONEI MARGINALE

Sanda Buruiană – asistentă

la Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie

a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Au fost analizate datele clinice, hematologice și imunohistochimice la 20 pacienți cu limfoame non-Hodgkin (LNH) din celulele zonei marginale în vârstă de la 27 ani până la 74 ani, vârsta medie fiind de 52 ani. Boala s-a dezvoltat preponderent la adulți și a predominat la persoanele de peste 50 de ani. Diagnosticul a fost stabilit histologic și imunohistochimic

la care au fost pozitive CD19 și CD20 cu CD5, CD10 și CD23 negative. La stabilirea diagnosticului au predominat stadiile generalizate ale bolii. Focarul tumoral primar s-a dezvoltat în ganglionii limfatici și în alte organe (stomacul, glanda mamară, măduva oaselor cu leucemizare). IPI în majoritatea cazurilor a fost cu risc înalt negativ și a corelat cu indicii supraviețuirii, care peste 3 ani au constituit 89,2%, iar peste 5 ani – 56,94%.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, imunohistochimic, clinica, hematologie

Summary. Clinical, hematologic and immunohistochemical aspects of marginal zone non-Hodgkin's lymphomas

The clinical, hematologic and immunohistochemical aspects of marginal zone non-Hodgkin's lymphomas were studied in a group of 20 patients with the age range of 27-74 years old (median age – 52 years). The disease developed insidiously and prevailed in patients over 50 years old. The diagnosis was established by morphologic and immunohistochemical analyses, which proved to be CD19 – and CD20 – pozitiv, CD5, CD10 and CD23 – negative. The generalized stages were predominantly diagnosed. The primary tumor focus developed in the peripheral lymph nodes and other organs (stomach, mammary glands), bone marrow with leukemic conversion. In the majority of cases the IPI values were of highly negative risk and correlated with the survival rates, which constituted 89.2% within 3 years and 56.94% within 5 years.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemistry, clinical, hematological

Резюме. Клиническое, гематологическое и иммуногистохимические аспекты неходжкинских лимфом из клеток маргинальной зоны

Были изучены клинические, гематологические и иммуногистохимические данные у 20 больных с неходжкинскими лимфомам (НХЛ) из клеток маргинальной зоны в возрасте от 27 лет, средний возраст больных – 52 года. Заболевание развилось преимущественно у взрослых и доминировало у лиц после 50 лет. Диагноз был установлен гистологически и иммуногистохимически, среди которых CD19 и CD20 были положительными, а CD5, CD10 и CD23 были отрицательными. При установлении диагноза преобладали генерализованные стадии болезни. Первичный опухолевый очаг развился в лимфатических узлах и других органов (желудка, молочная железа, костный мозг с лейкемизацией). Показатели IPI в большинстве случаев были с высоким отрицательным риском и коррелировали с показателями выживаемости больных, которые через три года составили 89,2%, а через пять лет – 56,94%.

Ключевые слова: лимфома неходжкинская, иммуногистохимический, клиника, гематологически

Actualitatea temei. Limfoamele non-Hodgkin (LNH) prezintă o grupă de procese maligne ale țesutului limfatic neomogene din punct de vedere morfologic și biologic [5, 6]. Una din variantele LNH incluse în Clasificarea Internațională histologică și citologică ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS [3] este LNH din celulele din zona marginală a ganglionilor limfatici, care figurează în această Clasificare din anul 1994 când a fost propusă Clasificarea REAL [1, 7]. În ultima Clasificare din anul 2008 (3) se păstrează cele 3 tipuri (nodal, extranodal de tip MALT și din zona marginală a splinei [2]. LNH, inclusiv și limfomul din celulele zonei marginale, prezintă o patologie cu tendință sporită de creștere a morbidității și mortalității cu indicii reduși de supraviețuire [4]. În același timp aceste patologii rămân insuficient studiate. Frecvența destul de joasă a unor variante de LNH este una din cauzele studierii insuficiente a LNH incluse în ultimii ani în Clasificarea proceselor limfoproliferative. Cele expuse se referă și la limfomul din celulele zonei marginale.

Scopul acestei lucrări constă în studierea aspectelor clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului din celulele zonei marginale.

Obiectivele:

1. Studiarea localizării primului focar tumoral.

2. Estimarea caracterului generalizării procesului tumoral.

3. Determinarea frecvenței afectării diferitor organe și țesuturi.

4. Aprecierea indicilor hematologici la etapa de stabilire a diagnosticului.

5. Interpretarea rezultatelor examinărilor imunohistochimice a ganglionilor limfatici afectați.

6. Determinarea indicilor de supraviețuire a bolnavilor de acest limfom.

Material și metode de cercetare. Datele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului non-Hodgkin din zona marginală au fost studiate la 20 pacienți (15 bărbați și 5 femei) în vârsta de la 27 de ani până la 74 de ani (tabelul 1). Vârsta medie a bolnavilor a constituit 52 ani.

Identificarea acestei variante de LNH s-a efectuat în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS în anul 2008. În acest scop au fost utilizate metode histologice și imunohistochimice ale biopsatului ganglionilor limfatici și altor țesuturi afectate.

Preparatele histologice au fost studiate sub conducerea doamnei profesor universitar Irida Iacovleva, iar metodele imunohistochimice au fost efectuate

în laboratorul patomorfologic (șef profesorul universitar Anatol Cernîi). Pentru identificarea imunohistochimică au fost folosiți anticorpii monoclonali anti CD5, CD10, CD19, CD20, CD23.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor după vârstă și sex

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi		Sexul bolnavilor				Raportul după sex (B:F)
	abs.	%	bărbați		femei		
			abs.	%	abs.	%	
până la 19 ani	-	-	-	-	-	-	-
20 – 29	3	15	2	66,7	1		2:1
30 – 39	1	5	1				1:0
40 – 49	3	15	2		1		2:1
50 – 59	7	35	7		-		7:0
60 – 69	5	25	3		2		
70 – 80	1	5	-		1		0:1
Total	20	100	15	75	5	25	

Stadiul bolii a fost determinat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională elaborată în Ann Arbor (SUA, 1971). În scopul stadializării procesului tumoral au fost utilizate metode clinice și paraclinice.

Semnele clinice au cuprins anamneza și examenul fizic complet, semnele de intoxicare generală „B”, simptomele de debut, factorii de prognostic pe baza cărora s-a format IPI (Indexul prognostic internațional), statusul de performanță clinică ECOG (the Eastern Cooperative Oncology Group).

Pentru determinarea gradului de răspândire a procesului tumoral au fost folosite examenul ultrasonografic, radiografie pulmonară cu tomografia mediastinului. Pentru depistarea afectării stomacului și intestinului au fost efectuate examenul radiologic și endoscopic (fibrogastroduodenoscopia și fibroco-

lonoscopia), fibroepifaringoscopia la prezența semnelor de afectare a nasofaringelui.

Examenul hematologic a inclus analiza generală a sângelui, mielograma (punctatul măduvei oaselor) și investigarea histologică a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsia osului iliac.

Supravegherea în dinamică a pacienților pe tot parcursul bolii a permis de a urmări caracterul de răspândire a procesului tumoral de la stadiile locale până la generalizarea procesului patologic. S-a acordat atenție la caracterul de metastazare la etapele precoce și tardive ale bolii.

A fost studiată supraviețuirea bolnavilor de la momentul apariției primelor simptome ale bolii.

Rezultate și discuții. Diagnosticul de LNH din celulele zonei marginale a fost stabilit histologic și imunohistochimic. Celulele limfoide au fost puțin mai mari comparativ cu limfocitele mici cu creștere difuză. La examenul imunohistochimic au fost depistate CD19 și CD20 pozitive, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitară cu CD5, CD10 și CD23 negative. Acest complex imunologic este caracteristic pentru LNH din celulele zonei marginale.

La stabilirea diagnosticului au predominat stadiile generalizate. Ultimele au fost prezente în 16 cazuri. Simptomele de intoxicare generală au fost depistate la 8 pacienți din care 1 a fost în stadiul III și 7 – în stadiul IV (tabelul 2).

Focarul primar tumoral s-a dezvoltat în ganglionii limfatici și în diferite organe (tabelul 3) cum ar fi stomacul (1 pacient), splina (8 pacienți), glanda mamară (o bolnavă). Cel mai frecvent au fost afectați ganglionii limfatici periferici fiind ușor depistați și accesibili pentru biopsie.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor conform stadiului clinic

Stadiul clinic	I		IE		II		III		IIIIE		IV		IVE			
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
Numărul de bolnavi	-	-	1	-	3	-	-	-	1	1	-	-	6	7	1	-

Tabelul 3

Localizarea focarului primar tumoral

Localizarea primului focar tumoral	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Ganglionii limfatici periferici	10	50
intraabdominali	9	45
Stomacul	1	5
Splina	1	5
Glanda mamară	8	40
Total	20	100

Tabelul 4

Datele despre metastazarea inițială

Localizarea focarului primar	Numărul de bolnavi	Zonele de metastazare					
		Ganglionii limfatici				Extranodali	
		vecini		la distanță		abs.	%
		abs.	%	abs.	%		
Ganglionii limfatici periferici	9	7	70	-	-	3	30
Ganglionii limfatici intraabdominali	1	-	-	1	-	1	100
Splina	8	5	62,5	-	-	3	37,5
Glanda mamară	1	-	-	-	-	1	100
Stomacul	1	-	-	-	-	1	100
Total	20	12	60			8	40

Atrage atenția frecvența comparativ înaltă de dezvoltare primară intranodală a acestui limfom cu afectarea splinei, stomacului, glandei mamare.

La etapa inițială a predominat metastazarea în ganglionii limfatici din vecinătate față de focarul primar.

Tabelul 5

Frecvența afectării diferitor organe și grupe de ganglioni limfatici în procesul de generalizare a bolii

Localizarea afectării	Frecvența afectării	
	abs.	%
Ganglionii limfatici periferici	14	30,4
Ganglionii limfatici intraabdominali	4	8,7
Măduva oaselor	12	26,1
Nazofaringele	4	8,7
Ficatul	7	15,2
Ganglionii limfatici mediastinali	2	4,3
Splina	2	4,3
Intestinul gros	1	2,3
Total	46	100

În perioada de generalizare a procesului tumoral la 12(60%) pacienți a fost afectată măduva oaselor, care s-a manifestat și prin modificări în analiza sângelui periferic (tabelul 6).

În 7 (35%) cazuri s-a dezvoltat anemie de diferit grad conform conținutului hemoglobinei. Anemie de gradul I (Hb 91-110 g/l) s-a depistat la 3 pacienți, de gradul II (Hb 71-90 g/l) la 4 bolnavi. La restul 13 pacienți conținutul hemoglobinei a fost în limitele normale.

Numărul de leucocite a variat de la $2,8 \cdot 10^9/l$ până la $80,0 \cdot 10^9/l$. Leucopenia s-a constatat la 2 bolnavi, leucocitoză a fost la 5 bolnavi. Numărul de leucocite la acești 5 bolnavi a constituit 25,0, 29,0,

80,6, 51,2 și $14,2 \cdot 10^9/l$ din contul limfocitozei. La restul 13 pacienți numărul de leucocite a fost în limitele normale. Limfocitoza în sângele periferic în 15 cazuri a lipsit.

La 5 bolnavi cu numărul de leucocite și limfocitoză în limitele normale în punctatul măduvei oaselor au constituit 85%, 80%, 39%, 52% și 58%. Aceste date sunt argument pentru puncția sternală și trapanobiopsie în toate cazurile de LNH cu analiza normală a sângelui periferic. Trombocitopenia ($94,0 \cdot 10^9/l$ și $99,0 \cdot 10^9/l$) s-a constatat numai la 2 pacienți.

La 9 bolnavi s-a efectuat trapanobiopsia din osul iliac, care la 3 bolnavi a fost fără modificări patologice. În celelalte cazuri s-au depistat focare de infiltrare a măduvei oaselor cu celule limfoide care atât în punctatul măduvei oaselor cât și în trapanobiopsat au caracter de celule mature cu cromatina nucleului compactă fără nucleoli cu citoplasma îngustă (celule mai mari decât limfocitele mici).

Prognosticul acestui LNH în majoritatea cazurilor este nesatisfăcător (tabelul 7).

Datele prezentate în tabel denotă risc înalt la majoritatea (14) pacienților. În 2 cazuri se constată risc intermediar înalt, în 12 cazuri – risc înalt. La 2 pacienți a fost risc jos, la 4 risc intermediar jos.

Analiza datelor expuse confirmă că limfomul din celulele zonei marginale a ganglionilor limfatici prezintă o patologie limfoproliferativă B-celulară cu creștere difuză a celulelor tumorale. Primar mai frecvent afectează ganglionii limfatici periferici. Nu fac excepție și alte organe (splina, stomacul).

Imunohistochimia se caracterizează prin CD19 și CD20 pozitive, CD5, CD10, și CD23 negative. Boala se depistează în majoritatea cazurilor în stadiile generalizate. Frecvent se afectează măduva oaselor cu leucemizare. Valorile IPI în majoritatea cazurilor sunt cu risc înalt negativ și corelează cu indicii supraviețuirii care peste 3 ani constituie 89,2%, iar peste 5 ani – 56,9%.

Tabelul 6

Analiza sângelui periferic la depistarea bolii

Hb (g/l)	Eritrocite (x 10 ¹² /l)	Leucocite (x 10 ⁹ /l)	Promielocite	Mielocite	Metamielocite	Nesegment. (%)	Segmentate (%)	Eozinofile (%)	Limfocite (%)	Monocite (%)	Reticulocite (‰)	Trombocite (x 10 ⁹ /l)	VSH (mm/oră)
100	3,5	6,9				6	58	1	27	8		175,0	37
119	4,0	4,0				1	76	1	10	12		280,0	20
94	3,3	2,8				18	50	1	13	18	68	99,0	5
86	3,0	25,0				3	12		81	4	67	180,0	35
119	4,0	4,5				4	25		66	5		160,0	25
120	4,0	29,0				1	18	1	76	4		220,0	12
72	2,5	4,4		2		10	45	1	28	14	3	112,3	30
124	4,3	7,8				2	68	2	19	9		258,0	63
135	4,5	80,6					13		86	1		220,0	4
158	4,9	6,4				1	62		23	5		269,0	59
90	3,1	51,2		1		1	4		93	1	20	124	23
106	3,8	6,2				5	54	2	28	11		152,0	30
175	4,8	6,2				1	45	3	43	8		330,0	6
124	4,4	9,0				3	48	3	43	3		220,0	20
158	4,9	7,5				5	71	1	17	6		225,0	1
126	4,1	14,2			1	5	13		72	9		213,2	18
120	4,0	4,6				1	46	3	41	9		280,0	10
89	3,7	3,0				9	52	6	19	14	8	94,0	58
144	4,7	4,1				1	50	5	25	19		329,0	10
121	4,1	4,0				8	48	2	27	18		278,8	2

Tabelul 7

Indexul prognostic internațional pentru LNH din celulele zonei marginale

Grupa de risc	Numărul de bolnavi	
	abs.	%
Risc jos	2	10
Risc intermediar jos	4	20
Risc intermediar înalt	2	10
Risc înalt	12	60
Total	20	100

Concluzii:

1. Limfomul non-Hodgkin din celulele zonei marginale se dezvoltă numai la adulți cu predominare la persoanele mai în vârstă de 50 de ani.

2. Celulele tumorale limfoide au creștere difuză. La examenul imunohistochimic au fost pozitive CD19 și CD20, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitară cu CD5, CD10, CD23 negativ.

3. Focarul primar tumoral s-a dezvoltat mai frecvent în ganglionii limfatici periferici cu răspândire în primul rând în zonele vecine față de focarul primar.

4. În perioada de generalizare a procesului tumoral în 60% de cazuri a fost afectată măduva oaselor, care s-a manifestat prin leucemizare s-a depistat prin modificări în punctatul măduvei oaselor și trepanobiopsie.

5. Indexul Prognostic Internațional (IPI) la ma-

ritatea (14) pacienților a fost cu risc înalt negativ, în două cazuri s-a constatat risc intermediar înalt negativ, în 12 cazuri – risc înalt, la 2 pacienți – risc intermediar jos.

6. Supraviețuirea bolnavilor la 3 ani a constituit 89,2%, iar peste 5 ani – 56,9%.

Bibliografie

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from International Lymphoma Study Group. Blood, 1994; 84:1361.

2. Isaacson P.G. Mucosa-associated tissue lymphoma. Semin. Hematol, 1999; 36: 139.

3. Jaffe E.S. The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood, 2011, 117, 5019-5032.

4. Zahom S. Lymphoma rateraise to baffle resear-chers. I. National Cancers inst 2001; 93:494.

5. Атлас. Опухоли лимфатической системы. Под редакци А.И.Воробьева и А.М.Кременецкой. Идательство Ньюдиаме. 2007 292 стр.

6. Глузман Д.Ф., Скляренко А.М. Надгорная. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей

(цитоморфология, иммуноцитохимия, алгоритмы диагностики). ДИА, Киев, 2008, 196 стр.

7. Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н., Флейшман Е.Н. Основные принципы и диагностические критерии «Пересмотра Европейско-Американской Классификации лимфоидных оухолей». Арх. Патологии. 1997, 4:65.

EVOLUȚIA LIMFOMULUI HODGKIN DUPĂ SARCINĂ ȘI NAȘTERE

Elena Oleinicova¹ – dr. med., conf. univ.,

Ion Corcimaru – dr. hab. med., prof. univ., membru cor. al AȘM,

Iraida Iacovleva² – dr. hab. med., Larisa Musteață¹ – dr. med., conf. univ.,

Maria Robu¹ – dr. med., conf. univ., Vasile Musteață¹ – dr. med., conf. univ.,

Maria Popescu¹ – asist. univ., Aliona Danila² – med. ord.,

Natalia Sporîș¹ – asist. univ.,

Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie a Universității de Stat de Medicină și

Farmacie „Nicolae Testemitanu”¹,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova²

E-mail: elena.oleinicova@usmf.md tel.022205-532 mob.069773434

Rezumat

Influența sarcinii asupra evoluției clinice a limfomului Hodgkin depinde de perioada bolii, în care sarcina s-a produs. Sarcina contribuie la progresarea limfomului în perioada activă a bolii, în remisiunile parțiale sau de scurtă durată. Influența negativă a sarcinii asupra limfomului Hodgkin nu s-a observat în cazurile cu remisiuni complete de o durată de 6 ani și mai mult sarcina și nașterea au evoluat fără particularități în decursul limfomului Hodgkin.

Cuvinte-cheie: limfomul Hodgkin, graviditatea, nașterea

Summary. Clinical evolution of Hodgkin lymphoma after pregnancy and delivery

The influence of pregnancy on clinical evolution of Hodgkin lymphoma depends on the period of the disease, when the pregnancy has occurred. The pregnancy contributes to lymphoma progression in the active period of the disease, in partial and short term remissions. The negative influence of Hodgkin lymphoma was not revealed in cases with complete remission lasted 6 and more years. The pregnancy and delivery evolved without patterns during the course of Hodgkin lymphoma.

Key words: Hodgkin lymphoma, pregnancy, delivery

Резюме. Клиническое течение лимфомы Ходжкина после беременности и родов

Влияние беременности на клиническое течение лимфомы Ходжкина зависит от периода заболевания когда возникла беременность. В активном периоде болезни, в ремиссии неполной и краткосрочной, беременность способствует прогрессированию заболевания. В периоде полной ремиссии 6 и более лет отрицательного влияния беременности на лимфому Ходжкина не выявлено. Беременность и роды при лимфоме Ходжкина протекали без особенностей.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, беременность, роды

Actualitatea temei

Problema sarcinii și a limfomului Hodgkin a crescut considerabil în ultimii ani în legătură cu succesele obținute în rezultatul tratamentului contemporan a bolii [6, 7].

În limfomul Hodgkin sunt șanse mari de vindecare: 80-90% - în stadiul I-II și 65-70% - în stadiul III-IV [5, 8].

Influența sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin atrage atenția cercetătorilor deoarece femeile de vârsta reproductivă constituie o parte esențială a bolnavilor de această maladie [1, 2, 3]. Vârful morbidității maxime a bolii este între 20-40 ani (media 32-34 ani) - perioada vieții unei femei când ea atinge un maxim de fertilitate [7, 8].

Datele literaturii arată, că o părere unanimă cu

privire la influența sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin nu există. Unii autori presupun, că sarcina influențează negativ evoluția clinică a bolii, conducând la acutizarea procesului, intensificarea generalizării [3, 4] alții susțin, că evoluția limfomului Hodgkin și durata vieții la femeile care au fost însărcinate și au născut, este aproximativ identică cu cea a pacienților fără sarcină [6, 7].

Însă indiscutabil este faptul că graviditatea și nașterea la femeile cu limfomul Hodgkin evoluează fără particularități [2].

Luând în considerație datele contradictorii ale literaturii cu privire la problema limfomului Hodgkin și a sarcinii, un mare interes prezintă studierea evoluției și prognosticului limfomului Hodgkin după sarcină și naștere, precum și influența limfomului Hodgkin asupra evoluției sarcinii și dezvoltării fătului.

În literatură se descriu cazuri de asociere a limfomului Hodgkin și sarcinii, care nu ne permit de a face concluzii veridice.

Scopul principal

Scopul acestei cercetări constă în studierea influenței sarcinii și nașterii asupra evoluției limfomului Hodgkin, precum și a dezvoltării sarcinii pe fundalul acestei maladii.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele sarcini:

1. Studierea influenței sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin în perioada activă a bolii și în remisiune completă.

2. Decurgerea gravidității la pacientele cu limfomul Hodgkin.

3. Cercetarea frecvenței recidivelor la bolnave de limfom Hodgkin și a termenilor de apariția lor după graviditate și naștere.

4. Elaborarea indicațiilor pentru întreruperea sarcinii.

Material și metode

Au fost studiate 1970 de fișe medicale de ambulator ale pacienților cu limfomul Hodgkin, care s-au

aflat sub supraveghere în Centrul Hematologic din Moldova din anul 1965 până în anul 2014.

Din 630 femei în vârstă reproductivă, 210 au avut 243 gravidități. La 73 paciente graviditățile au fost repetate (de la 2 până la 5). Graviditățile au fost finite cu naștere la 153 femei, iar la 78 graviditatea a fost întreruptă.

Pacientele incluse în studiu cu vârsta până la 20 ani au fost 18 (8,6%), cu vârsta cuprinsă între 21 și 30 ani – 140 (66,7%), cu vârsta de 31-40 ani – 50 (23,8%), 41-50 – 2 (0,9%) paciente.

Pe parcursul studiului au fost formate formate 2 grupuri de paciente. În I grup au fost incluse 80 de femei, la care diagnosticul de limfom Hodgkin a fost stabilit pentru prima dată în timpul sarcinii sau imediat după naștere – sarcina s-a dezvoltat în perioada activă a bolii. Al doilea grup a fost constituit din 130 de paciente, la care sarcina a survenit în perioada remisiunii complete în diferiți termeni (la 1, 2, 3, 4, 5 ani și mai mulți).

La toate pacientele diagnosticul de limfom Hodgkin a fost confirmat prin examenul morfologic cu depistarea variantei histologice conform Clasificării Internaționale (tabelul 1).

Astfel varianta limfohistiocitară a fost diagnosticată la 10 (4,8%) paciente, varianta cu scleroză nodulară la 92 (43,8%), varianta mixtcelulară la 92 (43,8%), varianta cu depleția limfocitară la 16 paciente: subtipul reticular – în 15 cazuri, varianta fibroză difuză – într-un caz.

Stadiul clinic a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională a limfomului Hodgkin adoptată în Ann Arbor, în anul 1971 (tabelul 2).

Prin urmare, stadiul IA a fost determinat la 37 paciente, I B – la 1 pacientă, IIA – la 68, II B – la 57, IIIA – la 18, III B – la 15, IV A – la 15, IV B – la 7 paciente. Stadiile locale sau depistate la 163 (77,6%) paciente, iar stadiile generalizate (III-IV) la 47 (22,4%). Semnele de intoxicație au fost depistate la 163 (77,6%) paciente.

Tabelul 1

Repartizarea pacientelor cu limfomul Hodgkin conform variantei histologice

Varianta histologică	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Limfohistiocitară	10	48	4	5	6	4,6
Scleroză nodulară	92	43,8	32	40	60	46
Mixtcelulară	92	43,8	36	45	56	43
Depleție limfocitară	16	7,6	8	10	8	6,2
reticulară	15	7,1	7	8,7	8	6,2
fibroză difuză	1	0,5	1	1,3	-	-
În total	210	100	80	100	130	100

Tabelul 2

**Repartizarea pacienților cu limfomul Hodgkin
în conformitate cu gradul de răspândire a procesului patologic**

<i>Stadiul clinic</i>	<i>În total</i>	<i>I grup</i>	<i>II grup</i>
I A	37	9	28
I B	1	1	-
II A	68	20	48
II B	57	28	29
III A	18	8	10
III B	15	5	10
IV A	15	6	9
IV B	7	4	3
I – II	163 (77,6)	58 (72,5%)	105 (80,8%)
III – IV	47 (22,4%)	22 (27,5%)	25 (19,2%)
B	80 (38,1%)	39 (48,75%)	41 (31,5%)

Tabelul 3

**Repartizarea pacienților cu limfom Hodgkin
în dependență de tratamentul efectuat**

<i>Metoda de tratament</i>	<i>În total</i>		<i>I grup</i>		<i>II grup</i>	
	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>	<i>abs.</i>	<i>%</i>
Program radical (I-II st.)	57	27,1	22	27,5	35	26,9
Program desfășurat (st.III)	24	11,9	11	13,8	13	10
Radioterapia focarelor	29	13,8	5	6,2	24	18,5
Tratament chimioradioterapeutic combinat	100	47,6	42	52,5	58	44,6
În total	210	100	80	100	130	100

Tratamentul pacienților s-a instituit în dependență de perioada bolii. La femeile, care au hotărât să păstreze sarcina, inclusiv și în perioada activă, tratamentul special nu s-a administrat. S-a efectuat tratamentul pacienților în perioada activă a bolii, care au întrerupt sarcina, sau a celor care au născut, dar nu mai devreme de 2-3 săptămâni după naștere.

În scopul inducerii remisiunii la 22 (27,5%) paciente din primul grup în stadiile locale s-a efectuat radioterapia după program radical și/sau monochimioterapie cu vinblastin sau ciclofosfan – în prezența semnelor de intoxicație.

Ganglioni limfatici inghinali și ovare nu au fost iradiate. La paciențele cu stadiul III (24 sau 11,9%) a fost aplicată radioterapia după program desfășurat. La 29 (13,8%) paciente radioterapia după program radical sau desfășurat nu a putut fi finalizată și s-a recurs la iradiere doar a focarelor afectate. La 100 (47,6%) paciente a fost aplicat tratamentul chimioradioterapeutic combinat. În stadiile locale s-au administrat 3 cicluri de polichimioterapie după schema CVPP și radioterapia după program radical, urmat de 3 cicluri CVPP. În stadiul III s-au administrat 5 cicluri CVPP și radioterapia după program desfășurat. În stadiul IV s-au efectuat 6 cicluri de polichimioterapie, urmate de radioterapia focarelor reziduale. După obținerea remisiunii complete, timp de 2 ani tuturor paciențele

lor s-a indicat fie monochimioterapie de menținere cu vinblastin, fie cicluri de reinducere CVPP fiecare 3 luni. Dacă în această perioadă se lua hotărârea de a păstra sarcina, tratamentul era anulat.

În perioada de remisiune completă sarcinile s-au observat cu o frecvență diferită. În primul an de remisiune completă s-au înregistrat 15 (11,5%) sarcini, în al doilea an – 12 (9,2%) sarcini, în al treilea an – 14 (10,8%), în al patrulea an – 22 (16,9%), în al cincilea an 26 (20%), în al șaselea an și peste 6 ani – 41 (31,6%) sarcini.

Rezultate și discuții. Din 80 cazuri de graviditate, înregistrate în perioada activă a bolii (primul grup) 24 s-au finalizat cu naștere. Patologia în sarcină nu s-a depistat la nici una din aceste paciente. Această constatare este menționată și de către alți autori [2, 4, 8]. La inițiativa hematologului sarcina a fost întreruptă la 46 de femei în termeni precoce ai gravidității și în 12 cazuri au avut loc avorturi spontane înregistrate. (tabelul 4).

În grupul al doilea au fost 190 paciente, la care sarcina a avut loc în perioada remisiunii complete a limfomului Hodgkin. La 34 de femei au fost sarcini repetate de aceea în total au fost înregistrate 161 de sarcini. Din cele 34 de paciente cu sarcini repetate, 28 de femei au născut de 2 ori, 5 – de 3 ori și una – de 4 ori. Cu naștere s-au finalizat 129 de sarcini. În 12

Tabelul 4

**Consecințele obstetricale ale gravidității
la pacientele cu limfom Hodgkin**

Consecințele obstetricale	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Avorturi medicale	78	32,1	46	56,1	32	19,9
Nașterii	153	63	24	29,3	129	80,1
Avorturi spontane	12	4,9	12	14,6	-	-
În total	243	100	82	100	161	100

cazuri sarcinele au fost întrerupte la inițiativa hematologului și inițiativa proprie. În comparație cu primul grup la care sarcina a fost în perioada activă a limfomului Hodgkin, avorturi spontane nu s-au înregistrat. În ambele grupuri sarcinele au decurs fără particularități. Copiii născuți au fost sănătoși. La această concluzie au ajuns și alți cercetători [5, 6].

La toate pacientele din primul grup după sarcină și naștere s-a dezvoltat progresarea limfomului Hodgkin.

Tabelul 5

**Influența sarcinii asupra evoluției limfomului
Hodgkin**

Consecințele sarcinii	În total		I grup		II grup	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Progresare, recidive	100	41,2	82	100	18	11,2
Remisiunea completă se menține	143	58,8	-	-	143	88,8
În total	243	100	82	100	161	100

În grupul al II-lea, când sarcina a fost în remisiune completă, progresarea maladiei de bază s-a depistat la 18 (11,2%) paciente. Remisiunea completă s-a menținut la 143 (88,8%) paciente.

Influența negativă a sarcinii asupra evoluției limfomului Hodgkin în perioada activă a bolii a fost înregistrată și de alți cercetători [5, 6].

Aceste date corespund datelor din literatura de specialitate [6, 7]. Conform acestor date, la femeile care au născut în perioada de remisiune completă, recidiva apare în 8-18% cazuri [2, 3].

În principiu, posibilitatea instalării recidivei în cazul apariției sarcinii în perioada de remisiune completă este în strânsă corelație cu durata remisiunii. Mai frecvent recidivele au apărut în cazul, când sarcina s-a dezvoltat în primii trei ani de remisiune (27,9%: în primul an – la 11,4% din paciente, în al doilea an – la 10% din paciente, iar în al treilea an – la 6,25%. Foarte rar recidivele s-au dezvoltat, când sarcina a survenit în al patrulea și al cincelea an de remisiune (6,7%). În cazul apariției sarcinii după al șaselea an de remisiune recidivele limfomului Hodgkin nu s-au

înregistrat. La aceste concluzii au ajuns și alți autori [1, 6, 7, 8].

Așadar sarcina și nașterea în remisiune completă nu au influențat negativ evoluția limfomului Hodgkin.

Concluzii:

1. Influența sarcinii asupra limfomului Hodgkin depinde de perioada bolii în care apare sarcina. În perioada activă a bolii, în remisiune incompletă sau în perioada remisiunii de scurtă durată, sarcina provoacă progresare a limfomului Hodgkin. În perioada remisiunii complete cu o durată de 6 ani și mai mult influența negativă a sarcinii și nașterii nu este demonstrată.

2. Influența negativă a limfomului Hodgkin asupra sarcinii și nașterii nu s-a demonstrat. Copiii născuți de mame bolnave de limfom Hodgkin aflate atât în perioada activă a bolii, cât și în perioada remisiunii incomplete au fost sănătoși.

3. La toate bolnavele, la care sarcina s-a înregistrat în perioada activă a limfomului Hodgkin, în decursul primului an după sarcină și naștere s-au instalat recidive ale bolii. În remisiunea completă stabilă în decurs de 5-6 ani și mai mult riscul recidivelor limfomului Hodgkin este minimal.

4. În perioada activă a limfomului Hodgkin, în legătură cu riscul înalt de progresare a bolii este indicată întreruperea sarcinii. În perioada remisiunii complete sarcina poate fi păstrată.

Bibliografie

1. Anseimo A.P., Cavalieri E., Enrici R.M., Pescarmon E., Juerrise V., Paesano R., Pachi A., Mandelli F. Hodgkin's disease during pregnancy: diagnostic and therapeutic management // Fetal Diagn. Ther. 1999 Mar-Apr; 14(2): 102-3.
2. Crepin G., Demaiele A., L'assosiation de maladie de Hodgkin et grossesse, Rev. Franc. Gynecol. et obst., 1969, 64(3), p.235-249.
3. Graser S.L., Clarke C.A., Nugud R.A., Stearns C.B., Dorfman R.F., Reproductive factors in Hodgkin's disease in women // Am. J. Epidemiol, 2003, sep. 15: 158(6), p.553-563.
4. Lepontre R., Maladie de Hodgkin et grossesse // Concours med., 1975, 25: 4698-4706.

5. Popa Georghe "Actualități în hematologie", editura Junimea, Iași, 1995, p.99-100.

6. Демина Е.А., Волкова М.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М., Ильяшенко В.В., Червонобаб Ю.В., Флейшман Е.В. Качество жизни больных лимфогранулематозом: проблемы и их решение // European School of Oncology, Москва, 2000: 2- 13.

7. Корчмару И.Ф., Параскова А.М. О влиянии беременности на течение лимфогранулематоза // Вопр. онкол., 1982, 7: 34-38.

8. Симбирцева А.П., Холсти Л., Лимфогранулематоз // Москва, 1987, p. 313-320.

TRATAMENTUL RECIDIVELOR LA PACIENȚII CU STADIILE I ȘI II ALE LIMFOMULUI HODGKIN

**Aliona Danila – doctorand¹, medic hematolog²
la Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu»¹,
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova²**

E-mail: danila.aliona@gmail.com, 022 852 357

Rezumat

Au fost studiate rezultatele tratamentului la 57 pacienți cu recidive ale limfomului Hodgkin (LH) diagnosticați inițial în stadiile I și II. S-a constatat că recidivele s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 21-40 de ani (57,9%). Au predominat recidivele tardive (75,4%). Recidivele precoce au fost diagnosticate doar la 24,6% pacienți. Indiferent de perioada apariției recidivelor precoce sau tardivă la mai mult de jumătate din pacienți (57,8%) a avut loc avansarea LH. Recidive locale și avansare cu recidive locale au fost înregistrate cu aceeași frecvență (21,1% și 21,1%, respectiv). Eficacitatea tratamentului recidivelor la toți pacienții incluși în lotul de studiu a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 56,1%. Polichimioterapia după schemă ABVD a avut o eficacitate mai înaltă. Remisiunile complete au fost obținute în 77,8% cazuri.

Cuvinte-cheie: limfomul Hodgkin, recidive, stadiile I și II

Summary. Treatment of recurrences in patients of the I and II stages of Hodgkin lymphomas

We studied 57 patients the treatment outcomes with LH relapses, originally diagnosed in stages I and II. It was found, that relapses were developed more frequently in people aged 21-40 years (57.9%). Later the recurrences prevailed (75.4%). Early recurrences were diagnosed only in 24.6% patients. Whatever the time of occurrence of early or late recurrence were more than in half of the patients (57.8%) the advancement of LH occurred. Local promotion recurrences were recorded with the same frequency (21.1% and 21.1% respectively). Efficacy of the relapse in all the patients included in the study group was low, complete remissions constituted only 56.1%. A high efficacy held in performing polychemotherapy after complete ABVD had a higher efficiency in 77.8% of cases.

Key words: Hodgkin lymphoma, relapses, stages I and II

Резюме. Лечение больных с рецидивами лимфомы Ходжкина I-II стадий

Изучены результаты лечения у 57 больных с рецидивами лимфомы Ходжкина (ЛХ) которые были диагностированы первоначально в I и II стадиях. Наиболее частые рецидивы констатированы у лиц в возрасте 21-40 лет (57,9%). Преобладали поздние рецидивы (75,4%). Ранние рецидивы были выявлены только у 24,6% пациентов. Независимо от периода возникновения рецидивов (ранние или поздние) у 57,8% больных имело место прогрессирование ЛХ. Местные рецидивы и прогрессирование процесса с локальными рецидивами встречались с одинаковой частотой (21,7% и 21,1% соответственно). В общей группе больных эффективность лечения рецидивов была низкая, полные ремиссии констатированы только у 56,1% пациентов. Наиболее высокая эффективность имела место при использовании полихимиотерапии по схеме ABVD. Полные ремиссии были получены в 77,8% случаев.

Ключевые слова: Лимфома Ходжкина, рецидивы, I и II стадия

Actualitatea temei. Limfomul Hodgkin (LH) este una din cele mai frecvente tumori maligne ale țesutului limfoid. Morbiditatea în RM constituie 1,47 la 100 000 locuitori [7]. În țările europene și SUA morbiditatea este 2,8 și 2,2 la 100 000 de populație corespunzător [10,16]. În Federația Rusă – 2,1 [20].

LH se poate dezvolta la orice vârstă. Unii autori evidențiază un apogeu al morbidității acestei maladii la vârsta 16-35 de ani cu maximum la vârsta 25 de ani [3, 15, 19, 26].

Până la mijlocul secolului XX supraviețuirea globală peste 5 ani a pacienților cu LH atingea 5%

și boala era considerată fatală. Această situație s-a schimbat radical la sfârșitul anilor 1970 odată cu introducerea în practica clinică a preparatelor citostatice noi și combinația lor. De atunci LH a trecut în grupul de maladii cu potențial înalt de vindecare [2]. Crearea și introducerea programelor contemporane cu mult au îmbunătățit rezultatele tratamentului pacienților cu LH. Supraviețuirea de lungă durată peste 10 ani ajunge la 60-70% [9, 10, 11, 24]. În stadiile incipiente supraviețuirea generală peste 10 ani și mai mult depășește 90% [12, 14, 22, 23]. Așa supraviețuire semnificativă în stadiile incipiente a devenit posibilă datorită implementării regimurilor de polichimioterapie (PChT) în combinație cu radioterapie ce asigură o înaltă frecvență a remisiunilor complete, care depășesc 95% [6,25].

Însă, deși, eficacitatea tratamentului este înaltă la aproximativ 10-15% pacienți cu LH în stadiile locale după obținerea remisiunilor complete mai devreme sau mai tardiv apar recidive [1, 5, 8, 17]. Dezvoltarea recidivelor fără îndoială influențează negativ asupra prognosticului și duratei vieții pacienților cu LH. Prognosticul la pacienții cu recidive deseori este nefavorabil și prezintă pericol pentru viață. De aceea recidivele constituie o problemă importantă atât în plan de diagnostic, cât și de tratament. În ultimii ani în tratamentul recidivelor LH se utilizează programe de terapie intensivă ca BEACOPP escaladat și altele [13,21]. Însă escaladarea dozelor de PChT este însoțită și de o majorare a toxicității. În prezent, în cazurile de recidivă a LH se face accent pe doze mari de chimioterapie cu autotransplant sau alotransplant a măduvei oaselor [4,18]. Dar și acolo unde este posibil de efectuat acest tratament doar o treime din pacienți cu recidive pot fi candidați pentru transplant medular, restul din cauza imposibilității de a obține remisiune completă în rezultatul tratamentului citoreductiv, vârsta, prezența maladiilor concomitente și altele nu pot fi supuși la astfel de terapie.

Aceste date indică actualitatea problemei tratamentului recidivelor LH și necesitatea efectuării studiilor în acest aspect.

Scopul lucrării. Studierea rezultatelor tratamentului recidivelor la pacienții cu stadiile I și II ale limfomului Hodgkin.

Material și metode. Au fost studiate rezultatele tratamentului recidivelor care s-au dezvoltat la 57 pacienți cu LH diagnosticați inițial în stadiile I și II cu remisiuni complete obținute pe fondalul terapiei de primă linie. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic.

Gradul de răspândire a procesului tumoral a fost determinat conform clasificării Clinice Internaționale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971.

Tratamentul a fost efectuat cu 6-8 cicluri de polichimioterapie (PChT) după schemele ABVD, CVPP la 42 bolnavi și în 15 cazuri tratament combinat (PChT + radioterapie).

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

Rezultate și discuții. Distribuția bolnavilor cu recidive ale LH care s-au dezvoltat la pacienții cu LH diagnosticați inițial în stadiile I și II cu remisiuni complete a arătat că mai mult de jumătate din pacienți au fost cu vârsta 21-40 de ani (57,9%), posibil datorită faptului că și morbiditatea LH este mai înaltă la această vârstă.

Recidivele s-au dezvoltat aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (47,3% și 52,7% respectiv). Însă se poate de menționat că la vârsta 14-20 de ani au predominat bărbații (64,3%), iar la vârsta 21-40 de ani femeile (67,7%).

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu recidive ale LH în stadiile I și II în funcție de vârstă și sex

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Frecvența, %	Sexul	
			bărbați abs. (%)	femei abs. (%)
14-20	14	24,5	9 (64,3)	5 (35,7)
21-40	33	57,9	11 (33,3)	22 (67,7)
41-60	9	15,8	5 (55,5)	4 (45,5)
>60	1	1,8	1 (100)	-
În total	57	100	26 (47,3)	31 (52,7)

Recidive precoce s-au dezvoltat la 14 (24,6%) pacienți, tardive – în 43 (75,4%) cazuri. Independent de perioada apariției recidivelor precoce sau tardivă a predominat avansarea LH în alte zone (64,3% și 55,8% respectiv). Însă se poate de menționat, că recidivele locale au avut loc mai frecvent în cazurile când au fost diagnosticate în perioada precoce (până la 12 luni) (tabelul 2).

Tabelul 2

Distribuția pacienților cu recidive în funcție de perioada apariției și caracterul lor

Perioada apariției recidivelor	Numărul de pacienți	Caracterul recidivelor		
		local abs. %	local + avansare abs. %	avansare abs. %
precoce	14	4 (28,6)	1 (7,1)	9 (64,3)
tardivă	43	8 (18,6)	11 (25,6)	24 (55,8)
În total	57	12 (21,1)	12 (21,1)	33 (57,8)

Majoritatea recidivelor 50(87,7%) au avut loc la pacienții cu LH varianta scleroză nodulară. În varianta mixt celulară a LH recidive s-au dezvoltat la 5 (8,8%) pacienți. La bolnavii cu varianta cu predomi-

nare limfoidă a LH recidive au fost constatate doar în 2 (3,5%) cazuri.

La determinarea gradului de răspândire a recidivelor LH conform clasificării Clinice Internaţionale, adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 mai frecvent s-a constatat stadiul II al maladiei (40,4%). Aproximativ cu aceeaşi frecvenţă a fost stabilit stadiul I şi IV (22,8% şi 26,3% corespunzător). Mai rar a fost determinat stadiul III al LH (10,5%) (tabelul 3).

Tabelul 3

Distribuirea pacienţilor cu recidive ale LH în funcţie de stadiul clinic

Stadiul clinic	Numărul de bolnavi	Frecvenţa, %
I	13	22,8
II	23	40,4
III	6	10,5
IV	15	26,3
În total	57	100

Studierea rezultatelor imediate ale tratamentului recidivelor la pacienţii cu stadiul I şi II ale LH în funcţie de metoda de tratament a arătat că eficacitatea generală a tratamentului a fost înaltă, însă remisiuni complete au fost obţinute doar la puţin mai mult de jumătate din pacienţi (56,1%). Procentul remisiunilor complete a fost mai înalt în cazurile de utilizare a PchT după schema ABVD.

La aplicarea PchT după schema CVLP şi a tratamentului combinat chimioradioterapeutic eficacitatea a fost aproximativ egală, remisiunile complete au fost obţinute în 45,0% şi 47,4% corespunzător (tabelul 4).

Deci, programul de bază în tratamentul recidivelor la pacienţii cu LH se poate considera PchT după schema ABVD.

Analiza rezultatelor tratamentului recidivelor pacienţilor cu LH diagnosticaţi iniţial cu stadiile I şi II în funcţie de stadiul recidivelor a constatat că eficacitatea generală a fost mai înaltă în stadiul I (93,8%) cu descreştere treptată în stadiul II, III şi IV (91,3%, 80,8% şi 76,9% respectiv).

Tabelul 4

Rezultatele imediate ale terapiei pacienţilor cu recidive ale LH în funcţie de metoda de tratament

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs. (%)
		în total abs. (%)	complete abs. (%)	parţiale abs. (%)	
ABVD	18	17 (94,4)	14 (77,8)	3 (16,6)	1 (5,6)
CVLP	20	17 (85,0)	9 (45,0)	8 (40,0)	3 (15,0)
PchT + RT	19	16 (84,2)	9 (47,4)	7 (36,8)	3 (15,8)
În total	57	50 (87,7)	32 (56,1)	18 (31,6)	7 (12,3)

Remisiunile complete la pacienţii cu recidive stadiul I au fost înregistrate în 62,5% cazuri spre deosebire de bolnavii cu stadiul IV la care remisiunile complete au fost egale doar cu 46,2% (tabelul 5).

Deci, eficacitatea tratamentului a fost în funcţie de gradul de răspândire a procesului tumoral. Însă se poate de menţionat că rata remisiunilor complete a fost destul de joasă chiar şi la pacienţii cu stadiul I al recidivei şi a constituit doar 62,5%.

Studiul rezultatelor tratamentului recidivelor LH în funcţie de vârstă a arătat că rata remisiunilor complete a fost puţin mai mare în grupurile de vârstă 14-20 de ani şi 21-40 de ani, la care remisiunile complete au fost obţinute aproximativ cu aceeaşi frecvenţă (57,1% şi 58,4% respectiv) spre deosebire de pacienţii cu vârsta 41-60 de ani la care remisiunile complete au fost constatate în 46,2% cazuri (tabelul 6). La vârsta de peste 60 de ani a fost doar un singur bolnav şi nu este posibil de făcut careva concluzii.

Prin urmare, cu cât vârsta pacienţilor este mai tânără şansele de obţinere a remisiunilor complete sunt mai mari.

Însă, este necesar de constatat că indiferent de metoda de tratament, gradul de răspândire a procesului tumoral, vârsta pacienţilor eficacitatea tratamentului a fost joasă, remisiuni complete au fost obţinute doar în 56,1% cazuri. Aceste date ne indică la necesitatea

Tabelul 5

Rezultatele imediate ale tratamentului pacienţilor cu recidive ale LH în funcţie de stadiul recidivei

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs. (%)
		în total abs. (%)	complete abs. (%)	parţiale abs. (%)	
ABVD	18	17 (94,4)	14 (77,8)	ABVD	18
II	23	21 (91,3)	13 (56,5)	81 (34,8)	2 (8,7)
III	5	4 (80,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)
IV	13	10 (76,9)	6 (46,1)	4 (30,8)	3 (23,1)
În total	57	50 (87,7)	32 (56,1)	18 (31,6)	7 (12,3)

Tabelul 6

Rezultatele imediate ale tratamentului pacienților cu recidive ale LH în funcție de vârstă

Metoda de tratament	Numărul de bolnavi	Remisiuni			Fără efect abs. (%)
		în total abs. (%)	complete abs. (%)	parțiale abs. (%)	
14-20	7	6 (87,7)	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)
21-40	36	33 (91,7)	21 (58,4)	12 (33,3)	3 (8,3)
41-60	13	10 (76,9)	6 (46,2)	4 (36,7)	3 (23,1)
>60	1	1 (100)	1 (100)		
În total	57	57 (87,7)	32 (56,1)	18 (31,6)	7 (12,3)

efectuării studiilor în plan de determinare a factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor și a elaborării criteriilor de evitare a dezvoltării lor. Posibil prezența factorilor de risc de dezvoltare a recidivelor vor indica la necesitatea intensificării tratamentului pacienților cu stadiu I și II al LH. Acesta confirmă tendința care este în prezent de intensificare a tratamentului recidivelor pentru a obține remisiuni complete.

Supraviețuirea fără recidive la pacienții cu remisiuni complete pentru 2 și 5 ani a fost înaltă și a constituit 90,2% și 84,7% respectiv.

Astfel se poate de menționat că în cazurile când au fost obținute remisiuni complete majoritatea din ele (84,7%) au fost de lungă durată și pacienții pot fi vindecați.

Concluzii:

1. Recidive la pacienții cu remisiuni complete ale LH, diagnosticați inițial în stadiul I și II, s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 21-40 de ani.

2. La pacienții cu stadiul I și II ale LH preponderent au fost diagnosticate recidive tardive (75,4%).

3. Eficacitatea tratamentului recidivelor a fost joasă, remisiunile complete au constituit doar 56,1%.

4. Programul de tratament cu o eficacitate mai înaltă a fost PchT după schema ABVD. Remisiunile complete au fost obținute în 77,8% cazuri.

Bibliografie

1. Alan R., Yuen, M.D., Sandra J. Homing, M.D. Hodgkin's Disease: Management of First Relapse. *Oncology*, 1996; 10; 2.

2. Armitage J.O. Early-stage Hodgkin's lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2010; 363; 7; 653-662.

3. Bleyer A., Viny A., Barr R. Cancer in 15 - to 29-year-old by primary site. *Oncologist*. 2006; 11; 6; 590-601.

4. Bonnie Gillis. Current and Emerging Strategies for Managing Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. www.onclive.com/publication/obth/2012/october-2012.

5. Canellos George P., M.D., Mauch Peter M., M.D. Treatment of relapse of classical Hodgkin lymphoma after initial chemotherapy. <http://www.update.com/contents/treatment-of-relapse-of-classical-hodgkin-lymphoma-after-initial-chemotherapy>, 2011.

6. Cavali F.G. Hodgkin's disease: treatment of re-

lapsed disease. 2014; annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_4/159.full.pdf.

7. Corcimaru I. *Hematologie*, 2007; 240-252.

8. Dryver E.T., Jernstrom H., Tompkins K. et al. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *British journal of Cancer*, 2003; 89; 482-486.

9. Donaldson S.S., Link M.P. Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J.Clin.Oncol.* 1987; 5(5); 742-749.

10. Evens A.M., Antilion M., Aschebrook-Kilty B., Chiu B.C. Racial disparities in Hodgkin's lymphoma a comprehensive population-based analysis. *Ann.Oncol.*, 2012.

11. Hewitt M.W. Childhood Cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington DC: The National Academy Press. 2003.

12. Flangea C., Gîgu S., Potenez E. et al. Tipuri histologice de limfom Hodgkin-influente sau non influente în supraviețuirea bolnavilor. [Hodgkins lymphoma histological types – influences or non – influences in patients survival rate]. *Revista Română de Medicină de Laborator*. 2006; 2;1; 55-61.

13. Francesco Gaudio, Annamaria Giordano, Vincenzo Pavone et al. Outcome of Very Late Relapse in Patients with Hodgkin's Lymphomas. *Advanced in Hematology*. 2011;6.

14. Meyer R.M. And Hoppe R.T. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Hematology*. 2012; 1; 313-321.

15. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S. et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States. 1992-2001 *Blood* 2006; 107(1); 265-276.

16. Miller B.A., Chiu K.C., Hankey B.F., Ries L.A. Cancer incidence and mortality patterns among specific Asian and Pacific Islander populations in the U.S. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(3); 227-256.

17. Specht L., Gray R.G., Clarke M.J., Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomised trials involving 3888 patients. *J.Clin.Oncol.*, 1998, 16, 830.

18. Sureda Anna, Canals Carme, Arranz Reyers et al. Allogenic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-AZZO study – a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Limfo-

mas / Transplante de Medula Osea (GES/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012; 97; 2; 310-317.

19. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Т. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. *Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7; 2; 184-191.

20. Винокуров А.А. Лимфома Ходжкина и проблема репродукции у мужчин. *Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2013; 6; 3; 258-273.

21. Демина Е.А. Современное лечение лимфомы Ходжкина лимфогранулематоза. <http://ykol.ru/medic/article-14210>.

22. Демина Е.А., Ткачев С.И., Тумян Г.С. и др. Современная химиотерапия у больных лимфомой Ходж-

кина (30-летний ответ лечения). *Гематология и трансфузиология*. 2007; 1; 19-25.

23. Капланов К.Д., Шипаева А.Л., Васильева В.А. и др. Международный прогностический индекс при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина в условиях современной терапии. *Клиническая Онкогематология*. 2013; 6; 3; 294-302.

24. Пивник А.В., Растринин Н.А., Моисеева Т.Н. и др. Результаты лечения лимфогранулематоза по протоколу MOPP-ABVD в сочетании с лучевой терапией (десятилетнее наблюдение). *Тер. архив* 2006; 8; 57-62.

25. Плотникова А.А. Первично-рефрактерные формы и рецидивы лимфомы Ходжкина. Автореферат диссертации канд. мед. наук, 2012.

26. Румянцев А.Г., Птушкин В.В., Семочкин С.В. Пути улучшения результатов лечения злокачественных опухолей у подростков и молодых взрослых. *Онкогематология*. 2011; 1; 20-30.

CHIMIOTERAPIE

CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR CU CANCER AVANSAT SUPUȘI TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU

¹Victoria Monul, ²Iurie Bulat, ¹Natalia Coșciug, ²Mariana Rogojinaru, ²Aurelia Cazacu, ²Elena Feghiu, ²Tatiana Ursachi, ¹Valeriu Bilba, ³Olga Comacenco, ¹IMSP IO, CCD, ²IMSP IO, Secția Chimioterapie Nr.2, ³IS SCR Tiraspol
monulvictoria@rambler.ru Tel. +373 022 852 119

Rezumat

În scopul evaluării calității vieții pacienților cu tumorile maligne metastatice a colonului, glandei mamare și bronho-pulmonar, tratați în condiții de ambulatoriu și staționar, am utilizat chestionarul privind calitatea vieții în oncologie *Rotterdam symptom checklist*, care explorează starea funcțională, fizică și simptome, statutul psihoemoțional și situația socială. Materialul de studiu care constituie obiectul prezentei cercetări însumează un număr de 150 pacienți, care au urmat tratamentul chimioterapic în IMSP IO pe o perioadă de șapte ani (2007-2014). Dintre aceștia un număr de 75 pacienți reprezentând 50% au făcut parte din lotul ambulatoriu, în timp ce un grup de 75 pacienți, reprezentând 50% au constituit lotul comparativ din staționar. Studiul efectuat ne permite să concluzionăm, că grupurile comparate de pacienți se deosebesc atât din punct de vedere a frecvenței și gradului de manifestare a suferinței somatice și psihologice, cât și a spectrului de probleme cu caracter social, factori cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților. Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu.

Cuvinte-cheie: calitatea vieții, cancer avansat, chimioterapia, tratament ambulatoriu

Summary. The quality of life of patients with advanced cancer undergoing outpatient chemotherapy

To assess quality of the life of the patients with the metastatic malignant tumors of the colon, breast and lung, treated in the outpatient and inpatient, I used the questionnaire on the quality of the life in oncology *Rotterdam symptom checklist*, which explores the functional status, and the physical symptoms status and the social-emotional situation. The material of which this research study comprise a total of 150 patients who received chemotherapy in the Institute's for a period of seven years (2007-2014). Of these 75 patients representing a total of 50% were part of the outpatient group, while a group of 75 patients, representing 50% of the comparison group were stationary. The study allows us to conclude that the compared groups of the patients differ both in the terms of the frequency and degree of the manifestation of physical and psychological suffering and a range of social issues, factors with a significant influence on the quality of life. The comparative analysis of the parameters that contribute to quality of life, namely, the level of anxiety and depression, the maintaining social roles and family relations, discomfort and perceptions of treatment, revealed an improvement in the quality of life for the outpatient treatment.

Key words: quality of life, advance cancer, chemotherapy, out-patient treatment

Резюме. Качество жизни онкологических больных получающих амбулаторную химиотерапию

Для оценки качества жизни пациентов с распространёнными формами рака кишечника, молочной железы и лёгкого, леченных в амбулаторных условиях и условиях стационара, был использован *Rotterdam symptom checklist*, который освещал функциональное и физическое состояние, симптомы, психоэмоциональный и социальный статус пациентов. В исследование было включено 150 больных, получавших химиотерапию в Институте Онкологии Молдовы в период 2007-2014 г. Из них 75 пациентов (50%) амбулаторных и столько же пролеченных в условиях стационара (отделение химиотерапии). Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что сравниваемые группы больных имели различия по частоте и интенсивности соматических и психологических нарушений, изменений социального характера, что определяет качество жизни этой категории больных. Сравнительный анализ этих параметров продемонстрировал, что амбулаторная химиотерапия позволила пациентам продолжить привычный, достаточно активный образ жизни, а в ряде случаев сохранять трудоспособность, уменьшить психоэмоциональные затраты на ее осуществление, приблизить непосредственно к пациентам, улучшить комфортность лечения больных и качество их жизни.

Ключевые слова: качество жизни, метастатический рак, амбулаторная химиотерапия

Introducere

Cancerul constituie o problemă de sănătate publică de extremă actualitate, atât în țara noastră, cât și în lume, reprezentând o sursă din ce în ce mai importantă de morbiditate și mortalitate, cu implicații însemnate în domeniul medical și în cel socio-economic.

Studiile statistice moderne adresate incidenței cancerului și mortalității secundare acestuia au evidențiat o creștere globală accentuată. Rezultatele publicate de Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului au arătat că, în lume cancerul bronho-pulmonar, mamar și cel colorectal, au devenit trei cele mai frecvente tipuri de cancer diagnosticat și sunt printre primele ca cauză de deces prin cancer [1,2].

De asemenea, se prezintă ca patologii de mare actualitate prin frecvența crescută, gravitatea sporită, prin complexitatea diagnostică și terapeutică pe care o presupune și nu în ultimul rând, prin prognosticul cu atât mai rezervat, cu cât este depistat într-un stadiu avansat. Astfel, sarcina de bază a medicilor oncologi devine asigurarea unui nivel cât mai ridicat al calității vieții pacienților, implicit prin menținerea activităților cotidiene, relațiilor sociale și de familie ale pacienților.

În mod tradițional, rezultatele tratamentului sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre care cele mai importante sunt răspunsul la tratament și supraviețuirea. Însa aceste criterii devin și mai importante când sunt analizate și prin prisma calității vieții pacientului, în deosebi în cazul când obiectivele tratamentului sunt paliative. Ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai relevant indicator al supraviețuirii [3-5].

În cazurile în care procesul este avansat, tratamentele aplicate permit prelungirea duratei de viață a bolnavilor oncologici și aceste cazuri revendică o abordare din perspectiva dualismului cantitativ-calitativ. Majoritatea aspectelor bolii pot fi cuantificate din perspectiva statistică, mai puțin variabile precum “confortul”, “senzație de fericire”, “utilitate socială” etc. Prin calitatea vieții. – se înțelege percepțiile indivizilor asupra situațiilor lor sociale, în contextul sistemelor de valori culturale în care trăiesc și în dependență de propriile necesități, standarde și aspirații [6]. Astfel, prin calitatea vieții în medicină se înțelege bunăstarea fizică, psihică și socială, precum și capacitatea pacienților de a-și îndeplini sarcinile obișnuite, în existența lor cotidiană [7]. O definiție utilitaristă este propusă de Revicki și colaboratorii, în conceptul căror calitatea vieții reflectă preferințele pentru anumite stări ale sănătății ce permit ameliorări ale morbidității și mortalității și care se exprimă printr-un singur indice ponderat – ani de viață standardizați, în

funcție de calitatea vieții [8]. Din această perspectivă analiza calității vieții pacienților trebuie abordată din două perspective:

1. Durata de viață, care include consecințele tratamentului pe termen scurt și mediu, controlul simptomelor și menținerea stabilității psihice, bunăstarea fizică și emoțională;

2. Spațiul social - altfel spus abordarea polivalență din perspectiva raporturilor cu “Celălalt”, abordare care reglementează raporturile pacientului cu lumea înconjurătoare.

Studiile efectuate asupra calității vieții sunt deosebit de utile pentru practica medicală, în evaluarea efectelor fizice, psihice și sociale ale bolilor și tratamentelor medicale asupra vieții de zi cu zi a oamenilor, în evaluarea efectelor tratamentelor sau bolii, din punctul de vedere al pacientului, precum și în determinarea nevoilor pacientului de suport psihic, fizic și social pe durata îmbolnăvirii [9]. Utilizarea instrumentelor pentru evaluarea calității vieții pacienților ajută personalul medical să aleagă între diferite tratamente alternative, să informeze pacienții asupra efectelor posibile ale diferitelor proceduri medicale, să monitorizeze progresul tratamentelor aplicate, din punctul de vedere al pacientului și, în fine, permite personalului medical să proiecteze pachete de îngrijiri medicale eficiente și eficiente [10-14].

Material și metode

Pentru a determina factorii care influențează calitatea vieții pacienților, am procedat la analiza comparativă a stărilor somatice și psihologice a pacienților cu tumorile maligne metastatice supuși tratamentului chimioterapeutic în condiții de ambulator și în staționar. Analiza noastră a ținut cont de factori precum starea funcțională, fizică și simptome, activitatea socială, atitudinea față de activitatea profesională, autopercepția pacientului cu privire la capacitatea de muncă și viața cotidiană. Eșantionul studiului a inclus 150 de pacienți diagnosticați cu cancer avansat a colonului, glandei mamare și bronho-pulmonar, care s-au tratat în cadrul Institutului Oncologic în perioada 2007-2014, dintre care 75 de pacienți tratați în staționar și 75 în condiții de ambulator. Ambele grupuri de pacienți au fost selectate proporțional după categorii de vârstă, sex, educație și localizarea procesului oncologic. Deasemenea s-a efectuat corelarea din punct de vedere al gradului de extindere a procesului și a schemelor de tratament chimioterapic aplicate. În perioada studiului starea somatică a pacienților examinați a fost satisfăcătoare, sau de gravitate medie (ECOG 0-2). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 25 și 76 de ani cu media 55,2±0,77 ani. Gradul de educație a majorității absolute a fost mediu. Pacienții au fost supuși tratamentului specific conform locali-

zărilor procesului malign, stadiului bolii, vârstei, bazate pe standardele de terapie actuale.

Instrumentele utilizate pentru colectarea datelor în studiul efectuat a fost chestionarul CV Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici și interviul [15,16]. Răspunsurile obținute prin metoda chestionarului nu necesitau interpretări complexe, deoarece ofereau imaginea clară a variabilelor analizate. Timpii de completare a chestionarelor, gradul de răspuns și cooperare a pacienților au fost satisfăcători.

Un concept interesant în înțelegerea calității vieții este faptul că simptome identice pot avea impact variabil la oameni diferiți, persoanele pot avea așteptări diferite și să nu cuantifice identic calitatea vieții la cel puțin două interogări succesive derulate chiar în condiții similare [11].

Pentru obiectivitatea datelor am respectat un set de condiții precum alegerea perioadei de timp și a locației desfășurării procesului de completare a anchetei, astfel încât am asigurat un grad sporit de confort a respondenților generând astfel deschiderea intervievatului spre răspunsuri exhaustive.

Chestionarul a fost structurat în câteva compartimente. Compartimentul I se referea la starea somatică a pacientului, iar răspunsurile la întrebări permiteau concluzii privind gradul de suferință. Compartimentul II includea întrebări cu privire la starea psihologică și situația socială. Respondentul putea să-și exprime părerea personală bifând unul din cele 4 grade de semnificații (variante de răspuns) din cuprinsul anchetei. Răspunsurile pacienților se refereau și la percepția asupra gradului de utilitate socială, capacitatea de a îndeplini rolurile în familie, capacitatea de muncă și viața.

Indiscutabil, în cadrul oricărei anchete există riscul unor răspunsuri neobiective legat de gradul de sinceritate a respondentului, în cazul nostru fiind vorba de pacienți oncologici, iar răspunsurile vizează aspecte precum sănătatea psihologică sau diverse aspecte de intimitate. În acest sens am luat un șir de măsuri pentru creșterea gradului de obiectivitate a răspunsurilor.

În primul rând chestionarul a respectat anonimatul respondentului, ceea ce a permis examinarea părerilor personale a pacientului în colaborare cu datele generale.

În rândul doi, instrucțiunile de completare au fost concepute de așa manieră încât să crească gradul de sinceritate a respondentului. Astfel am subliniat în mod special, ca la întrebările chestionarului nu există răspunsuri corecte și incorecte, fapt, care în opinia noastră a condus la creșterea obiectivității răspunsurilor obținute.

În rândul trei, în discuția preliminară, am subliniat importanța și valoarea părerilor personale pentru acuratețea cercetării științifice.

Deoarece Rotterdam symptom checklist este o metoda de cercetare standardizată și acreditată nu a fost necesar sa evaluam chestionarul după caracteristicile psihologice speciale. În acest sens considerăm datele obținute relevante și obiective. Discuția premergătoare completării chestionarului a avut un caracter psihoterapeutic și facilita stabilirea unui contact bazat pe încredere cu respondentul, fapt care a înlesnit cercetarea.

Pe lângă aspectul de mai sus, pacientul avea posibilitatea să-și exprime angoasele, fapt care reducea tensiunea emotivă și a condus la ameliorarea stării psihologice și chiar fizice. Dorim să evidențiem în mod expres și să indicăm asupra necesității instituționalizării asistenței psihologice profesionale acordate pacienților oncologici. Asistenta și suportul psihologic a pacienților oncologici trebuie inclusă în toate etapele procesului de tratament. Asistența psihologică specializată va permite creșterea calității vieții pacientului, asigurarea stabilității psihice, factori care în ultima instanța vor conduce la creșterea calității vieții, confortului și a echilibrului psihologic a bolnavilor, factori importanți pentru succesul tratamentului specializat aplicat și implicit a reducerii riscurilor progresării bolii [3-5,17].

Trebuie să remarcăm valoarea materialului colectat, în special în partea ce ține de analiza spontaneității răspunsurilor și reacțiilor emotive față de cercetarea în sine, indicatori pentru statutul psihologic al pacienților.

Rezultate și discuții

În urma prelucrării statistice a datelor obținute, colaborate cu interviul și observația comportamentului pacienților, am trasat următoarele concluzii.

În ambele grupuri de pacienți am identificat prezența simptomelor suferinței fizice și psihice. Datele colectate confirmă existența problemelor cu caracter social: diminuarea activismului social, limitările în ceea ce privește capacitatea de muncă și îndeplinirea rolurilor în familie, fapt care confirmă imposibilitatea satisfacerii unor nevoi atât de ordin fizic, cât și psihologic, adică o diminuare a calității vieții pacienților. În grupul de pacienți tratați în condiții de staționar, frecvența și gradul de manifestare a indicatorilor analizați, este mai ridicat. S-a observat și o diferență semnificativă în ceea ce privește simptomatologia clinică - la pacienții tratați în staționar - stările de greață și vomă, lipsa poftei de mâncare, dureri musculare - sunt mai pronunțate, iar starea emotivă a acestei categorii de pacienți se caracterizează prin stări de neliniște, încordare, disperare și depresie.

Indiscutabil, simptomele observate la ambele grupuri de pacienți, sunt determinate pe lângă suferința psiho-afectivă care însoțește diagnosticul de cancer și de simptomele în relație cu boală, cum ar fi durerea, fatigabilitatea, dispneea, scăderea ponderală, confuzia mentală etc., dar în mare măsură cu efectele secundare ale tratamentului specific aplicat (grețuri, vărsături, imunosupresie, tulburări hematologice, stomizarea la bolnavii cu cancer colic ocluziv, mastectomia sanitară la pacientele cu cancer mamar avansat), indiferent că e vorba de simptomele ce țin de suferința fizică sau cea psihică. Însa, în condiții identice de observare, exista o variabilă care determină gradul de manifestare a indicatorilor clinici și aceasta variabilă ține de starea psiho-emoțională a pacientului. Necâtând la faptul că în ultimul timp s-au schimbat atât directivele sociale referitor la posibilitățile tratamentului, cât și tactica medicilor, majoritatea cărora comunică direct și clar diagnosticul și explică posibilitățile și riscurile tratamentului, totuși, cancerul rămâne unul din cele mai severe cauze de stres pentru pacient, care se postează în fața unui pericol vital și este cuprins de frică și disperare.

Când bolnavul este pus în fața necesității de a urma tratamentul chimioterapic, el trăiește un val nou de emoții și îngrijorări. În concepția multor oameni, tratamentul chimioterapic este o formă grea de tratament, însoțită de deteriorarea stării fizice generale, cu modificări estetice și schimbările apărute față de imaginea corpului și de stima de sine [18,19], întreruperea planurilor de viață, schimbările produse în rolurile sociale și în stilul de viață, preocupările legale și financiare, dar în primul rând este o confirmare a faptului că boala evoluează, se extinde. În consecință, toți acești factori conduc spre creșterea nivelului de îngrijorare, neliniște, tensiune emotivă și o intensitate ridicată a tuturor emoțiilor negative. În aceste cazuri de intensificare a întregii palete de emoții negative, atât medicul, cât și pacientul, deseori ajung la concluzia aplicării chimioterapiei în condiții de staționar. În unele clinici se practică „internarea cu scop educativ” a pacienților înainte de începerea cursului de chimioterapie și în aceste cazuri, un rol important în pregătirea și informarea pacientului îl joacă corpul paramedical și asistentele specializate în chimioterapie [20].

Adaptarea la această nouă situație existențială cu care se confruntă bolnavul oncologic este însă un proces lent, deosebit de dificil și în mod special subiectiv, diferit de la individ la individ. Fiecare persoană este rezultatul unui cumul de factori, începând cu bagajul genetic, zestrea culturală (valori universale, mituri, tradiții, obiceiuri) educația din familie și societatea frecventată, până la experiențele personale și la modul în care acestea au fost integrate [21].

Emoțiile nu însemnează numai sentimente și experiențe, dar și răspunsuri fiziologice, ce a fost demonstrat în studiul dat prin depistarea diferențelor statistic semnificative în apariția simptomelor de inapetență, grețuri, vome, insomnie, creșterea tensiunii arteriale la pacienții tratați în condiții de staționar.

Care mecanisme neurofiziologice se activează și prin ce se manifestă?

În scopul supraviețuirii fizice, omul are tendința să fugă din locul în care există sau persistă pericolul. În acest sens și, mușchii și organele interne funcționează într-un regim de mobilizare maximă, deoarece conlucrează la soluționarea unei situații vitale - salvarea de la un pericol vital. Responsabil de buna funcționare a organelor interne este sistemul nervos vegetativ și e cunoscut faptul, că stresul prelungit conduce la disfuncționalități a acestui sistem. Majoritatea situațiilor de stres sunt interiorizate de către individ prin inhibarea componentelor musculare și vegetative ale emoțiilor, iar inhibarea acestor componente se reflectă în suferința fizică, corporală. În cazul activării părții a sistemului nervos vegetativ simpatic, vom observa o creștere de adrenalină, aritmie, creșterea tensiunii arteriale, constipație, senzația de gură uscată. În cazul activizării părții parasimpatice, vom depista senzațiile de greață, vomă, diaree, senzațiile de sufocare, tulburările sfincteriene și sexuale etc. Disfuncționalitățile sistemului nervos vegetativ au un caracter mixt.

Stresul, însă, nu însemnează numai psihologie și sistem vegetativ, stresul mai însemnează și o stare a sistemului muscular, mai bine spus, o stare de tensiune a sistemului muscular care nu poate fi degajată și aceasta tensiune conduce la spasme musculare, cârcei, ticuri, dureri de cap, amețeli etc. Mușchii tensionați, încordați pun presiune pe terminațiile nervoase, generând senzațiile de amorțeală, înțepături etc. [22].

Astfel, starea de stres, emoțiile pronunțat negative conduc printre altele și la manifestări pronunțate de suferința somatică. În cazul nostru, deoarece frecvența și gradul de manifestare a disfuncționalităților psihologice a fost mai mare la pacienții internați în staționar, prin urmare mai pronunțate au fost și disfuncționalitățile vegetative la această categorie de bolnavi.

Aflându-se printre alți bolnavi cu un pronunțat disconfort somatic (din pricina efectelor secundare ale tratamentului sau din motive variate), pacientul trece printr-o stare suplimentară de frică, anxietate, tensionare - factori care revendică răspunsuri la întrebări care țin de gradul de suportabilitate a tratamentului și chiar de finalizarea cursului de tratament prescris. Această frică influențează pe canalele vegetative și provoacă creșterea nivelului de manifestare

a simptomelor de suferință somatică, care la rândul ei provoacă o deteriorare a stării emoționale, psihologice a pacientului. Bolnavul ajunge într-un cerc vicios din care nu poate ieși decât cu suportul și asistența profesională corespunzătoare.

Ulterior, stările de tensiune și anxietate se intensifică, apar stări depresive și dereglările de somn, dispare pofta de mâncare, interesul față de viața sexuală, pacientul devine irascibil și inactiv social, incapabil de un efort concertat, este disperat și depresiv [23].

Pacientul transferă responsabilitatea pentru succesul tratamentului și chiar a viitorului său asupra medicului, astfel încât această neputință autoindusă blochează orice comandament de sănătate. În această situație încetează să funcționeze mecanismele de protecție psihologică și adaptare a personalității, iar unii pacienți "se complac în boală", fapt care în ultima instanță conduce la degradarea socială.

În cadrul grupului de pacienți care s-au tratat în condiții de ambulator, frecvența și gradul de manifestare a disfuncționalizărilor emotive, au fost mai reduse, prin urmare și componenta răspunsurilor fiziologice a fost mai puțin intensă. Confortul somatic la acest grup de pacienți a fost mai ridicat, ei obosind mai puțin și fiind, prin urmare mai activi. Reacțiile emoționale adecvate situației, lipsa stărilor pronunțate de anxietate și frică, a permis pacienților să înfrunte realitatea fără a cădea în extreme. Pacientul devine conștient de importanța efortului și a rolului său, de faptul că deciziile și responsabilitățile în lupta cu boala îi aparțin, de faptul că problemele se rezolvă, obstacolele se depășesc, iar această nouă conștiință de sine conduce la apariția sentimentelor de stabilitate și suport psihologic, de încredere în propriile forțe [24].

Astfel, se normalizează procesele de funcționare a mecanismelor de adaptare și se cristalizează sistemul de protecție psihologică. Nu în ultimul rând, senzația de protecție psihologică oferită de confortul casnic, suportul moral al membrilor familiei, atmosfera cotidiană obișnuită, au importanță și rolul său în ceea ce ține de procesele de corecție a statutului psihologic și adaptarea la noile realități și condiții sociale ale pacientului.

Reacțiile emotive ale respondenților tratați în ambulator au fost mai adecvate, această categorie de pacienți fiind mai comunicativă, mai interesată de rezultatele anchetei și mai decisă în a se trata, conștientizând, că succesul tratamentului în mare măsură depinde de ei și de starea de stabilitate psihologică a lor.

În schimb respondenții tratați în staționar oboseau mai repede și erau mai puțin activi în cadrul anchetării. Cercetarea în sine nu le stârnea curiozitatea, pacienții se concentrau mai greu asupra răspunsurilor, fiind preocupați de propriile gânduri sumbre - ma-

ritatea dintre respondenți comunicând că au nevoie de suport psihologic pentru a traversa etapa dată din viață.

Astfel, studiul efectuat ne permite să concluzionăm, că grupurile comparate de pacienți se deosebesc atât din punct de vedere a frecvenței și gradului de manifestare a suferinței somatice și psihologice, cât și a spectrului de probleme cu caracter social, factori cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților.

În condiții similare de analiză, factorul semnificativ, care determină gradul de activism social și confort somatic, este starea psihologică a pacientului, caracterul și gradul de manifestare a disfuncționalităților emotive prezente la momentul începerii tratamentului chimioterapic. Absența unor manifestări clare a disfuncționalităților psihologice, un răspuns vegetativ adecvat din punct de vedere emotiv la provocările bolii nu conduc la tulburări, exclud fenomenul de degradare socială și permit aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de ambulator. Și viceversa, experiențele psihologice asistate de emoții negative, conduc la reacții corporale expresive, care implică aplicarea tratamentului chimioterapic în condiții de staționar. Aici, în staționar, sunt factori inerenți (existența unor bolnavi în stare gravă, disconfortul personal) care împiedică elaborarea mecanismelor de adaptare și contribuie la fenomenul de degradare socială. Din acest considerent, simplă ignorare a problemelor emotive ale pacientului conduce la deteriorarea stării lui somatice, pune sub semnul întrebării echilibrul sufletesc și reîncadrarea socială, având o influență negativă asupra calității vieții pacientului. Mai mult chiar, stresul suportat reprezintă un factor adjuvant în apariția imunodeficienței secundare cu influențe negative asupra bolii prin reducerea eficienței tratamentului și progresarea ulterioară [3-5,17].

Considerăm important, că de la prima vizită la medicul oncolog, pacientul, pe lângă tratamentul specific, trebuie să beneficieze de suportul multidisciplinar acordat la nivel profesional, de către medic oncolog, psihoterapeut, terapeut internist, reabilitolog, medic de îngrijiri paliative, stomaterapeut, lucrător social, preut etc. Mai mult de atât, suportul psihologic trebuie extins și la nivel de familie și rudele pacientului. Acest fapt va permite pacientului să se adapteze mai ușor și mai eficient la noile condiții, să-și elaboreze un sistem adecvat de protecție psihologică, va diminua senzația de oboseală cronică și va conduce la creșterea eficienței tratamentului aplicat și minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului specific cu o influență semnificativă asupra calității vieții pacienților.

Concluzii

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vieții în cazul tratamentului de ambulatoriu. În același timp, în cazul tratamentului în condiții de staționar, datorită asistenței medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată, în deosebi la pacienți cu probleme familiare și sociale.

Bibliografie

1. Ferlay J., Parkin D., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 [Internet]. Lyon (France): European Journal of Cancer; 2009 Dec 4. Disponibil pe adresa: [http://www.ejccancer.info/article/S0959-8049\(09\)00926-5/abstract](http://www.ejccancer.info/article/S0959-8049(09)00926-5/abstract)
2. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 [Internet]. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer.2010.Disponibil pe adresa: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>
3. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*, 1996; 14, p.671–679.
4. Montazeri A., Gillis C., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. *Chest*, 1998; 113, p. 467–481.
5. Mor V., Stalker M., Gralla R., Scher H., et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*, 1988; 41, p. 771–785.
6. The World Health Organization. Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 1995; 41(10), p.1403-1409.
7. Derek G. et al. Dictionary of Human Geography (5th ed.). Oxford: Wiley-Blackwell, 2009; p. 1072.
8. Revicki D. et al. Predicting EuroQol (EQ-5D) scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items and domain item banks in a United States sample. *Qual Life Res*, 2009; 18(6), p. 783–791.
9. Leplege A., Hunt S. The problem of quality of life in medicine. *Journal of American Medical Association*, 1997; 278, p. 47–50.
10. Bowling A. Measuring health: A review of quality of life measurement scale. 3rd ed. Open University Press, 2004; p. 224.
11. Carr A., Higginson I. Measuring quality of life: Are quality of life measures patient centered? *British Medical Journal*, 2001; 322, p. 1357–1360.
12. Engquist C. Can quality of life be evaluated? *Hospitals*, 1979; 16, p. 97–100.
13. Optimizing Chronic Disease Management Mega-Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2013;13(13), p. 1–148.
14. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*, 2008; 27(1), p. 32.
15. Igarashi, T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother*, 2000; 27, p.1647–1655.
16. Haes J. et al. Measuring the quality of life of cancer patients with The Rotterdam Symptom Checklist: a manual. 2nd ed. Research Institute SHARE, 2012; p. 39.
17. Kuchler T. et al. Impact of psychotherapeutic support for patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery: 10-year survival results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 2007; p. 25.
18. Popa P., Pleșa C., Neacșu C., et al. Stomiile la pacienții cu cancer de colon metastatic. Studiu prospectiv asupra calității vieții. *Jurnalul de Chirurgie (Iași)* 2011; 7(2), p.178-187.
19. Sharipo K., Lopez A., Schwartz G.E. et al. Quality of life and breast cancer: relationship to psychosocial variables. *J. Clin. Psychol.* 2001; 57 (4), p.501–519.
20. Ishiura Y., Yamamoto H., Terasaki Y., et al. Analysis of factors associated with quality of life for patients with non-small lung cancer receiving outpatient vinorelbine therapy as alternative inpatient therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2007; 34, p.1401–1404.
21. Gostin O. Evaluarea și Terapia Transgenerațională a Unificării în afecțiunile neoplazice. www.unibuc.ro/.../Rezumat%20teza%20doctora
22. Holland J. et al. Psycho-Oncology (Second Edition), Edited by Jimmie C. Holland and others, 2010; p. 720.
23. Levin T., David W. «Psychooncology - the state of its development in 2006». *The European Journal of Psychiatry*, 2006; 20(3), p.231.
24. Sato T., Kokuba Y., Ozawa H. et al. Outpatient chemotherapy of an advanced or metastatic colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2006; 33(2), p.257–259.

TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC AMBULATORIU AL PACIENȚILOR CU CANCER BRONHO-PULMONAR NON-MICROCELULAR AVANSAT

Victoria Monul,
IMSP IO CCD

monulvictoria@rambler.ru Tel. +373 022 852 119

Rezumat

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienților cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiții de ambulatoriu versus staționar. Eșantionul reprezentativ a inclus 132 pacienți chimioterapic naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizați pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin cu Gemcitabin și Cisplatin cu Etopozid în condiții de staționar (primul lot) și în condiții de ambulatoriu (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților. Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistice semnificative. Profilul de toxicitate în ambele brațe a fost asemănător. Au fost observate diferențe cu privire la calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu. Din perspectiva calității vieții și cheltuielilor aferente tratamentului în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, se recomandă administrarea medicației chimioterapice în condiții de ambulatoriu.

Cuvinte-cheie: chimioterapie, cancer bronho-pulmonar, tratament ambulatoriu, calitatea vieții

Summary. Out-Patient Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Purpose this study aims to compare the cost efficacy and patient-reported outcomes between outpatient and inpatient hospital-based chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). The primary end point of the comparison was response rate, toxicity, economic cost for therapy and quality of life (QOL) of patients. A total of 132 chemotherapy naive patients with advanced NSCLC were randomized to receive either gemcitabine or etoposide with cisplatin in the hospital (first arm) and outpatient (second arm). Comparative analysis of the effects of treatment administered in outpatient and inpatient revealed that the response rate, time to progression and survival time did not differ statistically significant. Toxicity profile was similar in both arms. Differences were observed as to the quality of life of patients and the cost of treatment, which were found to be optimal in patients treated in the outpatient setting. Higher satisfaction and lower economic cost for outpatient chemotherapy suggests that ambulatory chemotherapy could be a popular and cost-effective treatment option for pulmonary advanced cancer patients.

Key words: chemotherapy, lung cancer, out-patient treatment, quality of life

Резюме. Амбулаторное химиотерапевтическое лечение больных с распространенным не мелкоклеточным раком легкого

В данной работе была проведена сравнительная оценка эффективности, токсичности и стоимости лечения, а также качества жизни пациентов с распространенным раком легкого, получавших химиотерапию в стационаре (1 группа) и в амбулаторных условиях (2 группа). В исследование было включено 132 больных, пролеченных по схемам EP и GP. Эффективность и токсичность в обеих сравниваемых группах была практически единичной, тогда как амбулаторная химиотерапия позволила пациентам продолжить привычный, достаточно активный образ жизни, а в ряде случаев сохранять трудоспособность, уменьшить материальные затраты на ее осуществление, приблизить непосредственно к пациентам, улучшить комфортность лечения больных и качество их жизни. Амбулаторная химиотерапия отвечает насущным запросам общества по обеспечению приемлемого качества жизни больных и достижения фармако-экономической эффективности лечения. Поэтому, расширение амбулаторного этапа химиотерапии - одна из основных тенденций современной онкологии.

Ключевые слова: химиотерапия, рак легкого, амбулаторное лечение, качество жизни

Introducere

Cancerul bronho-pulmonar (CBP) reprezintă cea mai importantă neoplazie umană în termenii incidenței și mortalității [1]. Incidența CBP în Republica Moldova este de 24,1/ 100.000 locuitori/an, iar mortalitatea de 21,7/100.000 locuitori/an (858 cazuri noi și 774 decese în anul 2013) [2].

Pentru Republica Moldova actualitatea acestei

maladii este determinată de faptul că din anul 1982 cancerul pulmonar s-a deplasat pe primul loc în structura mortalității oncologice și-l deține până în prezent [3].

Tragic este că cca. 70% de pacienți diagnosticați cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat (CPNMC) sunt depistați în stadiile avansate ale bolii (IIIb și IV) și din acest motiv, în cazul acestor pa-

cienti, chimioterapia este linia de tratament de bază [4,5].

Cercetări multiplele care au avut ca obiect de studiu efectele tratamentului chimioterapic în cazul pacienţilor cu CPNMC au relevat un trend pozitiv al medianei de supravieţuire [6]. Dacă acum două decenii, rezultatele tratametului specific erau modeste [7], asigurând o supravieţuire mediană sub 5 luni, în perioada recentă, datorită apariţiei unor linii noi de tratament, perioada de supravieţuire mediană a crescut până la 14 luni [8].

Sărurile de platină, rămân în continuare „vârful de lance” al chimioterapiei CPNMC. Chimioterapia bazată pe Cisplatina prelungeşte supravieţuirea, ameliorează calitatea vieţii şi controlul simptomelor clinice comparativ cu tratamentul simptomatic (best supportive care) la pacienţii cu boala avansată şi determina o reducere a riscului de deces cu 26% în stadiile IIIB şi IV [9-11]. Bazându-ne pe cercetările efectuate anterior şi descrise în literatura de specialitate, am selectat pentru analiza noastră două scheme de tratament. Prima schema include aplicarea combinată a Cisplatinei cu Etoposid. Această schemă de tratament a fost una dintre cele mai utilizate la nivel internaţional [12,13], din care cauză am ales această combinaţie şi pentru studiul nostru. Pentru cea de a doua schema am considerat oportun să includem un medicament de generaţie nouă. Unul dintre ele este Gemcitabin, care şi-a demonstrat eficacitatea în mod constant în studii multicentrice [14-18].

Pronosticul în cazul pacienţilor cu diagnosticul de cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat este unul rezervat, deoarece peste 50% din bolnavi decedează în primul an al bolii [19]. Astfel, sarcina de bază a medicilor oncologi devine asigurarea unui nivel cât mai ridicat al calităţii vieţii pacienţilor, implicat prin menţinerea activităţilor cotidiene, relaţiilor sociale şi de familie ale pacienţilor. Această asistenţă poate fi acordată în special în cazul pacienţilor pulmonologici, în condiţii de ambulatoriu. Aplicarea tratamentelor cu prioritate în condiţii de ambulatoriu, permite ţinerea sub observaţie a acestor categorii de pacienţi, chiar şi în faze terminale, din cauza aspectelor clinice specifice de progresare a bolii, exclusiv cazurile când apar complicaţii cum ar fi pneumonia, canceromatoza şi metastaze cerebrale [20,21].

Tratamentul chimioterapic de ambulatoriu este recomandat următoarelor categorii de pacienţi: cu statut de performanţă ECOG 0-1, care locuiesc la maximum 1,5 ore distanţă de instituţia sanitară, persoanelor angajate care vor să-şi menţină locul de muncă în perioada de tratament, pentru evitarea şi prevenirea apariţiei sindromului depresiv şi a demenţei senile la pacienţi [20].

În unele clinici se practică „internarea cu scop educativ” a pacienţilor înainte de începerea cursului de chimioterapie şi în aceste cazuri, un rol important în pregătirea şi informarea pacientului îl joacă corpul paramedical şi asistentele specializate în chimioterapie [22].

În scopul organizării calitative a tratamentului de ambulatoriu este necesară întrunirea mai multor condiţii: automotivarea pacientului, gradul înalt de cooperare cu membrii familiei, condiţiile adecvate de trai, personal medical calificat, organizarea eficientă a activitaţii, care ar permite alocarea unor timpuri de consultare suficienţi pacienţilor (în special, celor primari) pentru informarea despre diagnostic, tactica tratamentului şi efectele secundare posibile măsurile de prevenire a lor, efectuarea gamei complete de investigaţii care permite alegerea strategiei adecvate de tratament şi a timpilor de începere a tratamentului chimioterapic [20,24].

În cadrul cercetării curente a fost efectuat un studiu comparativ al tratamentului chimioterapic administrat pacienţilor cu cancer bronho-pulmonar avansat în condiţii de ambulatoriu versus staţionar. Eşantionul reprezentativ a inclus 132 pacienţi chimioterapic naivi cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular avansat, care au fost randomizaţi pentru administrarea următoarelor scheme de tratament: Cisplatin+Etopozid sau Cisplatin + Gemcitabina, în condiţii de staţionar (primul lot) şi în condiţii de ambulator (al doilea lot). În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea, toxicitatea, costurile tratamentului şi calitatea vieţii pacienţilor.

Selectarea pacienţilor

Pacienţii eligibili pentru acest studiu au fost diagnosticaţi cu CBPNMC, histologic sau citologic confirmat, stadiul IIIB sau IV; vârsta peste 18 ani; indice de performanţă ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2; o durată probabilă de viaţă mai mult de 12 săptămâni; funcţiile renale, hepatice şi a măduvei osoase adecvate. Pacienţii care nu au fost supuşi anterior tratamentului chimioterapic (chimioterapic naivi), iar de la aplicarea radioterapiei a trecut o perioadă mai mare de 3 săptămâni. Pacienţii care au avut cel puţin o leziune măsurabilă, cu margini discrete evidente pe scanări tomografice, imagistica prin rezonanţa magnetică, ecografie, radiologie, sau examene fizice.

Nu au fost incluşi în studiul curent pacienţii cu: hipercalcemie, boli concomitente severe, sarcina, metastaze simptomatice ale SNC şi pacienţii care prezintă devianţă psiho-socială pentru acest tratament.

Programul de tratament

Pacienţii au fost structuraţi în funcţie de sex, statut de performanţă, stadiul şi centrul de tratament

(staționar de zi sau secție de chimioterapie în staționarul IO) și au fost randomizați pentru una din schemele propuse.

Cisplatin 75 mg/m^2 a fost administrat printr-o perfuzie de 60 de minute în soluție fiziologică în prima zi în ambele loturi de pacienți, înainte de gemcitabină sau etopozid. Gemcitabin 1000 mg/m^2 a fost administrat intravenos în decurs de 30 minute în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile. Etopozid 120 mg/m^2 a fost administrat intravenos timp de 60 minute în zilele 1, 3 și 5 din fiecare ciclu de 21 de zile. Ciclurile s-au repetat la ziua 22-a.

Tratamentul de susținere a inclus la necesitate transfuzii de sânge și administrarea de antibiotice, antiemetice și analgezice, după caz. În cazul neutropeniilor prelungite au fost administrați factori de creștere hematopoetică.

S-a permis efectuarea radioterapiei la puncte de durere cu scop paliativ, în cazul în care leziunea iradiată nu a fost unică leziune țintă măsurabilă. Altă terapie antineoplazică în timpul studiului nu a fost permisă. Tratamentul a fost aplicat până la progresia bolii, maximum șase cicluri. Tratamentul a fost întrerupt în cazul în care pacientul a solicitat, sau dacă toxicitatea de la regimul de tratament a fost considerată a fi inacceptabilă, sau în cazul în care medicul curant considera că o schimbare de terapie ar fi în interesul pacientului.

Ajustarea dozelor pentru fiecare medicament, a fost efectuată pe baza datelor de laborator - hemogramă și analiza sângelui biochimică, care se efectuau înainte de fiecare curs de tratament. Pacienții care au necesitat o amânare a tratamentului pentru o perioadă mai mare de cinci săptămâni au fost retrași din studiu.

Evaluarea

În cadrul studiului au fost evaluate următoarele variabile: eficacitatea (rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire), toxicitatea, costurile tratamentului și calitatea vieții pacienților tratați în condiții de staționar și ambulator. Dispariția tuturor semnelor de boală a fost definită ca un răspuns complet. Remisiunea parțială a fost definită ca o reducere cu mai mult de 50% a dimensiunilor tuturor leziunilor tumorale măsurabile față de valorile inițiale, fără apariția unor noi metastaze și fără progresie tumorală în nici un sediu. Boala staționară a fost definită ca o reducere mai mică de 50% sau creștere cu cel mult 25% a dimensiunilor leziunilor-țintă într-unul ori mai multe sedii. Progresia bolii a fost definită ca o creștere de cel puțin 25% a mărimii unei sau mai multor leziuni măsurabile ori apariția unor leziuni noi. Răspunsurile complete și parțiale ar trebui să fie confirmate de către o a doua evaluare efectuată la o distanță de cel puțin 4 săptămâni.

Estimarea toxicității regimurilor de tratament studiate a fost efectuată conform clasificării OMS, Criteriilor de toxicitate ale National Institutes of Health (NIH) și National Cancer Institute SUA (NCI SUA) gradele 0-IV [23]. Principalele reacții adverse înregistrate în timpul aplicării regimurilor de tratament studiate au fost estimate pe baza examenului clinic și probelor paraclinice (de laborator). Monitorizarea principalilor indici se efectua la fiecare serie de tratament. Evaluările au fost realizate prin anamnezis morbi, examinare fizică, analiza statutului de performanță. Principalele probe de laborator evaluate au fost: analiza generală a sângelui, analiza biochimică, analiza generală a urinei și electrocardiograma (ECG), examinarea radiologică și ultrasonografică în funcție de necesitate. Totodată, a fost aplicat un chestionar de evaluare a calității vieții (CV) completat de pacient.

Simptomele de toxicitate au fost înregistrate înainte de fiecare tratament programat, indiferent de întârzierile de tratament.

Chestionarul CV completat de către pacienți a fost Rotterdam Symptom Checklist pentru evaluarea calității vieții pacienților oncologici care explorează starea funcțională, fizică și simptome, statutul psihologic și situația socială [24].

Rotterdam Symptom Checklist (autor principal Johanna de Haess, 1990) cuprinde 39 de itemi și 3 subscale principale:

1. Scala suferinței fizice produse de cancer - 22 de itemi (ex.: M-am simțit obosit(ă). Am avut dureri musculare. M-am simțit lipsit de energie/lipsit de putere);

2. Scala suferinței psihice generată de cancer - 8 itemi (ex.: Am fost foarte nervos, iritabil. Am fost deprimat, (supărat și melancolic, trist). Am fost cuprins de stări de încordare nervoasă);

3. Scala activităților zilnice/cotidiene - 8 itemi (ex.: Să urcați scările de la locuință; Să faceți plimbări mai lungi, departe de locuință; Să faceți cumpărăturile pentru familie).

Aprecierea generală a stării de sănătate se face pe o scală de la 1 (foarte proastă) la 7 (excelentă).

Fiecare item poate avea un scor în intervalul de valori 1-4 puncte, cu excepția scalei activităților cotidiene, unde valorile sunt în intervalul 1-7. Se poate calcula și un scor global al întregului chestionar, ce poate lua valori între 39-155 de puncte. Cu cât scorurile sunt mai mari la primele două scale, starea de sănătate a pacientului este mai gravă sau nefavorabilă. La scala activităților zilnice și la scala aprecierii generale a stării de sănătate, scorurile mari indică o funcționalitate mai bună a pacientului.

Chestionarul anonim a fost aplicat prin auto-ad-

ministrare, cu asistență tehnică minimă din partea personalului medical în unele cazuri și a durat, în medie, 8 minute.

Prelucrarea statistică

În cadrul studiului au fost utilizate comparațiile după criteriul t-Student pentru valorile medii, χ^2 – pentru frecvențe. Timpul până la progresia bolii a fost definit ca intervalul de timp de la data inițierii tratamentului până la momentul constatării progresiei bolii. Supraviețuirea a fost definită ca intervalul de timp dintre data inițierii tratamentului până la data decesului. Pentru a afișa datele de supraviețuire au fost utilizate curbele Kaplan-Meier. Pentru a compara curbele de supraviețuire a fost folosit testul log-rank. Analiza calității vieții a fost efectuată prin compararea scorurilor medii ale valorilor și prin metoda regresiei logistice.

Rezultate

Caracteristici generale

În perioada 2007-2014, în acest studiu au fost înrolați 132 de pacienți și au fost administrate 481 cicluri de tratament. Vârsta medie a pacienților a fost de $58,9 \pm 0,49$ ani (cu valoarea minimă de 44 ani și maximală de 72 ani). Partea predominantă a pacienților a fost de sex masculin – 116 persoane ($87,9 \pm 2,84\%$).

Majoritatea pacienților au avut stadiul IV al bolii – 103 ($78,0 \pm 3,60\%$) cazuri, și o stare bună sau excelentă de performanță (ECOG 0-1) 99 ($75,0 \pm 3,94\%$).

Pacienții au fost divizați în două loturi în func-

ție de locul administrării tratamentului: în condiții de staționar (lotul 1) sau ambulatoriu (lotul 2). Loturile au fost echilibrate în funcție de caracteristicile de bază (Tabelul 1).

Șapte pacienți au efectuat radioterapie, înainte de intrarea pe studiu: 3 ($4,5 \pm 2,56\%$) în lotul cu gemcitabin și 4 ($6,1 \pm 2,94\%$) în lotul cu etoposid. Câte doi ($3,0 \pm 2,11\%$) pacienți din fiecare lot de tratament au suportat intervenție chirurgicală, înainte de intrarea în studiu.

În funcție de tipul histologic 71 pacienți ($53,8 \pm 4,34\%$) au avut carcinom pavimentos, a câte 17 persoane ($12,9 \pm 2,92\%$) au avut adenocarcinom sau cancer nediferențiat, respectiv, 8 ($6,1 \pm 2,08\%$) - carcinom cu celule mari (Fig. 1).

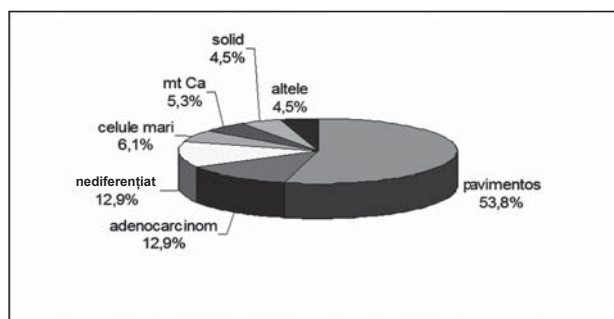


Fig. 1. Structura pacienților în funcție de tipul histologic al cancerului (%)

Tabelul 1

Caracteristicile generale ale pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar) n=63		Lotul 2 (ambulatoriu) n=69		P
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Sexul pacienților					
Bărbați	56	88,9±3,96	60	87,0±4,05	p>0,05
Femei	7	11,1±3,96	9	13,0±4,05	p>0,05
Histologie					
Ca pavimentos	34	54,0±6,28	37	53,6±6,00	p>0,05
Adenocarcinom	6	9,5±3,70	11	15,9±4,41	p>0,05
Ca nediferențiat	9	14,3±4,41	8	11,6±3,85	p>0,05
Ca cu celule mari	4	6,3±3,07	4	5,8±2,81	p>0,05
Metastaze de cancer	4	6,3±3,07	3	4,3±2,46	p>0,05
Solid	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Alte tipuri	3	4,8±2,68	3	4,3±2,46	p>0,05
Stadiul bolii					
IIIB	13	20,6±5,10	11	15,9±4,41	p>0,05
IV	48	76,2±5,37	55	79,7±4,84	p>0,05
Avansare	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
Status de performanță					
0	2	3,2±2,21	3	4,3±2,46	p>0,05
1	48	76,2±5,37	46	66,7±5,68	p>0,05
2	13	20,6±5,10	20	29,0±5,46	p>0,05

Rezultatele obținute

Remisia completă nu a fost înregistrată în nici unul din cazurile examinate. În lotul cu gemcitabina remisiune parțială a fost obținută la 24 (36,4±5,92%) pacienți, iar stabilizarea procesului la 30 (45,5±6,13%) pacienți. În lotul cu etoposida remisiune parțială a fost obținută la 19 (28,7±5,48%) și stabilizarea procesului la 30 (45,4±6,13%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 2).

În lotul pacienților tratați în condiții de ambulator remisiune parțială a fost obținută la 25 (36,2±5,79%) pacienți, stabilizarea procesului la 30 (43,5±5,97%) pacienți, iar avansarea la 14 (20,3±4,84%) pacienți. În lotul pacienților tratați în condiții de staționar remisiune parțială a fost obținută la 18 (28,6±5,69%), stabilizarea procesului la 30 (47,6±6,29%) pacienți, iar avansarea la 15 (23,8±5,37%) pacienți. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Fig. 3).

Durata remisiunii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de 7,9±1,23 luni, comparativ cu 5,9±0,24 luni pentru pacienții din lotul cu etoposid (p>0,05). Durată răspunsului de cel puțin 6 luni la pa-

cienții din lotul cu gemcitabina a fost estimată în 17 (25,8±5,38%) cazuri și 10 (15,2±4,41%) cazuri din lotul cu etoposid. Durata remisiunii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 7,1 luni, comparativ cu 6,6 luni pentru pacienții tratați în condiții de staționar.

Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați cu cisplatin și gemcitabina a fost de 6,6±0,60 luni, comparativ cu 5,8±0,31 luni pentru pacienții din lotul cu etoposid (p>0,05). Timpul mediu până la progresia bolii la pacienții tratați în condiții de ambulator a fost de 6,4 luni, comparativ cu 6,2 luni pentru pacienții din lotul din staționar.

Pacienți tratați cu gemcitabina și cisplatin au avut durata medie a vieții 11±0,88 luni, comparativ cu 9,6±0,32 luni la pacienții din lotul cu etoposid (p>0,05). Pacienți tratați în condiții de ambulator au avut durata medie a vieții 10,7 luni, comparativ cu 10 luni la pacienții tratați în condiții de staționar. În tabelul 2 sunt prezentate valorile medii pentru criteriile enumerate mai sus în funcție de condițiile aplicării tratamentului.

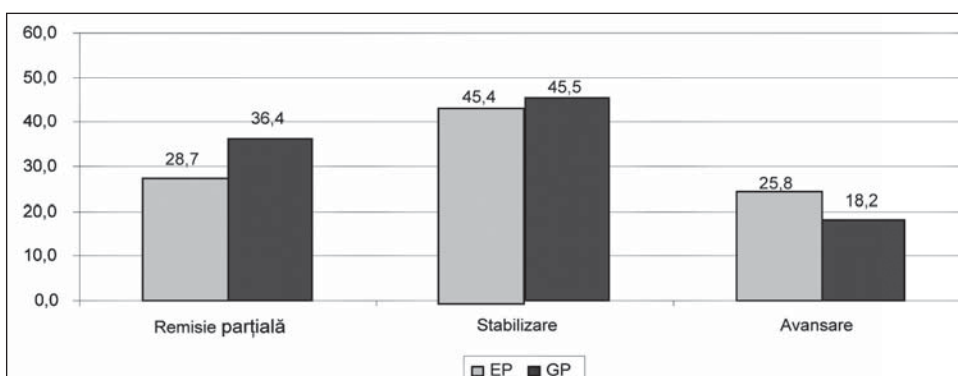


Fig. 2. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacienții incluși în studiu în funcție de schema de tratament administrată (%)

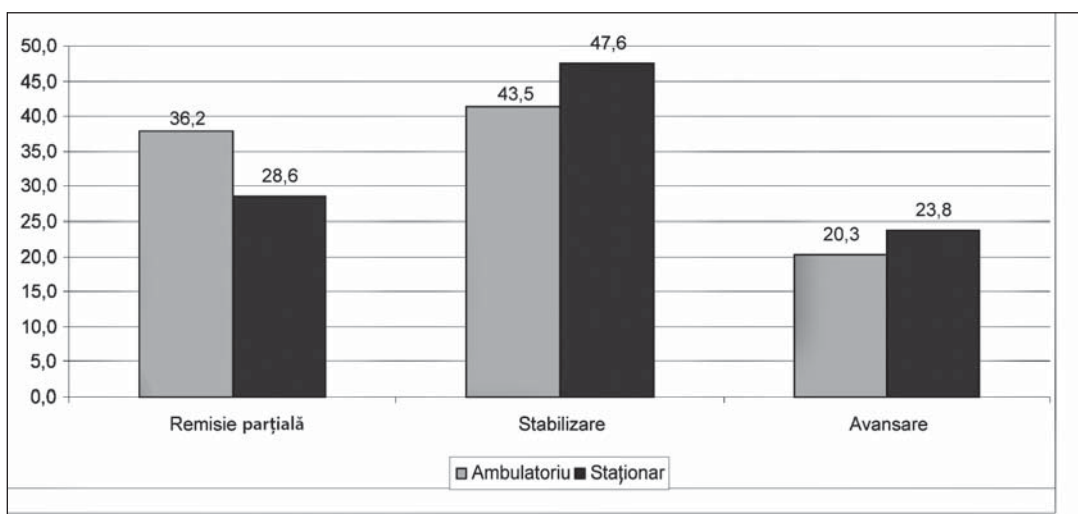


Fig. 3. Ratele variantelor de răspuns la tratament la pacienții incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului (%)

Tabelul 2

Durata eficacității chimioterapiei în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Lotul 1 (staționar), n=63	Lotul 2 (ambulatoriu), n=63	Total, n=132	p
Durata remisiunii	6,6±0,65	7,1±1,05	6,8±0,57	p>0,05
Timpul până la progresare	6,2±0,52	6,4±0,45	6,3±0,34	p>0,05
Durata vieții	10,7±0,77	10,0±0,56	10,3±0,47	p>0,05

Comparând durata vieții între condițiile în care s-a aplicat tratamentul chimioterapic, la fel nu a fost depistată diferența statistic semnificativă (Log Rank = 0,460; gl=1, p>0,05). Pentru o vizualizare obiectivă am utilizat curbele de supraviețuire Kaplan-Meier (Fig. 4).

Analiza comparativa a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistic semnificative.

A fost efectuată analiza exploratorie Cox de risc proporțional utilizând eventualii factori de prognostic - vârstă, sex, stadiul bolii, statut de performanță. Ipoteză de risc proporțional nu a fost reprezentativă pentru oricare din acești factori și nici unul nu s-a dovedit a fi un important factor de prognostic (p>0,05) pentru perioada de supraviețuire sau timpul până la progresia bolii.

Intensitatea tratamentului

Pacienții incluși în studiu au primit în total 481 cure de tratament. Numărul mediu de cicluri administrate unui pacient a fost 3,5±0,14 (cu valorile cuprinse între 2 și 5 cure) în lotul cu gemcitabina și 3,8±0,15 (cu valorile cuprinse între 2 și 6 cure) în lotul cu etoposid, diferența statistic semnificativă între loturi nu există (p>0,05). La fel nu există diferență statistic

semnificativă între valorile medii de cure petrecute în condiții de staționar - 3,6±0,16 cure și ambulatoriu - 3,7±0,14 (p>0,05).

Tabelul 3

Valorile medii de cure petrecute în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	EP	GP	p
Ambulatoriu	4,0±0,20	3,5±0,19	p>0,05
Staționar	3,7±0,23	3,4±0,21	p>0,05

Toxicitatea

În tabelul 3 sunt prezentate principalele efecte toxice (hematologice și non-hematologice) înregistrate la pacienți pe parcursul tratamentului chimioterapic.

Mielosupresia a fost toxicitatea principală. Neutropenie de gradele II și III a fost depistată în ambele loturi de tratament. Neutropenie de gradul III și neutropenie febrilă au fost mai pronunțate în lotul cu Etoposid+Cisplatin. Anemia și trombocitopenia de gradele II și III a fost observată mai des la pacienții tratați după programul Gemcitabin+Cisplatin.

Principalele fenomene toxice non-hematologice au fost greața, vărsăturile și alopecia. Alopecia a fost semnificativ mai puțin pronunțată în lotul cu gemcitabina, dar stările febrile și artralgiile au fost semnificativ mai pronunțate. Cinci pacienți din lotul cu gem-

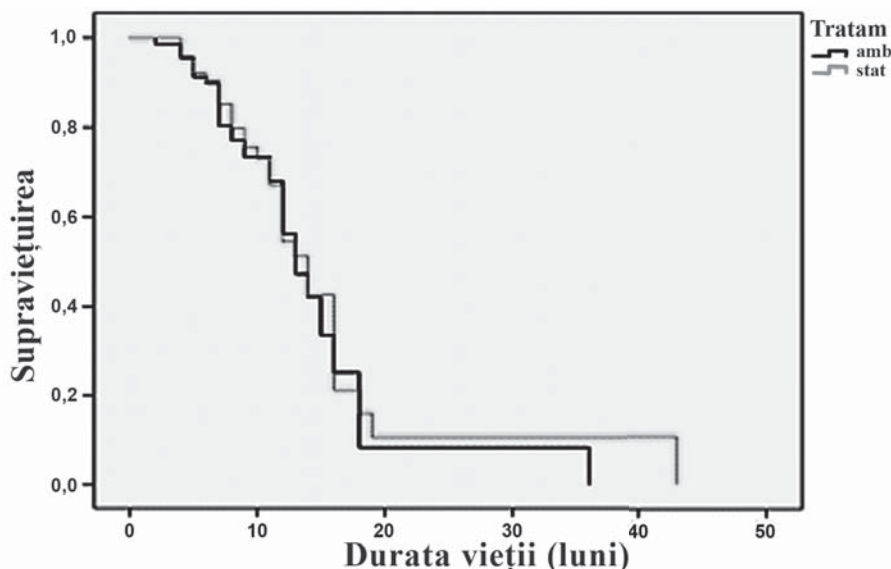


Fig. 4. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier a pacienților incluși în studiu în funcție de condițiile aplicării tratamentului

citabina au avut dereglări ale funcției renale de gr. II, în timp ce doar un singur pacient în brațul cu etoposid a avut devieri ale funcției renale.

Profilurile de toxicitate în loturile din staționar și ambulatoriu au fost asemănătoare, fără diferențe statistice semnificative și sunt prezentate în tabelul 5. Excepția este dată de variabila „insomnie” și „hipertensiune arterială”, statistic semnificativ mai mare ($p < 0,01$) în cazul lotului din staționar, ce poate fi cauzat de schimbarea condițiilor de mediu și prezența altor bolnavi cu stări și simptome mai grave, ce acționează psihologic deprimante asupra persoanelor sensibile emoțional.

Calitatea vieții

În mod obișnuit, tratamentul oncologic este asociat cu stresul, fenomen care se manifestă, mai ales, la pacienții cu cancer avansat. În Republica Moldova aspectele legate de relația tratament oncologic - stres au fost studiate mai puțin. În mod tradițional, rezulta-

tele tratamentului sunt evaluate pe baza unor criterii biomedicale, printre care cele mai importante sunt răspunsul la tratament și supraviețuirea. Însă aceste criterii devin și mai importante când sunt analizate și prin prisma calității vieții pacientului, în deosebi în cazul când obiectivele tratamentului sunt paliative. Ba mai mult, pentru unele neoplazii, ameliorarea calității vieții este cel mai relevant indicator al supraviețuirii [25-27].

În studiul actual au fost incluși 132 pacienți care au completat cel puțin un chestionar cu privire la calitatea vieții (CV) pacienților oncologici.

Prin metoda regresiei logistice au fost identificați trei predictorii semnificativi statistic (BSF, BE, BP) pentru scorul CV în timpul chimioterapiei de ambulatoriu (tabelul 6). Scoruri mai mari ale statutului bunăstării sociale și familiare, emoționale și psihice au fost asociate cu o ameliorare mai mare a calității vieții în timpul chimioterapiei de ambulatoriu.

Tabelul 4

Toxicitatea tratamentului chimioterapic

	Gr. I		Gr. II		Gr. III		TOTAL	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%
Grețuri	278	57,8±2,25	174	36,2±2,19	15	3,1±0,79	467	97,1±0,77
Slăbiciune	435	90,4±1,34	-	-	-	-	435	90,4±1,34
Leucopenie	28	5,8±1,07	64	13,3±1,55	57	11,9±1,47	149	31,0±2,11
Anemie	30	6,2±1,1	70	14,6±1,61	13	2,7±0,74	113	23,5±1,93
Vomă	64	13,3±1,55	10	2,1±0,65	-	-	74	15,4±1,65
Alopecie	61	12,7±1,52	5	1,0±0,46	-	-	66	13,7±1,57
Dureri locale	53	11±1,43	-	-	-	-	53	11,0±1,43
Cefalee	49	10,2±1,38	-	-	-	-	49	10,2±1,38
Inapetență	41	8,5±1,27	1	0,2±0,21	-	-	42	8,7±1,29
Trombocitopenie	22	4,6±0,95	-	-	14	2,9±0,77	36	7,5±1,2
Dereglări ale funcției renale	23	4,8±0,97	6	1,2±0,51	-	-	29	6,0±1,09
Neutropenie	7	1,5±0,55	5	1,0±0,46	16	3,3±0,82	28	5,8±1,07
Depresie	15	3,1±0,79	-	-	-	-	15	3,1±0,79
Hipertensiune arterială	6	1,2±0,51	8	1,7±0,58	-	-	14	2,9±0,77
Insomnie	14	2,9±0,77	-	-	-	-	14	2,9±0,77
Febrilitate	12	2,5±0,71	-	-	-	-	12	2,5±0,71
Vertije	9	1,9±0,62	-	-	-	-	9	1,9±0,62
Flebita	8	1,7±0,58	-	-	-	-	8	1,7±0,58
Dispnee	7	1,5±0,55	-	-	-	-	7	1,5±0,55
Scădere ponderală	6	1,2±,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Dereglări ale funcției ficatului	6	1,2±0,51	1	0,2±0,21	-	-	7	1,5±0,55
Parestezii	4	0,8±0,41	2	0,4±0,29	-	-	6	1,20,51
Cardialgii	5	1,0±0,46	-	-	-	-	5	1,0±0,46
Artralgii	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Ototoxicitate	4	0,8±0,41	-	-	-	-	4	0,8±0,41
Hipotensiune arterială	-	-	3	0,6±0,36	-	-	3	0,6±0,36
Infecții	3	0,6±0,36	-	-	-	-	3	0,6±0,36
Hiperglicemie	2	0,4±0,29	-	-	-	-	2	0,4±0,29

Tabelul 5

Toxicitatea tratamentului chimioterapic în funcție de condițiile aplicării tratamentului

	Ambulatoriu		Staționar		Comparația	
	Abs.	P±ES,%	Abs.	P±ES,%	t	P
Grețuri	250	97,3±1,02	217	96,9±1,16	0,260	p>0,05
Slăbiciune	240	93,4±1,55	195	87,1±2,24	2,322	p>0,05
Leucopenie	88	34,2±2,96	61	27,2±2,97	1,670	p>0,05
Anemie	65	25,3±2,71	48	21,4±2,74	1,002	p>0,05
Vomă	32	12,5±2,06	42	18,8±2,61	1,895	p>0,05
Alopecie	37	14,4±2,19	29	12,9±2,24	0,463	p>0,05
Dureri locale	27	10,5±1,91	26	11,6±2,14	0,384	p>0,05
Cefalee	22	8,6±1,75	27	12,1±2,18	1,253	p>0,05
Inapetență	25	9,7±1,85	17	7,6±1,77	0,836	p>0,05
Trombocitopenie	21	8,2±1,71	15	6,7±1,67	0,617	p>0,05
Dereglări ale funcției renale	14	5,1±1,37	15	6,7±1,67	0,570	p>0,05
Neutropenie	13	1,5±0,55	15	6,7±1,67	0,759	p>0,05
Depresie	7	2,7±1,02	8	3,6±1,24	0,529	p>0,05
Hipertensiune arterială	2	0,8±0,55	12	5,4±1,05	2,860	p<0,01
Insomnie	2	0,8±0,55	12	5,4±1,05	2,860	p<0,01
Febrilitate	8	3,1±1,08	4	1,8±0,88	0,949	p>0,05
Vertije	4	1,6±0,77	5	2,2±0,99	0,539	p>0,05
Flebita	4	1,6±0,77	4	1,8±0,88	0,195	p>0,05
Dispnee	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,191	p>0,05
Scădere ponderală	2	0,8±0,55	5	2,2±0,99	1,288	p>0,05
Dereglări ale funcției ficatului	4	1,6±0,77	3	1,3±0,77	0,199	p>0,05
Parestezii	4	1,6±0,77	2	0,9±0,63	0,666	p>0,05
Cardialgii	3	1,2±0,67	2	0,9±0,63	0,299	p>0,05
Artralgii	3	1,2±0,67	1	0,4±0,45	0,896	p>0,05
Ototoxicitate	2	0,8±0,55	2	0,9±0,63	0,137	p>0,05
Hipotensiune arterială	1	0,4±0,39	2	0,9±0,63	0,682	p>0,05
Infecții	2	0,8±0,55	1	0,4±0,45	0,470	p>0,05

Tabelul 6

Coefficienții de regresie logistică a factorilor predictorii ce influențează calitatea vieții pacienților oncologici în funcție de locul tratamentului

Variabile	Lotul 1 (staționar)	Lotul 2 (ambulatoriu)	P
	β_1	β_2	
BSF	0,62	1,12	<0,001
BE	0,40	1,26	<0,01
BP	0,41	1,34	<0,01
BSF – bunăstarea socială/familială, BE – bunăstarea emoțională, BP – bunăstarea psihică			

Analiza comparativă a parametrilor care contribuie la calitatea vieții și anume, nivelul de anxietate și depresie, menținerea rolurilor sociale și a relațiilor de familie, disconfortul și percepțiile asupra tratamentului, a relevat îmbunătățirea indicatorilor calității vie-

ții în cazul tratamentului de ambulatoriu. În același timp, în cazul tratamentului în condiții de staționar, datorită asistenței medicale permanente, s-a observat un grad sporit de confort psihologic în cazurile de toxicitate imediată ridicată.

Costurile tratamentului

Aplicarea chimioterapiei în condiții de ambulator are un efect economic evident prin creșterea numărului de paturi, reducerea cheltuielilor de spitalizare și economisirea resurselor materiale. Calculul costurilor chimioterapiei este o operațiune complexă, deoarece trebuie să includă o analiză detaliată a cheltuielilor directe și indirecte, a indicatorilor de calitate a vieții pacientului, a costurilor sociale.

Spre exemplu, costul per pat-zi fără medicamente în staționar, reprezintă 199 lei, iar în condițiile staționarului de zi, acest cost reprezintă doar 18 lei.

Costul mediu a unui caz tratat în lotul de staționar a constituit 4945 lei și 1925,9 lei în lotul ambulatoriu, diferența de cost a constituit 60%.

Concluzii

Pentru prima dată în Moldova, folosind analiza combinată clinico-economică a fost comparată eficiența cost/beneficiul tratamentului pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular avansat în condiții de staționar și ambulatoriu.

Între loturile comparate nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative din punct de vedere demografic, histologic și de pronostic.

Analiza comparativă a efectelor administrării tratamentului în condiții de ambulatoriu și staționar a relevat, că rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și timpul de supraviețuire nu prezintă diferențe statistice semnificative. Intensitatea și eficiența tratamentului au fost identice în ambele loturi.

Profilul de toxicitate în ambele brațe a fost asemănător.

Au fost observate diferențe cu privire la calitatea vieții pacienților și costurile tratamentului, care s-au dovedit a fi mai optimale la pacienții tratați în condiții de ambulatoriu.

Avantajele chimioterapiei efectuate în condiții de ambulatoriu sunt următoarele: administrarea tratamentului chimioterapic în condiții de confort și siguranță, cu respectarea dorinței pacientului de a evita spitalizarea și asigurarea menținerii confortului psihologic, fizic și a modului obișnuit de viață.

Din perspectiva calității vieții, eficacității, intensității și suportabilității tratamentului chimioterapic în cazul pacienților cu CBPNMC avansat, putem recomanda administrarea medicației în condiții de ambulatoriu.

Bibliografie

1. Miron L. Terapia Oncologică: opțiuni bazate pe dovezi. Iași: Institutul European, 2008; p. 132.
2. Cernat V., Bîlba V. Aspectele medico-sociale ale morbidității oncologice în Republica Moldova. In: Bule-

tinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din Republica Moldova, Științe Medicale, 2013; 1/2, p. 46-50.

3. Protocolului clinic național „Tumorile maligne ale plămânului” Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 566 din 13.08.2010. old.ms.md/.../6513-Tumorile%2520maligne%...

4. Grilli R., Oxman A., Jullian J. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: How much benefit is enough? *Journal of Clinical Oncology*, 1993; 11, p. 1866-1872.

5. Souquet P., Chauvin F., Boisse J. et al. Polychemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis. *Lancet*, 1993; 342, p. 19-21.

6. Novello S, Le Chevalier T. Chemotherapy for non-small-cell lung cancer. Part 1 Early-stage disease. *Oncotherapy*, 2003; 17, p. 357-64.

7. Hansen H. Is there a role for chemotherapy of non-small-cell lung cancer? *Annals of Oncology*, 1995; 6(1), p.79-82.

8. Jemal A., Bray F., Center M. et al. Global cancer statistics. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 61, p. 69-90.

9. Agra Y., Pelayo M., Sacristan M. et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small-cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 7, CD001990.

10. De Petris L., Crinò L., Scagliotti G.V. et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2006; 17, p. 1136-141.

11. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii și practică. Iași: Kolos group, 2005; p. 189.

12. Splinter T.A. Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 1990; 26, p. 1093-1099.

13. Murray N. „A review of first-line treatment for nonsmall-cell lung cancer”. *Journal of Thoracic Oncology*, 2006; 1 (3), p. 270–278.

14. Crino L., Scagliotti G., Marangolo M. et al. Cisplatin-gemcitabine combination in advanced non-small-cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol*, 1997; 15, p. 297-303.

15. Steward W., Dunlop D., Dabouis G. et al. Phase I/II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced non-smallcell lung cancer: Preliminary results. *Semin Oncol*, 1996; 23 (10), p. 43-47.

16. Einhorn L. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in non-small-cell lung cancer: A Hoosier Oncology Group Study. *Semin Oncol*, 1997; 24 (8), p. 24-26.

17. Anton A., Artal A., Carrato A. et al. Gemcitabine plus cisplatin in advanced NSCLC: Final phase II results. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; 16, p.461.

18. Cardenal F., Cabrerizo M. et al. Phase III Study of Gemcitabine-Cisplatin Versus Etoposide-Cisplatin in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic Non-mall-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17(1), p. 12-18.

19. Cancerul bronhopulmonar . www.sanataplus.ro/.../cancerul-bronhopulmonar

20. Shuichi Y. Out-Patient Chemotherapy for Lung Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007; 34, p. 533–537.
21. Ishiura Y., Yamamoto H., Terasaki Y. et al. Analysis of factors associated with quality of life for patients with non-small lung cancer receiving outpatient vinorelbine therapy as alternative inpatient therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007; 34, p. 1401–1404.
22. Lupu I. Calitatea vieții în sănătate definiții și instrumente de evaluare. In *Calitatea vieții XVII*, 2006; 1(2), p. 73–91.
23. Miron L., Miron I. Chimioterapia cancerului: principii și practică. Iași: Kolos group, 2005; p. 1145-1160.
24. Igarashi, T. The development of an outpatient treatment system for cancer chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother*, 2000; 27, p. 1647-1655.
25. American Society of Clinical Oncology Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*. 1996; 14, p. 671-679.
26. Montazeri A., Gillis C., McEwen J. Quality of life in patients with lung cancer. *Chest*, 1998;113, p. 467-481.
27. Mor V., Stalker M., Gralla R. et al. Day hospital as an alternative to inpatient care for cancer patients: a random assignment trial. *J Clin Epidemiol*, 1988; 41, p. 771-785.

RADIOTERAPIE

RADIOTERAPIE POSTOPERATORIE A CANCERULUI LARINGIAN. TOXICITATEA ȘI REACȚII ADVERSE IMEDIATE

Alexandru Marandiuc – dr. med., cercet. șt. coord.,
Petru Tuzlucoș – vicedirector Departamentul Radioterapie,
Larisa Cotonet – șef secț. Radioterapie 1,
Angela Arîcu – medic radioterapeut,
Gheorghe Țîbîrnă – dr. hab. med. academician al AȘM,
Valentina Darii – dr. med., cercet. șt. coordon.,
Alexandru Postolache – șef secție, Tumori Cap/Gât Institutul Oncologic
din Republica Moldova,
Departamentul Radioterapie și Laboratorul științific tumorile capului, gâtului
și microchirurgie IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

După intervențiile miniinvasive, laringectomii simple și desfășurate cu faringostomă plană efectuate la pacienții cu cancer laringian, radioterapia postoperatorie crește coeficientul de siguranță oncologică. Acest rezultat este atins cu prețul unei toxicități acute și tardive extrem de ridicat de multe ori, punând în pericol aspectul funcțional al intervenției și intervențiile de reabilitare. Studiul își propune analiza efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei după intervențiile parțiale și radicale pentru cancer laringian. *Metode.* Am studiat 57 de cazuri cu laringofisuri+electroexcizia tumorii, laringectomie simplă și laringectomie lărgită cu faringostomă plană, care au efectuat radioterapie postoperatorie în perioada 2010-2014. Efectele adverse acute și tardive au fost gradate conform criteriilor scalei RTOG/EORTC. *Rezultate.* Am consemnat dependența efectelor adverse de volumul intervenției chirurgicale și volumul țintă radioterapeutic planificat. În primul lot de studiu sau manifestat în deosebi reacții de Grad 0-1- 91,3%), a lotul doi - Grad 1-2 -- 93,8%, lotul trei – Grad 2-3,-- 40%. *Concluzii.* În pofida numeroaselor efecte adverse acute și cronice, radioterapia postoperatorie este necesară și întotdeauna indicată după laringectomiile de toate tipurile și intervențiile chirurgicale a cancerului laringian. Indicațiile sale pot fi limitate numai la cazurile cu metastaze ganglionare, în special în caz de invazie extracapsulară sau limite de rezecție incerte.

Cuvinte-cheie: laringofisură+electroexcizia tumorii, laringectomie simplă, laringectomie lărgită, radioterapie, efecte adverse acute, cancer laringian

Summary. Postoperative radiotherapy of larynx cancers. The study of acute and late toxicities

After minimally invasive surgery, simple and extended laryngectomy performed with planned faringostoma in patients with cancer of larynx, postoperative radiotherapy increase the oncology safety factor. This result is achieved by increasing of acute and late toxicities, threatening the functional aspect of the surgery and rehabilitation procedures. This aim of this study is to analyze the acute and late radiotherapy toxicity after partial and radical surgery for laryngeal cancer. *Methods.* We studied 57 cases with tumor electroexcision, simple and extended laryngectomy with planned faringostoma, which underwent postoperative radiotherapy in 2010-2014. Acute and late toxicity were evaluated using RTOG / EORTC score toxicity criteria. *Results.* We recorded dependence the toxicity grade of the volume of surgery and radiotherapy treatment volume planned. In the first study group mainly occurred grade 0-1 toxicity(91.3%) , in the second study group - Grade 1-2 - 93.8%, in group three - Grade 2-3 - 40%. Postoperative radiotherapy after extended laryngectomy is indicated only in cases with lymph node metastases, particularly in cases of extracapsular invasion or positive and uncertain resection limits. *Conclusions.* Despite the presence of acute and late toxicity postoperative radiotherapy is necessary and indicated after the simple laryngectomy and minimally invasive surgery of laryngeal cancer. Postoperative radiotherapy after extended laryngectomy is indicated only in cases with lymph node methastases, particularly in the case of extracapsular invasion or uncertain resection margins.

Key words: laringofisura + electroexcision of tumor, simple laryngectomy, extended laryngectomy, radiotherapy, acute toxicity.

Резюме. Послеоперационная лучевая терапия рака гортани. Непосредственные лучевые реакции и токсичность

После органосохраняющей хирургии, простой и расширенной ларингэктомии с наложением плановой фарингостомы, у пациентов с диагнозом рак гортани, послеоперационная лучевая терапия увеличивает безрецидивное течение. Этот результат достигается за счет увеличения острых лучевых реакций и возможных поздних осложнений, угрожая функциональности органа и хирургической и реабилитации. Цель данного исследования является анализ острых и непосредственных осложнений лучевой терапии, после частичной и радикальной операции по поводу рака гортани. *Методы.* Мы изучили 57 больных с электрорезекцией опухоли, простой и расширенной ларингэктомии с наложением плановой фарингостомы, которые подверглись послеоперационной лучевой терапии в периоде с 2010-2014 годов. Лучевые реакции оценены с использованием RTOG / EORTC критериям оценки токсичности. *Результаты.* Проанализирована зависимость степени развития лучевых реакций и ранних осложнений от объема операции и проведенной лучевой терапии. В первой группе исследуемых, главным образом, отмечены Реакции 0-1 степени 91,3%, во второй группе - Реакции 1-2 - 93,8%, в третьей - 2-3 степени - 40%. Послеоперационная лучевая терапия в третьей группе, где больным осуществлялись расширенные оперативные вмешательства, проводилась при наличии увеличенных лимфатических узлов шеи с прорастанием капсулы узла и при обнаружении клеток опухоли в удаленной клетчатке. *Выводы.* Несмотря на наличие лучевых реакций последние были менее выражены у пациентов которым была произведена органосохраняющая операция. Отмечено также что с увеличением радикальности хирургических вмешательств с последующей травматизацией тканей, степень лучевых реакций повышается.

Ключевые слова: ларингофисура + электроэксцизия опухоли, простая ларингэктомия, расширенная ларингэктомия, лучевая терапия, острые лучевые реакции

Introducere

După intervențiile chirurgicale organmenajante și volum radical, ce sunt practicate pentru cancer laringian, radioterapia postoperatorie crește coeficientul de siguranță oncologică, dar cu prețul unei toxicități acute și tardive extrem de ridicat de multe ori, punând în pericol aspectul funcțional al intervenției. Studiul își propune analiza efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei după intervențiile parțiale și reconstructive practicate pentru cancer laringian.

Radioterapia postoperatorie se propune în funcție de existența unor criterii histopatologice dependente de localizarea tumorală și/sau de interesarea ganglionară. Radioterapia exclusivă se efectuează în caz de contraindicație chirurgicală. Indicațiile radioterapiei postoperatorii pe zona de exereză tumorală sunt bine codificate. Radioterapia se efectuează după cicatrizarea completă a plăgii operatorii, fără întârzieri suplimentare, în general la 5-6 săptămâni postoperator, în scopul limitării riscului de continuare de evoluție tumorală precoce. Radioterapia este indicată în caz de rezecție histologic insuficientă, atunci când reintervenția chirurgicală nu mai este recomandată sau posibilă, sau după o rezecție chirurgicală limitată la o restanță tumorală postchimioterapie neoadjuvantă. În cazul acestor indicații, dozele de iradiere cu viză curativă sunt de 70-75 Gy, cu fracționare și durată clasică.

Datele histologice precum emboliile vasculare și infiltrarea perinervoasă sunt factori de prognostic nefavorabil, care pot impune o radioterapie postoperatorie în patul tumoral. După laringectomiile parțiale și reconstructive, indicația de efectuare a radioterapiei

se bazează pe studiul histologic al marginilor de rezecție și al invaziei ganglionare. Astfel: în chirurgia parțială verticală am recomandat efectuarea radioterapiei adjuvante pe ariile ganglionare laterocervicale numai în cazul în care examenul anatomopatologic al ganglionilor jugulo-carotidieni și spinali extirpați identifică metastaze ganglionare și mai ales în cazul invaziei extracapsulare ganglionare (subliniem faptul că efectuăm în toate intervențiile parțiale controlul lojilor ganglionare, cu limfadenectomie selectivă a stațiilor II-IV, cu examen anatomo-patologic al ganglionilor de la nivelul fiecărei stații). În chirurgia parțială orizontală și chirurgia reconstructivă: am recomandat efectuarea fără excepție a radioterapiei adjuvante pe lojile ganglionare laterocervicale indiferent de rezultatul histopatologic al ganglionilor limfatici.

Rezecția tumorală incompletă nu intră în discuție ca indicație a radioterapiei, în acest caz fiind obligatorie reintervenția pentru a asigura securitatea oncologică.

Material și metode

Subliniem de la început faptul că radioterapia adjuvantă după chirurgia conservatoare laringiană prezintă dezavantajul inducerii unei toxicități tardive la nivelul laringelui restant, ce poate compromite rezultatul funcțional preconizat de intervenția parțială.

În lotul de studiu, radioterapia postoperatorie a fost propusă în funcție de existența unor criterii histopatologice dependente de localizarea tumorală și/sau de interesarea ganglionară. Astfel, indicația radioterapiei postoperatorii a fost luată în considerare în situațiile cu risc înalt de recidivă loco-regională, precum: margini de rezecție pozitive sau incerte, invazie

în cartilajul tiroid, prezența de metastaze ganglionare, extensie ganglionară extracapsulară, invazie tumorală perineurală și/sau vasculară.

În ceea ce privește indicația radioterapiei după diverse tipuri de intervenții chirurgicale ca volum și tip, aceasta a fost reprezentată de:

23 cazuri de laringofisură+electroexcizia tumorii în unele cazuri când permitea volumul tumoral cu laserodistrucție (reprezentând 40,3% din totalul de 57 pacienți cu intervenții chirurgicale);

20 cazuri cu laringectomie simplă (reprezentând 30,8% din totalul de pacienți, 14 cazuri cu laringectomie lărgită cu evidarea ganglionară și faringostomă plană (reprezentând 24,6% din totalul general de pacienți).

Metoda de radioterapie folosită la pacienții din lotul de studiu a fost radioterapia externă transcutanată, cu raze gamma de cobalt 60 (radiații de mare energie), respectiv telecobaltoterapia. Acestea prezintă o serie de avantaje pentru iradierea teritoriului laringian și a ariilor ganglionare satelite: subdozează planul cutanat, randamentul în profunzime este suficient (55% la 10 cm de tegument), realizează o iradiere corectă a ganglionilor cervicali, randamentul fiind 100% la 0,5 cm de tegument.

Decizia de efectuare a radioterapiei a fost urmată de consultația radioterapeutului, în care acesta a realizat evaluarea clinică, biologică și imagistică post operatorie, explicând pacientului modalitatea de desfășurare a tratamentului, rezultatele așteptate, posibilele efecte adverse precum și modalitățile de prevenire a acestora. Elaborarea planului terapeutic, a fost efectuat cu precizarea volumele-țintă, în conformitatea răspândirii primare a tumorii și organele cu risc sporit de invazie tumorală și apariția traumei radioterapeutice. Volumul de iradiat a cuprins tumora și extensiile sale locale, zonele care prezentau un risc ridicat de invazie tumorală, precum și ariile ganglionare de drenaj limfatic ale etajului laringian respectiv. Repartiția pacienților în dependență de volumul tumorii (după criteriul T) și metoda intervențiilor chirurgicale aplicate este reprezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1

Repartiția pacienților în dependență de volumul tumoral primar și tipul intervenției chirurgicale

Tipul intervenției chirurgicale	T2	T3	T4	Total
Laringofisură+electroexcizia tumorii	23	-	-	23
Laringectomie simplă	4	15	1	20
Laringectomie lărgită cu faringostomă plană	-	13	1	14
Total	27	28	2	57

Doza totală de radiații a fost stabilită în funcție de indicația terapeutică, fiind caracterizată prin cei doi parametri cunoscuți: fracționarea și durata. Reamintim faptul că fracționarea reprezintă numărul total de ședințe de radioterapie, iar etalarea (durata) este definită ca intervalul de timp scurs între prima și ultima zi de iradiere, incluzând toate întreruperile, fie ele programate sau imprevizibile. Cât fracționarea cât și limitele dozei totale administrate, erau calculate în concordanță cu investigațiile morfologice și intervențiile chirurgicale reconstructive planificate. În deosebi, aceasta a fost actual în cazul pacienților cu laringectomie lărgită și faringostomă plană (14 pacienți – 24,6%). În cazul pacienților din lotul de studiu, s-au folosit fracționarea și etalarea „clasice” – cinci ședințe săptămânale, de câte o fracțiune pe zi, 1.8-2 Gy/fracțiune, pe o perioadă de 6-7 săptămâni, în funcție de doza administrată. Astfel, durata medie de efectuare a radioterapiei în lotul de studiu a fost de 51 zile (37-65 zile).

Începerea radioterapiei s-a realizat la majoritatea pacienților la 4 săptămâni postoperator, după cicatrizarea completă a plăgii operatorii, în scopul limitării riscului de continuare de evoluție tumorală precoce. 10 pacienți (17,5%) au profitat de radioterapie la 2 săptămâni după intervenție chirurgicală minimă (laringofisură+electroresecția tumorală). În general timpul începutului radioterapiei era luat după consiliul radioterapeutului și chirurgului.

Așa dar, în lotul pacienților care au efectuat radioterapie intervalul de timp dintre intervenția chirurgicală și începerea telecobaltoterapiei a fost de 25-40 zile. Doza de radiații administrată la nivelul patului tumoral a fost între 50 și 65 Gy, doza medie administrată la nivelul laringelui restant fiind de 40-60 Gy. La nivelul ariilor ganglionare cu histologie favorabilă dozele de radiații administrate au fost între 45 și 50 Gy, iar în cazul prezenței de metastaze ganglionare sau extensie ganglionară extracapsulară dozele administrate pe ariile ganglionare au fost cuprinse între 50 Gy. În deosebi, doza sumară de 65 Gy, în două etape, cu iradierea mediastinului antero-superior, a fost efectuată la pacienți cu stadiul T3-T4 la zonele de risc, la pacienții cu afectarea ganglionilor limfatic cervicali treimii medii și inferioare (14 pacienți – 24,6%), afectare tumorală subligamentară (11 pacienți – 19,2%).

Modificările neprevăzute ale planului terapeutic au fost legate în principal de efectele toxice locale sau sistemice ale iradierii, pe care le vom detalia în analiza rezultatelor radioterapiei postoperatorii în lotul celor 57 pacienți care au beneficiat de această metodă terapeutică adjuvantă.

În timpul perioadei în care pacienții au efectuat radioterapie, aceștia au fost examinați săptămânal de

către medicul oncolog tumori cap și gât. În cea de a treia săptămână de radioterapie precum și la sfârșitul tratamentului, se efectua examen endoscopic faringo-laringian, radiografia laringelui, examenul minuțios a suprafeței postoperatorie după laringectomie desfășurată cu faringostomă plană.

Evaluarea toxicității radioterapiei

Evaluarea toxicității radioterapiei la pacienții din lotul de studiu s-a efectuat utilizând scala RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer). Considerăm necesară precizarea următoarelor noțiuni și criterii utilizate:

toxicitatea – orice efect advers aflat în corelație posibilă, probabilă sau definită cu iradierea;

efect advers – orice simptom, semn sau afecțiune (inclusiv modificări biologice) asociate temporal cu iradierea, care pot fi sau nu corelate cu aceasta;

pentru gradarea efectelor adverse a fost respectată următoarea încadrare generală:

grad 0 – nici un efect advers;

grad 1 – efecte adverse ușoare;

grad 2 – efecte adverse moderate;

grad 3 – efecte adverse severe;

grad 4 – efecte adverse dizabilizate sau amenințătoare de viață;

➤ evoluția clinică și biologică a pacienților care au efectuat radioterapie a fost raportată la statusul clinico-biologic al acestora din momentul începerii iradierii;

➤ dacă un anumit efect advers a fost identificat și gradat de mai multe ori pe parcursul perioadei de dispensarizare, am consemnat;

➤ evenimentul cu gradarea cea mai mare; unele efecte adverse, care nu s-au regăsit în scala RTOG/EORTC, au fost consemnate într-o categorie separată (alte efecte adverse), respectând aceleași criterii generale de gradare;

➤ am utilizat de asemenea o scală de corelație a efectului advers cu procedeul terapeutic studiat (radioterapia), definind gradele de corelație prin coduri numerotate 1-5, conform tabelului 1.

➤

Tabelul 2

Scala de corelație a efectului advers cu radioterapia

Cod	Definire termin	Grad de corelație
5	Sigur	Efectul advers este sigur consecința iradierii
4	Probabil	Efectul advers este probabil corelat cu iradierea
3	Posibil	Efectul advers poate avea legătura cu iradierea

2	Improbabil	Efectul advers este puțin probabil legat de iradiere
1	Fără legătură	Efectul advers este cu siguranță necorelat cu iradierea

➤ nu au fost incluse în această secțiune a studiului fenomenele (semne și simptome) corelate cu progresia bolii (continuare de evoluție locală sau regională), în aceste cazuri fiind necesară modificarea protocolului terapeutic.

Conform NCI/CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), am realizat diferențierea efectelor adverse acute și tardive ale radioterapiei astfel:

➤ toxicitatea acută este reprezentată de acele efecte adverse apărute între zilele 1-90 de la începutul iradierii (perioada de tratament și imediat post-iradiere);

➤ toate efectele adverse apărute după 90 de zile de la începutul radioterapiei sunt considerate efecte adverse tardive.

Manifestările de toxicitate acută cel mai frecvent întâlnite au fost reprezentate de o serie de evenimente hematologice și non-hematologice, precum: dermatita radică acută, radiomucita acută, disfagia de cauză esofagiană sau faringiană indusă de iradiere, sindroamele algice post-radice. Toxicitatea tardivă a inclus radiodermita cronică, edemul cronic aritenoidian, fibroza cervicală, hipotiroidia, hiposalialia.

Efectele adverse acute și tardive studiate au fost gradate conform criteriilor scalei RTOG/EORTC.

Rezultate

Am consemnat manifestări neurologice apărute în timpul sau în primele 90 de zile de la terminarea radioterapiei în cazul a 8 pacienți, respectiv la 14,3% la care au fost efectuate laringectomie lărgită cu faringostomă planică, din lotul de studiu. Acestea au fost reprezentate de: manifestări de iritație meningeală (cefalee intensă, greață, vărsături, redoare de ceafă, fotofobie), sindrom vestibular de cauză centrală, parestezii și scăderea forței musculare la nivelul membrilor superioare. Ultimele nu au putut fi asociate în mod sigur cu radioterapia, dar ca cauză tratamentul combinat efectuat, fiind codificate pe scala de corelație ca grad 2-3. Din cauza aceasta, ca tratament de protecție contra presiunii intracraniene acute, în timpul radioterapiei se administrau remedii diuretice și preparate de Kaliu.

Pentru reprezentarea reacțiilor adverse locale și hematologice la primul lot de pacienți datele au fost sintetizate în Tabelul 3.

La nivelul laringelui restant a fost identificată prezența edemului aritenoidian postradic în cazul a 12 pacienți, respectiv 8 pacienți - de gradul 1 și 4 - de

Tabelul 3

Evaluarea toxicității acute a radioterapiei după scala RTOG/EORTC la pacienții din lotul 1 de studiu

Organele țesuturile afectate	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad corelaț (cod)
Tegumentele	3	6	10	4	-	5
Mucoasa	-	8	12	3	-	5
Laringele	1	11	10	1	-	5
Faringele și Esofagul	-	5	18	-	-	5
WBC (x 1000)	10	8	5	-	-	3-2
PLT (x 1000)	9	10	3	-	-	3-2
Hb (g%)	20	3	-	-	-	3-2
Hematocritul	19	4	-	-	-	2

gradul 2; s-au asociat durerea locală intensă și otalgia reflexă la 16 bolnavi – 69,6% dintre cazuri cu laringofisură (toxicitate grad 3). E necesar de menționat că 7 pacienți (30,4%) cu intervenție organ menajantă au început radioterapia cu simptome de pericondrită. Cât înainte atât și în timpul radioterapiei protejarea cartilajului laringian a fost efectuată cu tratament antiinflamativ, antibioticoterapie și administrarea a S.Dexametazoni – 8 mg i/m odată în zi. În 4 cazuri simptomele pericondritei au deminuat, 2 cazuri s-au instalat fenomene de insuficiență respiratorie acută pe parcursul iradierii, care au necesitat redeschiderea orificiului de traheostomă, un caz a fost necesară laringectomie simplă. Ambii pacienți prezentau status post-laringofisură cu electroexcizia tumorii coardelor vocale cu infiltrația benzilor ventriculare. La 19 pacienți (82,6%) din acest grup, decanularea s-a realizat la 6 luni, respectiv 8 luni de la terminarea iradierii, după remiterea edemului cronic post-radica.

Reacțiile adverse înregistrate la pacienții care au fost supuși simplei laringectomii sunt reprezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4

Evaluarea toxicității acute a radioterapiei după scala RTOG/EORTC la pacienții din lotul 2 de studiu

Organele și țesuturile afectate	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad corelație (cod)
Tegumentele	-	-	17	3	-	5
Mucoasa	-	8	11	1	-	5
Faringele și Esofagul	-	5	15	-	-	5
WBC (x 1000)	5	12	3	-	-	5
PLT (x 1000)	3	14	3	-	-	4
Hb (g%)	14	6	-	-	-	3-2
Hematocritul	11	9	-	-	-	2

În grupa bolnavilor cu laringectomie simplă la toți a fost menționată epidermită acută radica ce a

deminuat în decurs de 5-7 zile după cură radioterapie. Apariția acesteia s-a remarcat începând cu doza 26-30 Gy. Din complicațiile tardive epidermita acută degenera în epidermită hipercheratoasă. Indurații postradice nu au fost observate la nici un pacient. La 3 pacienți (15%) sau remarcat neuralgii brahiale tardive apreciate cu gr. 3 de toxicitate. La 7 bolnavi (35%), din acest grup, a avut loc simptome de limfostază facială cu mărirea tensiunii craniene, ce ușor era cupabilă cu administrarea diureticelor.

Radioterapia după largectomie lărgită cu faringostomă plană a fost efectuată la necesitate și indicații strict apreciate. Toxicitatea la acest grup este reprezentat în Tabelul 5.

Tabelul 5

Evoluția toxicității acute după scala RTOG/EORTC la pacienții din lotul 3 de studiu

Organele țesuturilor afectate	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad corelație (cod)
Tegumentele	-	-	-	11	-	5
Mucoasa	-	-	-	14	-	5
Faringele și Esofagul	-	-	9	5	-	5
Leucocite	-	-	10	4	-	4
Trombocite	-	-	11	3	-	4
Hb (g%)	-	-	9	5	-	3-2
Hematocritul	-	-	12	3	-	2

Cea mai complicată grupă de pacienți s-a dovedit a fi a treia grupă ce a profitat de intervenții chirurgicale lărgite. Starea pacienților dar și distopia organică provocată de intervenția dată complicau radioterapia, creând un risc major de toxicitate radica. La toți pacienții a fost apreciat gradul 3 de toxicitate. Pacienții din această grupă au prezentat simptome de tensiune intracraniană sporită, limfostaz facial ce cu

greu era cupat de tratament diuretic. Numai 4 pacienți (28.5%) au profitat de intervenții reconstructive după tratament combinat ce în timpul radioterpiei au avut Grdul 2 de toxicitate.

În ceea ce privește gradul de corelație al modificărilor hematologice cu iradierea, am codificat această asociere ca posibilă sau sigură (cod 4-5) la toate cazurile. Dificultatea precizării cu exactitate a gradului de corelație provine din faptul că încercăm să codificăm reacțiile adverse ale unui tratament aplicat pentru o boală consumativă, deci pe organisme cu imunitate scăzută și de multe ori cu numeroase co-morbidități asociate. Astfel, chiar dacă la „momentul 0” al începerii radioterapiei parametrii biologici erau în limite normale, este dificil de exclus o alterare a tabloului hematologic pe fondul unei hepatopatii cronice, a unui diabet zaharat, a unei pielonefrite subclinice, a unei gastrite erozive etc.

Discuții

Obiectivul prioritar și dilema majoră în tratamentul cancerului laringian sunt reprezentate de negocierea dintre păstrarea rolului funcțional al organului și realizarea unei limite rezonabile de siguranță oncologică. Dacă tumora se supune indicațiilor de realizare a unei intervenții organmenajante sau reconstructive, atunci conduita postoperatorie atinge importanța sa maximă, în sensul efectuării unui bilanț terapeutic, care să ia în calcul atât siguranța oncologică, cât și aspectul funcțional. În cazul analizei efectuate, 23 pacienți, care au profitat de laringofisură cu electroexcizia tumorii, volum postoperator de iradiere a fost limitat cu laringele restant și ganglionii limfatici paralarinieni. Toxicitatea generală de Grad 0-1 a constituit 91,3% în acest caz. În situația efectuării unei tehnici de intervenții endoscopice sau chirurgie parțială pe cale externă, radioterapia nu trebuie utilizată pentru a masca o eroare de indicație sau tehnică chirurgicală.

Iradierea postoperatorie ridică, fără îndoială, coeficientul de siguranță oncologică, dar prețul plătit, sub aspectul toxicității acute și cronice provocate de iradiere, este, de multe ori, extrem de ridicat. În acest caz răspândirea procesului tumoral dictează, cât tipul intervenției chirurgicale, atât și volumul țintă, implicat în radioterapie. Ca rezultat crește și toxicitatea radioterapiei aplicate. Gradul de reacții acute, dependente de radioterapie, în cazul laringectomiilor simple crește până la 93,8% (Grad 1-2).

Dezvoltarea tehnicilor chirurgicale, tratamentul chirurgical al ariilor ganglionare și utilizarea chimioterapiei au adus, în opinia unui mare număr de autori, la limitarea indicației radioterapiei postoperatorii numai la cazurile în care se constată adenopatii multiple, celule canceroase în țesutul adipos înlăturat și/sau rupturi ale capsulei ganglionare. Pe ariile gan-

glionare cu prezență de metastaze, dar fără ruptură capsulară, sunt necesare doze de 50-55 Gy. În caz de ruptură capsulară doza se majorează la 65 Gy. Indicațiile dure, și selectivitatea radioterapiei postoperatorii nu au garantat pacienții din Grupul 3 de studio de reacții acute adverse de Grad 2-3, 40%, care au dezvoltat dereglări hematologice.

În laringectomiile simple sau desfășurate, radioterapia postoperatorie trebuie să țină cont de compromisul între siguranța oncologică și aspectul funcțional al intervenției. Marea problemă, cu care se confruntă atât chirurgul oncolog, cât și radioterapeutul o constituie efectele adverse ale radioterapiei (ca urmare a acțiunii radice asupra țesuturilor normale cervicale), ce pot compromite aspectul funcțional al intervenției. De aceea decizia trebuie individualizată, în funcție de multiplele variabile ale fiecărui caz în parte.

Concluzii

Multiplele efecte adverse ale radioterapiei au fost în general percepute ca „acceptabile” de către comunitatea oncologică. Dar cum putem fi siguri că beneficiile acestor programe agresive sunt mai mari decât dezavantajele? Adevărul este că nu avem suficiente informații asupra toxicității acute și, mai ales, asupra efectelor adverse tardive, astfel încât să putem efectua acest raționament, fiind astfel dificil de a compara în mod corect posibilitățile terapeutice și de a descrie riscurile. Se mai ridică și următoarea întrebare: dacă majoritatea supraviețuitorilor suferă efecte adverse toxice severe sau chiar amenințătoare de viață, putem considera acceptabil acest risc?

Pe baza rezultatelor studiului efectuat rezultă că suntem și mai departe dependenți de volumul tumoral primar și răspândirea ganglionară a tumorii. De acest factor decisiv depinde volumul și tipul intervenției chirurgicale, masa țesuturilor implicat în radioterapia postoperatorie și deci nivelul toxicității radioterapiei.

De la laringofisură cu electroexcizia tumorii până la laringectomie desfășurată cu faringostomă plană, radioterapia postoperatorie devine mai agresivă cu un volum de iradiere mai mare, cu coeficient de toxicitate avansat ce fac imprognozabile complicațiile tardive. În consecință reabilitarea pacientului este foarte greu de înlăturat, ce fac radioterapia postoperatorie a cancerului laringian o necesitate vitală și unică metodă de profilaxie contra recidivării procesului tumoral.

Bibliografie

1. **Marandiu D.M.** *Radioterapia în tratamentul combinat și complex a cancerului capului și gâtului*. Totalizare – 2005-2012. Buletin Nr. 1(2) 2012, p 152-157.
2. **V.Darii D.M., Gh. Țibîrnă acad. AȘM A.Cernii prof, I. Iacovleva, prof. și coaut.** *Probleme de diagnostic și tratament contemporan în cancerul laringian, Buletinul AȘM Științe medicale N 3(3), 2005, p. 52–59.*

3. **A. Basalbașa** *Cancer laringian* - București : Ed Didactică și Pedagogică, 2004.
4. **A. Basalbașa** *Tratamentul în ORL* - București : Ed. MedicArt, 2007.
5. **Candela F.C., Kothari K., Shah J.P.** *Patients of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hipofarynx* // *Head Neck* . - 1990, 12. - pg. 197-203.
6. **Dr. Carmen Sirbu, Alina Bacalbasa.** *Efecte adverse ale radioterapiei adjuvante în chirurgia functională a cancerului laringelui: studiu retrospectiv pe 40 pacienți (Side-effects of radiotherapy in functionsurgery of larynx cancer - retrospectiv study on 40 patients)* // *Revista Medicală Română*. - București : [s.n.], 2010. - Vol. LVII. - pg. p 111-119. - Secția Chirurgie Oncologică II, Institutul de Fono-Audiologie și Chirurgie Funcțională ORL «Prof. Dr.D.Hociota». - 2.
7. **Ferlito A., Buckley J.G., Shaha A.R., Rinaldo A.** *Rational for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract.* // *Acta Otolaryngol.* . - 2001, 121. - pg. 548-555.
8. **Ferlito A., Rinaldo A., Silver A.R., Gourin C.G., Shah J.P., Clayman G.L.** *Elective and therapeutic selective neck dissection* // *Oral. Oncol.* - 2006, 121 : [s.n.]. - pg. 548-555.
9. **Fesinmeyer M.D., Mehta V., Tock L., Blough D., McDermott C., Ramsey S.D.** *Completion of radioterapy for local and regional head and neck cancer in Medicare.* // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2009. - 135. - pg. 860-867.
10. **James N.D., Williams M.V., Summer E.T., Jones K., Cottier B.** *The managment of interruptions to radioterapy in head and neck cancer: an audit of thwe effectivness of National Guidelines* // *Clin Oncol.* - 2008. - 20. - pg. 599-605.
11. **K. Kian, Ang Adam S.** *Garden Radiotherapy for Head and Neck Cancer.* - [s.l.] : Third Edition Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
12. *Radiation Treatment for Head & Neck Cancer* [Interactiv] // www.Varian.com/patient/cancer-types/head-neck-cancer/radioation-therapy-for-head-neck-cancer.htm.
13. **Tupchong L., Scott C.B., Blitzer P.H. et al.** *Randomized study of preoperativ versus postoperativ radiation therapi în advanced head and neck carcinoma: long term follow-up of RTOG study 73-03.* // *Int.J. Radiat. Oncol Rhys.* - 1991. - 20(1). - pg. 8-21.
14. **В.Г. Мардынский, Ю.С. Андреев.** Новые подходы к лучевой терапии рака гортани. [Conferință] // *Материалы Второй ежегодной Российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей».* - Москва, : [s.n.], 1998.
15. **C.F. von Essen M.K. Nair, I. Marquis et al.** *Планирование лучевой терапии в лечении рака* // (Практической руководство // www.lekmed.ru. - 2012.
16. **Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.П., Балацкая Л.Н.** Новые технологии в лечении и реабилитации больных раком гортани/ // *УИИ Российский онкологический конгресс.* - 22-24 ноября. - Москва. RosOncoWeb.ru. : Томск ГУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН, 2004.

CAZ CLINIC

EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ A DISGERMINOMULUI OVARIAN LA VÂRSTA REPRODUCTIVĂ, PREZENTARE (CAZ CLINIC)

Sergiu Roșca – dr. șt. med., conf. cercet., Alexandru Gudima – dr. hab. șt. med., conf. cercet., Iurie Bulat – dr. hab. șt. med., conf. cercet., Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Mariana Vîrlan, Tudor Rotaru – dr. șt. med., conf. univ., Casian Neonila – dr. șt. med., Caisîn Zinaida, Leșan Valentina,
IMSP Institutul Oncologic, USMF „Nicolae Testemițanu”
Caterdra Oncologie, Hematologie și Radioterapie

Rezumat

Disgerminomul ovarian (DO) este o tumoră malignă ovariană ce afectează femeile de vârstă reproductivă, constituie 2% din toate cancerurile ovariene. Disgerminoamele ovariene se întâlnesc mai frecvent la pacientele de 20-40 ani în 75%, vârsta medie constituind - 22 ani. DO pot fi tratate pe cale chirurgicală, terapia adjuvantă este rezervată pentru stadiile Ib-IV cu preparate de platină, ce reprezintă standardul de tratament. Supraviețuirea la 5 ani este de 96% pentru tumorile limitate la ovare și 63% pentru cele cu extindere în afara acestora. Este prezentat un caz clinic al pacientei G. de 22 ani care a fost diagnosticată și tratată în cadrul IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie Nr. 2 în perioada anilor 2011-2012. Acest caz reprezintă particularitățile clinice, diagnostice, de tratament și supraviețuire a disgerminoamelor ovariene la vârsta reproductivă.

Cuvinte-cheie: disgerminomul ovarian, vârsta reproducerii, diagnosticul, tratamentul

Summary. The clinical and paraclinical evolution dysgerminoma of the ovary at reproductive age, clinical case presentation

Dysgerminoma of the ovary (DO) is an ovarian malignancy affecting women of reproductive age, is 2% of all ovarian cancers. Dysgerminoma of the ovary were more prevalent in patients 20-40 years in 75%, the average age being - 22 years. Dysgerminoma Ovarium can be treated with surgery, adjuvant therapy is reserved for stages Ib-IV Platinum dishes, which is the standard of treatment. 5-year survival is 96% for tumors confined to the ovaries, and 63% for the extension beyond. It is presented a clinical case of the patient G. of 22 years who was diagnosed and treated in the Oncological Institute, Department of Gynecology Nr. 2 in 2011-2012. This case represents the clinical features, diagnosis, treatment and survival of dysgerminoma of the ovary at reproductive age.

Key words: dysgerminome of the avary, reproductive age, diagnosis, treatment

Резюме. Клиническая и параклиническая эволюция дисгерминомы яичников в репродуктивном возрасте, клинический случай

Дисгерминома яичников (ДЯ) является злокачественная опухоль яичников, поражающих женщин репродуктивного возраста и составляет 2% от всех случаев рака яичников. Дисгерминома яичника более в 75% случаев встречается у пациентов в 20-40 лет и средний возраст составляет 22 лет. Дисгерминома яичника лечится хирургически, адъювантная терапия применяется для стадии Ib-IV с препаратами платины которые являются стандартом лечения. 5-летняя выживаемость составляет 96% при опухолях поражающих только яичник, и в 63% случаев когда опухоль распространяется за пределами яичников. Представляем клинический случай пациентки G. 22 лет, который был диагностирован и проведено лечение в Институте Онкологии, в отделение гинекологии Nr.2 в 2011-2012 году. Этот случай представляет собой особенности в клинике, диагностике, лечение и выживаемость пациенток в репродуктивном возрасте с дисгерминомами яичников.

Ключевые слова. дисгерминома, яичников в репродуктивном возрасте, клинический случай

Introducere

Tumorile germinogene (TG) constituie ~20% din toate tumorile ovariene, dintre care 3-5% sunt maligne. Cea mai frecventă din TG este Disgerminomul, care constituie 2% din toate cancerurile ovariene. Importan-

ța acestor tumori este că afectează femeile de vârstă reproductivă (<30 ani), constituind 2/3 din neoplasmlele ovariene maligne întâlnite până la vârsta de 20 ani. Toate disgerminoamele sunt considerate maligne, dar numai 1/3 dintre ele se comportă agresiv.

Disgerminoamele, ca toate cancerurile ovariene sunt stadializate după TMN chirurgical prin laparoscopie sau laparotomie. Diagnosticul se stabilește în baza examinărilor clinice și imagistice (ultrasonografiei, tomografiei computerizate) ce confirmă prezența tumorii ovariene, completat de nivelul crescut al markerilor tumorali (Lactat-dehidrogenaza (LDH), B-Gonadotropina corionică (Hcg), α -fetoproteina (AFP), CA-125). Deoarece 75-80% din disgerminoame sunt detectate în stadiul I, acestea pot fi tratate pe cale chirurgicală, prin salpingo-ooforectomie unilaterală. Terapia adjuvantă este rezervată pentru st.Ib-IV ale disgerminoamelor ovariene. Polichimioterapia (PChT) cu preparate de platină reprezintă standardul de tratament și este de obicei tolerat bine. Tratamentul Radioterapic este rezervat pentru pacientele ce nu pot tolera chimioterapia sau rezecția chirurgicală (st. Ib-IV). Supraviețuirea la 5 ani este de 96% pentru tumorile limitate la ovare și, 63% pentru cele cu extindere în afara acestora.

Scopul lucrării: de a evalua particularitățile clinice, diagnostice și de tratament ale disgerminoamelor ovariene la vârsta reproductivă.

Metode de cercetare: este studiu prospectiv al unei paciente de 22 ani, diagnosticată, tratată chirurgical și chimioterapic în cadrul IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie Nr.2 în perioada 2011-2012.

Prezentare caz clinic:

Pacienta G. de 22 ani internată în IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie Nr. 2 pe data de

11.03.2011 cu acuzele la: mărirea abdomenului în volum, dureri moderate în regiunea inghinală dreaptă cu iradiere în regiunea lombară, polachiurie, balonări abdominale, slăbiciune generală și astenie generală moderată;

Din anamneză: se considera bolnavă de 2 luni, când au apărut acuzele sus-numite. Examinată clinic și praclinic la policlinica de sector, este trimisă în IMSP Policlinica Oncologică pentru diagnostic și tactică ulterioară de tratament cu diagnosticul de: „Tumoră ovariană gigantă cu suspiciu de malignizare”. A fost internată în secția Ginecologie Nr.2 pentru tratament chirurgical.

Examenul clinic confirmă prezența formațiunii bazinului mic de 20 cm în diametru, mobilă, consistență dur elastică, indoloreă, ce provine din ovarul drept.

Examinată ultrasonografic și tomografic confirmă formațiunea ovarului drept de 18*16 cm, consistență neomogenă, contur regulat. Diagnosticul imunologic prezintă: LDH (lactat dehidrogenază) – 238 U/ml (norma 50-150 U/ml); β -hCG (gonadotropina corionică) < 2,0 UI/ml (norma - nedetectabil); AFP (α -fetoproteina) - 10,4 UI/ml (norma < 5 UI/ml); CA-125 – 68,15 UI/ml (norma < 35 UI/ml).

Diagnostic prezumptiv: “Tumoră a ovarului drept, suspexție de disgerminom ovarian?”

Pe data 12.03.2011 a fost supusă tratamentului chirurgical, intraoperator o tumoră a ovarului drept consistență dur elastică, capsula intactă, la incizie

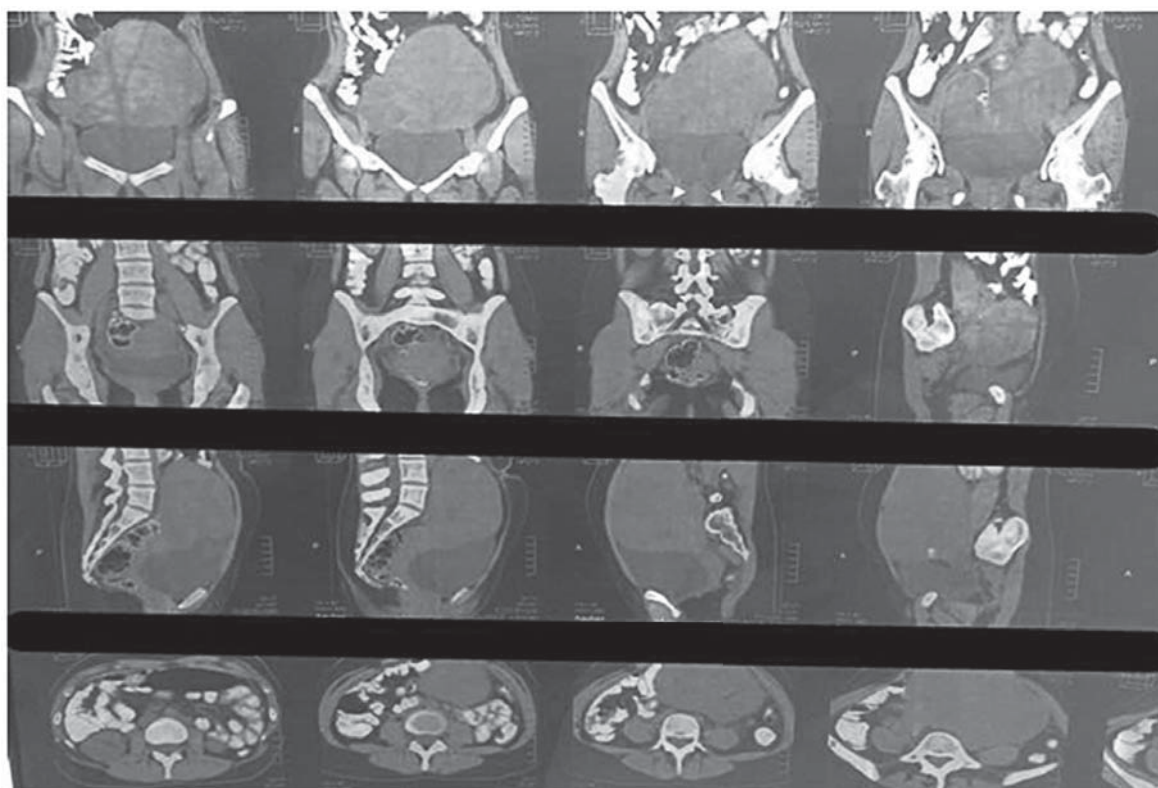


Figura 1. Tomografia computerizată din 06.03.2011

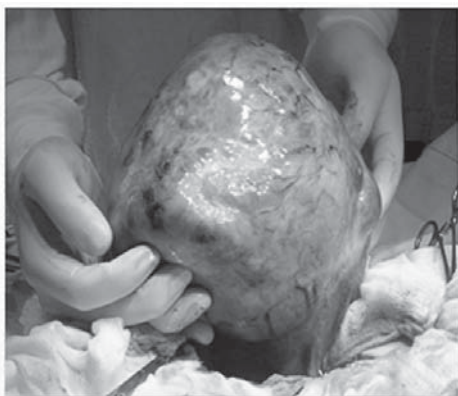


Figura 2. Aspectul tumorii intraoperator



Figura 3. Aspectul ovarului contralateral

multicamerală cu țesut tumoral și necroză masivă. Anexele pe stânga, uterul și omentul macroscopic fără modificări patologice. În consiliu s-a decis și s-a efectuat anexectomie pe dreapta cu păstrarea funcției reproductive a pacientei.

Examen histopatologic postoperator Nr.12741-50/2011: Disgerminom al ovarului drept, cu necroză masivă.

Rezultate:

Diagnostic clinic definitiv: “Disgerminom al ovarului drept st. Ic, T1cN0M0”.

Postoperator pacientei i s-a administrat 3 cicluri de PChT (Cisplatin + Etopozid). În dinamică se determină stabilizarea procesului stabilită clinic, paraclinic și imunologic. În luna ianuarie 2015 a născut o fetiță perfect sănătoasă.

Concluzii:

Din punct de vedere clinic, cazul prezintă o rutină cotidiană în activitatea secției, însă contribuția colaboratorilor secției Ginecologie №2 și aportul consultantului chimioterapeut Profesorului Iurie Bulat au avut ca rezultat însănătoșirea pacientei, ceea ce i-a

permis să-și realizeze visul de a finisa studiile superioare și de a deveni recent mămică, prin nașterea unei fetițe sănătoase.

Bibliografie

1. Баринов В. В., Опухоли женской репродуктивной системы, Медицинское информационное агентство, 2007; p. 376.
2. Баталова Г. Ю., Новикова Е. Г., Вопросы онкологии 2005; 51, (2), p 173 – 181.
3. Губина О.В., Особенности клинического течения и лечения пограничных опухолей яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
4. Онкогинекология: Руководство для врачей. Под ред. З.Ш.Гилязутдиновой и М. К. Михайлова. – 2-е изд. – М: МЕ Дпресс-информ, 2002; p. 384
5. Eagle K., Ledermann J. A., Tumor Markers in Ovarian Malignancies, The Oncologist. 1997;vol. 2., nr. 5, p. 324 – 329.
6. Sherman Mark E., et al. Survival among Women with Borderline Ovarian Tumors and Ovarian Carcinoma. Cancer. 2004; vol. 100, nr. 5, p. 1045 – 1052.
7. Taylor H.C., Malignant and semimalignant tumors of the ovary, Surg Gynecol Obstet., 1929; vol.48, p. 204-330.

FIBROMUL UTERIN GIGANT LA FEMEILE DE VÂRSTĂ TÂNĂRĂ, PREZENTARE (CAZ CLINIC)

Tudor Rotaru – dr. șt. med., conf. univ., Mariana Vîrlan – asist. univ., Alexandru Gudima – dr. șt. med., conf. cercet., Sergiu Roșca – dr. șt. med., conf. cercet., Ghenadii Djuromschi, Angela Stratulat, Caisîn Zinaida, Leșan Valentina, USMF “Nicolae Testemițanu” Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie, IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Fibroleiomiomul este o tumoră benignă mezenchimală din țesutul muscular neted al uterului, paralel cu proliferarea stromei fibroconjunctive și se întâlnește în 20% din populația feminină cu vârsta cuprinsă între 35-50 ani. Transformările maligne sunt foarte rare 3-5%. Degenerescența malignă, după Ducuing, este întotdeauna un sarcom de corp uterin. Tratatamentul pentru fiecare pacientă este individual și multifactorial. Este prezentat un caz clinic al pacientei S. de 22 ani care

a fost diagnosticată și tratată în cadrul IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie Nr. 2 în anul 2012 cu diagnosticul de Fibromiom uterin multinodular. Acest caz reprezintă dificultăți în diagnosticul clinic, în aspectul originii și caracterul tumorii benign sau malign, dificultăți în luarea deciziei, ce se referă la volumul și caracterul operației.

Cuvinte-cheie: fibromiomul, vârsta, diagnosticul

Summary. Uterine fibroids giant at younger age patients, clinical case presentation

Fibroleiomiom is a benign mesenchymal tumor in the smooth muscle tissue of the uterus, along with the fibroconjunctive stromal proliferation that can be met in 20% of the female population aged 35-50 years. The changes are very rare malignant, 3-5%. Malignant degeneration, after Ducuing, is always a sarcoma of the endometrium. The treatment for each patient is individual and multifactorial. It is presented a clinical case of a 22 years old S. patient who was diagnosed with uterine multinodular fibromyoma and treated in Oncological Institute, Department of Gynecology Nr. 2 in February, 2012. This case presents difficulties in a clinical diagnosis, in the origin and the character of the benign or malignant tumor and to take a decision as well, referring to the volume and nature of the operation.

Key words: fibromyoma, age, diagnosis, treatment

Резюме. Миома матки больших размеров в раннем возрасте, клинический случай

Фиброма это доброкачественная мезенхимальная опухоль которая состоит из гладкой мышечной ткани матки, параллельно со стромальной пролиферации и встречается у 20% женского населения в возрасте 35-50 лет. Злокачественное перерождение очень редкое и встречается в 3-5%. Злокачественное перерождение после Ducuing всегда переходит в саркому матки. Лечение для каждого пациента индивидуальна и многофакторная. Представляем клинический случай пациентки С. 22 лет, у которой была диагностирована миома матки и проведено хирургическое лечение в онкологическом институте, отделение гинекологии N 2. Случай представляет трудности в клинической диагностике, происхождения опухоли - доброкачественная или злокачественная и принятия решения в хирургическом лечении.

Ключевые слова. фибромиом, возраст, лечение

Introducere

Fibroleiomiomul este o tumoră benignă mezenchimală din țesutul muscular neted al uterului, paralel cu proliferarea stromei fibroconjunctive [6]. Fibromiomul uterin este una din cele mai frecvente tumori feminine. Statistici numeroase arată că se întâlnește într-o proporție de 20% din populația feminină. Vârsta de elecție la care apare este în plină maturitate sexuală între 35-50 de ani (peste 90%), înainte de 30 de ani și după menopauză fiind foarte rar [1,3].

Motivul apariției fibroamelor nu a fost pe deplin elucidate, dar multe din studiile realizate au arătat că factorii implicați în dezvoltarea lor au fost concentrațiile fluctuante ale hormonilor, mai ales, estrogenului și progesteronului [3,4]. Etiopatogenetic teoretic sunt mai multe teorii: teoria hormonală (hiperestrogenemia); teoria congenitală, ereditară a lui Conheim; teoria vasculară a lui Klebs-Pillot; teoria infecțioasă a lui Virchow [5].

Clinic și morfologic fibromul uterin se clasifică în: intramural situat în grosimea peretelui muscular uterin, subseros situat la nivelul stratului extern al uterului și submucos situat la nivelul stratului intern al uterului. În cazuri rare se pot dezvolta la nivelul colului uterin (cervical) sau la nivelul ligamentelor care susțin uterul (intraligamentar) [3,4]. Diagnosticul este stabilit în baza examenului clinic, ultrasonografic, tomografic, histeroscopic și laparoscopic.

Transformările maligne - sunt foarte rare 3-5%.

Degenerescenta malignă, după Ducuing, este întotdeauna un sarcom de corp uterin [6].

Ea poate fi: degenerescenta sarcomatoasă ce se observată la femeile după menopauză, apare într-un procentaj de 1/5 000 de cazuri și degenerescenta leiomiiosarcomatoasă cu originea din fibrele musculare ale miometrului este foarte rară, nu se observă decât la femeile tinere având un pronostic nefavorabil [6].

Tratamentul pentru fiecare pacientă este individual și depinde de mai mulți factori. Ca metode de tratament pot fi enumerate: Histerectomia, miomectomia conservativă, embolizarea arterei uterine, terapia medicamentoasă (antifibrinolitice, contraceptive hormonale, analogii de GnRH, Ulipristal acetat 5 mg) [4,5].

Prezentăm un caz clinic a unei paciente de 20 ani care a fost trimisă în cadrul IMSP Institutul Oncologic pentru diagnostic și tratament.

Scopul lucrării: de a evalua particularitățile clinice, diagnostice și de tratament al fibromului uterin la pacientele de vârstă tânără.

Metode de cercetare: este studiu prospectiv al unei paciente de 20 ani, diagnosticată, tratată chirurgical în cadrul IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie Nr.2 în anul 2012.

Prezentare caz clinic:

Pacienta S. în vârstă de 20 ani, domiciliată în mediu rural, a fost spitalizată în IMSP Institutul Oncologic, secția Ginecologie nr.2 pe perioada 03.09.2012 - 20.09.2012 cu diagnosticul la internare de "Tumoră ovariană gigantă".

Acuzele la internare: slăbiciuni generale moderate, creșterea abdomenului în volum, dureri moderate în regiunea inferioară a abdomenului fără iradiere, polachiurie, constipații periodice, leucoree moderată, seroasă, fără miros.

Din anamneza bolii: se consideră bolnavă din august 2012, când a observat creșterea abdomenului în volum, ulterior au apărut polachiuria și leucoreea moderată, s-a adresat la medicul ginecolog de la policlinica de sector unde clinic și ultrasonografic a fost determinată o formațiune de volum în cavitatea abdomenului și bazinului mic suspiciu la tumoră ovariană.

Este îndreptată la IMSP IO pentru investigații și tratament cu diagnosticul de trimitere

“Tumoră ovariană gigantă?”

Anamneza vieții:

Anamneza ginecologică și sexuală: menarha la 12 ani, ciclul menstrual 30 zile, menstruația 4-5 zile, indolore, fluxul menstrual moderat, aspectul sângelui menstrual roșu, fără chiaguri, maladii ginecologice nu a suportat, ultima consultație la ginecolog cu 6 luni în urmă-concluzia: sănătoasă, debutul vieții sexuale: 19,8 ani.

Anamneza obstetricală: nașteri -0, avorturi -0.

Emanenul obiectiv: pe sisteme fără patologie.

Tabelul 1

Rezultatele analizelor biochimice și imunologice Investigațiile de laborator

INVESTIGAȚIILE DE LABORATOR

AGS		An. Biochimică a sângelui		Coagulograma	
Hb	141	Gluc	4,2	Timpul activat recalcificare	60 sec
Er	3,9	Urea	4,3	Protrombina	95
I/c	0,98	Creatinina	78	Fibrinogen	2,7
L	5,7	Bilirubina totală	7,4		
nesegm	5	directă	-		
segm	47	indirectă	7,4	Markerii tumorali	
Eoz	1	Proteina totală	76,3	CA-125	10,5
Lîmf	44	Albumina	46,3	HCG	6,1
Mon	4	ALT	11,7	αFP	1,16
VSH	10	AST	15,1	CEA	1,8
		α-amil	85,0	CA-199	12,9

Examenul ginecologic: la inspecția organelor genitale externe: dezvoltate normal, pilozitate tip feminin. La examenul în valve: mucoasa vaginului și colului uterin ușor hiperemiată, colul uterin situat median, formă conică, eliminări seroase, moderate, fără miros specific.

Tușeul ginecologic bimanual: intrarea în vagin liberă, colul uterin de consistență elastică uniformă, imobil, din bazinul mic până în mezogastru se determină o formațiune de 30*35 cm, suprafața neregulată, mobilitate scăzută, consistență dur-elastică.

Investigațiile instrumentale:

Ultrasonografia din 03.09.2012 - concluzie: o formațiune ce cuprinde tot bazinul până în mezogastru cu dimensiunile de 20*8,8*30 cm, structură neomogenă.

Tomoangiografia computerizată a abdomenului din 30.08.2012- concluzie: formațiune gigantă a cavității abdominale și bazinului de 197*88*250 mm, structură neomogenă, lobulată, contur clar boselat, care neuniform captează substanța de contrast. Metastaze în ficat și alte organe lipsesc.

“Semne în favoarea tumorii ovariene”.

Rectoromanoscopia - mucoasa fără patologie, suspexie de formațiune extrinsecă care compresionează colonul sigmoid și rectul.

Fibrocolonoscopia- mucoasa colonului până la cec fără patologie.

Diagnosticul clinic pezuntiv a fost de “Tumoră ovariană gigantă? Disgerminom?”

Intraoperator o formațiune tumorală ce provine din corpul uterin, până în mezogastru, de 30*35 cm în dimensiuni. Aspect neuniform cu multipli noduli miomatoși de diferite dimensiuni de la 2 la 10 cm, ovarele macroscopic nemodificate.

S-a efectuat consiliu în timpul intervenției chirurgicale cu ș/s d.h.m. A. Gudima împreună cu oncoginecologii din secția Ginecologie nr. 2. era dificil de apreciat care este corpul uterului pentru conservarea acestuia. Ținând cont de vârsta tânără a pacientei, de

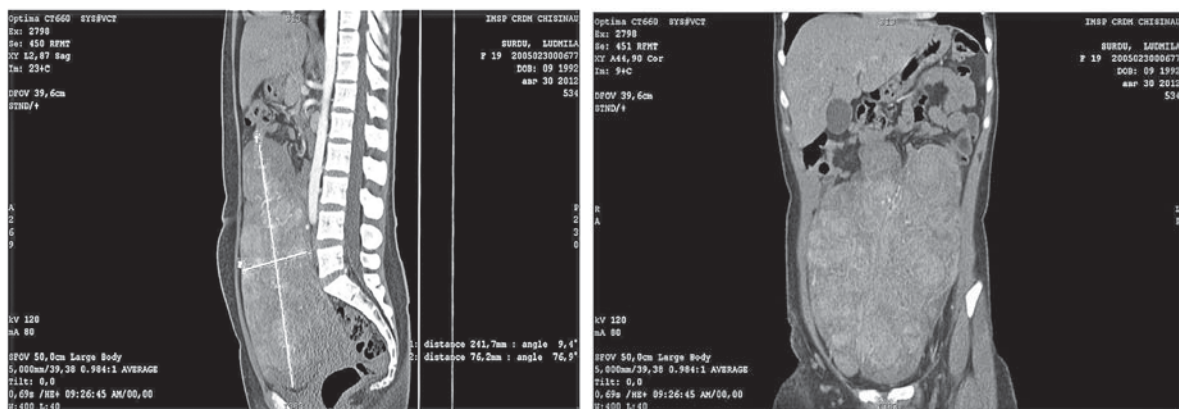


Figura 1. Tomoangiografia computerizată a abdomenului

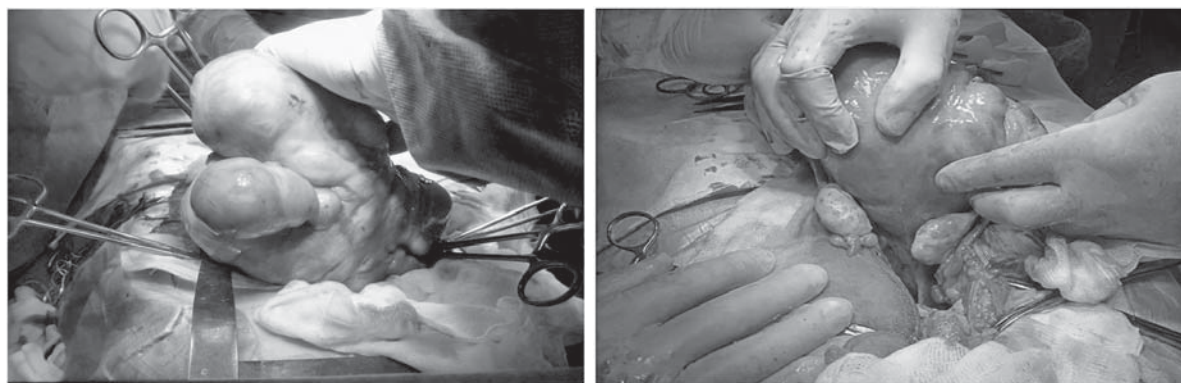


Figura 2. Aspectul tumorii corpului uterin și ovarelor intraoperator



Figura 3. Aspectul macroscopic al tumorii uterului

evoluția rapidă a tumorii și aspectul intraoperator, care pledează pentru “sarcom uterin”, s-a decis de efectuat: histerectomie totală cu păstrarea anexelor.

Rezultatul histologic postoperator Nr. 72210-25/2012 - Fibroleiomiom nodular intramural și subseros al corpului uterin. Unii noduli cu proliferare pronunțată. Colul uterin acoperit cu epiteliu cilindric, glandele endometrului în faza de proliferare.

Diagnosticul clinic definitiv: “Fibroleiomiom uterin”.

În stare satisfăcătoare s-a externat la domiciliu, plaga cicatrizată primar. S-a prezentat la control repetat unde patologia ginecologică ce exclude.

Discuții:

Cazul dat prezintă interes prin:

- Vârsta fragedă a pacientei 20 ani, deoarece Fibromiomul uterin la vârsta tânără se întâlnește extrem de rar;
- Evoluția rapidă a procesului tumoral. S-a dezvoltat în 3 luni.
- Dificultăți în diagnosticul clinic, în aspectul originii și caracterul tumorii (benign sau malign).

Dificultăți în aspectul luării deciziei, ce se referă la volumul și caracterul operației, și considerăm că s-a luat decizia corectă de a se efectua histerectomie totală cu păstrarea ovarelor, astfel conservând funcția estrogenică pentru o calitate mai bună a vieții pacientei.

Concluzii:

1. Tumorile benigne uterine la vârsta tânără se întâlnește extrem de rar și evoluează destul de rapid.
2. Fibromiomul uterin prezintă dificultăți în aspectul luării deciziei, ce se referă la volumul și caracterul operației, deoarece este greu de apreciat intraoperator caracterul benign sau malign al tumorii.
3. Histerectomie totală cu păstrarea ovarelor, în cazul imposibilității păstrării uterului, este practica de tratament, astfel conservăm funcția estrogenică pentru o calitate mai bună a vieții pacientei.

Bibliografie

1. Wallach E. E., Vlahos N. F., Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management”. *Obstet Gynecol*, 2008; 104, (2), p. 393.
2. Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., Kaasinen E. Li., et al., (2011). MED12, the Mediator Complex Subunit 12 Gene, is Mutated at High Frequency in Uterine Leiomyomas, *Science* 2011; 334 (6053), p. 252–255.
3. Bäcklin B. M., Eriksson L., Olovsson M. (March 2003) Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity in the Baltic gray seal (*Halichoerus grypus*), *Vet. Pathol.*, 2003 march; 40 (2), p. 175–180.
4. Homer, Hayden, Saridogan, Ertan, Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage, *Fertility and Sterility*, June 2010; 94 (1), p. 324–330.

5. Segars J. H., Parrott E. C., Nagel J. D., et al. (2014) Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations, Human Reproduction Update, 2014; 20 (3), p. 309–333.

6. Bäcklin B. M., Eriksson L., Olovsson M. (March 2003) Histology of uterine leiomyoma and occurrence in relation to reproductive activity, Vet. Pathol., march 2003; 40 (2), p. 175–180.

CAZ CLINIC RAR ÎNTÂLNIT: ANGIOSARCOM AL SPLINEI

**Lorena Mednicov, Nicolae Burian, Mihaela Gherasim, Inga Chemencedji,
IMSP IO, Secția Gastrologie și Secția Morfopatologie**

Rezumat

Marea majoritate a tumorilor vasculare splenice sunt tumori benigne de tipul hemangioamelor, hemangiomatozei sinusoidale difuze, hamartoamelor și limfangioamelor. Neoplazmele vasculare reprezintă o proporție importantă a tumorilor splenice primare. Între acestea, angiomul cu celule litorale (littoral cell angioma - LCA) se individualizează ca o tumoră rară, mai puțin obișnuită, cu origine aparentă în celulele litorale care tapetează sinusurile pulpei roșii splenice, celulele care au capacitate de diferențiere duală: endotelială și histiocitară. Datele de literatură semnalează leziunea la pacienți cu vârste foarte variate: de la 3 la 84 de ani, vârsta medie situându-se în jurul vârstei de 48-49 de ani, cu afectare similară a celor două sexe. Mai des diagnosticul de angiosarcom lienal a fost stabilit postoperator, la pacienții cu ruptură a splinei. Lucrarea de față prezintă un caz de angiosarcom, după cunoștințele noastre primul caz raportat în literatura medicală din țara noastră.

Cuvinte-cheie: angiosarcom, splina

Summary. Spleen angiosarcoma - clinical case

The majority of splenic vascular tumors are benign, like hemangiomas, diffuse sinusoidal hemangiomatosis, hamartomas and lymphangiomas. Vascular neoplasms constitute a large proportion of the primary splenic tumors. From these, littoral cell angioma (LCA) represents a rare, uncommon tumor, with an apparent origin from the littoral cells that cover the red pulp sinusoids and have a capacity of double differentiation: endothelial and histiocytic. According to literature data this lesion is encountered in patients with ages between 3-84 years, the median age being 48-49 years, with similar incidence in both sexes. In most cases, the diagnosis of angiosarcoma was established post-surgically, in patients presenting with splenic rupture. Our article presents a case of splenic angiosarcoma, that from our data is the first reported in our country.

Key words: angiosarcoma, spleen

Резюме. Ангиосаркома селезенки - клинический случай

Большинство опухолей селезенки сосудистого типа являются доброкачественными: гемангиомы, диффузный синусовый гемангиоматоз, гамартромы и лимфангиомы. Сосудистые новообразования представляют собой значительную часть опухолей селезенки. Среди них, ангиома из клеток выстилки эндотелия сосудов (littoral cell angioma - LCA) выделяется как редкая опухоль. По данным литературы заболевают люди в возрасте от 3 до 84 лет, средний возраст 48-49 лет с аналогичной заболеваемостью у обоих полов. Чаще случаи ангиосаркомы селезенки зарегистрированы в послеоперационном периоде у больных с разрывом селезенки. Эта статья представляет случай ангиосаркомы селезенки, по нашим сведениям первый доложенный в медицинской литературе нашей страны

Ключевые слова: ангиосаркома, селезенка

Introducere

Neoplazmele vasculare reprezintă o proporție importantă a tumorilor splenice primare. Între acestea, angiosarcomul se individualizează ca o tumoră rară, mai puțin obișnuită, cu origine aparentă în celulele litorale care tapetează sinusurile pulpei roșii splenice, celule care au capacitate de diferențiere duală: endotelială și histiocitară [1].

Lucrarea de față prezintă un caz de angiosarcom, după cunoștințele noastre primul caz raportat în literatura medicală din țara noastră.

Prezentarea cazului

Pacienta S.L., 41 de ani, se adresează medicului de familie pentru dureri minime de efort în hipocondrul stâng pentru prima dată în anul 2013. Examenul prin ultrasonografie a cavității abdominale, a eviden-

țiat formațiune nodulară splenică de 2 cm în diametru. Pacienta la medic nu s-a adresat până în ianuarie 2015, când starea pacientei se agravează prin dureri mai pronunțate în hipocondrul stâng, febra 37,7-38 C. S-a adresat repetat la specialistul endoscopist desinestătător, efectuată USG cavității abdominale, ce a evidențiat dinamică negativă prin creșterea tumorii splenice aproximativ de 4 ori (10 cm în diametru a nodulului tumoral) și a fost îndreptată la IMSP IO.

La examenul clinic se decelează splenomegalia cu polul inferior al splinei la 3 cm sub rebordul costal stâng. Tomografia computerizată în regim angiografic descrie o splină cu dimensiuni de 146x110x80 mm, contur net, structură omogenă, densitatea 38 UH. În parenchimul polului superior, în faza arterială se evidențiază o formațiune hipodensă cu conturul șters, dimensiunile 103x82x77 mm cu conturul neregulat, boselat. În polul inferior în faza arterială se determină o formațiune de volum, multicentrică, rău delimitată, dimensiunile 85x64x40 mm, capsula în hilul lienal este bombată, valori densimetrice în faza arterială 64-67 UH. Vena lienală dilatată până la 10 mm. Ficatul mărit în volum, dimensiunile 19,5x18,3x13,0 cm. Focare patologice sau formațiuni nu se determină. Date pentru adenopatie abdominală nu s-au depistat.

Radiografia de torace, gastroscopia și punctatul medular nu au semnalat modificări patologice. Toate testele hematologice și biochimice au arătat valori normale, cu excepția unei anemii discrete: Hb-82 gr/l, Er - 3,4, Tromb-182,0, leucocite 10,2, N-7%, S-59%, limfocite - 23%, monocite - 7% VSH 66 mm/oră.

Se decide splenectomia pe cale clasică. Examenul intraoperator evidențiază o splină de 170x130x 80 mm, cu multiple formațiuni nodulare rotund-ovalare cu dimensiuni cuprinse între 25 mm, 35 și 45 mm diametru, bine delimitate, neîncapsulate, mai dure decât parenchimul splenic, care formau un conglomerat în polul superior al splinei și altul cu nodul de 15-35 mm în polul inferior al splinei. Pentru examenul microscopic, fragmentele prelevate din zonele suspecte și parenchimul splenic învecinat au fost prelucrate pentru investigația histochimică.

Examenul imunohistochimic a evidențiat țesutul tumoral prezentat de celulele atipice, polimorfe, fuziforme cu formarea structurilor de tip solid și glomerular cu arii hemoragice. Celulele tumorale pozitive pentru vimentină, CD31, CD 34 și sunt negative pentru h-caldesman, EMA, pancitocerasina (clone AE1/AE3), desmină, actina mușchilor netezi, S100, NSE și CD 117. Aspectul histologic și imunohistochimic sunt caracteristice pentru un angiosarcom.

Discuții

Marea majoritate a tumorilor vasculare splenice sunt tumori benigne de tipul hemangioamelor, hemangiomatozei sinusoidale difuze, hamartoamelor

și limfangioamelor, toate caracterizate prin prezenta de canale vasculare tapetate de celulele endoteliale aplatizate, greu de identificat uneori, cu un profil IHC (CD34+, CD31+, factor von Willebrand +, Ulex Europaeus +) care demonstrează originea acestor tumori din celulele endoteliale convenționale [2]. Angiosarcomul este o tumoră vasculară particulară rară a splinei, corespondentul tumoral al celulelor litorale [1]. Celulele litorale sunt celule endoteliale specializate (repauează pe o membrană bazală fenestrată și prezintă complexe joncționale strânse) care tapetează sinusurile pulpei roșii și au un profil IHC care reflectă o diferențiere duală: endotelială și histiocitară [3]. Aceste celule diferă de celulele endoteliale convenționale ale pulpei roșii prin absența reactivității pentru CD34 [4]. Se apreciază că sub influența unor stimuli insuficient cunoscuți în prezent, celulele litorale proliferază, conducând astfel la formarea nodulilor tumorali [5]. Această tumoră neobișnuită a fost descrisă pentru prima dată de Falk, în 1991, la nivelul splinei, neavând corespondent în alte organe sau țesuturi [1]. Din 1991 până în prezent au fost raportate cazuri izolate de angiosarcom al splinei (AS), sau observații efectuate pe serii relativ mici de pacienți cu AS, majoritatea acestor studii fiind axate pe descrierea aspectelor imagistice ale tumorii și pe problemele de diagnostic diferențial preoperator [6; 7; 8]. Datele din literatură semnalează leziunea la pacienți cu vârste foarte variate: de la 3 la 84 de ani, vârsta medie situându-se în jurul vârstei de 48-49 de ani, cu afectare similară a celor două sexe (1; 3; 7; 8). Mai des cazuri raportate de angiosarcom al splinei, stabilit postoperator la pacienții cu ruptură a splinei. Majoritatea pacienților cu angiosarcom al splinei, prezintă splenomegalie și/sau fenomene de hipersplenism: anemie sau/și trombocitopenie [1; 3; 9]. Sunt foarte rare cazurile în care pacienții prezintă splină de dimensiuni normale și absența modificărilor hematologice, tumora fiind depistată incidental [1; 6; 8; 10; 11; 12]. Există semnalate cazuri de pacienți cu AS care au prezentat ca simptome febra, sau subfebrilitatea de durată, senzația de oboseală, slăbiciune, pierdere în greutate, transpirații, disconfort sau dureri abdominală, hipertensiune portală [1; 6; 8; 11; 12; 13]. De remarcat că la unii dintre pacienții cu sindrom febril prelungit, acesta a dispărut după splenectomie [3; 12]. AS se poate asocia cu anumite anomalii imunologice sau cu tumori cu diverse localizări. La aproximativ o treime din cazurile de AS raportate s-a observat asocierea leziunii cu tumori maligne viscerale de tipul adenocarcinomului pulmonar, colorectal, pancreatic, renal, leiomiomasarcomului gastric sau cu limfoame, fără a exista în prezent o explicație satisfăcătoare pentru aceste asocieri. Investigațiile

imagistice au un rol limitat în precizarea preoperatorie a diagnosticului de AS. Ecografic sunt raportate aspecte variabile: ecostructură pestriță, fără leziuni bine conturate, leziuni izo-, hipo- sau hiperecogene. Pentru leziunile hiperecogene se impune diagnosticul diferențial cu hemangiomatoza, sarcomul Kaposi, hamartomul și sarcoidoza splenică [8; 9, 17; 18]. La examenul CT se descriu numeroase leziuni hipodense omogene sau heterogene într-o splină marită de volum, mai rar un număr de 3-4 într-o splină de dimensiuni normale și extrem de rar afectarea printr-o leziune unică [6; 8; 12]. Aceste leziuni hipodense impun diagnosticul diferențial cu limfoamele, limfangioamele, hemangioamele, metastazele, boli sistemice de tipul sarcoidozei [8; 11]. Examenul RMN relevă leziuni nodulare marcat hipointense cu semnal T1 și T2, în legătură cu prezența hemosiderinei [7]. Din punct de vedere macroscopic se descriu două forme de AS: forma cu noduli multipli și forma solitară. În forma cu noduli multipli se identifică în pulpa roșie a unei spline mărite în volum și greutate, formațiuni nodulare dispersate și separate de parenchim splenic normal, câteodată coalescente; nodulii sunt moi, buretosi, au dimensiuni cuprinse între 2-3 mm și 6 cm, formă rotunjită sau ovalară, mai rar neregulată, cu contur geografic, limite bine sau slab definite, sunt neîncapsulați și au o culoare roșie-închisă sau brun-negricioasă datorată sângelui și pigmentului rezultat din degradarea hematiilor [1; 4; 6; 8; 11; 14]. Forma solitară este descrisă mai rar, ca o formațiune tumorală de dimensiuni în general mari (până la 7,5 cm), circumscrisă dar neîncapsulată, brun-rosietică, cu sau fără sept central [3; 12; 19].

Microscopic, nodulii tumorali sunt alcătuiți dintr-o rețea de canale vasculare anastomozate, de dimensiuni variate, tapetate de celule endoteliale aplatizate sau proeminente, înalte, cu citoplasma abundentă și nuclei veziculoși. Uneori sunt observate numeroase celule histiocit-like cu nuclei palid colorați, membrane nucleare fine, citoplasma vacuolară sau încărcată cu hemosiderină, exfoliate în lumenle vasculare. Unele spații vasculare au aspect de fante, iar altele sunt mult dilatate, cavernoase, de aspect chistic, focal cu proiecții pseudopapilare cu miez fibrovascular, trombi recenți sau vechi, fibroza stromei dintre spațiile vasculare [5; 8]. Canalele vasculare ale nodulilor tumorali se anastomizează la periferie cu sinusurile splenice normale. Microscopic sunt semnalate la nivelul leziunii focare de calcificare și de hematopoeză extramedulară [3; 8; 14], globule citoplasmice eozinofile, PAS-pozitive și depozite de hemosiderină variabile ca extindere și pozitive la albastru de Prusia, în legătură cu fagocitarea eritrocitelor de către celulele tumorale (eritrofagocitoza) [5; 11]. Celulele care tapetează spațiile vasculare au un profil IHC ca-

racteristic ce reflectă diferențierea duală: endotelială și histiocitară, mai precis sunt pozitive pentru markeri endoteliali: factor VIII, Ulex europaeus, factor von Willebrand, CD31 și histiocitari: CD68, lizozim, Mac-387, Ham - 56 și sunt lipsite de reactivitate pentru CD8 și CD34, deși celulele endoteliale normale din pulpa roșie a splinei sunt pozitive pentru CD8 și CD34 [5; 12; 18; 19]. Coexpresia markerilor endoteliali și histiocitari nu este semnalată în celulele endoteliale care tapetează sinusurile splenice normale și de regulă nici în alte leziuni vasculare [1; 14; 20], deși Arber și colab. [19] raportează expresia CD68 în hemangiomatoza difuză splenică și în cazuri rare de hemangioame splenice localizate. Braester și colab. [14] raportează reacție pozitivă pentru proteina S100 în celulele tumorale pe care o consideră un aspect distinctiv pentru AS, neîntâlnit în alte tumori vasculare, date neconfirmate însă de alți autori [4].

Diagnosticul pozitiv de AS este examenului morfologic realizat pe piesa de splenectomie deoarece diagnosticul preoperator clinic-imagistic și paraclinic este dificil sau chiar imposibil. Diagnosticul diferențial morfologic trebuie realizat cu hemangiomul, limfangiomul și angiosarcomul.

Etiologia și AS nu sunt clarificate în momentul de față datorită numărului redus de cazuri diagnosticate și urmărite. Se sugerează rolul unui răspuns imun alterat în apariția și dezvoltarea tumorii [12]. Există cazuri raportate de AS cu aspecte clinice sau histologice de malignitate (atipie celulară variabilă, mitoze, necroză tumorală), metastaze hepatice, cerebrale, în limfonodulii retroperitoneali [1; 10; 15; 24]. Aceste tumori au fost etichetate ca angiomatoză cu celule litorale, hemangio-endoteliom cu celule litorale, angiosarcom cu celule litorale [1; 24; 25].

În concluzie, AS este o tumoră vasculară rară, o entitate clinico-patologică distinctă, cu particularități morfologice care arată un fenotip mixt: endotelial-histiocitar al celulelor tumorale, fenotip care stabilește diagnosticul. Pacienții cu AS trebuie atent investigați pentru excluderea unei tumori viscerale sau a unui limfom cu care AS se poate asocia.

Bibliografie

1. Falk, S., Stutte, H.J., Frizzera, G. - Littoral cell angioma - A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1991, 15: 1023.
2. Kutok, J.L., Fletcher, C.D.M. - Splenic vascular tumors. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2003, 20:128.
3. Warnke, R.A., Weiss, L.M., Chan, J.K., Cleary, M.L., Dorfman, R.F. - Atlas of tumor pathology: tumors of the lymph nodes and spleen. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
4. Fadare, O., Hileeto, D., Rajan Mariappan M - Pathologic quiz case: multiple splenic lesions in bacteriemic patient. *Arch. Path. Lab. Med.*, 2004, 128, 10:1183.

5. Blanco, M., Alexis, J. - Pathologic Quiz Case: A 38-year-old man with splenic, renal, and hepatic cysts. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2001, 125:1505.
6. Collins, P., Ettler, H., Amann, J., Rajgopal, B. - Soft tissue images. Splenic littoral cell angioma. *Can. J. Surg.*, 2003, 46, 3:203.
7. Abbott, R.M., Levy, A.D., Aguilera, N.S., Gorospe, L., Thompson W.M. - From the archives of the AFIP: primary vascular neoplasms of the spleen: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2004, 24:1137.
8. Levy, A.D., Abbott, R.M., Abbondanzo, S.L. - Littoral Cell Angioma of the Spleen: CT features with clinicopathologic comparison. *Radiology*, 2004, 230:485.
9. Ziske, C., Meybehm, M., Sauerbruch, T., Schmidt-Wolf, I.G. - Littoral cell angioma as a rare case of splenomegaly. *Ann. Hematol.*, 2001, 80:45.
10. Rosso, R., Paulli, M., Gianelli, U., Gianelli, U., Boveri, E., Stella, G., Magrin, i U. - Littoral cell angiosarcoma of the spleen. Case report with immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1995, 19:1203.
11. Dăscălescu, C.M., Wendum, D., Gorin, N.C. - Littoral-cell angioma as a cause of splenomegaly. Letter to the editor. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345:772.
12. Tan, Y.M., Chuah, K.L., Wong, W.K. - Littoral cell angioma of the spleen. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2004, 33:524.
13. Thomas S. Neuhauser, M.D., Gregory A. Derringer, M.D., Lester D. R. Thompson, M.D., Splenic Angiosarcoma: A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 28 Cases Wilford Hall Medical Center, Lackland AFB, Texas (TSN), *Mod Pathol* 2000;13(9):978-987.
14. Steensma, D.P., Morice, W.G. - Littoral cell angioma associated with portal hypertension and resected colon cancer. *Acta Haematol.*, 2000, 104:131.
15. Braester, A., Manaster, J., Cohen, I. - Coexistence of littoral cell angioma in spleen with Evans syndrome. *Haema*, 1999, 2:203.
16. Chatelain, D., Bonte, H., Guillevin, L., Balladur, P., Flejou, J.F. - Small solitary littoral cell angioma associated with splenic marginal zone lymphoma and villous lymphocyte leukaemia in a patient with hepatitis C infection. *Histopathology*, 2002, 41:473.
17. Oliver-Goldaracena, J.M., Blanco, A., Miralles, M., Martin-Gonzales, M.A. - Littoral cell angioma of the spleen: US and MRI imaging findings. *Abdom. Imaging*, 1998, 23:636.
18. Goldfeld, M., Cohen, I., Loberant, N., Mugar, A., Katz, I., Papura, S., Noi, I. - Littoral cell angioma of the spleen: appearance on sonography and CT. *J. Clin. Ultrasound*, 2002, 30:510.
19. Arber, D.A., Strickler, J.G., Chen, Y.Y., Weiss, L.M. - Splenic vascular tumors: a histologic, immunophenotypic, and virologic study. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1997, 7:827.
20. Michal, M., Skalova, A., Fakan, F., Koza, V., Svogrova, M. - Littoral cell angioma of the spleen. A case report with ultrastructural and immunohistochemical observation. *Zentralbl. Pathol.*, 1993, 139:361.
21. Heese, J., Bocklage, T. - Specimen fine-needle aspiration cytology of littoral cell angioma with histologic and immunohistochemical confirmation. *Diagn. Cytopathol.*, 2000, 22:39.
22. Keogan, M.T., Freed, K.S., Paulson, E.K., Nelson, R.C., Dodd, L.G. - Imaging-guided percutaneous biopsy of focal splenic lesions: update on safety and effectiveness. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 1999, 172:933.
23. Lucey, B.C., Boland, G.W., Maher, M.M., Hahn, P.F., Gervais, D. A., Mueller, P.R.. - Percutaneous nonvascular splenic intervention: a 10-year review. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 2002, 179:1591.
24. Ben-Izhak, O., Bejar, J., Ben-Eliezer, S., Vlodyavsky, E. - Splenic littoral cell haemangioendothelioma: a new low-grade variant of malignant littoral cell tumour. *Histopathology*, 2001, 39:469.
25. Collins, G.L., Morgan, M.B., Taylor, F.M. 3rd - Littoral cell angiomatosis with poorly differentiated adenocarcinoma of the lung. *Ann. Diagn. Pathol.*, 2003, 7:54.

NEFRECTOMIA PARȚIALĂ ÎN TRATAMENTUL ANGIOMIOLIPOMULUI RENAL VOLUMINOS. PREZENTARE DE CAZ

Anatolie Mustea – conf. cercet., dr. șt. med.,

Alexandru Pinterschi – cercet. șt. stagiar,

Corneliu Iurcu – dr. șt. med.,

IMSP Institutul Oncologic

piterschii@mail.ru 069303062

Rezumat

Angiomiolipomul renal (AML) reprezintă cel mai frecvent tip de tumoare mezenchimală benignă a rinichiului. În acest articol am prezentat un caz de AML voluminos, forma sporadică, depistat ocazional și tratat prin nefrectomie parțială fără clamparea pedicolului vascular. Diagnosticul a fost stabilit în baza ecografiei și Tomografiei Computerizate. Dimensiunile tumorii au fost de 16,09 x 18,70 cm. Evaluarea postoperatorie la 6 și 12 luni ce a inclus dozarea creatininei serice, USG și CT nu a evidențiat recurențe sau alte modificări patologice. Prin prezentarea acestui caz dorim să demonstrăm că dimensiunea AML nu este un indice de bază în selecția metodei de tratament.

Cuvinte-cheie: angiomiolipom, nefrectomie parțială

Summary. Partial nephrectomy in the treatment of massive angiomyolipoma. Case report

Renal angiomyolipoma (AML) is the most common type of benign mesenchymal tumor of the kidney. In this article we have presented a case of a massive AML, sporadic form, occasionally detected and treated by partial nephrectomy without clamping the renal vessels. The diagnosis was established based on Ultrasound (USG) and Computer Tomography (CT). The tumor sizes were 16.09 x 18.70 cm. Postoperative assessments at 6 and 12 months, which included investigation of serum creatinine, USG and CT revealed no recurrences or other pathological changes. By presenting this case we intend to demonstrate that AML size it is not a basic index in the selection of method of treatment.

Key words: angiomyolipoma, partial nephrectomy

Резюме. Парциальная нефрэктомия в лечении ангиомиолипомы больших размеров. Клинический случай

Ангиомиолипома (АМЛ) является наиболее распространенным типом доброкачественной опухоли почки мезенхимального типа. В этой статье мы представили случай спорадической формы АМЛ огромного размера, при котором была проведена парциальная нефрэктомия без клампирования почечных сосудов. Диагноз был установлен на основании УЗИ и компьютерной томографии (КТ). Размеры опухоли были 16,09 x 18,70 см. Динамическое наблюдение, в 6 и 12 месяцев которое включало в себя УЗИ, КТ и определение креатинина крови, не выявило признаков рецидива или других патологических отклонений. Данный случай, демонстрирует, что размеры АМЛ не являются основным показателем для выбора метода оперативного вмешательства.

Ключевые слова: ангиомиолипома, парциальная нефрэктомия

Introducere

Angiomiolipomul renal (AML) reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite tumori renale benigne. Histologic este compus din trei structuri – vase de sânge, muşchi neted şi ţesut adipos matur. De obicei se manifestă ca leziuni benigne, fără invazie locală, dar pot manifesta şi evoluţie agresivă [1]. Sex ratio este de 4 bărbaţi la 11 femei. Cel mai frecvent AML sunt sporadice, dar în 20% cazuri sunt asociate Sclerozei Tuberoase şi apar ca leziuni multiple bilaterale [2].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente de 56 de ani ce a fost diagnosticată ocazional cu AML şi a fost supusă tratamentului chirurgical organomenajant în secţia de Urologie al IMSP Institutul Oncologic.

Pacienta cu provenienţă din mediu urban, fără antecedente patologice personale sau heredocolaterale, s-a adresat primar medicului gastroenterolog cu acuze la dereglarea pasajului intestinal şi creşterea masei corporale. În urma unui examen ultrasonografic (USG), în flancul drept al abdomenului a fost depistată o tumoare voluminoasă, hiperecogenă, mobilă. Pentru confirmarea diagnosticului, pacienta a fost investigată prin Tomografie Computerizată (CT) cu fază urografică. La CT a fost depistată o masă tumorală cu dimensiunea de 16,09 x 18,70 cm, hipodensă, compusă predominant din ţesut adipos, cu provenienţă din rinichiul drept, ce realiza extensia traiectului vaselor magistrale. Pacienta a fost direcţionată la IMSP Institutul Oncologic.

În anamnezic pacienta nu a prezentat dureri lombare, disurie, hematurie sau alte semne de afectare a sistemului urinar. Palpator se aprecia o formaţiune de volum cu localizare în flancul drept al abdomenului,

mobilă, indoloră, de consistenţă dur - elastică. Testele de laborator nu au depistat devieri de la norme.

În mod programat pacienta a fost supusă tratamentului chirurgical în volum de nefrectomie parţială. Abordul a fost transperitoneal prin incizie de tip Chevron cu prelungie pararectală. S-a evidenţiat o formaţiune de volum gigantă de culoare gălbuie, cu provenienţă din faţa anterioară a rinichiului drept. A fost efectuată nefrectomie parţială fără clamparea pedicolului vascular. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, pacienta fiind externată la a cincea zi. Diagnosticul de AML a fost confirmat histopatologic. Evaluarea postoperatorie la 6 şi 12 luni ce a inclus dozarea creatininei serice, USG şi CT nu a evidenţiat recurenţe sau alte modificări patologice.

Discuţii

Angiomiolipoamele renale sporadice, cel mai frecvent, în stadiile iniţiale sunt asimptomatice, au un debut imperceptibil şi o creştere lentă. Diagnosticul poate fi incidental în urma unor examinări de rutină. Creşterea tumorii în dimensiuni poate duce la apariţia durerilor lombare cu caracter surd, disconfortului şi senzaţiei de distensie abdominală. În cazuri rare AML pot duce la rupturi spontane cu hemoragii masive şi stare de şoc. Sângerarea retroperitoneală este un element clinic sugestiv pentru AML. Diagnosticul angiomiolipomului este imagistic. Ultrasonografic AML apar ca formaţiuni de volum hipoeogene ce uneori sunt dificil de diferenţiat de carcinoamele renale cu celule clare. CT este investigaţia cel mai frecvent utilizată în diagnosticul AML, ea se bazează pe depistarea maselor de ţesut adipos în interiorul formaţiunii de volum [3].

Diagnosticul diferenţial se face cu tumorile rena-

le benigne: adenomul, oncocitomul, leiomiomul, lipomul, hemangiomul, tumorile juxtaglomerulare sau cancer renal [4].

Tratamentul este variabil, în funcție de dimensiuni, starea generală a pacientului și de prezența complicațiilor.

Formațiunile de volum de pînă la 4 cm, asimptomatice, sunt urmărite prin CT. Tumorile mai mari sau cele mici și simptomatice beneficiază de tratament chirurgical conservator. Tumorile cu diagnostic incert beneficiază de tratament radical [5].

Prognosticul pacienților cu AML renal este satisfăcător, datele din literatură arată că pînă la 91,3% apar fără recurențe la o evaluare de 12 luni [6].

Concluzii

Nefrectomia parțială pentru AML renal sporadic oferă prezervarea funcției renale și este asociată cu complicații acceptabile și recurențe locale rare. Prin prezentarea acestui caz dorim să demonstrăm că dimensiunea AML nu este un indice de bază în selecția metodei de tratament.

Bibliografie

1. Gang S., Qiqi M., Hanjin Y., Chaojun W. *Aggressive renal angiomyolipoma with vena cava extension: A case report and literature review. Oncology Letters 8: 1980-1982, 2014.*
2. Bissler J.J., Kingswood J.C. *Renal angiomyolipomata. Kidney Int 2004;66 : 924 – 34.*
3. Lane B.R., Aydin H., Danforth T.L. et al. *Clinical correlates of renalangiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. J Urol 2008 ; 180 : 836 – 43.*
4. Christiano A.P., Yang X. and Gerber G.S.: *Malignant transformaf renal angiomyolipoma. J Urol 161: 1900-1901, 1999.*
5. Șimon I. *Angiomiolipom renal voluminos – prezentare de caz. Clujul Medical 2011 Vol. 84 - nr. 3 pagina 432.*
6. S. A. Boorjian, I. Frank, B. Inman et al. *“The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma,” Urology, vol. 70, no. 6, pp. 1064–1068, 2007.*

REVISTA LITERATURII

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE ALE DUODENULUI (REVISTA LITERATURII)

Mircea Cernat – doctorand,
Laboratorul Chirurgie Gastrică și Toracică,
IMSP Institutul Oncologic din Moldova

e-mail: mircea2983@yahoo.com tel. 069237951

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal, derivate din celulele Cajal sau precursorii acestora. Conform incidenței, duodenul este una dintre cele mai puțin frecvente localizări primare. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochemice ale tumorii care de cele mai multe ori exprimă pozitivitate pentru markerul *c-KIT*(CD117). Prezentarea clinică este variabilă, dar cel mai frecvent simptom în GIST duodenal este hemoragia gastrointestinală, urmat de durerea abdominală și, mai puțin frecvent, descoperirea incidentală în cadrul altor investigații de diagnostic. Pilonul de bază în tratament îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale, dar ratele de recurență sunt mari. Managementul modern al bolii GIST combină utilizarea intervenției chirurgicale în asociere cu noile direcții de terapie țintită.

Cuvinte-cheie: GIST; duoden; histopatologie; rezecție limitată; terapie țintită; recurență

Summary. Duodenal gastrointestinal stromal tumors – literature review

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. These tumors derive from Cajal cells or their precursors. Duodenum is one of the less common primary sites. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features; most of the tumors show *c-KIT*(CD117) positivity. The clinical presentation of GIST is variable but the most usual symptoms include gastrointestinal bleeding, followed by abdominal pain, and less common, accidental finding. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy, but recurrence rates are high. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

Key words: GIST; duodenum; histopathology; limited resection; targeted therapy; recurrence

Резюме. Гастроинтестинальные стромальные опухоли двенадцатиперстной кишки – обзор литературы

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Эти опухоли происходят из клеток Кахала или их прекурсоров. По заболеваемости двенадцатиперстная кишка является одной из менее распространенных локализаций. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - большинство опухолей демонстрируют положительную реакцию на *c-KIT*(CD117). Клиническая картина ГИСО переменчива, но наиболее распространенными симптомами являются желудочно-кишечные кровотечения, боли в области живота или случайные находки во время операции. Основой метод лечения является радикальная хирургическая резекция, но частота рецидивов достаточно высока. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

Ключевые слова: ГИСО; двенадцатиперстная кишка; гистология; ограниченная резекция; таргетная терапия; рецидив

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – "gastrointestinal stromal tumors" – GIST) sunt tumori mezenchimale mai puțin frecvente decât alte neoplazii gastrointestinale, iar incidența lor a crescut semnificativ în ultimele decenii, datorită dezvoltării diagnosticului acestei patologii [1,2]. Tumorile GIST prezintă un spectru clinic larg de tumori cu diferite

prezentări clinice, localizări, aspect histopatologic și pronostic. Ele se pot dezvolta pe parcursul întregului tract gastrointestinal (TGI), dar pot avea și implicări extragastrointestinale. Cea mai frecventă localizare a GIST este stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30%–40%) [3, 4], urmate de GIST ce apar în colon și rect 5–10%, 5% sunt situate în esofag și apendice și doar 5% au ca punct de pornire duodenul [5]. Cu toate

acestea localizarea duodenală reprezintă aproximativ 30% din tumorile duodenale primare [6]. În 2003, pentru prima dată, Miettinen a publicat un studiu amplu asupra 156 pacienți cu GIST duodenale oferind rezultatele cercetării caracteristicelor clinicopatologice ale acestor tumori [6]. Ulterior, date științifice despre GIST duodenale au fost obținute, în principal, din relatări ale cazurilor clinice sau din studii cu serii mici de pacienți.

La început, tumorile stromale ale TGI au fost clasificate în neoplasme constituite din fibre musculare netede, inclusiv leiomiome [7], leiomioblastoame sau sarcoame [8], în baza descrierii acestor tumori de Stout și colegii încă în 1940 [9]. Termenul "tumori stromale" a fost propus în 1983 de Mazur și Clark pentru a desemna tumorile gastrice cu caracteristici speciale [10]. GIST a devenit o entitate nozologică distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [11] și proteina *c-KIT* (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [12].

Epidemiologie

Deși, incidența exactă a GIST în lume este greu de determinat întrucât entitatea nozologică nu a fost definită uniform până la sfârșitul anilor 1990, câteva estimări și studii indică o incidență ce variază între 6.5 și 14.5 per milion pe an [13,14].

GIST afectează în principal adulții în decada a cincea și a șasea de viață [15], fără vreo predilecție clară pentru gen [16], deși unele studii au demonstrat o ușoară predominanță masculină [17]. GIST sunt rar observate la pacienții mai tineri de 40 de ani [16]. GIST pediatrice sunt considerate o patologie rară, care poate fi destul de diferită de omologul său la adult și depistată predominant în a doua decadă de viață [18], cu o predilecție pentru pacienții de gen feminin [16].

Rareori, GIST pot apărea asociate cu alte sindroame precum neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen) [19,20], triada Carney, o afecțiune non-familială ce include GIST gastric, tumori endocrine și condrom pulmonar [21,22] și sindromul Carney-Stratakis, un sindrom tumoral moștenit autosomal dominant, care cuprinde paragangliome extra-adrenaliene și GIST gastrice multifocale [23]. Formele familiale de GIST prezintă mutații ereditare (germline) ale genelor *KIT* și *PDGFRA* [24,25]. Aceste tumori sunt multifocale, localizate cel mai frecvent în intestinul subțire și în general au o evoluție indolentă [26].

Patogenie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția GIST îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei *KIT* [27]. Cu toate că în literatură au fost rapor-

tate GIST familiale cu mutații ereditare (germline) [28,29], majoritatea mutațiilor *KIT* în GIST sunt somatice [30].

În prezent se cunoaște că 70-80% din GIST expresează o mutație în gena *KIT* care cauzează activarea tirozin-kinazei [12,31], 5-10% expresează mutații în gena *PDGFRA* [32], iar aproximativ 9-15% din toate tumorile GIST nu prezintă mutații în oricare din genele *KIT* sau *PDGFRA* și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl. – wild-type*) [32].

Prezentare clinică și diagnostic

Aproximativ 70% din GIST sunt simptomatice, 20% sunt asimptomatice și identificate în timpul stabilirii diagnosticului sau urmării în dinamică a altor neoplazii, în timp ce 10% sunt descoperite în timpul autopsiilor [13]. Simptomatologia GIST ale duodenului variază în dependență de dimensiunile tumorii și prezența ulcerăției mucoasei, dar nu și de localizarea tumorii în porțiunile duodenului, care mai des implică segmentele D2 și D3 [6,33,34]. În studiul lor, Liang X. și coaut., au constatat că tumorile de dimensiuni mari (>5cm) au cauzat mai puține complicații hemoragice ($p < 0.05$) decât tumorile de dimensiuni mici (<5cm) [35].

Cel mai frecvent simptom raportat în GIST duodenal este hemoragia gastrointestinală acută sau cronică, ce poate surveni intraluminal și se traduce prin hematemeză, melenă sau anemie, sau intraabdominal, manifestată prin hemoragie catastrofală [36]. Un alt simptom frecvent întâlnit în GIST duodenal este durerea abdominală care, uneori, poate iradia în regiunea lombară datorită localizării retroperitoneale a duodenului [37]. Alteori, tumora duodenală este descoperită incidental (14-40%) în cadrul investigațiilor imagistice pentru alte patologii [37,38].

O varietate largă de examinări alternative pot fi adoptate preoperator, printre care examenul radiologic cu substanță de contrast, endoscopia flexibilă (duodenoscopie), ecografia endoscopică (EUS) ca metodă optimă non-invazivă pentru stabilirea clinică a diagnosticului sau CT și RMN ca metode de depistare a leziunii primare și a metastazelor la distanță [39].

Depistarea endoscopică a GIST duodenal este posibilă în cazurile prezenței unei formațiuni vizibile endoluminal mai degrabă în segmentele D1 și D2, decât în porțiunile distale ale duodenului. Dificultăți pot apărea atunci când tumora este de dimensiuni mici, cu expansiune intraluminală minimă sau fără umbilic care ulcerată în centru [33, 40].

Preoperator, biopsiile percutanate de diagnostic pentru tumori de dimensiuni mici sau rezecabile chirurgicale nu este recomandat, deoarece poate produce ruptura tumorii cu diseminare intraperitoneală [26]. În aceste situații EUS este utilă pentru a preciza dacă

leziunea este submucoasă sau are originea în structurile intramurale și poate identifica din care strat intramural pornește [41]. Un studiu recent a sugerat că rezultatele EUS privind caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea, conturul iregular, creșterea exoluminală și heterogenitatea pot fi utilizate pentru a prezice potențialul malign al GIST [42]. Deși, criteriile EUS sunt utile în depistarea GIST rezecabile, cheia determinării preoperatorii a potențialului malign constă în examenul citologic, histologic și imunohistochimic.

Biopsia endoscopică ecoghidată este utilizată pentru stabilirea diagnosticului histopatologic, cu toate că sensibilitatea probelor obținute prin această metodă din GIST ale duodenului sunt nesatisfăcătoare în comparație cu cele obținute din GIST gastrice (37.5% vs 84.4%) [43]. Recent, biopsiile ecoghidate simple sau ghidate prin CT au fost abandonate din cauza riscului crescut de ruptură a pseudocapsulei tumorii și diseminare în cavitatea peritoneală [40].

CT este una dintre cele mai indicate metode imagistice pentru detectarea leziunii primare, a leziunilor metastatice [44] și follow-up după terapia adjuvantă cu imatinib mesilat (**Fig.1a,b**) [45]. Cu toate că utilitatea acestei metode depinde de localizarea tumorii, CT este binevenită pentru tumorile duodenului, intestinului subțire și omentului mare, localizări inaccesibile endoscopic [44,45].

În final, PET-CT pare a fi o metodă promițătoare, mai ales pentru evaluarea răspunsului precoce, după o săptămână sau două, după inițierea tratamentului medicamentos neoadjuvant cu imatinib [46].

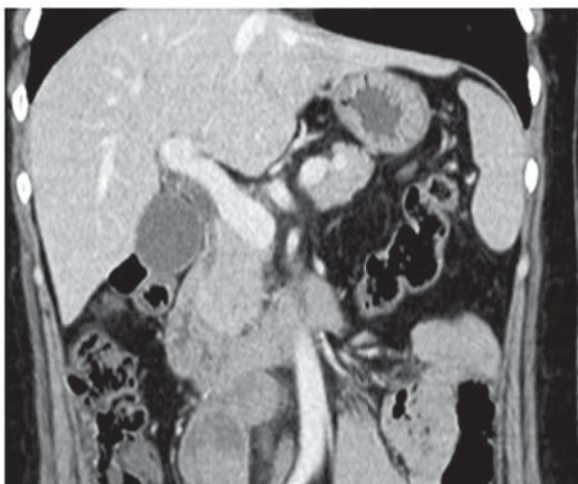
Tumorile GIST agresive posedă un model definit de metastazare: în ficat, pe peritoneul cavității abdominale sau în ambele concomitent [5]. Metastazarea în ganglionii limfatici este rară, iar răspândirea procesului patologic spre plămâni și oasele scheletului a fost raportată ocazional în literatură [47].-

GIST duodenale relevă particularități histopatologice și imunohistochimice deosebite față de tumorile stromale gastrice sau ale intestinului subțire [6, 40,48]. Acestea sunt mai mici în dimensiuni, în medie raportându-se diametre de 4 cm, în comparație cu de la 6 la 7 cm pentru cele gastrice și ale intestinului subțire, respectiv (**Fig.2a,b,c**) [37]. GIST duodenale sunt depistate precoce și, fiind de dimensiuni reduse, beneficiază mai des de rezecții sau excizii limitate [6,40,49,50]. Aceste tumori prezintă un pronostic mai favorabil în comparație cu GIST cu alte localizări [33,40,48].

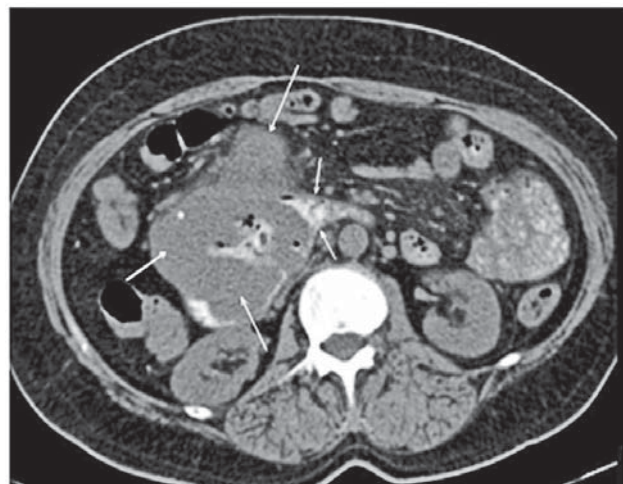
Imunohistochimic, vastă majoritatea tumorilor GIST (95%) expresează pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) (**Fig.3a,b**), ceea ce îl transformă într-un marker foarte specific și sensibil în diferențiere a tumorilor GIST de alte tumori mezenchimale ale TGI [31]. Reacția este, de obicei, intensă și difuză și se manifestă prin distribuție citoplasmatică, membranară sau perinucleară de tip punctiform ("dot-like") [51,52]. Deși, expresia pozitivității pentru *c-KIT* pare a avea implicații terapeutice semnificative, intensitatea, gradul și tiparele de colorare pentru *c-KIT* nu corelează cu tipul de mutație în gena KIT și nici nu posedă semnificație terapeutică [51].

CD34 este un alt marker comun pentru GIST, dar nu este la fel de sensibil sau specific. Este pozitiv în aproximativ 50% din GIST ale intestinului subțire și duodenului [53]. În caz de rezultate negative pentru ambii markeri, CD117 și CD34, confirmarea diagnosticului trebuie efectuat prin analiza mutațională a genelor KIT și PDGFRA [54].

Alți markeri care pot fi expresați în GIST includ h-caldesmonul, actina mușchilor netezi (SMA), proteina S100, desmina, vimentina și citokeratinele 8 și 18 [55]. De curând, a fost descoperit un alt marker,



a



b

Fig. 1 (a,b): Imagini CT ale GIST duodenale

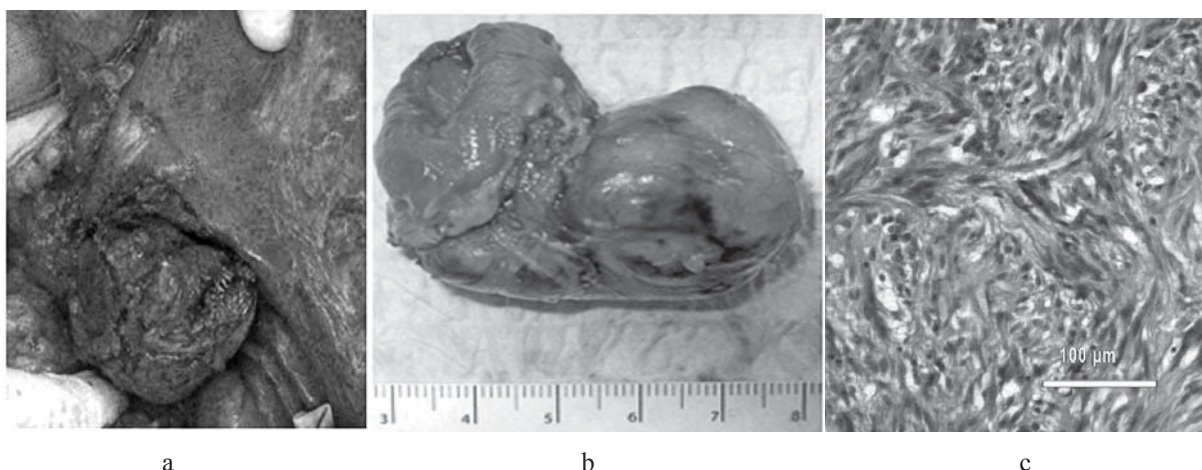


Fig. 2 (a,b,c): *Imagine intraoperatorie (a), a piesei postoperatorii (b) și aspect microscopic (c) (x200) al GIST duodenal*

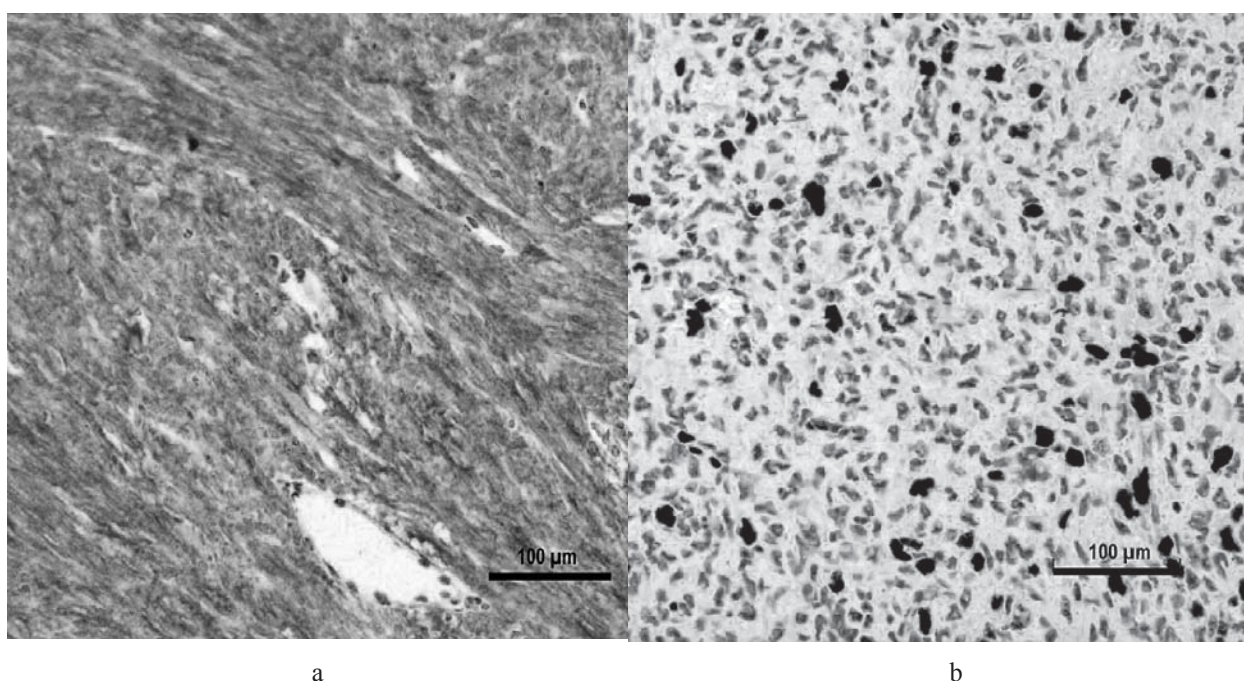


Fig. 3. (a): *Aspect microscopic al expresiei c-KIT (CD117) în GIST duodenal (x200)*

Fig. 3. (b): *Aspect microscopic al expresiei Ki-67 în GIST duodenal (x200)*

DOG1 (*engl.* – “discovered on gist”), care s-a dovedit a fi un biomarker promițător pentru diagnosticul tumorilor GIST [56,57]. Studiile recente au demonstrat că anticorpii împotriva DOG1 au o sensibilitate și o specificitate superioară față de *c-KIT*(CD117) și CD34 cu 75% și 100% respectiv [58,59].

O parte mică de GIST (<5%) sunt ori negative, ori au o expresie imunohistochimică minimă pentru *c-KIT*. Aceste tumori par a fi de tipul “wild-type” sau posedă o mutație în gena PDGFRA [60,61]. Este important menționarea faptului că expresia negativă a markerului *c-KIT*(CD117) nu exclude posibilitatea aplicării tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază (*imatinib* sau *sunitinib*) din moment ce unele tumori

GIST de tip “wild-type” atât pentru gena KIT, cât și pentru gena PDGFRA sunt sensibile la tratamentul cu TKI [62].

Diagnostic diferențial

Cu toate că tumorile GIST sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale TGI, diagnosticul diferențial se efectuează cu tumori mezenchimale cu origine în peretele organelor tubului digestiv precum fibromatoza intraabdominală, leiomiomul și leiomiosarcomul [62]. De asemenea, trebuie menționat faptul că alte neoplazii non-GIST pot expresa pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) – melanomul, angiosarcomul, tumora Ewing, seminomul și cancerul pulmonar microcelular. Prin urmare, profilul imunofenotipic trebuie in-

terpretat în cadrul tabloului clinic și histopatologic (**Tabelul 1**) [26].

Tabelul 1

Tipurile de tumori în diagnosticul diferențial al GIST

Leiomiom	Angiosarcom
Leiomiomiosarcom	Sarcom cu celule clare
Schwannom	Liposarcom
Neurofibrom	Sarcom synovial
Tumoră neuroendocrină	Mezoteliom malign
Carcinoid	Carcinom dediferențiat
Fibromatoză / tumoră desmoidă	Carcinom sarcomatoid
Tumoră fibroasă solitară	Melanom metastatic
Polip inflamator fibroid	

Factorii de pronostic, clasificare și stadializare

Tumorile GIST posedă un fenotip clinic incert, de la benigne la franc maligne, iar rezultatul final al tratamentului este total imprezvizibil. Pe parcursul a mai mulți ani au fost examinați diverși factori de risc de malignizare ai GIST, cum ar fi dimensiunea, profilul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic al tumorilor, dar nu a fost obținut un consens în ceea ce privește prezicerea potențialului de malignizare. Astfel, nu există un sistem de stadializare universal acceptat pentru GIST.

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de prognostic prin Clasificarea de consens a riscului din 2002 [63]. Se consideră că indicarea unui grad de risc al tumorii GIST (redus, mediu sau înalt) este mai potrivit decât etichetarea definitivă a tumorii ca benignă sau malignă. Elaborarea acestei clasificări s-a bazat pe experiența studiilor de consens efectua-

te la nivel internațional, iar conceptul promovat l-a reprezentat ideea că toate tumorile GIST posedă un oarecare potențial malign [63].

În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți cu tumori GIST, a propus incorporarea în clasificarea veche a elementului "localizarea tumorii primare", împreună cu dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (**Tabelul 2**) [64]. Prezența elementului nou a indicat asupra faptului că tumorile GIST ale intestinului subțire (și duodenului) au un pronostic mai nefavorabil decât tumorile gastrice. Recent, Gold și colab. au propus o nomogramă pentru estimarea riscului de progresare a tumorii, în care fiecărei tumori GIST i se atribuie puncte pe o scară bazată pe localizarea tumorii, dimensiunea ei și indicele mitotic. Numărul total de puncte acumulat de o tumoră ar trebui să determine supraviețuire fără boală la -2 și -5 ani [65].

Din punct de vedere clinic, factorii suplimentari de pronostic nefavorabil ce includ rezecția non-radicală sau ruptura tumorii, fie spontană, sau la momentul rezecției chirurgicale, sunt ambii asociați cu evoluție nefavorabilă, independent de alți factori de pronostic [66].

În 2008, Joensuu și colab. au propus o clasificare a riscului de recidivă care a inclus prezența rupturii tumorii ca un factor de risc înalt, indiferent de mărimea tumorii și numărul de mitoze [67].

Ediția a șaptea a clasificării reunite "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) a fost publicată și a intrat în vigoare din ianuarie 2010 și a inclus pentru

Tabelul 2

Clasificarea riscului pentru GIST primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii. Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [64]

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1.9%)	redus (8.3%)	redus (4.3%)	redus (8.5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus (3.6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- ^a	date insuficiente	înalt ^a	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

^a – denotă număr mic de cazuri

Tabelul 3

Clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a, 2010 [68]

		$T_1 \leq 2\text{cm}$		$T_2 > 2-5\text{cm}$	$T_3 > 5-10\text{cm}$	$T_4 > 10\text{cm}$			
INTESTIN SUBȚIRE					STOMAC				
Stadiu	T	N	M	Mitoză	Stadiu	T	N	M	Mitoză
I	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IA	$T_{1,2}$	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
II	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$	IB	T_3	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIA	T_1	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	II	T_2	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$		T_4	N_0	M_0	$<5/50\text{HPF}$
IIIB	$T_{2,3,4}$	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$	IIIA	T_3	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$<>5/50\text{HPF}$	IIIB	T_4	N_0	M_0	$>5/50\text{HPF}$
	$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$<>5/50\text{HPF}$					
					IV	$T_{1,2,3,4}$	N_1	M_0	$<>5/50\text{HPF}$
						$T_{1,2,3,4}$	$N_{0,1}$	M_1	$<>5/50\text{HPF}$

prima dată o clasificare și un sistem de stadializare pentru tumorile GIST (Tabelul 3) [68].

Management terapeutic

Managementul terapeutic în tumorile GIST este abordat în funcție de caracteristicile bolii: boală localizată sau extinsă (metastatică).

Tratamentul bolii localizate

Rezecția chirurgicală completă cu margini chirurgicale R0 rămâne opțiunea de elecție de tratament curativ pentru GIST duodenal primar [69].

În funcție de localizarea tumorii în segmentele duodenului și dimensiunile leziunii au fost descrise mai multe tehnici de rezecție limitată a GIST duodenale. Cu toate acestea, câteva particularități ale tratamentului chirurgical trebuie menționate. În primul rând, tumorile GIST sunt tumori mezenchimale cu un parcurs clinic similar cu alte sarcoame și diferit de adenocarcinoame [48,70]. GIST metastazează preponderent hematogen și nu posedă, sau posedă doar în cazuri excepționale, invazie limfatică [48,70,71]. Deaceia limfadenectomia nu este recomandată [5,48,72,]. Acest fapt este demonstrat și prin absența, în literatură, a rapoartelor de cazuri cu invazie în ganglionii limfatici, chiar și după operații extinse de pancreatoduodenectomii [6, 36,72-74].

În al doilea rând, GIST sunt tumori incapsulate, care posedă foarte rar tendiță de invazie locală [48,71,75]. Acestea ar trebui să fie abordate cu intenția de a efectua rezecții «în bloc» (rezecții R0) a tumorii și țesutului gastrointestinal adiacent [5,48,76,77]. Dimensiunea marginilor chirurgicale de siguranță oncologică nu au fost definite cu exactitate, dar de vreme ce tumorile GIST prezintă invazie submucoasă neînsemnată – margini chirurgicale de 1-2 cm au fost recomandate în numeroase studii [5,48,71,75]. Prin rezecții limitate se micșorează durata operației și volumul total al pierderilor sanguine [78]. Pentru leziunile de dimensiuni mici se efectuează rezecțiile ”în

pană” cu suturarea duodenului dacă lumenul rezultat este adecvat, iar papila Vater poate fi păstrată [6,77]. Rezecția segmentară a duodenului cu anastomoză latero-terminală, latero-laterală sau termino-terminală duodenojejunală se efectuează pentru tumorile de dimensiuni mai mari localizate distal de papila Vater în D3 și D4 [77,79]. Recent, a fost descrisă o tehnică chirurgicală în cazul tumorilor ce implică marginea antimezenterică a D2 și D3, când defectul rezultat este dificil de suturat primar, care propune efectuarea duodenojejunostomiei pe ansa ”Roux-en-Y” (Fig.4) [77]. Rezecția majoră precum pancreatoduodenectomia este indicată pentru tumora localizată pe perețele medial al D2 sau D3, care implică papila Vater, pancreasul sau dacă tumora este de dimensiuni mari, posedă potențial malign crescut sau invadează organele adiacente [36]. Au fost descrise și intervenții chirurgicale combinate în care s-au efectuat pancreatoduodenectomii cu rezecții hepatice pentru GIST duodenal cu metastaze hepatice localizate [36,80]. Recent, în studiul lui Tien et al., au fost comparate pancreatoduodenectomiile cu operațiile limitate pentru GIST duodenale și s-a demonstrat căci tipul operației nu corelează cu riscul operator sau cu recidiva maladiei [34]. În acesta și în alte studii [77] cercetătorii au concluzionat căci operațiile limitate, precum rezecțiile segmentare de duoden, sunt argumentate în cazul tumorilor GIST duodenale fără implicarea papilei Vater.

Rezecțiile organo-menajante (rezecțiile limitate) sunt argumentate oncologic. Cu toate acestea, circa 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [81]. În studiul lui Dematteo și colab., care au cercetat 127 de pacienți cu GIST localizat suși tratamentul chirurgical radical – s-a determinat o rată de supraviețuire fără recidivă la 5 ani de 63% [82]. În acest studiu s-a demonstrat că dimensiunea tumorii >10 cm, o rată a mitozelor mai mare de 5/50

câmpuri microscopice și localizarea tumorii primare în intestinul subțire au fost fiecare asociate cu un risc crescut de recidivă a maladiei. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră au fost, la fel, asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [66].

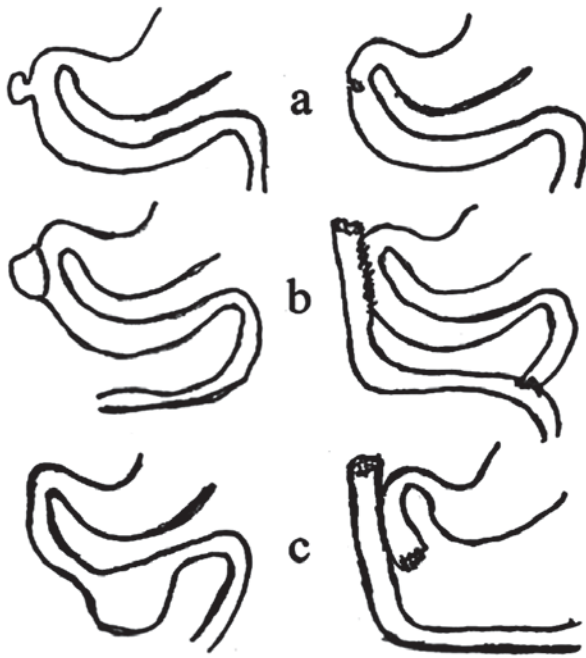


Fig. 4. Reprezentare schematică a metodelor de tratament chirurgical limitat pentru GIST duodenale: a. suturare primară a peretelui duodenului; b. duodenojejunostomie "Roux-en-Y"; c. duodenojejunostomie latero-laterală

Tratamentul adjuvant

Înțelegerea modificărilor moleculare în structura GIST, alături de tratamentele țintă, au condus la o transformare considerabilă în managementul acestor tumori. Eficiența remarcabilă a imatinib mesilat în tratamentul tumorilor GIST metastatice au stimulat interesul în dezvoltarea metodelor de tratament adjuvant după rezecții chirurgicale radicale. Dematteo și colab. au finisat un studiu randomizat de fază III cu implicarea a 778 pacienți cu GIST localizat care au fost supuși tratamentului chirurgical radical, urmat de administrarea adjuvantă a imatinib mesilat timp de 1 an (400 mg/zi) și au depistat îmbunătățirea indicilor de supraviețuire fără recidivă la 1 an (98%) față de placebo (83%) la ($p < 0.0001$) [83]. Cele mai recente ghiduri de management a bolii GIST din SUA [84] și Europa [26] recomandă tratament adjuvant cu imatinib mesilat cel puțin timp de 1 an după tratament chirurgical radical la pacienții cu tumori GIST cu risc intermediar sau sporit de recidivă. Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilită.

Tratamentul bolii localizate nerezecabile sau bolii metastatice

Cu toate că tratamentul chirurgical a fost aplicat pacienților cu boală metastatică chiar și înainte de era imatinibului, șansele rezecției complete a tumorii fără o recidivă timpurie erau mici [5]. Nunobe și colab. au studiat în Japonia rezultatele rezecțiilor chirurgicale ale tumorilor GIST la 18 pacienți cu metastaze hepatice și au obținut o rată a rezecțiilor complete a metastazelor hepatice de 83% cu o supraviețuire generală ulterioară la 3 ani de 64% și la 5 ani de 34% [85]. Dar recidivele în bontul hepatic și în alte organe, în acest studiu, au atins 94%. Deaceia, tratamentul chirurgical izolat în boala GIST metastatică poate fi doar paliativ [85].

În conformitate cu ghidurile internaționale, pacienții cu progresarea maladiei GIST, după aplicarea tratamentului cu imatinib, pot beneficia de tratament chirurgical cu o rată mare de succes [86,87]. În plus, pacienții pot beneficia de tratament neoadjuvant cu inhibitori de tirozin-kinază cu scopul facilitării rezecției complete și oferirea posibilității unei operații mai puțin morbide [88].

Bibliografie

1. Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
2. Steigen SE., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
3. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):477-89.
4. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):52-68.
5. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg 2000;231:51-8.
6. Miettinen M., Kopczynski J., Makhlof H.R. et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases*. Am J Surg Pathol. 2003;27(5):625-41.
7. Appleman H.D., Helwig EB. *Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma)*. Cancer. 1976;38(2):708-28.
8. Akwari O.E., Dozois R.R., Weiland L.H. et al. *Leiomyosarcoma of the small and large bowel*. Cancer 1978;42(3):1375-84.
9. Stout A.P. *Bizarre smooth muscle tumors of the stomach*. Cancer;1962;15:400-9.

10. Mazur M.T., Clark H.B. *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.* Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-19.
11. van de Rijn M., Hendrickson M.R., Rouse R.V. *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors.* Hum Pathol. 1994;25(8):766-711.
12. Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.* Science. 1998;279(5350):577-80.
13. Nilsson B., Bümning P., Meis-Kindblom J.M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden.* Cancer. 2005;103(4):821-9.
14. Pisters P.W., Blanke C.D., von Mehren M. et al; *reGISTry Steering Committee.* *A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices.* Ann Oncol. 2011;22(11):2523-9.
15. Kang D.Y., Park C.K., Choi J.S. et al. *Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients.* Am J Surg Pathol. 2007;31(2):224-32.
16. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.* Am J Surg Pathol. 2005;29(10):1373-81.
17. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S. et al. *High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach.* Hum Pathol. 2006;37(12):1527-35.
18. Janeway K.A., Liegl B., Harlow A. et al. *Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors.* Cancer Res. 2007;67(19):9084-850.
19. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y. et al. *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease).* Am J Surg Pathol. 2005;29(6):755-63.
20. Miettinen M., Fetsch J.F., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.* Am J Surg Pathol. 2006;30(1):90-6.
21. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L., Gordon H. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma.* N Engl J Med. 1977;296(26):1517-8.
22. Carney J.A. *Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.* Mayo Clin Proc. 1999;74(6):543-52.
23. Carney J.A., Stratakis C.A. *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* Am J Med Genet. 2002;108(2):132-9.
24. McWhinney S.R., Pasini B., Stratakis C.A. *International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations.* N Engl J Med. 2007;357(10):1054-6.
25. Kleinbaum E.P., Lazar A.J., Tamborini E. et al. *Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.* Int J Cancer. 2008;122(3):711-8.
26. Casali P.G., Blay J.Y. *ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v98-102.
27. Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J. et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients.* Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(5):1542-7.
28. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M. et al. *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* Nat Genet. 1998;19(4):323-4.
29. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C. et al. *Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.* J Clin Oncol. 2005;23(12):2735-43.
30. Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R. et al. *Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase.* J Biol Chem. 2004;279(30):31655-63.
31. Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., et al. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.* Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
32. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. et al. *PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* J Clin Oncol. 2005;23(23):5357-64.
33. Chung J.C., Chu C.W., Cho G.S., et al. *Management and outcome of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* J Gastrointest Surg. 2010;14(5):880-3.
34. Tien Y.W., Lee C.Y., Huang C.C. et al. *Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* Ann Surg Oncol. 2010;17(1):109-14.
35. Liang X., Yu H., Zhu L.H. et al. *Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: surgical management and survival results.* World J Gastroenterol. 2013;19(36):6000-10.
36. Winfield R.D., Hochwald S.N., Vogel S.B. et al. *Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum.* Am Surg. 2006;72(8):719-22; discussion 722-3.
37. Yang W.L., Yu J.R., Wu Y.J. et al. *Duodenal gastrointestinal stromal tumor: clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis.* J Surg Oncol. 2009;100(7):606-10.
38. Yildirgan M.I., Başoğlu M., Atamanalp S.S. et al. *Duodenal stromal tumor: report of a case.* Surg Today. 2007;37(5):426-9.
39. Kim H.C., Lee J.M., Son K.R. et al. *Gastrointestinal*

- nal stromal tumors of the duodenum: CT and barium study findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(2):415-9.
40. Gervaz P., Huber O., Morel P. *Surgical management of gastrointestinal stromal tumours.* *Br J Surg.* 2009;96(6):567-78
41. Aydin A., Tekin F., Günşar F. et al. *Value of endoscopic ultrasonography for upper gastrointestinal stromal tumours. A single center experience.* *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(4):233-7.
42. Shah P., Gao F., Edmundowicz SA. et al. *Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound.* *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1265-9.
43. Sepe P.S., Moparty B., Pitman MB. et al. *EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors: sensitivity and cytologic yield.* *Gastrointest Endosc.* 2009;70(2):254-261.
44. Ghanem N., Althoefer C., Furtwängler A. et al. *Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors.* *Eur Radiol.* 2003;13(7):1669-78.
45. Sandrasegaran K., Rajesh A., Rushing D.A. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings.* *Eur Radiol.* 2005;15(7):1407-14.
46. Antoch G., Herrmann K., Heusner T.A. et al. *[Imaging procedures for gastrointestinal stromal tumors].* *Radiologe.* 2009;49(12):1109-16.
47. Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases.* *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-33.
48. Bucher P., Egger J.F., Gervaz P. et al. *An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST).* *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(3):310-4
49. Mennigen R., Wolters H.H., Schulte B. et al. *Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST).* *World J Surg Oncol.* 2008;6:105.
50. Asakawa M., Sakamoto Y., Kajiwara T. et al. *Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors.* *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):605-9.
51. Hornick J.L., Fletcher C.D. *The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors.* *Hum Pathol.* 2007;38(5):679-87.
52. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.* *Mod Pathol.* 1998;11(8):728-34.
53. Miettinen M., Lasota J. *KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation.* *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2005;13(3):205-20.
54. Miettinen M., Wang Z.F., Lasota J. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1401-8.
55. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M. et al. *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.
56. West R.B., Corless C.L., Chen X. et al. *The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status.* *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-13.
57. Espinosa I., Lee C.H., Kim M.K. et al. *A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors.* *Am J Surg Pathol.* 2008;32(2):210-8.
58. Ardeleanu C., Arsene D., Hinescu M. et al. *Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker.* *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2009;17(5):413-8.
59. Liegl B., Hornick J.L., Corless C.L. et al. *Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes.* *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):437-46.
60. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A. et al. *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications.* *Am J Surg Pathol* 2004;28(7):889-94.
61. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M. et al. *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity.* *J Pathol* 2004;202(4):430-8.
62. Liegl-Atzwanger B., Fletcher J.A., Fletcher C.D. *Gastrointestinal stromal tumors.* *Virchows Arch* 2010;456(2):111-27.
63. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C. et al. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
64. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites.* *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
65. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A. et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis.* *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
66. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Micej W. et al. *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor.* *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2018-27.
67. Joensuu H. *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.* *Hum Pathol.* 2008;39(10):1411-9.
68. (UICC). *IUaC. TNM classification of malignant tumours.* Sobin LH., Gospodarowicz MK and Wittekind C. Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ 2010.
69. Blay J.Y., Bonvalot S., Casali P. et al. *GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO.* *Ann Oncol.* 2005;16(4):566-78.
70. Woodall C.E., Scoggins C.R. *Retroperitoneal*

and visceral sarcomas: issues for the general surgeon. *Am Surg.* 2007;73(6):631-5.

71. Gold J.S., Dematteo R.P. *Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model.* *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84.

72. Goh B.K., Chow P.K., Ong H.S. et al. *Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en-Y duodenojejunostomy.* *J Surg Oncol.* 2005;91(4):273-5.

73. Kwon S.H., Cha H.J., Jung S.W. et al. *A gastrointestinal stromal tumor of the duodenum masquerading as a pancreatic head tumor.* *World J Gastroenterol.* 2007;13(24):3396-9.

74. Lanuke K., Bathe O.F., Mack L.A. *Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor.* *J Surg Oncol.* 2007;95(3):267-9

75. Joensuu H., Fletcher C., Dimitrijevic S. et al. *Management of malignant gastrointestinal stromal tumours.* *Lancet Oncol.* 2002;3(11):655-64.

76. Aparicio T., Boige V., Sabourin J.C. et al. *Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours.* *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(10):1098-103.

77. Goh B.K., Chow P.K., Kesavan S. et al. *Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate?* *J Surg Oncol.* 2008;97(5):388-91.

78. Nagakawa T., Ueno K., Ohta T. et al. *Evaluation of long-term survivors after pancreatoduodenectomy for pancreatoduodenal carcinoma.* *Hepatogastroenterology.* 1995;42(2):117-22.

79. Sakamoto Y., Yamamoto J., Takahashi H. et al. *Segmental resection of the third portion of the duodenum*

for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2003;33(7):364-6.

80. Tsiotos G.G., Sarr M.G. *Pancreas-preserving total duodenectomy.* *Digestive Surgery.* 1998;15(5):398-403.

81. Rossi C.R., Mocellin S., Mencarelli R. et al. *Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach.* *Int J Cancer.* 2003;107(2):171-6.

82. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L. et al. *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST).* *Cancer.* 2008;112(3):608-15.

83. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.

84. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma.* Available online: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

85. Nunobe S., Sano T., Shimada K. et al. *Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas.* *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(6):338-41.

86. Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L. et al. *Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib.* *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):14-24.

87. Bonvalot S., Eldweny H., Pechoux C.L. et al. *Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era.* *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1596-603.

88. Lopes L.F., Bacchi C.E. *Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST).* *J Cell Mol Med.* 2010;14(1-2):42-50.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografii, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина „ является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина „, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - в) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример.: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Ștefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than ½ A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

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

Reprezentant – **Gheorghe Țîbîrnă**, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – **Ion Ababii**, academician, rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – **Andrei Galben**, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – **Sergiu Popa**, director

5. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei, 1.

Reprezentant – **Valentina Ciocină**, director

6. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – **Mihai Popovici**, academician, director

7. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – **Victor Cernat**, profesor cercetător, director

8. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – **Ștefan Gațcan**, doctor în medicină, director

9. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnăv, 13.

Reprezentant – **Constantin Iavorschi**, doctor habilitat, profesor

10. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – **Andrei Uncuța**, doctor în medicină, director

11. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – **Ion Bahnarel**, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Adresa juridică: MD 2072, Chișinău, str. Burebista, 82.

Reprezentant – **Veaceslav Moșin**, profesor universitar, director

13. Centrul Național de Management în Sănătate.

Adresa juridică: MD 2009, Chișinău, str. A. Cozmescu, 3.

Reprezentant – **Mihai Ciocan**, profesor universitar, director

14. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – **Gheorghe Ciobanu**, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 24.09.2015

Format 60x84/8

Coli de tipar 55,5

Tiraj 370 ex.

Comanda nr. 30

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8