

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

2-3(59-60)/2018

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Revista este publicată cu sprijinul financiar al Institutului Oncologic

CHIȘINĂU 2018

REDACTOR-ȘEF

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

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCȚI

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

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

COLEGIUL DE REDACȚIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexandru Eremia, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Aurel Grosu, prof. univ., Republica Moldova

Aurel Ivan, prof. univ., Iași, România

Bogdan Popa, prof. univ., București, România

Camelia Diaconu, prof. univ., București, România

Constantin Iavorschi, prof. univ., Republica Moldova

Constantin Spînu, prof. univ., Republica Moldova

Ecaterina Amosova, prof. univ., m.c. ANȘU, Kiev, Ucraina

Elena Stoica-Mustafa, prof. univ., București, România

Ghenadie Curocicchin, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof. univ., Republica Moldova

Gheorghe Rojnovceanu, prof. univ., Republica Moldova

Ian Toma, prof. univ., Washington, SUA

Ion Bahnarel, prof. univ., Republica Moldova

Ion Moldovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ion Țîbîrnă, prof. univ., Republica Moldova

Irinel Popescu, prof. univ., București, România

Liviu Grib, prof. univ., Republica Moldova

Marianna Karamanou, prof. univ., Creta, Grecia

Marin Burlea, prof. univ., Iași, România

Mihai-Leonida Neamțu, prof. univ., Sibiu, România

Minodora Mazur, prof. univ., Republica Moldova

Nicolae Costin, prof. univ., Cluj-Napoca, România

Ninel Revenco, prof. univ., Republica Moldova

Norina Consuela Fornă, prof. univ., Iași, România

Olga Cernetchi, prof. univ., Republica Moldova

Olga Tagadiuc, prof. univ., Republica Moldova

Ricard Cervera, prof. univ., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof. univ., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf. cercet., Republica Moldova

Victor Botnaru, prof. univ., Republica Moldova

Victor Vovc, prof. univ., Republica Moldova

Vladimir Poleacov, prof. univ., m. c. AȘR, Moscova, Federația Rusă

Leonid Chișlaru, conf. univ., Republica Moldova

Angela Cracea, asist. univ., Republica Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Franța

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик МАН, Республика Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Абабий Ион, проф., академик МАН, Республика Молдова

Станислав Гроппа, проф., академик МАН, Республика Молдова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Георге Гидирим, проф., академик МАН, Республика Молдова

Теодор Фурдуй, проф., академик МАН, Республика Молдова

Георге Палади, проф., академик МАН, Республика Молдова

Ева Гудумак, проф., академик МАН, Республика Молдова

Михай Попович, проф., академик МАН, Республика Молдова

Владимир Хотиняну, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Николае Опопол, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Еремия Зота, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Ион Корчимару, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виорел Присакарь, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Виктор Гикавый, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

Александр Еремия, проф., Клуж-Напока, Румыния

Аурел Гросу, проф., Республика Молдова

Аурел Иван, проф., Ясы, Румыния

Богдан Попа, проф., Бухарест, Румыния

Камелия Диакону, проф., Бухарест, Румыния

Константин Яворски, проф., Республика Молдова

Константин Спину, проф., Республика Молдова

Екатерина Амосова, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

Елена Стойка-Мустафа, проф., Бухарест, Румыния

Генадие Курочкин, проф., Республика Молдова

Георге Чнобану, проф., Республика Молдова

Георге Рожновяну, проф., Республика Молдова

Ян Тома, проф., Вашингтон, США

Ион Бахнарел, проф., Республика Молдова

Ион Молдовану, проф., Республика Молдова

Ион Цыбырнэ, проф., Республика Молдова

Иринел Попеску, проф., Бухарест, Румыния

Ливиу Гриб, проф., Республика Молдова

Марианна Караману, проф., Крета, Греция

Марин Бурля, проф., Ясы, Румыния

Михай-Леонида Няццу, проф., Сибиу, Румыния

Минодора Мазур, проф., Республика Молдова

Николае Костин, проф., Клуж-Напока, Румыния

Нинел Ревенко, проф., Республика Молдова

Норина Консуэла Форна, проф., Ясы, Румыния

Олга Чернецки, проф., Республика Молдова

Олга Тагадиук, проф., Республика Молдова

Ричард Червера, проф., Барселона, Испания

Роберт Пьет ван Оорт, проф., Groningen, Голландия

Рожер Леви, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

Валентина Стратан, конф., Республика Молдова

Виктор Ботнару, проф., Республика Молдова

Виктор Вовк, проф., Республика Молдова

Владимир Поляков, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

Леонид Кышлару, конф., Республика Молдова

Анжела Крача, асист., Республика Молдова

Плудэн Пиер-Франсуа, проф., Франция

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

Валерий Былба, ученый секретарь, док. мед. наук, Республика Молдова

EDITOR-IN-CHIEF

Gheorghe Țîbîrnă, MASci academician, prof., Republic of Moldova

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Ion Ababii, MASci academician, prof., Republic of Moldova

Stanislav Groppa, MASci academician, prof., Republic of Moldova

EDITORIAL BOARD

Gheorghe Ghidirim, prof., MASci academician, Republic of Moldova

Teodor Furdui, prof., MASci academician, Republic of Moldova

Gheorghe Paladi, prof., MASci academician, Republic of Moldova

Eva Gudumac, prof., MASci academician, Republic of Moldova

Mihai Popovici, prof., MASci academician, Republic of Moldova

Vladimir Hotineanu, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Nicolae Opopol, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Eremia Zota, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Ion Corcimaru, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Viorel Prisacari, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Victor Ghicavii, prof., MASci corr. membr., Republic of Moldova

Alexandru Eremia, prof., Cluj-Napoca, Romania

Aurel Grosu, prof., Republic of Moldova

Aurel Ivan, prof., Iasi, Romania

Bogdan Popa, prof., Bucuresti, Romania

Camelia Diaconu, prof., Bucuresti, Romania

Constantin Iavorschi, prof., Republic of Moldova

Constantin Spinu, prof., Republic of Moldova

Ecaterina Amosova, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ukraina

Elena Stoica-Mustafa, prof., Bucuresti, Romania

Ghenadie Curocicchin, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Ciobanu, prof., Republic of Moldova

Gheorghe Rojnovceanu, prof., Republic of Moldova

Ian Toma, prof., Washington, USA

Ion Bahnarel, prof., Republic of Moldova

Ion Moldovanu, prof., Republic of Moldova

Ion Tibirna, prof., Republic of Moldova

Irinel Popescu, prof., Bucuresti, Romania

Liviu Grib, prof., Republic of Moldova

Marianna Karamanou, prof., Creta, Grece

Marin Burlea, prof., Iasi, Romania

Mihai-Leonida Neamțu, prof., Sibiu, Romania

Minodora Mazur, prof., Republic of Moldova

Nicolae Costin, prof., Cluj-Napoca, Romania

Ninel Revenco, prof., Republic of Moldova

Norina Consuela Fornă, prof., Iasi, Romania

Olga Cernetchi, prof., Republic of Moldova

Olga Tagadiuc, prof., Republic of Moldova

Ricard Cervera, prof., Barcelona, Spania

Robert Piet van Oort, prof., Groningen, Olanda

Roger Levy, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

Valentina Stratan, conf., Republic of Moldova

Victor Botnaru, prof., Republic of Moldova

Victor Vovc, prof., Republic of Moldova

Vladimir Poleacov, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

Leonid Chișlaru, conf., Republic of Moldova

Angela Cracea, asist., Republic of Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof., Franch

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

Valeriu Bilba, MD, PhD, associate professor, oncologist Scientific secretary Institute of Oncology

COPERTĂ: Ion Timotin

Adresa redacției:

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

MD 2001, Chișinău, Republica Moldova;

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

e-mail: sectiamed@asm.md

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

ARTICOLE ORIGINALE

- Țibîrnă Gh., Stratan V., Bogdanscaia N., Darii V., Clipca A., Doruc A., Clim C., Mîndruța C., Cojocaru C., Marandîuc A., Țibîrnă A., Tarnaruțcaia R.* Aspecte imunologice în pronosticul cancerului laringian. *Tibirna Gh., Stratan V., Bogdanscaia N., Darii V., Clipca A., Doruc A., Clim C., Mîndruța C., Cojocaru C., Marandîuc A., Tibirna A., Tarnaruțcaia R.* Immunological aspects in laryngeal cancer treatment. *Цыбырнэ Г., Стратан В., Богданская Н., Дарий В., Клипа А., Дорук А., Клим К., Мындруцэ К., Кожокару К., Марандюк А., Цыбырнэ А., Тарнаруцкая Р.* Роль иммунологического статуса в прогнозировании рака гортани. **8**
- Țibîrnă Gheorghe, Clipca Adrian, Darii Valentina, Doruc Andrei, Clim Constantin, Ciorici Vasile, Postolache Alexandru, Țibîrnă Andrei, Cojocaru Cornel, Tarnaruțcaia Rodica.* Managementul modern în asistența oncologică a pacienților cu tumori a regiunii capului și gâtului (experiență de 40 de ani). *Tibirna Gheorghe, Clipca Adrian, Darii Valentina, Doruc Andrei, Clim Constantin, Ciorici Vasile, Postolache Alexandru, Tibirna Andrei, Cojocaru Cornel, Tarnaruțcaia Rodica.* Modern management in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with tumors of the head and neck region. *Цыбырнэ Г., Клипа А., Дарий В., Дорук А., Клим К., Чорич В., Постолаке А., Цыбырнэ А., Кожокару К., Тарнаруцкая Р.* Современный подход в организации диагностики, лечения и реабилитации больных с опухолями головы и шеи. **15**
- Țibîrnă Gheorghe, Țibîrnă Andrei, Tarnaruțcaia Rodica.* Pronosticul cancerului glandei tiroide. *Tibirna Gheorghe, Tibirna Andrei, Tarnaruțcaia Rodica.* Prognosis the thyroide gland cancer. *Цыбырнэ Г., Цыбырнэ А., Тарнаруцкая Р.* Прогноз рака щитовидной железы. **20**
- Istrati Valeriu, Andreev Vasiliu, Țibîrnă Ion, Bezu Ghena-die.* Reabilitarea pacienților cu hepatită cronică. *Istrati Valeriu, Andreev Vasiliu, Tibirna Ion, Bezu Ghena-die.* Rehabilitation of the patients with chronic hepatitis. *Истрати В., Андреев В., Цыбырнэ И., Безу Г.* Реабилитация больных с хроническим гепатитом. **31**
- Sofroni Dumitru, Tripac Irina, Guțu Lilian, Ciobanu Veronica, Balan Roman, Casian Neonila, Roșca Serghei, Eșanu Nicolae, Beța-Midrigan Vlada.* Particularitățile clinico-morfologice ale cancerului endometrial la pacientele în stadiile I-III cu risc intermediar și crescut. *Sofroni Dumitru, Tripac Irina, Gutu Lilian, Ciobanu Veronica, Balan Roman, Casian Neonila, Rosca Serghei, Esanu Nicolae, Beta-Midrigan Vlada.* The clinic and paraclinical particularities of endometrial cancer. *Софрони Д., Трипак И., Гуцу Л., Чобану В., Балан Р., Касиан Н., Рошка С., Ешану Н., Беца-Мидриган В.* Клинико-морфологические особенности рака эндометрия у пациентов с промежуточным и высоким риском. **39**

- Sofroni Dumitru, Balan Roman, Ancuța Eugen, Ciornii A. P., Tripac Irina, Guțu Lilian, Ciobanu Veronica, Roșca S., Eșanu Nicolae.* Hiperplaziile endometrului și aspectele tratamentului hormonal local. *Sofroni Dumitru, Balan Roman, Ancuta Eugen, Ciornii A. P., Tripac Irina, Gutu Lilian, Ciobanu Veronica, Rosca S., Esanu Nicolae.* Endometrial hyperplasia and two pathogenic types of endometrial cancer and treatment aspects. *Софрони Д., Балан Р., Анкуца Е., Чорный А., Трипак И., Гуцу Л., Чобану В., Рошка С., Ешану Н.* Гиперплазия эндометрия и рак эндометрия два патогенные и лечения вопросы. 45
- Mereuță Ion, Butucel Dumitru, Dăscăliuc Ion, Mura Sergiu, Dolganiuc Nicolae, Șveț Veronica.* Rezultatele tardive după aplicarea metodei de plastie ulterior amputării anterioare a labei piciorului. *Mereuta Ion, Butucel Dumitru, Dascaluic Ion, Mura Sergiu, Dolganiuc Nicolae, Svet Veronica.* Late results after application of plastic forefoot amputation method. *Мереуцэ И., Бутучел Д., Дэскэлюк И., Мура С., Долганюк Н., Швец В.* Отдаленные результаты после внедрения метода пластики после ампутации переднего отдела стопы. 50
- Șveț Veronica, Mereuță Ion.* Ponderea tumorilor maligne la cadrele medicale conform localizării și stadiului. *Svet Veronica, Mereuta Ion.* Importance of malignant tumors at doctors according to location and stage. *Швец В., Мереуцэ И.* Важность злокачественных опухолей у медицинских работников в зависимости от локализации и стадии. 54
- Musteață Larisa, Corcimaru I., Robu Maria, Musteață Vasile, Buruiană Sanda, Sporiș Natalia, Pînzari Stela, Mocanu Irina, Durbailova Galina, Vinogradov I., Munteanu V., Tomacinschii V., Sghibneva Nina.* Policitemia vera: manifestările clinice și rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului. *Musteata Larisa, Corcimaru I., Robu Maria, Musteata Vasile, Buruiana Sanda, Sporis Natalia, Pinzari Stela, Mocanu Irina, Durbailova Galina, Vinogradov I., Munteanu V., Tomacinschii V., Sghibneva Nina.* Polycythemia vera: clinical manifestation, and short – and long-term results of treatment. *Мустяцэ Л., Корчимару И., Робу М., Мустяцэ В., Буруянэ С., Спорыш Н., Пынзарь С., Мокану И., Дурбайлова Г., Виноградов И., Мунтяну В., Томачинский В., Сгибнева Н.* Истинная полицитемия: клинические проявления непосредственные и отдалённые результаты лечения. 57
- Tomacinschii Victor, Robu Maria, Corcimaru Ion, Musteață Vasile, Musteață Larisa, Buruiană Sanda, Sporiș Natalia, Popescu Maria.* Aspectele clinice și rezultatele tratamentului leucemiei limfocitare cronice. *Tomacinschii Victor, Robu Maria, Corcimaru Ion, Musteata Vasile, Musteata Larisa, Buruiana Sanda, Sporis Natalia, Popescu Maria.* Clinical aspects and treatment outcomes of chronic lymphocytic leukemia. *Томачинский В., Робу М., Корчимару И., Мустяцэ В., Мустяцэ Л., Буруянэ С., Спорыш Н., Попеску М.* Клинические аспекты и результаты лечения хронического лимфолейкоза. 61
- Țurcanu Adela, Tcaciuc Eugen, Dumbrava Vlada-Tatiana, Donscaia Anna, Antoci Lilian, Cernat Mircea.* Hepatita cronică virală și carcinomul hepatocelular. *Turcanu Adela, Tcaciuc Eugen, Dumbrava Vlada-Tatiana, Donscaia Anna, Antoci Lilian, Cernat Mircea.* Hepatitis cronic postviral and hepatocellular carcinom. *Цуркану А., Ткачук Е., Думбрава В.-Т., Донская А., Анточ Л., Чернат М.* Хронические поствиральные гепатиты и гепатоцеллюлярная карцинома. 65

- Levca Ciprian, Nicodim Belev, Porfirii Rusu, Ghervas Vadim, Ciobanu Marcel, Pinzari Nicolai, Gârleanu Lidia, Iarovoi Diana, Chemencedji Inga, Patrașcu Octavian, Laur Veaceslav, Rusnac Diana.** Screeningul endoscopic pentru cancerul colorectal în Republica Moldova. **Levca Ciprian, Nicodim Belev, Porfirii Rusu, Ghervas Vadim, Ciobanu Marcel, Pinzari Nicolai, Gârleanu Lidia, Iarovoi Diana, Chemencedji Inga, Patrașcu Octavian, Laur Veaceslav, Rusnac Diana.** The Endoscopic screening for colorectal cancer in Republic of Moldova. **Левка Ч., Белев Н., Русу П., Гервас В., Чобану М., Пынзарь Н., Гырляну Л., Яровой Д., Кеменчеджи И., Патрашку О., Лаур В., Руснак Д.** Эндоскопический скрининг колоректального рака в Республике Молдова. 69
- Robu Maria, Feghiu Veronica, Musteață Larisa, Buruiană Sanda, Popescu Maria, Chiu Maria, Fosa Olga.** Aspectele clinice ale limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali. **Robu Maria, Feghiu Veronica, Musteata Larisa, Buruiana Sanda, Popescu Maria, Chiu Maria, Fosa Olga.** Clinical aspects of non-Hodgkin lymphoma with primary lymph nodes involvement. **Робу М., Фегю В., Мустяцэ Л., Буруянэ С., Понеску М., Киу М., Фоса О.** Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением абдоминальных лимфатических узлов. 78
- Mitriuc Diana, Friptu Valentin, Popușoi Olga.** Trombofilia și tromboembolismul venos. **Mitriuc Diana, Friptu Valentin, Popușoi Olga.** Thrombophilia and venous thromboembolism. **Митрюк Д., Фрипту В., Попушой О.** Тромбофилия и венозная тромбоэмболия. 83
- Buruiană Sanda, Robu Maria.** Diagnosticul și particularitățile clinice ale limfoamelor non-Hodgkin indolente. **Buruiana Sanda, Robu Maria.** Diagnosis and clinical particularities of indolent non-Hodgkin,s lymphomas. **Буруянэ С., Робу М.** Диагностика и клинические аспекты индолентных неходжкинских лимфом. 88
- Golub Aliona, Robu Maria.** Manifestările clinice și frecvența recăderilor la pacienții cu limfom Hodgkin, stadiile locale (I-II). **Golub Aliona, Robu Maria.** Clinical manifestations and frequency of relapses in patients with Hodgkin's lymphoma, stages I - II. **Голуб А., Робу М.** Клинические проявления и частота рецидивов у больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина. 93
- Topalo Elvira, Rusu Valentina.** Contaminarea microbiană a spațiului intern al implantelor dentare la prima etapă chirurgicală. **Topalo Elvira, Rusu Valentina.** Microbial contamination of the internal space of dental implants at the first surgical stage. **Топало Е., Русу В.** Инфицирование полости дентального имплантата на первом хирургическом этапе. 98
- Urechi Virgiliu, Kravetz Olga.** Rezultatele imediate și la distanță ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat. **Urechi Virgiliu, Kravetz Olga.** Immediate and long – term outcomes of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer. **Уреки В., Кравец О.** Непосредственные и отдалённые результаты лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки. 102

- Urechi Virgiliu, Cernat Victor.** Toxicitatea postradică acută și tardivă a radioterapiei și radiochimioterapiei pacienților cu cancer de col uterin local – avansat **107**
- Urechi Virgiliu, Cernat Victor.** Acute and late radiation morbidity of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer.
- Уреку В., Чернат В.** Ранние и поздние лучевые повреждения лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки.
- Jovmir-Popa Dorina.** Avantajele tomografiei liniare digitale multisectionale (tomosintezei) în diagnosticul imagistic al cancerului de laringe. **110**
- Jovmir-Popa Dorina.** The advantages of multisection digital linear tomography (Tomosynthesis) in imagistic diagnosis of laryngeal cancer.
- Жовмир-Пона Д.** Преимущества линейной цифровой мультисекционной томографии в диагностике рака гортани.
- Laur Veaceslav.** Diagnosticul și tratamentul complex al cancerului colorectal cu extindere locoregională. **116**
- Laur Veaceslav.** Diagnosis and complete treatment of CCRELRL (colorectal cancer with locoregional extension).
- Лаур В.** Диагностика и полное лечение КРЛР (колоректальный рак с локорегиональным расширением).
- Musteață Vasile.** Managementul personalizat al pacienților cu tumorile mieloproliferative cornice. **120**
- Musteata Vasile.** Personalized management of patients with chronic myeloproliferative tumors.
- Мустяцэ В.** Персонализированный менеджмент пациентов с хроническими миелолипролиферативными опухолями.
- Șchiopu Victor.** Diagnosticul tumorilor retroperitoneale primitive: reviu literaturii. **125**
- Schiopu Victor.** The diagnosis of primitive retroperitoneal tumors: the review of literature.
- Шкиопу В.** Диагностика первичных забрюшинных опухолей: обзор литературы.
- Sofroni Larisa.** Cancerul glandei mamare – maladia întregii civilizații. **132**
- Sofroni Larisa.** Breast cancer – the disease of the whole civilization.
- Софрони Л.** Рак молочной железы - болезнь всей цивилизации.
- Garabajiu Maria.** Particularitățile clinico-evolutive ale lupusului eritematos sistemic precoce. **137**
- Garabajiu Maria.** Clinical and evolutive features of early systemic lupus erythematosus.
- Гарабажю М.** Клинико-эволюционные особенности ранней системной красной волчанки.
- Gherasim Mihaela.** Aspecte etiopatogenetice și morfologice ale cancerului gastric tip difuz. **141**
- Gherasim Mihaela.** Etiopathogenetic and morphological aspects of diffuse-type gastric cancer.
- Герасим М.** Этиопатогенетические и морфологические аспекты рака желудка диффузного типа.
- Alsatou Alina.** Particularitățile materno-fetale în diferite anomalii ale cordonului ombilical. **144**
- Alsatou Alina.** Materno-fetal particularities in different abnormalities of umbilical cord.
- Алсатоу А.** Материнско-плодовые особенности при различных аномалиях пуповины.
- Bulat Iurie.** Realizări noi în oncologia medicală prezentate la congresul ASCO 2018. **149**
- Bulat Iurie.** New advances in medical oncology presented at ASCO 2018.
- Булат Ю.** Новые достижения в медицинской онкологии представленные на ASCO 2018.

Bogdanscaia N. I., Doicova N. Bogdanscaia N. I., Doicova Bogdanская Н.И., Дойкова 157
G. Particularitățile imunohisto- **N. G.** Features of immuno- **Н.Г.** Особенности иммуно-
 chimice fenotipului epiteliului histochemical phenotype of a гистохимического фенотипа
 de acoperire de tip joncțional și junctional epithelium and na- покровного стыкового эпи-
 carcinoamelor nasofaringelui. sopharynx carcinomas. телия и карцином носоглот-
 ки.

Zabunov A., Klecicova M., Zabunov A., Klecicova M., Забунов А., Клечкова М., 160
Antoci L., Muntean A., Sido- Antoci L., Muntean A., Sidor- Антоц Л., Мунтян А., Си-
rova S. Rezultatele nemijlocite **ova S.** Neoadjuvant chemo- **дорова С.** Непосредственные
 ale chimioterapie neoadjuvan- therapy of patients with non- результаты неoadьювантной
 tă a metastazelor hepatice ne- resectable liver metastases of химиотерапии у больных ко-
 rezectabile în cancerul colo- colorectal cancer: short –term лоректальным раком с нере-
 rectal. results. зектабельными метастазами
 в печени.

Sofroni Dumitru, Guțu Lili- Sofroni Dumitru, Gutu Lil- Софрони Д., Гуцу Л., Каси- 165
an, Casian Neonila, Ancuța an, Casian Neonila, Ancuta ан Н., Анкуца Е., Трупак И.,
Eugen, Tripac Irina, Eșanu Eugen, Tripac Irina, Esanu Ешану Н., Халипли С. Био-
Nicolae, Halipli Silvia. Ami- **Nicolae, Halipli Silvia.** Био- генные амины и клиниче-
 nele biogene și particularitățile genic amines and clinical, пар- ские, параклинические осо-
 clinice, paraclinice ale cance- aclinical particularities of en- бенности рака эндометрия.
 rului endometrial. dometrial cancer.

VARIA

Donscaia Anna. Recenzie la monografia „Hepatopatia cronică virală delta – de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular”, autor – Adela Țurcanu.

174

ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE IMUNOLOGICE ÎN PRONOSTICUL CANCERULUI LARINGIAN

Țîbîrnă Gh., Stratan V., Bogdanscaia N., Darii V., Clipca A., Doruc A., Clim C.,
Mîndruța C., Cojocar C., Marandiuc A., Țîbîrnă A., Tarnaruțcaia R.

Rezumat

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 4,0-4,5 %, anual fiind diagnosticate 140-160 cazuri primare de îmbolnăvire. Ponderea bolnavilor depistați în cazuri avansate constituie 75-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 1,9-2,2%. În perioada anilor 1980-2017 în Institutul Oncologic au fost tratați peste 2100 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). 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, laringectomii, tratament combinat, complex, radioterapie, imunoterapie.

Summary. Immunological aspects in laryngeal cancer treatment

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 4,0-4,5%, 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 2017 in our Institute were treated over 2100 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. 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, larynxresection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy.

Резюме. Роль иммунологического статуса в прогнозировании рака гортани

Заболееваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 4,0-4,5%. 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 1980-2017 в Институте Онкологии лечились больше 2100 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). Будут выработаны схемы иммуномодуляющего лечения, стимулируя иммунитет с помощью иммунопрепаратов, улучшая отдаленные результаты лечения.

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

Introducere

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este unul dintre cel mai des întâlnit și constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL. Această maladie în ultimii ani este în centrul atenției oncologilor de specialitate, maladia avînd tendință de creștere continuă a morbidității.

În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 3,6; în 2010 – 4,0; în 2017 – 4,5% 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.

Imuno-oncologia ca știință modernă pornește de la premiza că sistemul imun este cel mai puternic mecanism prin care organismul recunoaște și combate procesul tumoral. În ultimii ani, pe lângă mijloacele

terapeutice de bază de tratament oncologic ce vizează direct tumora: chirurgical, radioterapeutic, chimioterapeutic, combinat și complex, se remarcă o apariție pe scena cancerului imunoterapiei, utilizată în tratamentul melanomului, cancerului pulmonar, cancerului mamar, renal, colorectal, gastric etc. La etapa de debut este aplicarea imunoterapiei în tratamentul cancerului căilor aerodigestive superioare, care aduce mult optimism și speranțe.

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

ca și de către stimulii asociați agresiunii tisulare precum hipoxia, lezarea matricii extracelulare și citokine precum interferonul (INF γ).

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

Calea alternativă indusă de o serie de citokine și TGF-B induce un fenotip celular implicat mai puțin în 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 evidențiat 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 cancere de cap și gât, reprezentând un indicator de pronostic nefavorabil. Nivelul IgA este ridicat în hepatopatiile alcoolice, situație întâlnită frecvent la pacienții cu cancere 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 cancere 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 agresiunii non-selfului și a selfului modificat. Cu toate acestea, tumorile maligne, inclusiv cancerulele căilor aerodigestive superioare dezvoltă o serie de mecanisme, care le ajută să elucideze efectele supravegherii imunologice antitumorale.

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

Multe din tumorile canceroase nu prezintă aspecte inflamatorii și moartea celulară nu prezintă componenta 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 în situ a gazdei, producând în același timp factori de promovare a creșterii tumorale.

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

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

Relațiile dintre procesele imunitare și terapia anticanceroasă este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însele imunosupresoare. 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.

În perioada anilor 1980 - 2017 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat peste 2100 de bolnavi cu cancer laringian. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Au fost analizate unele date la 1343 pacienți.

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 pînă 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%. 230 pacienți - cu cancer laringian stadiul II. Durata vieții la 3-5 ani constituind 86- 93%. *Varianta chirurgicală de tratament.* Volumul intervențiilor chirurgicale efectuate este indicat în tabelul 1.

Tabelul 1

Variantele operațiilor efectuate

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

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

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

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

Rezecția antero-laterală - este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare.

re. Mobilitatea laringelui nu trebuie să fie afectată.

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) în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I., 1976, Ogoșova E.S., 1977, Tîbîrnă Gh., 1982 [2,7,8].

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

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

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

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

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

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

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

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

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local - avansat un loc important îl ocupă excizia 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 și excizia celulară în teacă.

Operația Cryle - este indicată în caz de invadare în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim

concreșcute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale.

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

Toate operațiile au fost realizate cu anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în procesul operației sub anestezie infiltrativă locală pe fondalul 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 întâlnite au fost pneumonia și traheobronșita cu o frecvență de 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 plastic (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fișelor medicale, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale și de volumul intervenției chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie+ radioterapie). Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultate-

lor tratamentului diferitor grupe de pacienți tratați cu aceeași extindere a leziunii tumorale, dar supuși diferitor variante de asociere a intervenției chirurgicale, radioterapiei, și evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic și profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar

Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operației și înainte de prelucrarea lor. 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 concreșterea tumorii în cartilajul osificat (*fig. 1*).

Gamma terapia la distanță a fost efectuată cu aparatul "Rocus" cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 și chiar 10x12 cm, doza unică de 2 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 ter-

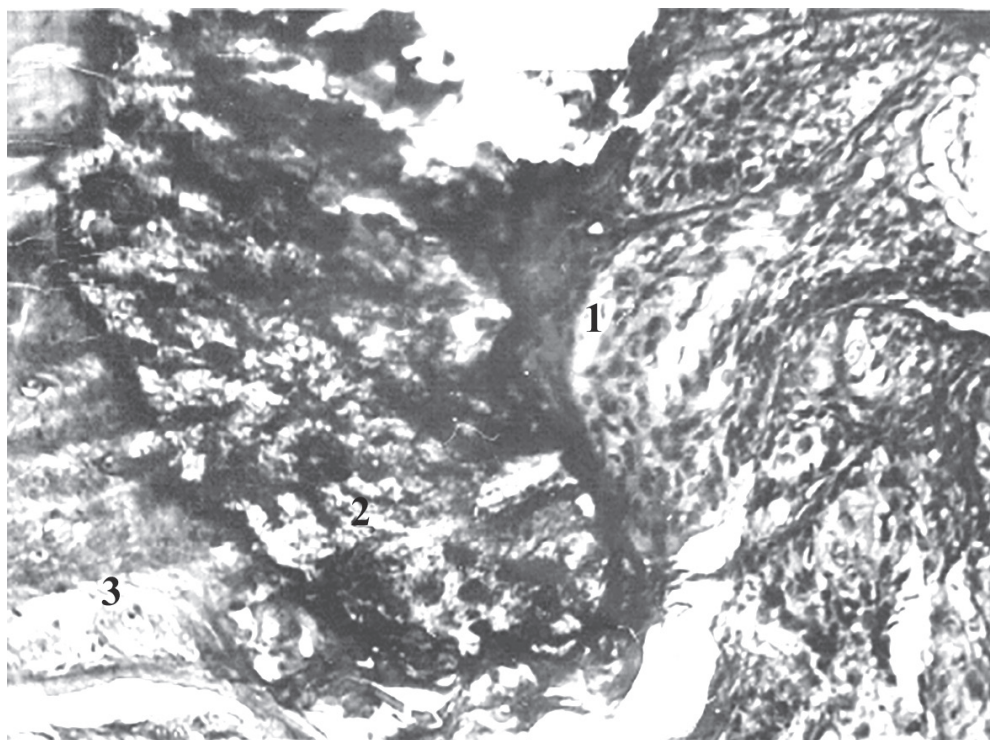


Fig. 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilajul tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

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

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

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 destrucția 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).

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 (25-28%) și recidivele locale (15-18 %) în zona focarului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheostomei, pe linia de trecere între limbă și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori. Din aceste considerente se consideră că pentru cancerul laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ .

În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian lucrăm asupra proiectului: Optimizarea tratamentului multimodal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice (2015-2018). Pe parcursul a 3 ani au fost tratați 75 pacienți cu cancer laringian: 15-st. II; 60 - local avansat: 47 - st. IIIa, 10 -st. IIIb, 3-IVa; A fost efectuat tratament combinat: chirurgical + radioterapeutic în diferită succesivitate - 60; Intervențiile chirurgicale:

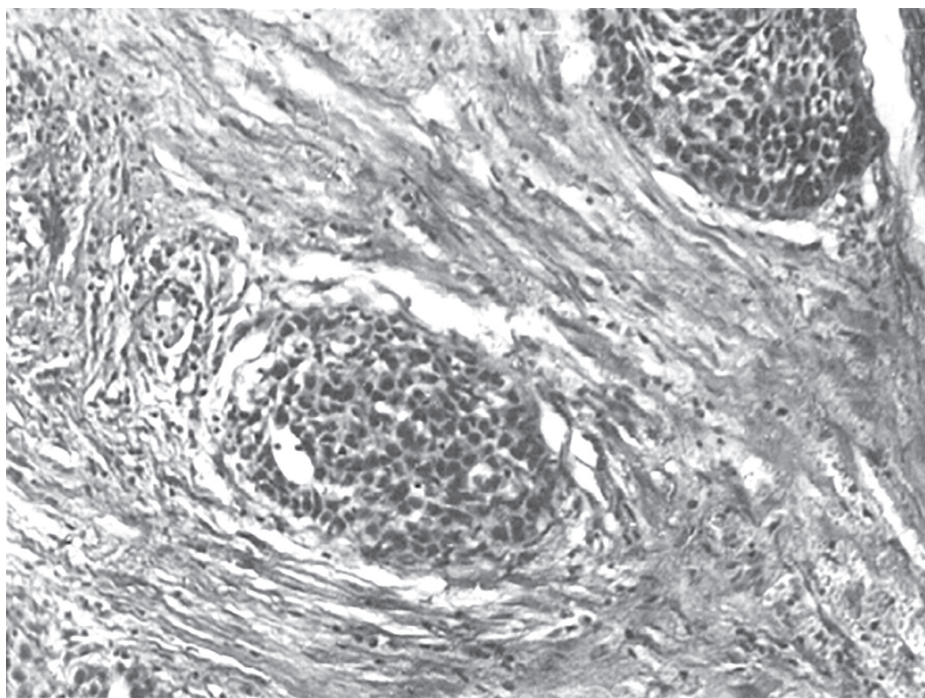


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy (x 170)

laringectomii tipice - 47 și variante de laringectomii extinse -13; În 10 cazuri au fost efectuate operații la căile limfatice cervicale unimomentan cu focarul primar. În 46 cazuri a fost aplicată sutura mecanică a defectului postoperator. În 14 cazuri – faringostomă plană. La 26 pacienți au fost studiați indicii imunității celulare și umorale la momentul depistării diagnosticului, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal. În evaluarea statutului imun a fost studiat nivelul T-limfocitelor, B-limfocitelor, (anticorpilor monoclonali CD8-T-keler, CD19 B-limfocite, CD5 T-limfocite, CD3 T-celule, CD4, CD16 kileri naturali, HLADR B,T celule activate) și imunoglobulinele de tip A,G,M. Pacienții au fost divizați în 4 grupe: grupul I pînă la 50 ani, grupul II 50-60 ani, grupul III după 60 ani și grupul IV – grupul de control.

Rezultatele obținute confirmă, că pacienții cu cancer laringian local avansat (st IIIa, IIIb, IVa) și după 60 ani au schimbări pronunțate în statutul imun. Se determină scăderea T-limfocitelor, B-limfocitelor, T kileri naturali, imunoglobulinelor, care ar prezenta de fapt o luptă a organismului cu antigenii tumorali în comparație cu grupul de control. Pacienții cu indicele statutului imun subpresat și scăzut necesită fortificarea și corecția statutului imun prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, îmbunătățind rezultatele tratamentului imediat și la distanță

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia rămân principalele metode de tratament [1,3,4]. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante. Chimioterapia nu și-a căpătat încă statutul ei ca tratament aparte în cancerul laringian. Ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei. În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne preconizăm elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumorici reeșind din particularitățile anatomomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multimodal. Fortificarea imunității prin aplicarea preparatului imunostimulator –Polioxidoni.

Concluzii:

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian.
2. Fortificarea imunității pacienților supuși tratamentului multimodal prin aplicarea preparatului imunostimulator Polioxidoni.
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 a efectua laringectomii tipice, extinse și combinate.
5. Elaborarea unui algoritm optim de tratament multimodal al cancerului laringian.

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, 114(4), p. 314-22.
2. Țibîrnă Gh. *Ghid clinic de oncologie.* Chișinău, Editura „Universul”, 2003, 828 p.
3. Mureșanu M. *Chirurgia oncologică.* Cluj –Napoca, Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”, 2001.
4. Miron Lucian. *Oncologie clinică.* Bacău – Iași, Editura „Egal”, 2001.
5. Pardoll D.M. *Cancer immunology.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008, p. 77.
6. Kociaturk S., Han U. et al. *A histopathological study of thyroarytenoidmuscle invasion in early (T1) glottic carcinoma.* Otolaryngol Head Neck Surg., 2011, 132(4), p. 581-3.
7. Scopeliti M. Voutsas I.F., 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, 55(10), p. 1247-57.
8. Огольцова Е.С. Опухоли верхних дыхательных путей. Москва, 1997.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Москва, 1995.

MANAGEMENTUL MODERN ÎN ASISTENȚA ONCOLOGICĂ A PACIENȚILOR CU TUMORI A REGIUNII CAPULUI ȘI GÂTULUI (EXPERIENȚĂ DE 40 DE ANI)

Țîbîrnă Gheorghe, Clipca Adrian, Darîi Valentina, Doruc Andrei, Clîm Constantin, Ciorici Vasile, Postolache Alexandru, Țîbîrnă Andrei, Cojocar Corneli, Tarnaruțcaia Rodica

Rezumat

Pe parcursul a 40 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 40 ani de către colaboratorii și medicii clinicii „Tumori cap și gât” au fost tratați circa 26000 bolnavi cu diverse tumori a acestei regiuni, dintre care 21300 cu tumori maligne. Au fost efectuate peste 23000 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 complicat de pacienți oncologici.

Cuvinte-cheie: tumori în regiunea capului și gâtului, managementul modern.

Summary. Modern management in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with tumors of the head and neck region.

During 40 years of activity, the scientists from department of “head and neck tumor” have improved the method of diagnostic of thyroid gland cancer, nazopharynx, larynx. 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 lip.

For more than 40 years by the clinic staff and physicians of „head and neck tumors” department were treated about 26,000 patients with various tumors of this region, of which 21,300 malignant tumors. Were performed over 23,000 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 oncology services for cancer patients that quota complicated.

Key words: tumors in the head and neck, modern management.

Резюме. Современный подход в организации диагностики, лечения и реабилитации больных с опухолями головы и шеи.

За 40 лет работы, ученые отделения «Опухолей головы и шеи» улучшили методы диагностики рака щитовидной железы, полости рта, носоглотки, гортани. Там были разработаны новые методы хирургического лечения местно-распространённых опухолей этой области, новые методы пластической хирургии с использованием микрохирургии и лоскутами на питающей ножке. Нами был внедрен и усовершенствован метод криохирургии в лечении рака кожи и нижней губы в амбулаторных условиях.

За более чем 40-летний срок работы, научные сотрудники и врачи клиники опухолей головы и шеи вылечили около 26000 больных с различными опухолями этой области, из которых 21 300 пациентов злокачественными опухолями. Были проведены более 23 000 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: опухоли головы и шеи, современный подход.

Introducere

Au trecut mai bine de 40 ani din momentul, când din proprie inițiativă și cu sprijinul d-lui Gh. B Honeidze (director al IOM) a fost organizată în Republică prima secție de tratare și studiere a tumorilor capului și gâtului.

În lipsa unui serviciu specializat, bolnavii cu tumori ale regiunii capului și gâtului erau tratați de către specialiștii respectivi din rețeaua generală: oto-

rinolaringologi, stomatologi, dermatologi, radiologi, chirurghi, endocrinologi, oftalmologi și doar foarte puțini – de către oncologi.

Un mare dezavantaj al asistenței oncologice acordate de către medicii-specialiști era tactica strict locală față de organul respectiv (limba, laringe, sinusurile paranasale, glanda tiroidă, orbita etc.), în timp ce procesul se extindea și agresa organele vecine, ieșind din competența specialistului respectiv. Alt dezavantaj

era imposibilitatea unui tratament complex, integru, bazat pe principii oncologice. Etapa chirurgicală o efectuau specialiștii de domeniu, după care bolnavii urmau să se adreseze în clinica oncologică pentru radio- sau chimioterapie.

În anul 1977 și-a început activitatea clinica de 40 paturi pentru bolnavii cu tumori ale regiunii capului și gâtului în cadrul Institutul Oncologic din Moldova, care pe parcursul anilor a acumulat o experiență bogată de lucru în plan organizator-metodic, curativ și științific. Această experiență în nenumărate rânduri a fost pe larg oglindită în presă, prezentată sub formă

de rapoarte la conferințe, întruniri științifice atât în republică, cât și peste hotarele ei.

De la bun început a fost temeinic argumentată necesitatea organizării unei astfel de clinici prin: morbiditatea înaltă printre bolnavii cu neformațiuni ale regiunii capului și gâtului (până la 32‰, sau 19,0% din totalul tumorilor maligne), particularitățile lor clinico-morfologice comune și capacitatea răspândirii rapide de pe un organ pe altul, căile comune de metastazare (ganglionii limfatici cervicali), aceleași principii de tratament.

Tabelul 1

Dinamica morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova

| Localizările | 1985 | | 1990 | | 2000 | | 2010 | | 2016 | |
|------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ |
| Total | 7325 | 177,4 | 7819 | 179,2 | 6786 | 158,5 | 7852 | 220,2 | 9930 | 279,4 |
| Colorectal | 696 | 16,2 | 776 | 16,0 | 737 | 17,2 | 1027 | 28,8 | 1265 | 35,6 |
| Gl. mamară (f) | 717 | 37,7 | 764 | 39,8 | 849 | 44,7 | 834 | 45,1 | 1170 | 63,4 |
| Plămâni | 1051 | 24,9 | 1009 | 23,1 | 766 | 17,9 | 854 | 24,0 | 939 | 26,4 |
| Pielea | 1082 | 24,6 | 965 | 23,8 | 659 | 15,4 | 707 | 19,8 | 906 | 25,5 |
| Hemoblastozele | 412 | 9,9 | 525 | 12,1 | 421 | 9,9 | 459 | 12,9 | 662 | 18,6 |
| Prostata (b) | 122 | 6,9 | 125 | 7,1 | 118 | 6,7 | 288 | 16,8 | 460 | 26,9 |
| Stomacul | 702 | 16,8 | 796 | 21,9 | 502 | 11,7 | 492 | 13,8 | 428 | 12,0 |
| Gl. tiroidă | 79 | 1,8 | 85 | 2,0 | 103 | 2,4 | 237 | 6,7 | 402 | 11,3 |
| Corp uterin (f) | 225 | 11,7 | 223 | 11,2 | 218 | 11,5 | 226 | 12,2 | 348 | 18,9 |
| Colul uterin (f) | 459 | 21,3 | 350 | 16,2 | 370 | 16,4 | 287 | 15,5 | 337 | 18,3 |
| Altele | 1780 | 47,2 | 2201 | 59,1 | 2043 | 56,1 | 2441 | 68,5 | 3013 | 84,8 |

Tabelul 2

Regiunea capului și gâtului

| Localizările | 1985 | | 1990 | | 2000 | | 2010 | | 2016 | |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ | c.a. | ‰ |
| Total | 1348 | 32,7 | 1372 | 31,5 | 1309 | 35,9 | 1253 | 35,2 | 1557 | 43,8 |
| Pielea regiunii cap/gâtului | 757 | 18,1 | 703 | 16,1 | 659 | 15,4 | 512 | 11,9 | 544 | 15,3 |
| Cav. bucală și faringele | 183 | 4,4 | 303 | 7,1 | 305 | 7,1 | 267 | 6,2 | 399 | 11,2 |
| Buza inferioară | 207 | 5,1 | 179 | 4,1 | 130 | 3,0 | 105 | 2,5 | 60 | 1,7 |
| Laringele | 124 | 3,1 | 137 | 3,2 | 112 | 2,6 | 132 | 3,1 | 152 | 4,3 |
| Glanda tiroidă | 77 | 1,9 | 50 | 1,1 | 103 | 2,4 | 237 | 6,7 | 402 | 11,3 |

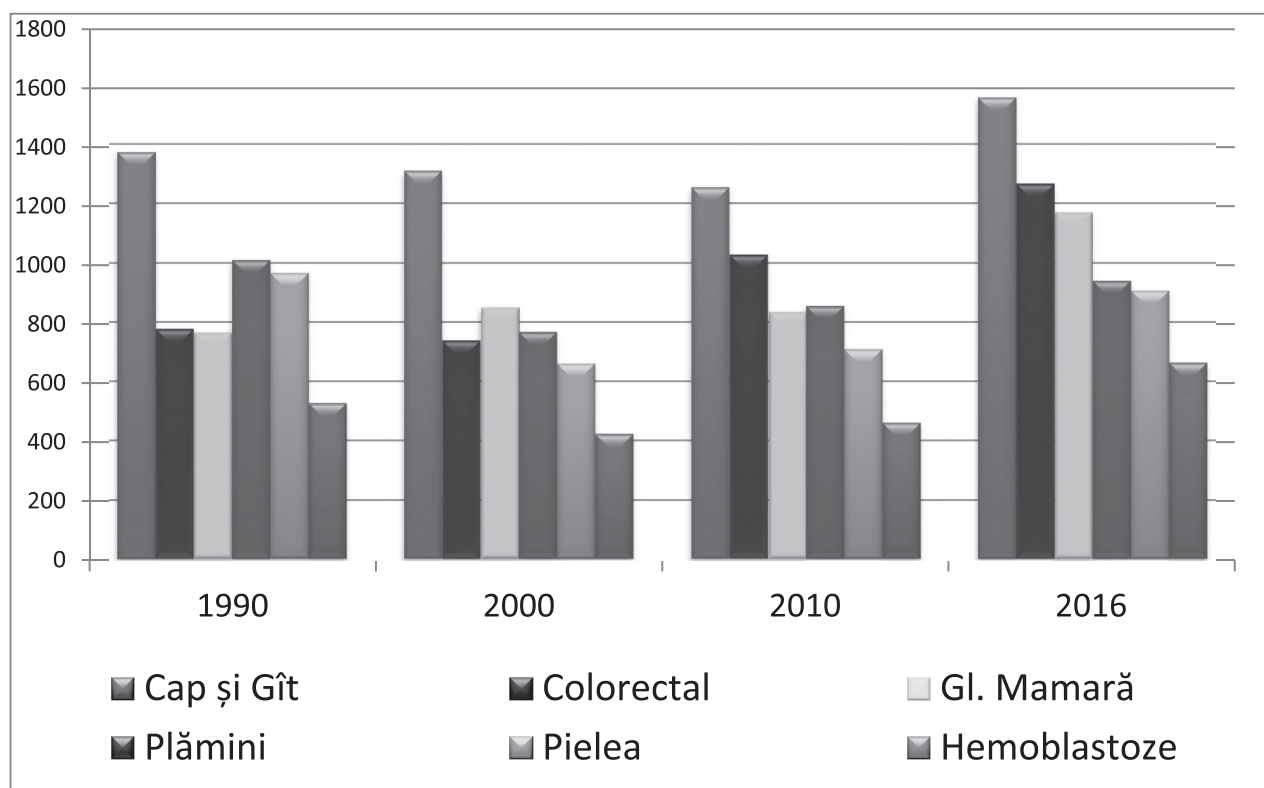


Fig. 1. Repartizarea tumorilor regiunii capului și gâtului (anul 1990-2016)

Tabelul 3

Repartizarea pe stadii a tumorilor regiunii capului și gâtului (anul 2000 și 2016)

| Localizarea tumorii | Morbiditatea pe anul | | | | Stadiile | | | | | | | |
|---------------------|----------------------|-------|---------|-------|----------|------|---------|------|---------|------|---------|------|
| | 2000 | | 2016 | | I | | II | | III | | IV | |
| | c.a. | %0000 | c.a. | %0000 | 2000 | 2016 | 2000 | 2016 | 2000 | 2016 | 2000 | 2016 |
| | Procent | | Procent | | Procent | | Procent | | Procent | | Procent | |
| Buza inferioară | 130 | 3,0 | 60 | 1,7 | 20,8 | 21,7 | 40,8 | 43,3 | 26,2 | 25,0 | 11,7 | 6,7 |
| Cav. Bucală | 305 | 7,1 | 399 | 11,2 | 1,0 | 4,3 | 8,9 | 10,8 | 49,2 | 46,1 | 36,4 | 35,6 |
| Faringe | 112 | 2,6 | 152 | 4,3 | - | 3,3 | 13,4 | 15,8 | 74,1 | 57,9 | 8,9 | 15,8 |
| Laringe | 103 | 2,4 | 402 | 11,3 | 9,7 | 26,1 | 38,8 | 39,6 | 36,9 | 27,6 | 7,8 | 2,5 |
| Gl. tiroidă | 659 | 15,4 | 544 | 15,3 | 32,9 | 40,2 | 28,5 | 22,7 | 9,7 | 6,8 | 2,6 | 3,5 |
| Pielea | 1309 | 35,9 | 1557 | 43,8 | 20,1 | 22,6 | 24,8 | 29,4 | 28,4 | 27,5 | 11,7 | 10,8 |
| Total | | | | | | | | | | | | |

În cadrul acestei secții, medicii de diferite specialități au posibilitatea să facă schimb de experiență și cunoștințe în disciplinele apropiate, formându-se un nou specialist – oncolog, în stare să rezolve probleme dificile de diagnostic și tratament a tumorilor regiunii capului și gâtului.

Experiența acumulată, multiple relații științifice și de lucru clinic cu diferite specialități medicale din republica noastră și de peste hotare ne permit să afirmăm cu toată răspunderea, că la momentul actu-

al secțiile cap și gât constituie cea mai reușită formă organizatorică în sistemul instituțiilor oncologice. Odată cu organizarea lor a decăzut necesitatea transferului bolnavilor în alte instituții și secții de profil, toate etapele tratamentului fiind asigurate și urmărite de o singură echipă de medici cu pregătire oncologică specială. În cadrul Institutul Oncologic din Moldova, medicii din secția cap și gât conlucrează cu specialiștii radiologi, chimioterapeuți, anesteziologi și reanimatologi, endoscopiști, reabilitologi, logopezi, speci-

aliști de protezare etc., asigurându-se integritatea și succesiunea tratamentului.

Majoritatea tumorilor regiunii cap și gât fac parte din categoria tumorilor vizuale (tumori ale organelor, care prin amplasarea lor sunt accesibile examenului vizual obișnuit, iar depistarea lor, de regulă, nu necesită aplicarea instrumentelor și aparatelor complicate). Astfel, către acest grup se atribuie tumorile pielii, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, faringelui și laringelui, glandei tiroide și glandelor salivare.

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

Analiza unui grup de bolnavi cu tumori ai regiunii capului și gâtului în stadii avansate (st. III-IV), a evidențiat următoarele două cauze: adresarea tardivă a pacienților și greșelile de diagnostic comise de medicul ce a consultat primar pacientul (Tabelul 4).

Tabelul 4

Cauzele depistării tardive a bolnavilor cu tumori ale capului și gâtului

| Localizarea procesului tumoral | Numărul bolnavilor | Cauzele depistării tardive | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------|
| | | Adresarea tardivă | Greșeli de diagnostic |
| Pielea | 54 | 34 | 20 |
| Buza inferioară | 28 | 18 | 10 |
| Cavitatea bucală și faringele | 225 | 190 | 65 |
| Laringele | 72 | 50 | 22 |
| Glanda tiroidă | 41 | 18 | 23 |
| TOTAL | 450 | 310 (68,9%) | 140 (31,1%) |

Pentru îmbunătățirea diagnosticului precoce al tumorilor maligne ale regiunii capului și gâtului, lucrul organizatoric trebuie efectuat în două direcții:

1. Educația sanitară oncologică a populației R. Moldova astfel, ca primul pas spre diagnosticul precoce să fie efectuat de însăși bolnav;

2. Creșterea vigilenței oncologice în activitatea medicului generalist și de familie având la bază cunoașterea simptomelor generale caracteristice cancerului.

Totodată necesită cunoscute la perfecție simptomele generale caracteristice unui proces malign (obligatorii pentru orice medic specialist):

1. Apariția maladiei pe fonul stării precanceroase existente de mai mult timp.

2. Progresarea neîntreruptă (săptămâni și luni) a simptomelor maladiei (lipsa efectului de la tratament).

3. Lipsa în tabloul clinic a perioadei inițiale de dezvoltare a maladiei – sindrom algic accentuat.

4. Dezvoltarea relativ rapidă a maladiei.

Pe parcursul activității departamentului au fost elaborate noi metode și procedee de tratament a bolnavilor cu tumori a regiunii capului și gâtului:

- tipuri noi de intervenții chirurgicale în tratamentul tumorilor local-răspândite a cavității bucale, laringelui, glandei tiroide.

- s-a introdus în practică metoda crio-chirurgicală de tratament al cancerului pielii, buzei inferioare, cavității bucale în condiții de ambulator și staționar.

- s-a elaborat și introdus în practică metoda combinată, cu aplicarea factorilor fizici, (criodestrucție, hipertermia, lazerodestrucția) în tratamentul cancerului regiunii capului și gâtului.

- tratamentul chirurgical al bolnavilor cu cancer laringian complicat cu insuficiență respiratorie.

- algoritmul de diagnostic al cancerului glandei tiroide în stadii incipiente.

- abordări chirurgicale noi în tratamentul tumorilor intra- și extracraniene cu afectarea oaselor craniului și orbitei.

- profilaxia complicațiilor postoperatorii prin aplicarea metodei mecanice noi de suturare a defectului faringelui după laringectomie.

- particularitățile epidemiologice, clinico-morfologice și chirurgicale ale adenomului și carcinomului glandei tiroide

- elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale.

În contextul diversității tematicilor științifice abordate, dar și complexității actului medical curativ la etapa actuală, care include în sine nu doar momente de diagnostic și tratament al bolnavilor, dar întrebări de reabilitare și recuperare a pacientului oncologic, reîntoarcerea lui în familie și la activitatea socială, departamentul „Chirurgie Oncologică cap și gât” se află în etapa de reorganizare și perfectare a serviciului. Astfel, în scopul implementării performanțelor actuale a tehnologiilor medicale este fondat „Centrul de performanță în oncologie”, ca unitate de cercetare dar și de activitate clinică (Diagrama nr. 2). 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.

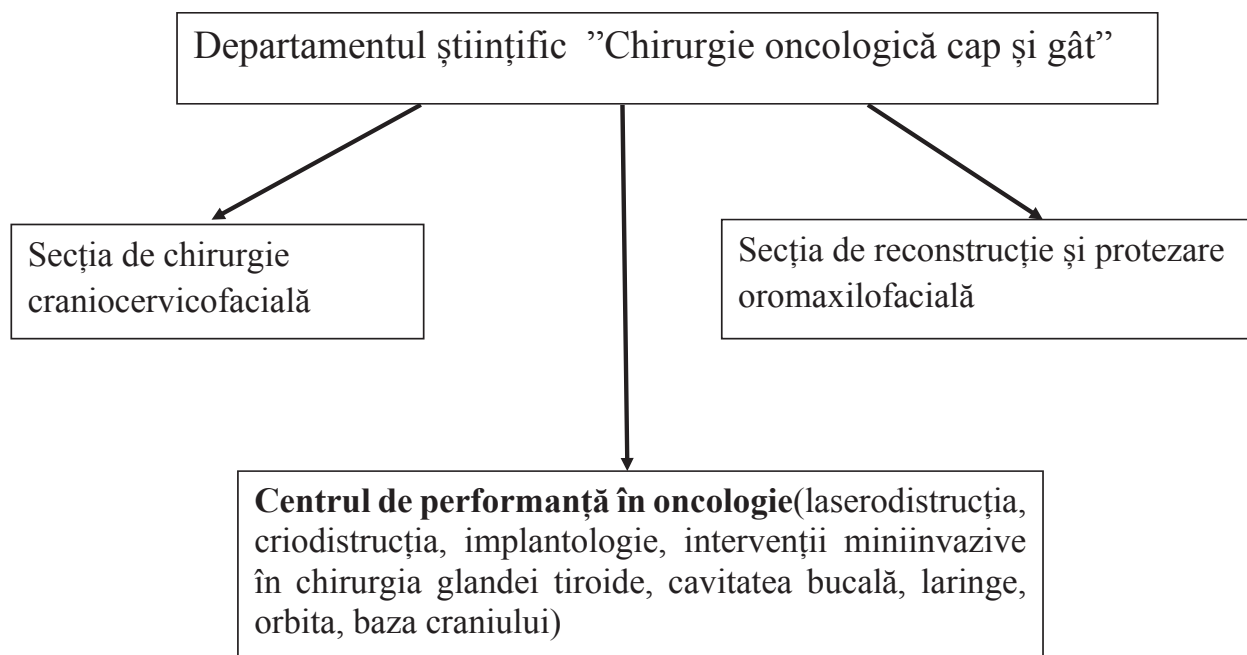


Fig. 2. Organigrama Departamentului "Tumori cap și gât"

Conducătorul Departamentului "Tumori cap și gât"

Dr. hab. șt. med., prof. univ., academician Gh. Țibîrnă

Activitatea clinică de bază, dar și științifică, se desfășoară în două secții clinice: secția de chirurgie craniocervicofacială și secția de reconstrucție chirurgicală și protezare oromaxilofacială, ultima efectuând o colaborare strânsă cu laboratorul de protezare. Paralela activitatea științifică se efectuează în "Centrul de tehnologii moderne în oncologie" (laserodistrucția, criodistrucția, implantologia, operații miniinvazive în tratamentul cancerului tiroidian, cavitatea bucală, laringele, orbita, baza craniului).

Optimizarea serviciului oncologic „Tumori cap și gât” are drept scop îmbunătățirea calității diagnosticului și tratamentului acestei categorii de bolnavi, implementarea metodelor și tehnologiilor moderne, miniinvazive de tratament, reabilitarea eficientă și completă a pacienților cu revenirea lor la activitățile cotidiene.

Pe parcursul activității de peste 40 ani de către colaboratorii și medicii clinicii „Tumori cap și gât” au fost tratați circa 26.000 bolnavi cu diverse tumori a acestei regiuni, dintre care 21.300 cu tumori maligne. Au fost efectuate peste 23.000 intervenții chirurgicale la bolnavi cu tumori în regiunea capului și gâtului. Au fost editate peste 700 lucrări științifice, din care 17 monografii.

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 examenelor 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, radiologic, chimioterapeutic și combinat cu aplicarea factorilor fizici: criodistrucție, laserodistrucție, hipertermie și magnetoterapie). Implementarea pe larg a intervențiilor miniinvazive. Organizarea centrului de performanță în oncologie.

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, reabilitarea conservativă prin elaborarea noilor proteze ortopedice, cu fixarea implantelor zgomatice).

Bibliografie

1. Țîbîrnă Gh. *Ghid clinic de oncologie*. Chişinău: Editura „Universul”, 2003, 828 p.
2. Babin E., Joly F., Vadillo M., Dehesdin D. *Oncology and quality of life. Study in head and neck cancer*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2005, 122(3), p. 134-41.
3. Cooper J.S., Bernier J. *Rationale for triage in the postoperative management of head and neck cancers*. Oncology (Williston Park). 2005, 19(8), p. 1011-7.
4. Scharloo M., Baatenburg de Jong R.J., Langveld T.P., van Velzen Verkak E. et all. *Quality of life and illness perceptions in patients with recently diagnosed head and neck cancer*. Head Neck. 2005.
5. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Москва, Медицина, 1995.
6. Цыбырнэ Г.А. Лечение местно-распространенного рака головы и шеи. Кишинев, Штиинца, 1987.
7. Цыбырнэ Г.А. Клиническая онкология. Кишинев, изд. Универсул, 2005.

PRONOSTICUL CANCERULUI GLANDEI TIROIDE**Gheorghe Țîbîrnă, Andrei Țîbîrnă, Rodica Tarnaruțcaia****Rezumat:**

În perioada anilor 1980-2015 în Laboratorul Științific ”Chirurgia tumori cap și gât” au fost tratați circa 8300 pacienți cu tumori nodulare ale glandei tiroide, dintre care 4800 cu cancer. Pe un lot de 2488 de pacienți cu cancer al glandei tiroide a fost analizată prognoza și supraviețuirea fără recidive a pacienților. În rezultatul cercetării s-a constatat că supraviețuirea pacienților vizați depinde de răspândirea procesului (dimensiunile tumorii în focarul primar, invazia extraglandulară, prezența metastazelor regionale și la distanță), tipul histologic al cancerului tiroidian, vârsta și sexul pacienților.

Резюме: Прогноз рака щитовидной железы

В период 1980-2015 гг. в Научном департаменте “Хирургия опухолей головы и шеи” были излечены около 8300 пациентов с опухолевидными образованиями щитовидной железы, из которых 4800 со злокачественной опухолью. В результате изучения 2488 больных со злокачественными опухолями щитовидной железы был анализирован прогноз и продолжительность жизни без рецидивов этих пациентов. Было констатировано, что прогноз и продолжительность жизни этих больных зависят от распространенности процесса первичной опухоли (размеры опухоли, экстракапсулярная распространенность, наличие региональных и отдаленных метастазов), морфологическая форма опухоли, возрасти пол пациента.

Summary: Prognosis the thyroide gland cancer

In the 1980s to 2015, approximately 8300 patients with thyroid nodular tumors were treated in the “Head and Neck Surgery” Scientific Laboratory, of which 4800 had cancer. A prognosis and relapse-free survival of the patients was avoided on a group of 2488 patients with thyroid cancer. As a result of the research, the survival depends on the spread of the process (the dimensions of the tumor in the primary outbreak, the extraglandular invasion, the presence of regional and remote metastases), the histological type of thyroid cancer, the age and sex of the patients.

Factorii, care influențează pronosticul general și supraviețuirea fără recidive a bolnavilor cu cancer tiroidiene, pot fi împărțiți în 4 grupuri: [1]; [2]; [3]

1. Biologici – potențialul de invazie tumorală și de diseminare metastatică, specific cancerului tiroidian. Despre acești factori putem judeca după forma morfologică a tumorii, varianta ei histologică, capacitatea de invazie în capsule (tumorală și glandulară), invazia în vase, caracterul multifocal al tumorii ș.a.

2. Demografici – vârsta și sexul pacienților.

3. Factorul de timp – perioada de la debutul bolii până la diagnostic. Acest factor este practic imposibil de estimat, deși teoretic e clar, că tumoarea are nevoie de timp pentru a realiza programul său biologic. În caz de progresare rapidă, ca, de exemplu, în caz de cancer anaplastic, acest timp e foarte scurt.

Microcarcinomul papilar poate avea o evoluție foarte lentă, asimptomatică. Factorul de timp are un impact negativ asupra pronosticului, favorizând diagnosticul tardiv al cancerului tiroidian. Acest factor poate fi redus la minimum doar prin depistare precoce cu ajutorul metodelor diagnostice moderne. Dar aceste metode, fiind costisitoare, sunt argumentate doar pentru grupurile cu risc crescut de cancer tiroidian (ex.: persoane care în copilărie au fost supuse tratamentului radioterapeutic, copiii purtători de oncomutații în genomul RET implicat în cancer medular, sau persoane cu sindrom MEN).

4. Tratamentul radical este unicul factor de pronostic, de care dispune medicul și se cere selectată metoda nu numai radicală, dar și adecvată gradului de răspândire a tumorii și potențialului de agresiv-

tate al acesteia. Radicalismul exagerat nu contribuie la ameliorarea indicilor supraviețuirii fără recidive, în schimb are riscul unor complicații severe, care duc la invaliditate.

Prima încercare de a stadializa bolnavii cu cancer tiroidian ținând cont de factorii pronostici a fost efectuată de către Roule H.L. (Marea Britanie) în 1950 în baza unui lot de 100 de persoane. Clasificarea aceasta arată în felul următor:

Tabelul 1.

Stadializarea bolnavilor cu cancer tiroidian (după Roule H. L.)

| Stadiul | Caracteristica |
|---------|--|
| I | Tumoare malignă depistată accidental prin examen histologic, extirpată total |
| II | Tumoare în limita capsulei glandulare, există focare suspecte în ganglionii limfatici din regiunea gâtului |
| III | Tumoare cu semne de invazie și răspândire în țesuturi adiacente, operabilă |
| IV | Tumoare inoperabilă cu răspândire în țesuturi adiacente, cu Mt la distanță sau tumoare recidivantă după operație |

Realizările științifice în patomorfologia și clinica cancerului tiroidian au permis identificarea diverselor tipuri histologice ale acestui cancer, studierea proprietăților evoluției clinice ale fiecărui tip în parte, efectuarea analizei retrospective pentru depistarea factorilor de pronostic, care influențează supraviețuirea generală și fără recidive a pacienților. Cunoașterea acestor factori permite o selectare adecvată a tacticii optime de tratament și a unui regim de monitorizare dinamică.

În cancerul glandei tiroide pronosticul depinde în mare măsură de următorii factori:

- Tipul histologic al cancerului;
- Prezența de metastaze la distanță;
- Volumul și proprietățile invazive ale tumorii primare, în special, invazia în capsulă;
- Mt regionale, mai ales în colectoare de nivel I-V;
- Vârsta bolnavului (până la 45 de ani sau după) se ia în considerație în formele diferențiate histologic și mai puțin sau deloc în cancer medulare, anaplastice. Cancerurile slab diferențiate și anaplastice au un caracter deosebit de agresiv, fapt ce se explică într-o oarecare măsură, prin vârsta bolnavilor (peste 50 de ani – la formele nediferențiate și peste 60 de ani – la cele anaplastice).

Mai există și niște factori suplimentari, care influențează negativ pronosticul cancerului tiroidian pa-

pilar. În primul rând, din aceștia fac parte variantele histologice (sclerozant difuz, solid) și existența în tumoare a unor microcarcinoame mai slab diferențiate (cancere insulare). Cancerul folicular de celule Hürtle are un pronostic mai puțin favorabil. Tiroidectomia și radioterapia postoperatorie ameliorează pronosticul acestor forme de cancer. Pronosticul este puțin favorabil la pacienții tineri (adolescenți, copii minori), dar supraviețuirea generală și fără recidive crește în cazul unui răspuns bun la radioterapie cu ^{131}I + chirurgie. Existența Mt la distanță are un impact negativ asupra pronosticului în cancer medulare, nediferențiate și anaplastice. În cancer papilar și folicular un factor cu impact pozitiv asupra supraviețuirii fără recidive o are terapia supresivă cu hormonii tiroidieni.

Conform părerilor unor cercetători, Mt regională în forme diferențiate ale cancerului tiroidian au un pronostic mai favorabil în ce privește evoluția fără recidive, dar nu și în supraviețuirea generală. Totuși, majoritatea autorilor sunt de părere că numai metastazele clinic depistate și/sau cu invazia capsulei ganglionilor limfatici sunt un indice de pronostic nefavorabil.

În paralel cu clasificările pTNM (UICC și ASCC) au fost elaborate 16 sisteme de pronostic clinic pentru cancer tiroidian diferențiate. Fiecare din acestea sunt bazate pe o experiență clinică bogată a celor mai prestigioase clinici din lume. Ele au fost elaborate pentru alegerea unei tactici adecvate de tratament.

Aceste sisteme de pronostic sunt valabile mai mult pentru cancerurile papilare, mai puțin pentru cancerurile foliculare. Din toate cele 16 sisteme cea mai adecvată, universală și informativă este sistemul UICC/AICC, publicat în 2002. Este recomandat de OMS, este recunoscut în toate țările lumii și este socotit ca **"standardul de aur"** în stadializarea tumorilor maligne. Clasificarea pTNM se referă la toate formele histologice ale cancerului tiroidian, cu excepția cancerului nediferențiat (4).

Cercetările și studierea impactului diversilor factori de pronostic clinic se efectuau, de regulă, pe un vast material clinic și includeau rezultatele tardive pe o perioadă de timp de cel puțin 10 ani. Sunt lucrări, care publică rezultatele tardive de 30 și chiar 40 de ani de monitorizare a pacienților cu cancer tiroidian. Recidivele în cancer tiroidian nu sunt o raritate, de aceea este rezonabil ca pacienții să fi scoși de la evidență nu mai devreme decât după 35-40 de ani. În rezultatul unei analize sistematice și de durată a diversității factorilor de pronostic clinic aproape în toate clasificările erau menționate următoarele date: tipul histologic al cancerului, vârsta bolnavului, volumul tumorii, invazia capsulei, existența metastazelor.

În același timp, clasificarea pTNM(UICC, AJCC,

2002) a cancerului tiroidian, după părerea noastră, nu ia în considerație trei factori pronostici:

- 1) Varianta histologică nefavorabilă a cancerului;
- 2) Vârsta adolescenței și copilăriei (<18 ani);
- 3) Radicalitatea tratamentului.

Ultimul punct se referă mai ales la țările, unde se practică mai mult tactica chirurgicală organome-najantă, cu un risc înalt de recidivare și progresare a maladiei .

În 2005, în Atena a fost pus în discuție Consensusul European despre tactica în privința cancerelor tiroidiene diferențiate și s-a menționat necesitatea luării în considerare a factorilor sus-numiți pentru stabilirea grupurilor de risc pentru cancere diferențiate.

Experiența clinică acumulată a filialei din Obninsk a AȘM a Federației Ruse a demonstrat, că tumorile canceroase tiroidiene încapsulate total sau parțial au un potențial scăzut de diseminare metastatică, de recidivare și /sau progresare a tumorii.

Microcarcinoamele glandei tiroide, în marea lor majoritate cu caracter papilar, se caracterizează prin dimensiuni mai mici de 1 cm, fără invazie în capsula glandei, fără semne de diseminare intratiroidiană, regională și la distanță. Pronosticul cel mai favorabil o au tumorile mai mici de 1,5 cm, mortalitatea fiind doar de 0,4%, pe când în tumori mai mari de 1,5 cm mortalitatea constituie 7-10%.

La circa 20-35% pacienți cu tumori ale glandei tiroide pot apărea recidive, 75% dintre care se dezvoltă în primii 10 ani după tratamentul primar. Cea mai înaltă rată de recidivare se întâlnește la copii și adolescenți (cca 40%).

În 75% de cazuri se dezvoltă recidivele, care sunt diagnosticate ca Mt ganglionare, în 20% se depistează recidive locale, iar în 5% cazuri – recidive în trahee și mușchii gâtului. 20- 22% cazuri pe parcurs au manifestat progresare a procesului canceros, mai frecvent sub formă de Mt la distanță (63 – Mt pulmonare, cca 10% - Mt osoase, în alte cazuri – Mt asociate). În metastazele regionale mortalitatea a constituit 8%, iar în Mt la distanță – 50%.

Prezentăm o scurtă caracteristică a celor mai răspândiți factori pronostici, care trebuie luați în considerație în selectarea tacticii adecvate de tratament. [5]

Tipul histologic al cancerului tiroidian

Cel mai favorabil pronostic clinic are cancerul tiroidian papilar, supraviețuirea generală constituind cca 93% cu condiția respectării stricte a algoritmului de tratament și efectuării intervenției chirurgicale adecvate sau radioterapiei cu ¹³¹I la pacienții cu risc crescut.

Stadiile I-II sunt diagnosticate în 70-80% de cazuri de cancere papilare, această formă având cea mai înaltă rată de supraviețuire – cca 99%, iar mortalitate

rareori constituie mai mult de 1%. Aproape un sfert din pacienții cu forma papilară de cancer o constituie persoanele cu vârsta de peste 45 de ani, care prezintă invazie extratiroidiană și/sau Mt ganglionare (st. III).

Stadiul IV se întâlnește în cca 5% cazuri în forma papilară, supraviețuirea la 20 de ani fiind cea mai joasă în acest stadiu – 40-58%.

Cancerul folicular prezintă o supraviețuire la 20 de ani mai joasă – 85-76%, iar rata recidivelor constituie 25-35%. Recidivele se manifestă preponderent prin Mt la distanță (80%), în restul cazurilor manifestându-se prin creșterea tumorii și Mt regionale. Cele mai periculoase se prezintă Mt la distanță, mortalitatea constituind 50%, pe când în recidiva tumorală și Mt regională mortalitatea e doar de 8%.

Cancerul tiroidian medular se întâlnește sub 2 forme clinice – ereditar și sporadic, aceste forme având particularități specifice.

Supraviețuirea la 10 ani în cancer medular la st. I constituie 97-100%, st. II – 93%, st. III -71% și la st. IV – 20%.

Pronosticul în cancerul tiroidian anaplastic este extrem de nefavorabil, în primul an de cedează 80-90% de bolnavi, supraviețuirea la 2 ani – 2-3%, iar în medie pacienții cu cancer anaplastic supraviețuiesc 3-9 luni. [6]

Vârsta

Vârsta este un factor pronostic foarte important. Unii autori afirmă că pronosticul este cel mai nefavorabil în diagnosticul la vârsta de 40-50 de ani, chiar până la 60 de ani, la bărbați și la femei fiind diferit.

Există păreri, că la bărbați vârsta cea mai vulnerabilă este de 40-50 de ani, la femei – 45-60 de ani. Pentru a nu se crea incertitudini s-a decis, ca în clasificarea internațională să fie admisă vârsta de 45 de ani pentru ambele sexe.

Metastaze la distanță

Pacienții cu cancer tiroidian cu vârsta de 45 ani și mai mult la momentul diagnosticului sunt recunoscuți ca fiind la st. IV, cu metastaze la distanță și prezintă indicii cei mai înalți de mortalitate. În cca 50% cazuri se întâlnesc Mt pulmonare sau osoase, în 20-25% metastazele sunt asociate (plămâni+oase).

Doar în 10-15% cancerul metastazează în creier, țesuturile moi, ficat. Pronosticul Mt osoase este mai puțin favorabil comparativ cu cele pulmonare, acestea din urmă răspund mai bine la tratamentul cu Iod radioactiv.

Metastazele la distanță sunt cauza deceselor prin

cancere papilare în cca 10% cazuri, iar în cele foliculare – în 30% cazuri.

În cca 50% cazuri Mt la distanță sunt depistate la I etapă diagnostică, în special, la pacienții după 45 de ani în forme din celule Hürtle.

Pronosticul în Mt la distanță depinde de vârsta bolnavului, localizarea metastazelor, capacitatea lor de a capta ¹³¹I.

Pacienții tineri cu Mt în plămâni prezintă un pronostic mai favorabil, care se explică prin capacitate înaltă de captare a ¹³¹I.

Invazie extraglandulară

În perioada preoperatorie este foarte dificil de a depista invazia tumorii în capsula glandulară. Aceasta a devenit posibil în ultimii ani prin metoda ecografiei. Cercetările au demonstrat impactul major al invaziei tumorale în capsula glandulară asupra supraviețuirii generale și supraviețuirii fără recidive.

Pronosticul este deosebit de nefavorabil, dacă invazia are loc pe suprafața posterioară a glandei, ceea ce se explică prin faptul, că posterior de glandă se

situează traheea și esofagul. Invazia intratiroidiană minimală nu influențează pronosticul și supraviețuirea, joacă un rol nefast doar invazia în structurile adiacente: țesuturile moi, nervii recurenți, glandele paratiroidiene, trahee, esofag. În clasificarea pTNM sunt date 3 grade de invazie extraglandulară a cancerului tiroidian, dintre care cele mai nefavorabile sunt ultimele două (vezi "Clasificarea"). În caz de invazie extraglandulară incidența recidivelor este de 2 ori mai mare, rata mortalității pe 10 ani constituie 33%.

Volumul tumorii

În ultima redacție a clasificării pTNM (UICC, 2002) dimensiunile tumorii au fost mărite de la 1 la 2 cm, dar chirurgii din toate țările se orientează după dimensiunile tumorii de 1 cm. Volumul de 1 cm este în raport cu gradul de răspândire locală și regională a procesului tumoral. Dacă tumoarea este sub 1 cm se admite hemirezecția. Tumorile cu dimensiuni peste 1 cm au un potențial mai mare de diseminare (caracter multifocal, focar tumoral în lobul contralateral, inci-

Tabelul 2

Supraviețuirea în funcție de răspândirea cancerului glandei tiroide

| Stadializarea TNM | Numărul total de pacienți | 3 ani | | | | 5 ani și mai mult | | | |
|--------------------------------|---------------------------|---------------|-------------|-------------|------------|-------------------|-------------|-------------|------------|
| | | Monito-rizați | Sănătoși | % | ±ES% | Monito-rizați | Sănătoși | % | ±ES% |
| St. I (T N M) 1 0 0 | 397 | 315 | 315 | 100,0 | 0,0 | 271 | 266 | 98,2 | 0,8 |
| St. II (T N M) 2 0 0 | 1158 | 1130 | 1118 | 98,9 | 0,3 | 983 | 968 | 98,5 | 0,4 |
| St. II (T N M) 2 1-2 0 | 67 | 56 | 45 | 80,4 | 5,3 | 36 | 29 | 80,6 | 6,6 |
| St. IIIa (T N M) 3 0 0 | 701 | 650 | 629 | 96,8 | 0,7 | 460 | 415 | 90,2 | 1,4 |
| St. IIIb (T N M) 3 1-3 0 | 91 | 61 | 46 | 75,4 | 5,5 | 39 | 27 | 69,2 | 7,4 |
| St. IVa (T N M) 4 0 0 | 35 | 31 | 25 | 80,6 | 7,1 | 24 | 16 | 66,7 | 9,6 |
| St. IVb (T N M) 4 1-2 0 | 21 | 17 | 10 | 58,8 | 11,9 | 9 | 5 | 55,6 | 16,6 |
| St. IV (T N M) 4 orice 1 | 18 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| TOTAL | 2488 | 2260 | 2188 | 96,8 | 0,4 | 1822 | 1726 | 94,7 | 0,5 |

dența Mt regionale și la distanță), de aceea cercetătorii europeni, americani, japonezi au propus ca st. T1 să fie împărțit în două substadii:

T_{1a}(tumoare < 1cm) și T_{1b} (≥1cm și < 2cm). [7]

Metastaze regionale

Rata metastazelor regionale în cancerul tiroidian papilar variază în limita 30-35% din cazuri, iar în cel folicular – 6-18% cazuri. Rata în cancerul papilar la copii este de 80%. În unele cazuri cancerul tiroidian se manifestă inițial prin Mt ganglionare cervicale, fără a fi depistat focarul primar în glande. S-a constatat, că Mt regionale prezintă un risc de apariție a recidivelor tumorii și are o corelație cu apariția Mt la distanță. Un impact nefavorabil asupra supraviețuirii fără recidive o au: Mt regionale bilaterale, Mt mediastinale, volumul mare al ganglionilor metastatici și invazia procesului tumoral în capsula ganglionară. Rata mortalității la pacienții cu Mt ganglionare este de 15%, în timp ce la cei fără metastazare – 97-100%.

În cancer medulare existența Mt în ganglionii limfatici este un factor nefavorabil în supraviețuirea generală și fără recidive. Luând în considerație o incidență înaltă și diseminare masivă a acestui tip histologic, e necesară planificarea operațiilor lărgite de limfodisecție cu scopul de a majora radicalitatea operației și de a ameliora pronosticul.

Pronosticul în cancerle diferențiate familiale și

al variantelor ereditare ale cancerelor medulare nu diferă mult de pronosticul în cazurile sporadice. În varianta familială sunt identice și evoluțiile clinice, pe când evoluția clinică a cancerului medular diferă de cazurile sporadice printr-o incidență mai înaltă a creșterii multifocale și printr-o metastazare regională bilaterală.

În concluzie, ne oprim mai detaliat la factorii de pronostic în lotul nostru de studiu (2488 de pacienți). [8]

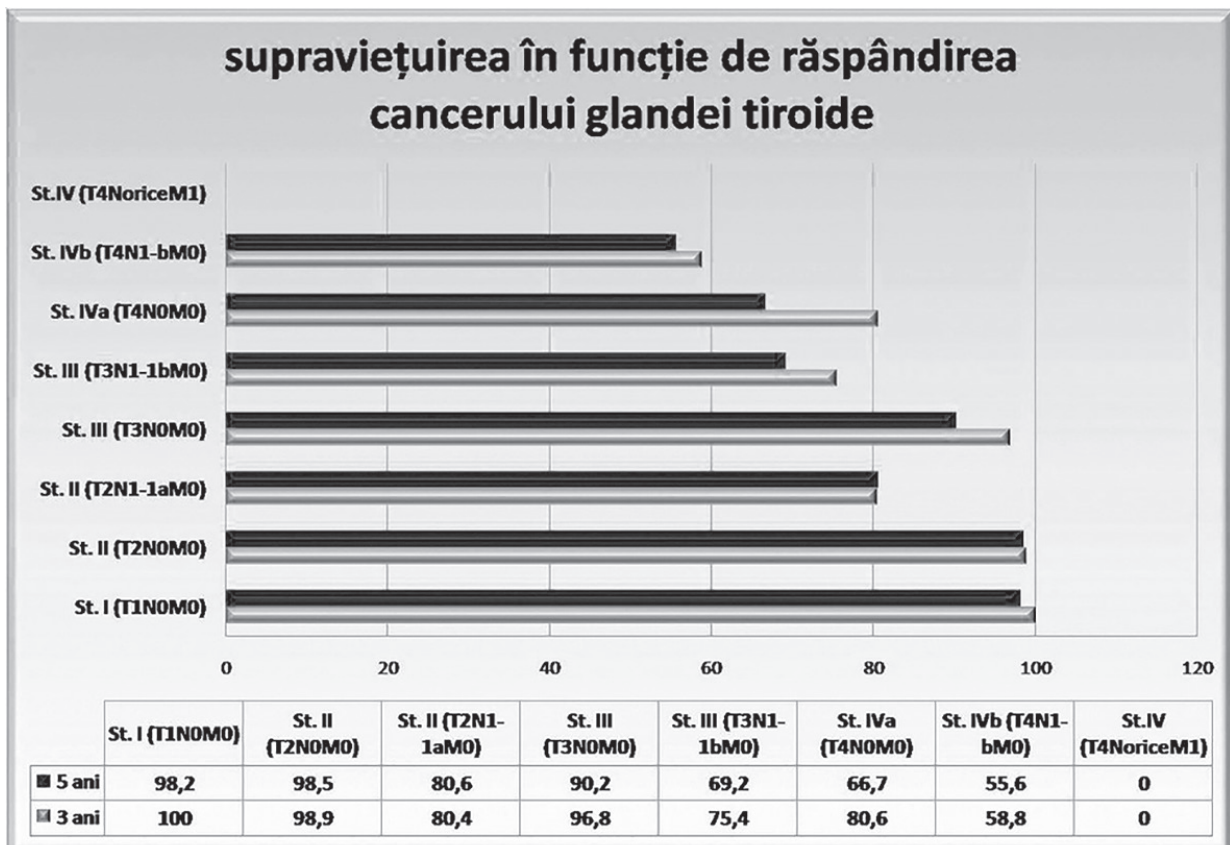
Tabelul 2 ne arată supraviețuirea pacienților cu cancer tiroidian în funcție de răspândire a procesului tumoral. Astfel, cea mai înaltă rată de supraviețuire la 5 ani s-a înregistrat la st. I și II (98,2% și, respectiv, 98,5%). La st. IIIa (fără Mt) rata supraviețuirii la 5 ani a constituit 90,2%.

Cea mai joasă supraviețuire s-a constatat la pacienții în st. IVa – 66,7% și la st. IVb – 55,6%.

Datele prezentate în tab. 2, care demonstrează corelația directă între gradul de răspândire al procesului tumoral și supraviețuirea pacienților la 5 ani și mai mult, această corelație fiind confirmată și de figura 1. Tabelul 3 arată supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu cancer tiroidian în funcție de tipul de operație.

Astfel, s-a dovedit că rata supraviețuirii la 5 ani și mai mult a fost mai înaltă după operațiile tipice: rezecția glandei tiroide (98,7%); rezecție subtotală (96,5%); tiroidectomie (96,3%). Rata supraviețuirii

Figura 1

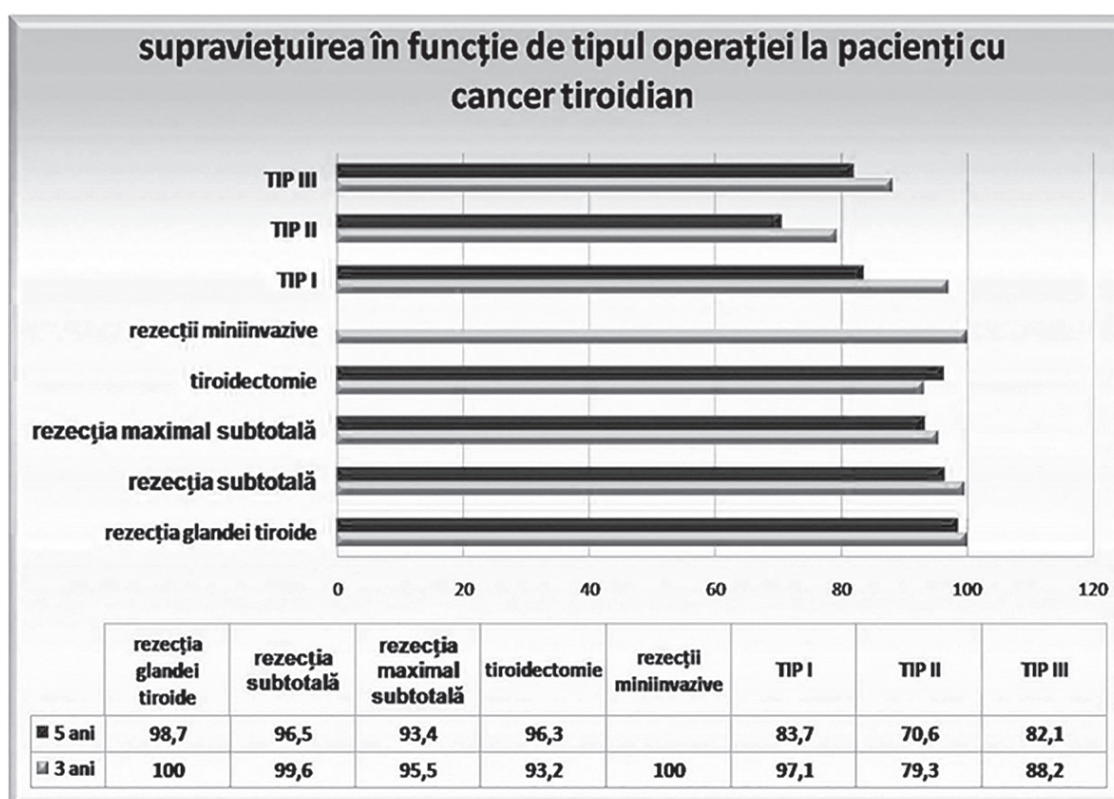


Tabelul 3

Supraviețuirea în funcție de tipul de operații la pacienții cu cancer al glandei tiroide

| Tipul de intervenții chirurgicale elaborate de A. Țibirnă, 2007 | Numărul total de pacienți | 3 ani | | | | 5 ani și mai mult | | | |
|--|---------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|-------------------|-------------|-------------|------------|
| | | monitorizați | sănătoși | % | ± ES% | monitorizați | sănătoși | % | ± ES% |
| Rezecția glandei tiroide | 375 | 351 | 351 | 100,0 | 0,0 | 301 | 297 | 98,2 | 0,7 |
| Rezecția subtotală | 928 | 842 | 839 | 99,6 | 0,2 | 764 | 737 | 96,5 | 0,7 |
| Rezecție maximal-subtotală | 530 | 470 | 449 | 95,5 | 1,0 | 334 | 312 | 93,4 | 1,4 |
| Tiroidectomia | 337 | 322 | 300 | 93,2 | 1,4 | 240 | 231 | 96,3 | 1,2 |
| Rezecții miniinvazive | 26 | 26 | 26 | 100,0 | 0,0 | 0 | 0 | | |
| I-tip răspândirea limitată în mușchii țesuturilor moi | 75 | 68 | 66 | 97,1 | 2,0 | 43 | 36 | 83,7 | 5,6 |
| II-tip răspândirea în laringe, faringe, esofag, trahee, nervul recurent | 36 | 29 | 23 | 79,3 | 7,5 | 17 | 12 | 70,6 | 11,1 |
| III- tip răspândirea în focar primar, metastaze în ganglionii cervicali, paratraheali, mediastinului | 181 | 152 | 134 | 88,2 | 2,6 | 123 | 101 | 82,1 | 3,5 |
| TOTAL | 2488 | 2260 | 2188 | 96,8 | 0,4 | 1822 | 1726 | 94,7 | 0,5 |

Figura 2



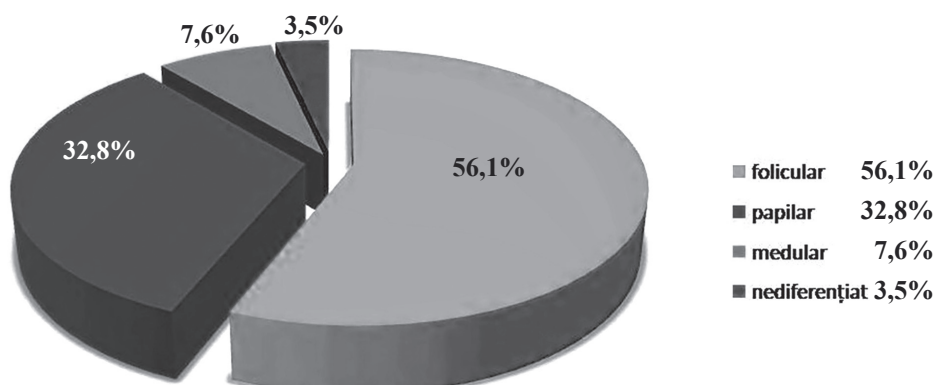
Tabelul 4

*Stabilirea diagnosticului în dependență de forma morfologică a cancerului gl. tiroide
în Republica Moldova în anii 1980-2015*

| Anii | Total | Dintre ei cancer stabilit | | | |
|--------------|-------------|---------------------------|-------------|------------|---------------|
| | | Folicular | Papilar | Medular | Nediferențiat |
| 1980 | 56 | 31 | 18 | 4 | 3 |
| 1985 | 65 | 36 | 21 | 5 | 3 |
| 1990 | 39 | 21 | 12 | 3 | 2 |
| 1995 | 54 | 30 | 17 | 2 | 3 |
| 1997 | 65 | 36 | 21 | 5 | 3 |
| 1998 | 72 | 42 | 23 | 5 | 3 |
| 1999 | 69 | 38 | 22 | 5 | 2 |
| 2000 | 97 | 54 | 32 | 7 | 3 |
| 2001 | 143 | 80 | 47 | 11 | 5 |
| 2002 | 119 | 67 | 39 | 9 | 4 |
| 2003 | 155 | 87 | 51 | 12 | 5 |
| 2004 | 153 | 88 | 52 | 12 | 5 |
| 2005 | 172 | 96 | 56 | 13 | 6 |
| 2006 | 168 | 94 | 55 | 13 | 6 |
| 2007 | 179 | 100 | 59 | 14 | 6 |
| 2008 | 225 | 126 | 74 | 17 | 8 |
| 2009 | 260 | 146 | 86 | 20 | 9 |
| 2010 | 233 | 130 | 76 | 18 | 8 |
| 2011 | 232 | 130 | 77 | 18 | 8 |
| 2012 | 328 | 184 | 108 | 25 | 11 |
| 2013 | 352 | 197 | 116 | 27 | 12 |
| 2014 | 378 | 212 | 124 | 29 | 13 |
| 2015 | 291 | 164 | 96 | 22 | 10 |
| TOTAL | 3905 | 2189 | 1282 | 296 | 138 |
| % | 100,0 | 56,1 | 32,8 | 7,6 | 3,5 |

Figura 3

Structura morfologică a cancerului tiroidian pe anii 1980–2015



Tabelul 5

Supraviețuirea în funcție de forma morfologică a cancerului glandei tiroide

| Forma morfologică a cancerului glandei tiroide | Numărul total de pacienți | 3 ani | | | | 5 ani și mai mult | | | |
|--|---------------------------|---------------|-------------|-------------|------------|-------------------|-------------|-------------|------------|
| | | Monito-rizați | Sănătoși | % | ±ES% | Monito-rizați | Sănătoși | % | ±ES% |
| Adenocarcinom papilar | 817 | 801 | 799 | 99,7 | 0,2 | 641 | 618 | 96,4 | 0,7 |
| Adenocarcinom folicular | 1394 | 1230 | 1230 | 100 | 0,0 | 1073 | 1055 | 98,3 | 0,4 |
| Cancer medular | 189 | 168 | 137 | 81,5 | 3,0 | 105 | 53 | 50,4 | 4,9 |
| Cancer nediferențiat | 88 | 61 | 22 | 36 | 6,1 | 3 | 0 | 0 | 0,0 |
| TOTAL | 2488 | 2260 | 2188 | 96,8 | 0,4 | 1822 | 1726 | 94,7 | 0,5 |

la 5 ani și mai mult a fost mult mai joasă în urma operațiilor lărgite și combinate: de tip I – 83,7%; de tip II – 70,6%; de tip III – 82,1%. Rata foarte joasă de supraviețuire în urma operațiilor de tip III se explică prin răspândirea procesului tumoral în organele învecinate, cum ar fi: laringele, traheea, esofagul, faringele – 40%.

Datele sunt confirmate prin figura 2.

În tabelul 4 întocmit în baza Cancer-Registrului al Institutului Oncologic din RM putem observa că în perioada anilor 1980-2015 structura morfologică a cancerelor tiroidiene a fost următoarea: cancerul folicular a constituit 56,1%, papilar – 32,8%, medu-

lar – 7,6%, nediferențiat – 3,5%. În baza acestor date ajungem la concluzia, că forma foliculară a cancerului tiroidian a avut o incidență mai mare, fapt explicat prin agresivitatea morfologică mai mare a cancerului tiroidian după catastrofa de la Cernobil.

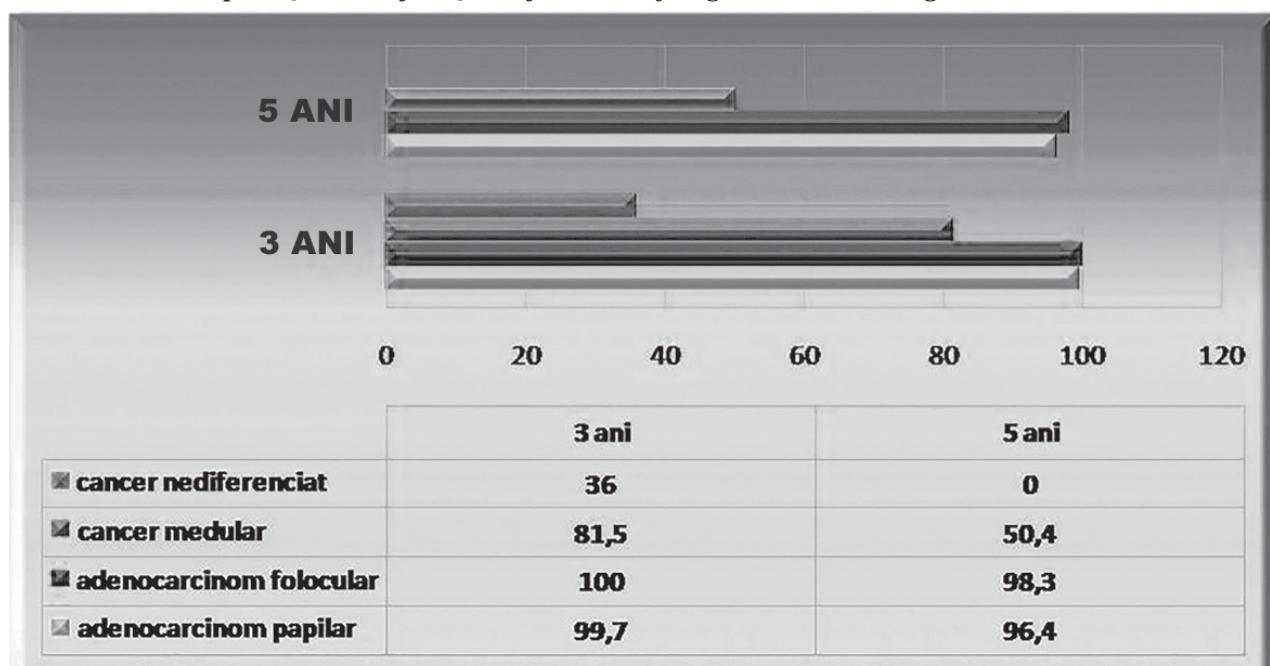
Datele din tabel sunt confirmate prin figura 3.

Tabelul 5 ne arată supraviețuirea pacienților în funcție de forma morfologică a cancerului tiroidian.

Astfel, supraviețuirea cea mai înaltă s-a dovedit a fi în formele înalt diferențiate: adenocarcinom papilar – 96,4%; adenocarcinom folicular – 98,3%. În forma medulară supraviețuirea a constituit doar 50,4%, iar

Figura 4

Supraviețuirea în funcție de forma morfologică a cancerului glandei tiroide



Tabelul 6

Incidența cancerului gl. tiroide în funcție de sex în Republica Moldova, anii 1980 – 2015

| Anii | Femei | | Bărbați | |
|--------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | C. abs. | %000 | C.abs. | %000 |
| 1980 | 58 | 2.9 | 11 | 0.5 |
| 1985 | 67 | 3.4 | 10 | 0.5 |
| 1990 | 42 | 2.1 | 8 | 0.4 |
| 1995 | 52 | 2.3 | 11 | 0.6 |
| 1998 | 69 | 3.6 | 13 | 0.7 |
| 1999 | 64 | 3.4 | 12 | 0.7 |
| 2000 | 89 | 4.7 | 14 | 0.8 |
| 2001 | 130 | 6.9 | 17 | 1.0 |
| 2002 | 107 | 5.7 | 18 | 1.0 |
| 2003 | 145 | 7.7 | 19 | 1.1 |
| 2004 | 147 | 7.8 | 18 | 1.0 |
| 2005 | 165 | 8.8 | 19 | 1.1 |
| 2006 | 158 | 8.4 | 17 | 1.0 |
| 2007 | 167 | 9.0 | 24 | 1.4 |
| 2008 | 200 | 10.9 | 33 | 1.9 |
| 2009 | 236 | 12.7 | 33 | 1.9 |
| 2010 | 205 | 11,1 | 32 | 1,9 |
| 2011 | 217 | 11,7 | 25 | 1,5 |
| 2012 | 285 | 15,4 | 48 | 2,8 |
| 2013 | 315 | 17,1 | 42 | 2,4 |
| 2014 | 335 | 18,1 | 51 | 3,0 |
| 2015 | 250 | 13,5 | 58 | 3,4 |
| TOTAL | 3503 | 86,8 | 553 | 13,2 |

în forma nediferențiată supraviețuirea la 3 ani a constituit 6,1%, iar la 5 ani – nu a supraviețuit nici un pacient.

Figura 4 confirmă aceste date.

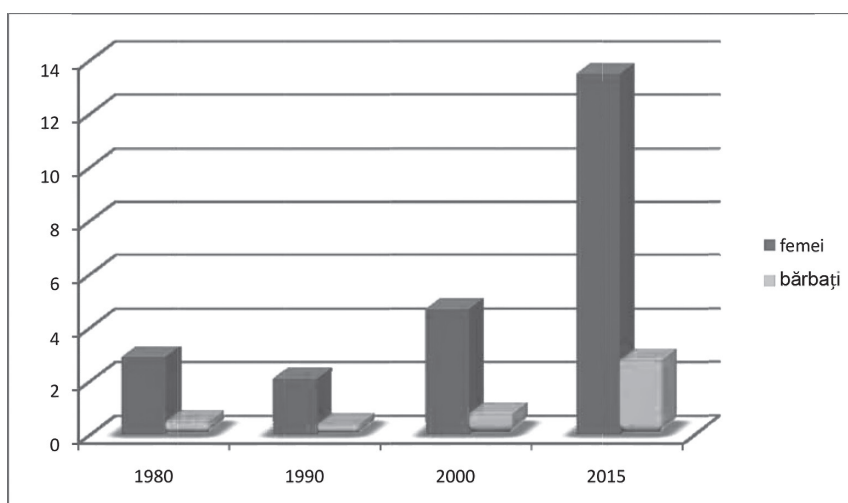
Tabelul 6 arată incidența cancerului tiroidian în funcție de sexul pacienților. Astfel în perioada anilor

1980-2015 (date din Cancer-Registru), femeile au constituit 86,8% din totalul pacienților, iar bărbații – 13,7%, raportul fiind de cca 8:1.

Figura 5 confirmă aceste date.

Tabelul 7 vine să demonstreze incidența cancerului tiroidian în funcție de vârstă. Vârsta cea mai afec-

Figura 5



Tabelul 7

Incidența cancerului glandei tiroide pe grupele de vârstă în Republica Moldova, anii 1980 - 2015

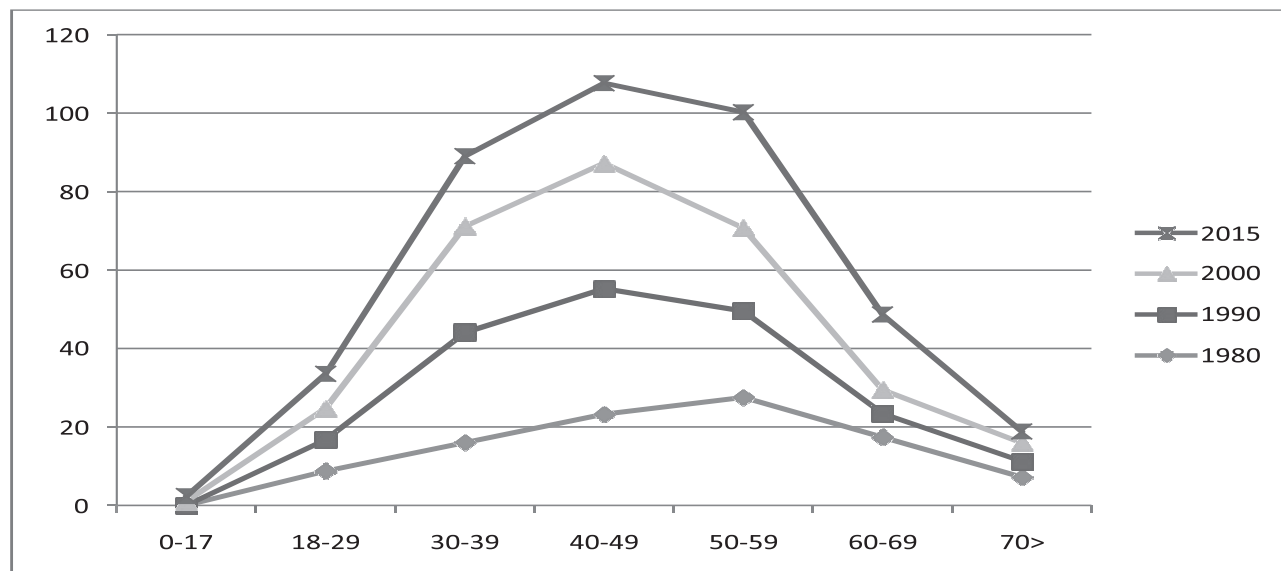
| Anii | Total | Grupele de vârstă | | | | | | | | | | | | | |
|------|-------|-------------------|-----|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|------|-----|
| | | 0-17 | | 18-29 | | 30-39 | | 40-49 | | 50-59 | | 60-69 | | 70> | |
| | | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % |
| 1980 | 69 | 0 | 0,0 | 6 | 8,7 | 11 | 16,0 | 16 | 23,2 | 19 | 27,5 | 12 | 17,4 | 5 | 7,2 |
| 1985 | 77 | 1 | 1,3 | 7 | 9,0 | 16 | 20,8 | 18 | 23,4 | 16 | 20,8 | 12 | 15,6 | 7 | 9,1 |
| 1990 | 50 | 0 | 0,0 | 4 | 8,0 | 14 | 28,0 | 16 | 32,0 | 11 | 22,0 | 3 | 6,0 | 2 | 4,0 |
| 1995 | 63 | 1 | 1,6 | 3 | 4,8 | 15 | 23,7 | 18 | 28,6 | 21 | 33,3 | 3 | 4,8 | 2 | 3,2 |
| 2000 | 103 | 1 | 1,0 | 8 | 8,0 | 28 | 27,1 | 33 | 32,0 | 22 | 21,2 | 6 | 6,0 | 5 | 4,7 |
| 2001 | 147 | 1 | 0,7 | 14 | 9,5 | 30 | 20,4 | 44 | 29,9 | 41 | 27,9 | 10 | 6,8 | 7 | 4,8 |
| 2006 | 175 | 0 | 0,0 | 21 | 12,0 | 28 | 16,0 | 50 | 28,6 | 51 | 29,1 | 20 | 11,4 | 5 | 2,9 |
| 2008 | 233 | 2 | 0,9 | 11 | 4,7 | 31 | 13,3 | 65 | 27,9 | 76 | 32,6 | 36 | 15,5 | 12 | 5,1 |
| 2009 | 269 | 2 | 0,7 | 23 | 8,5 | 44 | 16,4 | 78 | 29,0 | 79 | 29,4 | 32 | 11,9 | 11 | 4,1 |
| 2010 | 237 | 4 | 1,7 | 24 | 10,1 | 26 | 11,0 | 53 | 22,4 | 88 | 37,1 | 33 | 13,9 | 9 | 3,8 |
| 2011 | 242 | 1 | 0,4 | 31 | 12,8 | 39 | 16,2 | 49 | 20,2 | 74 | 30,6 | 38 | 15,7 | 10 | 4,1 |
| 2012 | 333 | 0 | 0,0 | 22 | 6,7 | 59 | 17,7 | 81 | 24,3 | 118 | 35,4 | 46 | 13,8 | 7 | 2,1 |
| 2013 | 357 | 1 | 0,3 | 29 | 8,1 | 51 | 14,3 | 89 | 24,9 | 115 | 32,2 | 57 | 16,0 | 15 | 4,2 |
| 2014 | 386 | 7 | 1,8 | 27 | 7,1 | 53 | 13,7 | 73 | 18,9 | 130 | 33,7 | 77 | 19,9 | 19 | 4,9 |
| 2015 | 308 | 4 | 1,3 | 27 | 8,8 | 55 | 17,9 | 63 | 20,4 | 91 | 29,5 | 59 | 19,2 | 9 | 2,9 |

tată de cancer tiroidian în perioada anilor 1980-2015 a fost 40-60 ani (date din Cancer-Registru). Figura 6

În tabelul 8 sunt prezentate date despre supraviețuirea la 5 ani și mai mult a pacienților cu cancer tiroidian în funcție de sex și vârstă.

Figura 6

Cancerul tiroidian după grupele de vârstă, anii 1980-2015



Tabelul 8

Rezultatele tardive în tratamentul chirurgical al cancerului tiroidian în funcție de sexul și vârsta pacienților

| Sex Vârsta | Numărul total de pacienți | 3 ani | | | | 5 ani și mai mult | | | |
|----------------|---------------------------|--------------|----------|------|-------|-------------------|----------|------|-------|
| | | monitorizați | sănătoși | % | ± ES% | monitorizați | sănătoși | % | ± ES% |
| Femei | 2264 | 2082 | 2036 | 97,8 | 0,3 | 1724 | 1695 | 98,3 | 0,3 |
| Bărbați | 224 | 178 | 152 | 85,4 | 2,6 | 98 | 31 | 31,6 | 4,7 |
| TOTAL | 2488 | 2260 | 2188 | 96,8 | 0,4 | 1822 | 1726 | 94,7 | 0,5 |
| Până la 45 ani | 1231 | 1142 | 1128 | 98,8 | 0,3 | 913 | 880 | 96,4 | 0,6 |
| După 45 ani | 1257 | 1118 | 1060 | 94,8 | 0,7 | 909 | 846 | 93,1 | 0,8 |
| TOTAL | 2488 | 2260 | 2188 | 96,8 | 0,4 | 1822 | 1726 | 94,7 | 0,5 |

Astfel, rata supraviețuirii în lotul nostru a fost mai înaltă la femei – 96,3%, la bărbați rata a constituit doar 31,6%.

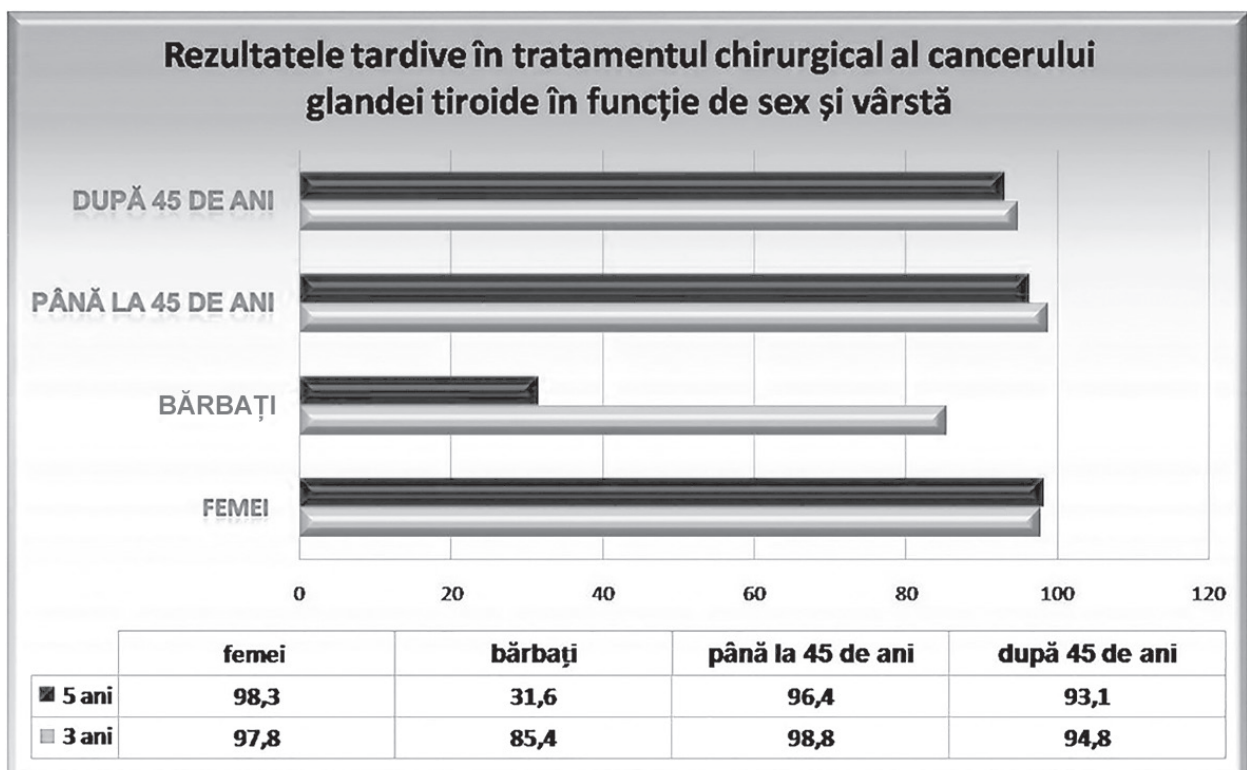
Supraviețuirea cea mai înaltă a fost înregistrată în grupul de vârstă până la 45 de ani (96,4%), pe când după 45 de ani supraviețuirea a constituit 93,1%.

Concluzie

Experiența savanților laboratorului științific "Chirurgia tumorii cap și gât" a Institutului Oncologic din

R. Moldova cuprinde observațiile clinice asupra circa 8300 pacienți cu neoplasme ale glandei tiroide, dintre care 4800 tumori maligne. De pe noi poziții moderne a fost cercetată evoluția patologiilor proceselor pretumorale și a cancerului glandei tiroide. Pe un lot de 2488 pacienți cu cancer a glandei tiroide a fost analizată prognoza și supraviețuirea fără recidive a bolnavilor. În rezultat soarta pacientului v-a depinde de: răspândirea procesului (volumul tumorii în focarul primar, invazia extraglandulară, prezența me-

Figura 7



tastazelor regionale și la distanță), tipul histologic al cancerului tiroidian, vârsta și sexul pacienților.

Bibliografie:

1. Dubinin O., "Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian". Teza de doctor în medicină, Chișinău, pag. 134.
2. Hotineanu V., "Chirurgia Curs selectiv". Chișinău. 2008. Pag.847, cap. II, "Bolile chirurgicale ale ti-roidei" pag. 61 – 80.
3. Țîbîrnă A., Hotineanu V., Ciornîi A. "Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor foliculare tiroidiene". Buletinul AȘM, Științe medicale, No. 4 (13), Chișinău, 2007, pag. 142.
4. Țîbîrnă G., Ghid clinic de oncologie. Editura Universul. Chișinău, 2003. 828 pag., cap. 12.7 (Cancerul glandei tiroide), pag. 268 – 282.
5. Лисянский И. Е. "Клинико – генетические аспекты рака щитовидной железы". Автореферат кандидатской диссертации, Москва, 1987, стр. 23
6. Цыбырнэ Г. А., "Лечение местно- распространенного рака головы и шеи". Кишинев. "Știința", 1983, стр.136 – 164.
7. Djatin P. Shah. "Surgical treatment of locally extensive thyroïd cancer". В книге: "Рак щитовидной железы и эндемический зоб". Екатеринбург. 2007, стр. 26
8. Țîbîrnă A., "Cancerul glandei tiroide". Editura "Universul", Chișinău, 2017, pag. 320.
9. Barbaro D., Simi U., Mencci G., Lapi P., Orsini P., Pasquini C. Thyroid papillary cancers: microcarcinom and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers – are they different diseases. Clin. Endocrinol. – 2005-63, N5, p. 577-581.
10. Farina G. P., Vaccoli A., Pisano M., Panic., Di Ninni S., Marcello A., caggetti M. Il microcarcinoma papillare della tiroide. Implicazioni Clinique e strategia terapeutica. // G. Ital. Oncol. -2003-23, Nr1, p. 23-29.

REABILITAREA PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ

Istrati Valeriu - profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,

Andreev Vasiliu - profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, "Om Emerit",

Țîbîrnă Ion - profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale,

Bezu Ghenadie – conferențiar universitar, doctor în științe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

În articol, la nivel științific contemporan, sunt elucidate epidemiologia, etiologia, patogenia, clasificarea, tabloul clinic cu variante și stadii de evoluție, complicațiile, diagnosticul, inclusiv diagnosticul diferențial, măsurile de reabilitare în condiții de staționar și de ambulatoriu (profilaxia acutizărilor), incapacitatea de muncă atât temporară, cât și de lungă durată până la stabilirea gradului dizabilității și capacității de muncă în hepatite cronice.

Cuvinte-cheie: hepatită cronică, etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, incapacitate de muncă.

Summary. Rehabilitation of the patients with chronic hepatitis

The article treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification and the clinical picture with variants and stages of development, complications, outcomes but also diagnosis including the differential one – all these in the diseases of internal organs, of the skeletal and muscular systems and of the connective tissues. The work also examines the rehabilitation measures in the hospital and ambulatory conditions (prevention of complications), the problems of disability – temporary or long – term and determining the degree of limited potentialities and working capacities in chronic hepatitis.

Key-words: chronic hepatitis, etiology, pathogenesis, clinical, diagnosis, rehabilitation, employment.

Резюме. Реабилитация больных с хроническим гепатитом

В статье, на современном научном уровне, отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники с вариантами и стадиями течения, осложнений, исхода, диагностики, в том числе и дифференциальной, реабилитационных мероприятий в больничных и поликлинических условиях (профилактика обострений), нетрудоспособности как временной, так и продолжительной вплоть до определения степени ограничения возможностей и трудоспособности при хроническом гепатите.

Ключевые слова: гепатит хронический, этиология, патогенез, клиника, диагностика, реабилитация, нетрудоспособность.

Hepatita cronică B

Hepatita cronică virală B (HBV) este o boală inflamatorie difuză a ficatului, caracterizată prin implicarea în procesul patologic a parenchimului și a țesutului conjunctiv al ficatului, care continuă în faza activă, fără ameliorare pentru mai mult de 6 luni.

Epidemiologie. La nivel mondial, aproximativ 300-400 de milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitei B. Purtătorii de virus B în Europa de Vest, SUA constituie 0,2-1%, în Rusia - 7%, în Orientul Mijlociu și Orientul Îndepărtat - 8-15%. Din 100 de persoane infectate, 70-80% sunt purtători asimptomatici, iar 10-30% dezvoltă hepatita cronică B. În cazuri rare, organismul se eliberează de infecția HBV cu o eliminare stabilă (B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Etiologie, patogenie. Agentul cauzal al hepatitei acute B este virusul din familia Hepadna viridae, care conține antigenul nuclear HBAg cu subunitatea secretată HBsAg, cu producerea de anticorpi împotriva HBV, HBsAg, HBcAg, ADN. În patogenie, rolul principal al afectării hepatice revine reacțiilor imune și autoimune ale celulelor T.

B.A. Думбрава (1993), la pacienții cu hepatită cronică persistentă B, în perioada de acutizare, a observat o scădere moderată a limfocitelor T și o creștere a imunoglobulinelor A, M în sânge, a căror valoare a fost mai pronunțată la pacienții cu hepatită B agresivă. T.I. Серова, В.Ф. Савельева (1988) au stabilit, de asemenea, supresia limfocitelor T și o creștere semnificativă a imunoglobulinelor A, M, G, E și a complexelor imune circulante (CIC) în hepatita cronică activă B. O.I. Яхонтова, O.JI. Дуданова (1989), consideră că acțiune lezională mai patogenă asupra hepatocitelor îl au CIC de dimensiuni medii, și odată cu creșterea concentrațiilor CIC, se manifestă efectul patogen al CIC de dimensiuni mici și mari.

Clasificare. Hepatita cronică B se clasifică în funcție de următoarele criterii: virusologică cu HBV, HBsAg, HBcAg pozitiv și negativ; biochimică cu activitate scăzută, moderată și înaltă; fibrozantă a țesutului hepatic (B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

După datele lui A.Ф. Блюгер (1980), dezvoltarea hepatitei cronice B după suportarea unei hepatite acute B se atestă la 13,4% dintre pacienți, iar după M.V. Korobov, V.G. Pomnikov (2005) - în 10% din cazuri. Cronicizarea hepatitei acute B este determinată de un răspuns imun umoral și celular slab (B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008), cu dereglarea metabolismului în țesutul conjunctiv, de diagnosticul și tratamentul tardiv al hepatitei acute B.

Tablou clinic. Se disting două forme clinico-morfologice principale ale hepatitei cronice B - cu activitate mică, benignă, persistentă (70%) și activă, agre-

sivă, progresivă (30%). Pacienții acuză dureri mute, „sâcăitoare” în regiunea ficatului, adesea permanente, scăderea poftei de mâncare, eructații, greață, balonări, oboseală, scăderea capacității de muncă, dureri musculare și articulare. La inspecție, la o treime dintre pacienți se observă icter nepronunțat al pielii și sclerelor ochilor. La palparea abdomenului se determină o hepatomegalie și splenomegalie moderată.

Unii pacienți pot prezenta manifestări extrahepatice - glomerulonefrită, anemie aplastică, periarterită nodoasă. Hepatita cronică B într-un anumit procent din cazuri trece în ciroză, cancer hepatic. Această trecere este facilitată de abuzul de alcool, de chimicalizarea agriculturii, de utilizarea necontrolată a anumitor medicamente, de aditivi etc.

Diagnostic, diagnostic diferențial. Diagnosticul se stabilește în baza: infectării; anamnezei - precizarea unei căi posibile de infectare, hepatită acută B suportată; examenului fizic - subictericitate, hepatomegalie, splenomegalie etc.; investigațiilor de laborator - analize de rutină, activitatea transaminazelor ALAT și ASAT, prezența limfocitelor-T, imunoglobulinele, HBVAg în sânge, markerii serici ai dezvoltării excesive a țesutului conjunctiv în ficat (fibroza hepatică) - peptida procollagen III, acidul hialuronic etc. (se realizează cercetări clinice a colagenului IV, VI, XVI, laminin, tenascin etc.); investigațiilor instrumentale: ecografia - hepatomegalie și modificări difuze în parenchimul hepatic, splenomegalie, dilatarea venei porte, fibroesofagogastroduodenoscopia - dilatarea venelor esofagului, stomacului, biopsia hepatică cu examinarea histologică a biopsiilor - infiltrare celulară inflamatorie, necroza hepatocitelor, modificări fibrotice etc., tomografia computerizată, scintigrafia radioizotopică etc.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu afecțiuni hepatice de altă genă - hepatite alcoolice, toxice, medicamentoase, autoimune, hepatoze ereditare etc.

Măsuri de reabilitare. Scopul reabilitării pacienților cu hepatită cronică B este eliminarea virusului, suprimarea procesului inflamator, prevenirea sau încetinirea trecerii în ciroză hepatică și alte complicații. Indicațiile pentru spitalizare sunt: necesitatea efectuării biopsiei hepatice punctiforme, exacerbarea formei agresive cu complicații - insuficiență hepatică, ciroză hepatică, manifestări extrahepatice exprimate ale hepatitei cronice B. Măsurile de reabilitare constau din tratament nemedicamentos și medicamentos.

Tratamentul nemedicamentos include prescrierea unei diete, cu luarea în considerare a formei bolii, stadiului procesului, complicațiilor, vârstei, prezenței bolilor concomitente. Se recomandă varietăți de carne și pește cu conținut scăzut de grăsimi, brânză de vaci, lapte, iaurt, unt și grăsimi vegetale cu limitarea

de grăsimi animale. Sunt excluse din alimentație carnea conservată, peștele conservat, murăturile, condimentele etc.

Tratamentul medicamentos este împărțit în mai multe grupuri.

Primul grup include medicamente concepute pentru a elimina virusul din organism. În acest grup de medicamente В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов (2008) includ interferonii și analogii nucleozidici. În caz de infectare cu HBVAg, virus pozitiv, este utilizat interferonul alfa la o doză de 5-6 milioane UI, zilnic sau 10 milioane UI de 3 ori pe săptămână, intramuscular sau subcutanat timp de 24 de săptămâni. În caz de infectare cu HBVAg, virus negativ, este administrat interferonul alfa după aceeași schemă timp de 48 de săptămâni. Este, de asemenea, utilizat peginterferonul alfa, atât în hepatita cronică B cu HBVAg pozitiv, cât și cu HBVAg negativ. Peginterferon alfa-2a este prescris în doză de 180 μg pe săptămână, iar peginterferon-2b - în doză de 1,5 μg/kg săptămânal sub formă de injecții subcutanate, timp de 48 săptămâni. Există o experiență bogată în tratamentul hepatitei cronice B privind utilizarea cu eficacitate ridicată a unor analogi nucleozidici - lamivudină la o doză de 100 mg/zi, timp de cel puțin 12 luni, entecavir la o doză de 0,5 mg/zi, timp de 96 săptămâni, telbivudină (sebivo) în doză de 600 mg o dată pe zi, timp de 52 de săptămâni. Ultimele două medicamente sunt indicate în caz de eficacitate insuficientă (rezistență) la lamivudină.

Cel de-al doilea grup de medicamente include hepatoprotectoarele (riboxina, heptral, etc.), imunomodulatoarele, în special, în hepatita cronică B autoimună (prednisolon, azatioprină, etc.), timalin în caz de scădere a limfocitelor -T, cu control strict a compoziției celulare și imunologice a sângelui.

Al treilea grup include preparatele tratamentului de bază (de fond) - vitaminele B₆, B₁₂, C, esențiale, enzime pancreatice, plante medicinale - rostopască (celandină), calendulă etc., în colestază - colestiramină etc.

Tratamentul balneo-sanatorial este indicat în stațiunile Truskavets, Mirgorod, Essentuki, Zheleznovodsk etc. numai la pacienții cu hepatită cronică B persistentă în faza inactivă.

Hepatita cronică C

Hepatita cronică C (infecție cronică cu HCV) este o boală hepatică inflamatorie determinată de virusul hepatitei C, cu o durată fără ameliorare mai mult de 6 luni în faza activă a bolii.

Epidemiologie. La nivel mondial, răspândirea infecției cronice cu HCV este de 0,5-2%. Prevalență ridicată a infecției cu HCV se atestă în localități izolate din Japonia (16%), din Arabia Saudită (6%) și din alte părți.

Etiologie, patogenie. Agentul cauzal al HCV este din familia *Flaviviridae*. Virusul este caracterizat printr-o frecvență mare a mutației site-urilor genomului, care cauzează variabilitate semnificativă a infecției cu HCV și posibilitatea infectării prin diferite părți ale virusului, cu producerea de anticorpi împotriva virusului hepatitei C, ADN-ului, ARN-ului. Rolul principal în mecanismul de lezare a hepatocitelor revine reacțiilor imune și autoimune. Virusul are capacitatea de a provoca leziuni extrahepatice, ceea ce poate duce la dezvoltarea unei varietăți de manifestări clinice sistemice (В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008). Hepatita acută C trece în hepatită cronică C în 50-70% din cazuri (М.В. Коробов, В.Г. Помников, 2005). Cronicizarea hepatitei acute C se produce din cauza ineficienței răspunsului imun umoral în neutralizarea virusului, care este asociat cu o heterogenitate ridicată și o variabilitate extremă a HCV (В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Tablou clinic. Boala la majoritatea pacienților este asimptomatică. Unii pacienți acuză o durere mută (surdă) sub rebordul costal drept, greață, pierderea poftei de mâncare, prurit cutanat, artralgi, icter. La 6% dintre pacienți, se manifestă sindromul astenic. La palpația abdomenului - hepatomegalie și splenomegalie minore. Manifestările extrahepatice ale hepatitei C sunt glomerulonefrita, trombocitopenia, lichenul roșu, sindromul Sjogren, etc. În 20-25% din cazuri hepatita cronică C trece în ciroză hepatică (М.В. Коробов, В.Г. Помников, 2005; В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Diagnostic, diagnostic diferențial. Diagnosticul de hepatită cronică C se stabilește în baza: anamnezei - precizarea unei căi posibile de infectare, hepatită acută C suportată; examenului fizic - hepatomegalie și splenomegalie minore la palpația abdomenului; investigațiilor de laborator - activitatea transaminazelor ALAT și ASAT, fosfatazei alcaline, bilirubinemia, fracțiile proteice, prezența HCV în examinarea serologică; investigațiilor instrumentale - sunt similare ca în hepatita cronică virală B. Cu toate acestea, modelul histologic al hepatitei cronice C are semne patognomonice - foliculi limfoizi și o asociere de distrofie grasă și hidrografică a ficatului.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu afecțiuni hepatice de altă genă - hepatite alcoolice, toxice, medicamentoase, autoimune, hepatoze ereditare etc.

Măsuri de reabilitare. Scopul tratamentului este eliminarea infecției serice cu HCV, după 6 luni de tratament antiviral, normalizarea transaminazelor serice, normalizarea sau ameliorarea structurii histologice a ficatului, profilaxia complicațiilor (ciroză, cancer hepatic) și reducerea mortalității. Indicațiile pentru spitalizare sunt: necesitatea efectuării biopsiei hepatică

ce punctiforme, insuficiența hepatică, manifestări extrahepatice exprimate. Tratamentul nemedicamentos este același ca și în cazul hepatitei cronice B.

Tratamentul antiviral în hepatita cronică C include utilizarea de interferoni alfa sau peginterferoni în asociere cu ribavirină - interferon alfa, în doză de 3 milioane UI de 3 ori pe săptămână, intramuscular sau subcutanat sau peginterferon alfa-2a (pegasis), în doză de 180 µg o dată pe săptămână, subcutanat sau peginterferon alfa-2b în doză de 1,5 µg/kg o dată pe săptămână, subcutanat și ribavirină enteral de două ori pe zi, în dependență de masa corpului - la o greutate corporală de până la 65 kg - 800 mg/zi, 65-85 kg-1000 mg/zi, 85-105 - 1200 mg/zi, peste 105 kg - 1400 mg/zi. Durata tratamentului combinat pentru infecția cu HCV, cu genotipul 1 sau 4 este de 48 de săptămâni, iar pentru infecție cu alt genotip - 24 de săptămâni. Răspunsul virologic poate fi rapid (scăderea concentrației serice a HCV după 4 săptămâni de tratament antiviral) și precoce (reducerea concentrației serice a HCV de 100 ori și mai mult după 12 săptămâni de tratament antiviral) [B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008].

Hepatita cronică D

Hepatita cronică D (infecție cu HDV) este o boală hepatică inflamatorie, cauzată de virusul hepatitei D, având o durată de evoluție fără ameliorare de 6 luni și mai mult.

Epidemiologie. HDV este răspândită în țările de pe coasta Mării Mediterane, Peninsula Balcanică, insula Taiwan, în India, Orientul Mijlociu și în unele țări africane.

Etiologie, patogenie. Agentul cauzal al hepatitei cronice D este un virus cu un singur serotip și trei genotipuri de HDV. În patogenie, un rol major în liza hepatocitelor infectate îl are factorul imun, deși este posibilă și acțiunea directă a virusului asupra celulelor hepatice (B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Clasificare. Clasificarea este aceeași ca și pentru hepatita cronică virală B.

Tablou clinic. În 15% din cazuri, hepatita cronică D are o evoluție benignă. La majoritatea pacienților boala progresează rapid cu formarea cirozei hepatice cu insuficiență hepatică la 40% dintre pacienți (M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005). În lipsa tratamentului hepatitei cronice D, în 3-5 ani, la 80-85% dintre pacienți se poate dezvolta ciroza hepatică (B.T. Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Diagnostic, diagnostic diferențial. Diagnosticul se stabilește în baza: anamnezei – precizarea unei căi posibile de infectare, hepatită acută D suportată; examenului fizic – hepatomegalie și splenomegalie la palpația abdomenului, depistarea semnelor de ciroză hepatică; investigațiilor de laborator – activitatea

transaminazelor ALAT și ASAT, fosfatazei alcaline, bilirubinemia, fracțiile proteice în sânge, titru ridicat de anticorpi la HDV, IgG în examinarea serologică, care arată prezența HDV în ser; investigațiilor instrumentale – sunt similare cu cele din hepatita cronică B. Diagnosticul diferențial se efectuează cu afecțiuni hepatice de altă genă - hepatite alcoolice, toxice, medicamentoase, autoimune, hepatoze ereditare etc.

Măsuri de reabilitare. Scopul tratamentului este eliminarea infecției serice cu HDV, normalizarea sau ameliorarea transaminazelor serice, a structurii histologice a ficatului, profilaxia complicațiilor și reducerea mortalității. Tratamentul nemedicamentos este același ca și în cazul hepatitei cronice B. Tratamentul medicamentos include utilizarea interferonului alfa într-o doză ridicată - 5-6 milioane UI zilnic sau 10 milioane UI de 3 ori pe săptămână, intramuscular sau subcutanat, timp de 48 de săptămâni. De asemenea, este utilizat peginterferon alfa-2a, în doză de 180 mcg pe săptămână sau peginterferon alfa-2b în doză de 1,5 mcg/kg o dată pe săptămână, subcutanat, timp de 48 de săptămâni. Lipsa eliminării HDV după tratament antiviral se datorează, în unele cazuri, dezvoltării cirozei hepatice exprimate. În cazul ineficienței tratamentului antiviral, în scop profilactic se recomandă prescrierea interferonului alfa în doze mici (B.T.Ивашкин, А.О. Буеверов, 2008).

Pentru tratamentul de susținere a tuturor hepatitelor cronice virale, А.Р. Рейзис (2008) recomandă utilizarea medicamentelor antivirale în asociere cu acidul ursodeoxicolic - pentru corecția numeroaselor tulburări metabolice.

Hepatita cronică alcoolică

Etiologie, patogenie. Aproximativ 95% din alcoolul pătruns în organism din exterior este procesat, iar restul este excretat nemodificat prin urină, transpirații, aerul expirat, laptele matern etc. Cel mai apropiat metabolit al etanolului este acetaldehida, care se formează, în principal, în ficat. Acetaldehida este o substanță extrem de toxică (de 5 până la 6 ori mai toxică decât etanolul) și este oxidat în aproape toate organele. Consumul pe termen lung de alcool duce la acumularea de acetaldehidă în organism, care produce lezarea celulelor hepatice. Utilizarea zilnică a 80g și mai mult de etanol pur, timp de 10 și mai mulți ani poate provoca hepatită cronică alcoolică (M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005). Conform literaturii, în mecanismul leziunilor hepatice, în afara acțiunii toxice directe a etanolului sunt implicați și aditivi toxici: cobalt (uneori adăugat la bere), arsenic (utilizat pentru tratarea viței de vie), epuizarea aparatului de enzime și vitamine (tiamină), dezechilibrul electrolitic (hipopotasemie, hipomagnezemie), epuizarea sistemului simpatoadrenal (epuizarea rezervelor de

neuromediator noradrenalină), defect genetic al metabolismului enzimatic, caracteristicile individuale ale organismului, etc.

И.В. Давыдовский (1969) indică faptul că modificări în ficat în hepatita alcoolică cronică, în afară de alcool, poate provoca și dezechilibrul alimentar (creșterea aportului caloric), malabsorbția de proteine, vitamine, oligoelemente, boli inflamatorii ale tractului gastrointestinal, a sistemului biliar cauzate de infecție de natură nevirală (colecistită cronică, colangită, etc.). Stadiul inițial al hepatitei cronice alcoolice se caracterizează, în principal, prin modificări funcționale, reversibile ale ficatului. Utilizarea îndelungată de alcool conduce la modificări morfologice ireversibile, cu dereglarea funcțiilor ce țin de carbohidrați, sinteza de proteine, imunoglobuline, bilirubină, funcția fibrinolică, antitoxica a ficatului etc.

Tablou clinic. Conform criteriilor clinice și morfologice se disting trei forme de bază: steatoză (hepatoză lipidică), hepatită, ciroză hepatică. Aceste forme se pot înlocui succesiv una pe alta. Este posibilă trecerea steatozei în ciroză sau a hepatitei, ocolind steatoza, în ciroză. Cea mai obișnuită formă pentru alcoolismul cronic este steatoza. Pacienții fie nu au plângeri, fie acuză un sentiment de plenitudine în epigastru, balonări, diaree. Principalul semn clinic este mărirea ficatului, marginea căruia este rotunjită, cu o consistență densă. Majoritatea testelor funcționale hepatice rămân în limite normale. La biopsie punctiformă, celulele hepatice sunt umplute cu picături de grăsime. Abstenența prelungită de la alcool duce la normalizarea stării subiective, regresarea modificărilor obiective, de laborator și morfologice ale ficatului. Hepatita alcoolică este, de obicei, cronică și evoluează sub două forme: persistentă și progresivă (severă). În literatura rusă, hepatita alcoolică este clasificată în acută și cronică. În tabloul clinic al hepatitei cronice alcoolice, sunt manifeste următoarele sindroame: dispeptic, algic, astenovegetativ și colestatic.

În forma persistentă de hepatită, pacienții acuză greutate în hipocondrul drept, eructații, greață, meteorism, lipsa poftei de mâncare, prurit, uneori icter al pielii și sclerelor ochilor. La palpare ficatul este mărit, dur, sensibil. La examenul de laborator se atestă o creștere moderată în serul sanguin a enzimelor ALAT, ASAT, a fosfatazei alcaline, modificări ale proteinelor în direcția creșterii gama-globulinelor, test pozitiv cu bromsulfaleină etc.

În forma progresivă (severă) a hepatitei pacienții pierd în greutate, au subfebrilitate, icter sever, diaree, sindrom hemoragipar, vărsături, apar semne de insuficiență hepatică și encefalopatie. Ficatul la palpare este mărit, dur și dureros, sunt pozitive toate testele de laborator, leucocitoză. În abstenența prelungită de

la alcool este posibilă regresarea marcată a modificărilor, în special în forma persistentă, dar recuperarea morfopatologică completă nu se produce.

Diagnostic, diagnostic diferențial. Diagnosticul se stabilește în baza: anamnezei – interogarea pacientului, a rudelor despre abuzul de alcool; examenului fizic – icter al tegumentelor și sclerelor la inspecție, hepatomegalie și splenomegalie la palpația abdomenului; investigațiilor de laborator – creșterea transaminazelor ALAT și ASAT, creșterea imunoglobulinelor, bilirubinei, scăderea albuminei serice, anemie, trombocitopenie etc.; investigațiilor instrumentale – la ecografia abdominală se determină hepatomegalie, splenomegalie, tomografie computerizată; examinarea histologică - hepatocite în stadiul degenerării grase, în citoplasma hepatocitelor se găsesc corpusculi Mallory, fibroză (M.B. Маевская, А.О. Буверов, 2008). Diagnosticul diferențial se efectuează cu afecțiuni hepatice de altă geneză - hepatite toxice, medicamentoase, autoimune etc.

Măsuri de reabilitare. Tratamentul nemedicamentos se reduce la eliminarea totală a alcoolului, limitarea grăsimilor de origine animală, în special în steatoză. În cazul hepatitei severe, este necesară o dietă completă, cu cantitate suficientă de proteine, carbohidrați și grăsimi. Tratamentul medicamentos în steatoză, hepatită include administrarea de esențiale, multivitamine, microelemente (zinc, seleniu) etc. Pacienților cu hepatită alcoolică severă li se administrează glucocorticoizi - metilprednisolon enteral, în forma colestatică - acid ursodeoxicolic, în encefalopatie hepatică - ornitină aspartat 20-40 g/zi intravenos, lent etc.

Hepatita cronică medicamentoasă

Cel mai frecvent hepatita medicamentoasă este cauzată de medicamente tuberculostatice și psihotrope, citostatice, imunosupresoare, medicamente sulfonamide, antibiotice, preparate hormonale, metotrexat, amiodaronă etc. Manifestările clinice se caracterizează prin următoarele sindroame exprimate moderat: algic, dispeptic, astenovegetativ și de intoxicație. Evoluția bolii depinde de persistența contactului cu factorii cauzali.

Anularea medicamentelor poate suspenda progresarea hepatitei. Este posibilă dezvoltarea mecanismelor autoimune, cu leziuni hepatice severe până la ciroză.

Măsuri de reabilitare. Abolirea medicamentului care a cauzat hepatita, prescrierea de vitamine, esențiale, corticosteroizi în tulburări autoimune (M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005).

Hepatite cronice toxice

Dintre agenții toxici industriali cu acțiune hepatotropă sunt cunoscute hidrocarburi clorurate și aro-

matice (naftalină, benzen), metalele și metaloidele. Manifestările clinice se caracterizează prin următoarele sindroame exprimate moderat: algic, dispeptic, astenovegetativ, de intoxicație și colestatic, precum și diferite grade de intoxicație cu substanțe toxice industriale.

Înteruperea acțiunii substanțelor toxice poate suspenda progresarea hepatitei toxice (M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005).

Hepatita cronică autoimună

Hepatita cronică autoimună are o etiologie neclară și neasociată cu virusurile B, C sau D. Este una dintre cele mai severe forme de hepatită cronică. De rând cu manifestările pronunțate ale afectării hepatice, se atestă, de asemenea, sindromul de intoxicație, febră, poliartalgii, afectarea cordului, plămânilor, intestinelor, sistemului endocrin etc., ceea ce indică o afectare sistemică.

Măsuri de reabilitare. Sunt indicați corticoizii, citostaticele în doze terapeutice, timp de 2-3 luni și apoi în doze de întreținere 6-12 luni. Alimentația trebuie să fie completă, cu cantitate suficientă de proteine, carbohidrați și grăsimi (M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005).

Hepatita metabolică (Steatohepatita nonalcoolică)

Hepatita metabolică (HM) este o boală inflamatorie a ficatului, cauzată de multiple cauze non-alcoolice. Prevalența HM în țările din Europa de Vest și Statele Unite este de 7-9%. HM este clasificată în primară și secundară. HM primară este asociată cu obezitatea, hiperlipidemia, HTA, diabetul zaharat etc. HM secundară este asociată cu administrarea de medicamente (glucocorticoizi, amiodaronă, tetracilină, estrogene etc.), cu sindromul de malabsorbție, boala Wilson-Konovalov și, în majoritatea cazurilor, cu acțiunea lor simultană. Manifestările clinice sunt caracterizate de următoarele sindroame: algic, dispeptic, astenovegetativ și de intoxicație.

Măsuri de reabilitare. Este necesară eliminarea sau reducerea influenței cauzelor, care au condus la dezvoltarea HM primare sau secundare. Sunt indicate multivitamine, esențiale, microelemente - zinc, seleniu etc. Capacitatea de muncă este păstrată în hepatitele cronice virale B, C și D, precum și în hepatite cronice de altă genă, cu efort fizic ușor și cu stres neuropsihic moderat.

Incapacitatea temporară de muncă (ITM) în cazul efectuării unei biopsii hepatice este de 1-3 zile. ITM depinde de gradul de activitate, durata, severitatea afectării funcțiilor hepatice, dezvoltarea complicațiilor, de manifestările sistemice și eficiența tratamentului. În medie, în hepatitele cronice virale B, C, D, ITM este 15-28 de zile (în activitate moderată),

30-45 de zile până la 2-3 luni (în activitate înaltă) [M.B. Коробов, В.Г. Помников, 2005].

În forma severă de hepatită alcoolică, ITM este între 15 și 60 de zile (M.B. Маевская, А.О. Буверов, 2008). Este contraindicată munca asociată cu efort fizic mare, vibrații, conducerea de vehicule, cu influențe ale agenților toxici, temperaturi ridicate și scăzute, tipuri de lucru care nu permit respectarea regimului alimentar etc.

Pacienții cu hepatită cronică B, C, D și de alte etiologii trebuie să se afle sub supravegherea unui medic de familie, care efectuează examinări, investigații și tratament de 2-3 ori pe an, în condiții de ambulatoriu. În remisiuni, pacienții trebuie să respecte dieta nr.5.

Profilaxia.

Profilaxia primară se reduce la prevenirea dezvoltării hepatitelor infecțioase acute B, C și D. Ea include imunizarea (vaccinarea) nespecifică (reglementări igienice pentru prevenirea infecției cu agenți patogeni - viruși HBV, HCV, HDV, precum și cu mecanism parenteral de transmitere - utilizarea instrumentelor medicale doar de o singură folosință, neutilizarea obiectelor de igienă personală, purtătoare de virus - transmiterea infecției prin zgârieturi, tăieturi, lipsa contactului sexual cu persoane infectate) și imunizarea activă împotriva infecțiilor HBV, HDV a adulților (personalul instituțiilor medicale și stomatologice, militarii, ofițerii de poliție, donatorii, dependenții de droguri, etc.) și a copiilor - a nou-născuților, până la vârsta de 15 ani, de la mame - purtători ai virusurilor B, D, trei doze la intervale diferite (vaccinul anti-HCV este în dezvoltare), tratamentul purtătorilor infectați cu viruși B, C, D, creșterea culturii sanitare a populației. Profilaxia primară și secundară a hepatitelor alcoolice, medicamentoase și toxice se reduce la combaterea alcoolismului, utilizarea rațională a medicamentelor, chimizarea științifică a agriculturii, eliminarea intoxicațiilor cronice industriale și în condiții de casă cu substanțe hepatotrope etc.

Profilaxia secundară constă în depistarea precoce și tratamentul complet al hepatitelor acute infecțioase B, C, D (prevenirea trecerii în hepatite cronice), a bolilor vezicii biliare și căilor biliare, a stomacului, pancreasului, intestinului, a endocarditei cronice septică, tuberculozei, malariei, brucelozei, a afecțiunilor țesutului conjunctiv etc., precum și profilaxia exacerbărilor hepatitelor cronice B, C, D și a altor tipuri de hepatită cronică, controlul sectorului alimentar privat și public etc.

Criteriile de determinare a dizabilității și capacității de muncă

Statut de purtător inactiv de HBV

Deficiențe ușoare sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența AgHBs în serul

sanguin mai mult de 6 luni; AgHBe negativ; Ac anti-HBe pozitiv; niveluri scăzute (sub 2000 UI/ml) sau nedetectabile ale ADN HBV; aminotransferaze serice constant normale; niveluri serice de AgHBs < 1000 UI/ml; absența activității necroinflamatorii; deficiențe funcționale și structurale - 5%, capacitatea de muncă de bază - 95%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBs negativ (ADN HBV < 200 UI/ml, nedetectabil în ser), activitate minimală

Deficiențe ușoare sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: ADN HBV în ser < 200 UI/ml; Ac anti-HBc pozitivi; Ac anti-HBe, eventual, pozitivi; nivelul ALAT depășește limita superioară a valorilor normale (LSVN) – ALAT și/sau ASAT \leq 2 norme; activitate necroinflamatorie hepatică ușoară, fibroză hepatică de diferit grad; deficiențe funcționale și structurale - 10%, capacitatea de muncă de bază - 90%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN HBV 20.000.000.000 UI/ml), activitate minimală

Deficiențe ușoare sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența în serul sanguin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni; AgHBe pozitiv; niveluri ridicate de replicare a HBV (reflectate de nivelurile serice mari de ADN HBV); niveluri normale sau scăzute ale transaminazelor; necroinflamație hepatică ușoară sau absentă; progresare lentă a fibrozei sau absența fibrozei, stadiul fibrozei: F 0-1; deficiențe funcționale și structurale – 15-35%, capacitatea de muncă de bază – 85-65%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN HBV 2.000.000 UI/ml), activitate moderată

Deficiențe medii sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența în serul sanguin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni; AgHBe pozitiv; ADN HBV > 20.000 UI/ml; sporire intermitentă sau persistentă a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT > 2 norme și < 5 norme; activitate necroinflamatorie hepatică moderată; progresare a fibrozei hepatice, stadiul fibrozei: F 1-2; deficiențe funcționale și structurale – 40-45%, capacitatea de muncă de bază – 60-55%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN HBV 2.000.000 UI/ml), activitate moderată

Deficiențe medii sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența în serul sanguin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni; lipsa AgHBe și prezența anticorpilor anti-HBe în serul sanguin; ADN HBV > 2.000 UI/ml; activitate crescută a transaminazelor:

ALAT și/sau ASAT > 2 norme și < 5 norme; histologic – hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte); grad de fibroză hepatică variat; deficiențe funcționale și structurale – 50-55%, capacitatea de muncă de bază – 50-45%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN HBV 2.000.000 UI/ml), activitate maximală

Deficiențe accentuate sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența în serul sanguin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni; AgHBe pozitiv; ADN HBV > 20.000 UI/ml; sporire persistentă a transaminazelor, ALAT și/sau ASAT \geq 5 norme; activitate necroinflamatorie hepatică severă; progresare a fibrozei hepatice: F > 2 și < 4; deficiențe funcționale și structurale – 60-65%, capacitatea de muncă de bază – 40-35%.

Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN HBV 2.000.000 UI/ml), activitate maximală

Deficiențe accentuate sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: prezența în serul sanguin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni; lipsa AgHBe și prezența anticorpilor anti-HBe în serul sanguin; ADN HBV > 2.000 UI/ml; activitate persistent crescută a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT \geq 5 norme; histologic – hepatită activă, activitate necroinflamatorie hepatică severă; grad de fibroză hepatică variat; deficiențe funcționale și structurale – 70-75%, capacitatea de muncă de bază – 30-25%.

Hepatită cronică virală C, faza de exacerbare (viremie redusă: ADN HCV 200.000 UI/ml), activitate minimală, cu vasculită crioglobulinemică secundară

Deficiențe medii sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: ARN-HCV < 400.000 UI/ml; activitatea transaminazelor depășește limita superioară a valorilor normale (LSVN), dar ALAT și/sau ASAT \leq 2 norme; histologic - hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte); grad de fibroză hepatică: F 1-2; prezența manifestărilor extrahepatice: vasculită crioglobulinemică secundară; deficiențe funcționale și structurale – 50-55%, capacitatea de muncă de bază – 50-45%.

Hepatită cronică virală C, faza de exacerbare (viremie înaltă: ADN HCV 1.000.000 UI/ml), activitate moderată, cu manifestări extrahepatice: trombocitopenie idiopatică

Deficiențe accentuate sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: ARN-HCV > 400.000 UI/ml; activitate moderată a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT > 2 norme și < 5 norme; histologic - hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte); grad de fibroză hepatică: F

2-3; prezența manifestărilor extrahepatice: trombocitopenie idiopatică; deficiențe funcționale și structurale – 60-65%, capacitatea de muncă de bază – 35-45%.

Hepatită cronică virală C, faza de exacerbare (viremie înaltă: ADN HCV 3.000.000 UI/ml), activitate înaltă

Deficiențe accentuate sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: ARN-HCV > 400.000 UI/ml; activitate maximală a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT ≥ 5 norme; histologic - hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte); grad de fibroză hepatică: F 2-3; prezența manifestărilor extrahepatice: trombocitopenie idiopatică; deficiențe funcționale și structurale – 70-75%, capacitatea de muncă de bază – 30-25%.

Hepatită autoimună, tip II (LKM-1 pozitiv), grad moderat de activitate

Deficiențe medii sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: manifestări clinice ale hepatitei autoimune; anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune, tip II: LKM-1 $\geq 1/180$; activitate moderată a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT > 2 norme și < 5 norme; histologic - hepatită de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar), fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni; grad de fibroză hepatică: F 1-2; deficiențe funcționale și structurale – 50-55%, capacitatea de muncă de bază – 50-45%.

Hepatită autoimună, tip I (autoanticorpi ANA pozitivi), grad moderat de activitate

Deficiențe medii sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: manifestări clinice ale hepatitei autoimune; anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune, tip I: ANA $\geq 1/180$; activitate moderată a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT > 2 norme și < 5 norme; histologic - hepatită de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar), fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni; grad de fibroză hepatică: F 1-2; deficiențe funcționale și structurale – 50-55%, capacitatea de muncă de bază – 50-45%.

Hepatită autoimună, tip I (autoanticorpi ANA pozitivi), grad maxim de activitate

Deficiențe accentuate sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: manifestări clinice ale hepatitei autoimune; anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune, tip I: ANA $\geq 1/180$; activitate maximală a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT ≥ 5 norme; histologic - hepatită de interfață (inflamație periportală, infiltrat inflamator plasmocitar), fără leziuni biliare, granulomatoase sau modificări specifice altor afecțiuni; grad de fibroză hepatică: F >2; deficiențe funcționale și structurale – 60-65%, capacitatea de muncă de bază – 40-35%.

Bibliografie

1. Блюгер А. Ф. Практическая гепатология. Рига, „Знайчане”, 1984.
2. Давыдовский И. В. Общая патология человека, М., 1969.
3. Думбрава В. А. Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет (клинико-лабораторное и инструментальное обследование). Диссертация доктора мед. наук, Кишинев, 1999.
4. Ивашкин В. Т. Буеверов А. О. Хронический гепатит В. Гастроэнтерология. Национальное руководство, 605-620, Москва, издательство „Геотар – Медиа”, 2008.
5. Коробов М. В., Помников В. Г. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. Санкт-Петербург, издательство Гипократ, 2005.
6. Постановление правительства республики Молдова, об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями №1,2,3,4, №65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial N 18-21 от 25 января 2013.
7. Мухин А. С. В кн. Материалы пленума правления Всероссийского научного медицинского общества терапевтов, М., 1978, 77-78.
8. Рейзис А. Р. Патогенетическая (поддерживающая) терапия хронических вирусных гепатитов. Гастроэнтерология. Национальное руководство, 605-620, Москва, издательство „Геотар – Медиа”, 2008.
9. Серова Т. И., Савельева В. Ф. Хронический гепатит. М. М., 1988.
10. Яхонтова О. И., Дуданова О. Л. Хронические гепатиты и циррозы печени. Ленинград, 1989.
11. <http://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislative/fdd.pdf>

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOLOGICE AL CANCERULUI ENDOMETRIAL LA PACIENTELE ÎN STADIILE I-III CU RISC INTERMEDIAR ȘI CRESCUT

Sofroni Dumitru - dr. hab. șt. med., prof. univ., Tripac Irina - dr. șt. med., Guțu Lilian - dr. șt. med., Ciobanu Veronica - dr. șt. med., Balan Roman - dr. șt. med., Casian Neonila - dr. șt. med., Rosca Serghei - dr. șt. med., Eșanu Nicolae, Beța-Midrigan Vlada
Institutul Oncologic, Republica Moldova

tel. +37369178909, i_iacovlev@yahoo.com

Rezumat

Aspectul clinic al problemei constă în posibilitățile reale de evidențiere și monitorizare clinică și paraclinică a tratamentului combinat al cancerului endometrial prin aplicarea unor metode care includ tratamentul chirurgical, chemoradioterapia concurentă și chimioterapia adjuvantă. Se așteaptă ca studiul clinic să stabilească particularitățile clinice și paraclinice ale pacienților cu cancer endometrial crescut și sever.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, tratament complex, tumori maligne la femei.

Summary. The clinic and paraclinical particularities of patients with high and intermediate risk of endometrial cancer.

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

Key words: endometrial cancer, complex treatment, malignant tumors in women.

Резюме. Клинико-морфологические особенности рака эндометрия у пациентов с промежуточным и высоким риском

Клинический аспект проблемы заключается в реальных возможностях клинического и параклинического мониторинга комбинированного лечения рака эндометрия путем применения методов, включая хирургическое лечение, одновременную химиолучевую терапию и адьювантную химиотерапию. Ожидается, что клиническое исследование установит клинические и параклинические особенности пациентов с высоким и повышенным раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, комплексное лечение, злокачественные опухоли у женщин.

Introducere

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

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

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

Cancerul endometrial este, la nivel mondial, a șasea malignitate în rândul femeilor, cu o incidență estimată de aproximativ 288 000 de cazuri noi în 2008. În

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

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

Pentru prima dată în Republica Moldova se preconizează de a compara rezultatele tratamentului radioterapeutic cu radioterapia asociată cu chimioterapie concomitentă sau secvențială administrată pacientelor cu cancer endometrial, iar pe baza studiului

prezent se va efectua încă un pas spre rezolvarea multitudinii întrebărilor ridicate de cancerul endometrial local-avansat. În studiul clinic se preconizează de stabili particularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Material și metode

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

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

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

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

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

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

Descrierea investigațiilor clinico-instrumentale folosite în lucrare:

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

2. Metode de procesare statistică

Metoda de examinare clinică a variat în funcție

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

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

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

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

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

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

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

Metodele procesării statistice

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

Orice test diagnostic poate confirma sau infirma prezența unei sau altei maladii, de aceea, pentru a verifica veridicitatea răspunsului, rezultatele testului au fost comparate cu rezultatele unui alt test cu o semnificație diagnostică mult mai superioară, cu așa-zisul „Standard de aur” (în prezenta lucrare - cu examenul histopatologic postoperatoriu). În comparație

cu „standardul de aur” testul ne oferă 4 variante de răspuns: veridic pozitiv (VP), fals pozitiv (FP), fals negativ (FN) și veridic negativ (VN).

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

Datele înregistrate pentru fiecare pacient includ:

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

Rezultate

În rezultatul cercetărilor efectuate au fost stabilite criteriile de includere a pacienților în studiul clinic (criteriilor clinico-morfologice: subtipul histologic, aspectul histologic de gradul 3, invazia miometrului $\geq 50\%$).

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

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

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

Grupul 3. Control 100 de pacienți cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral și tratamentul radio-terapeutic combinat.

Datele din literatura de specialitate atestă, că funcția reproductivă joacă un rol important în geneza

cancerului, în general, și al cancerului endometrial, în particular.

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

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

Tabelul 1

Caracterul ciclului menstrual la pacientele cu CE conform stadiilor

| Stadia | I T1bNxM ₀ (n ₁ =6) | II T2NxM ₀ (n ₂ =2) | III T3NxM (n ₃ =0) |
|------------------|---|---|-------------------------------------|
| | Abs. | Abs. | Abs. |
| Ciclul regulat | - | - | - |
| Ciclul neregulat | 3 | 2 | - |
| Polimenoree | 2 | 1 | - |
| Hipermenoree | 1 | 1 | - |
| Proiomenoree | - | - | - |

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

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

Durata menstruațiilor a fost normală în 91,8±1,9%, iar în 8,2±6,3% s-au înregistrat menstruații de o durată peste 7 zile. Cercetând datele despre intensitatea sângerărilor menstruale, am constatat, că aceasta a fost normală în 92,7±1,8%; în 3,0±6,4% s-a depistat hipomenoree; iar în 4,3±6,4%, p>0,05 s-a atestat hipermenoree. Intervalul intermenstrual de 21-35 zile a fost constatat în 92,7±1,8%; iregulare în 6,5±6,4% și în 2 cazuri s-au atestat un interval de peste 35 zile (0,9±6,7%). Majoritatea pacienților au prezentat o instalare a postcoitală a metroragiilor în, alcătuiind 81,9±3,1%, pe când în 18,0±6,5% acestea

Tabelul 2

Caracteristica la pacientele cu CE conform stadiilor

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

au apărut de la sine. De remarcă, că în 94,4±2,4% a fost depistat sindromul algic, acesta fiind absent doar în 5,6±6,4%.

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

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

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

În grupul cu risc mediu au predominat adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere mediu - 9 (56,3±12,81%) și redus - 5 (31,3±11,97%) cazuri.

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

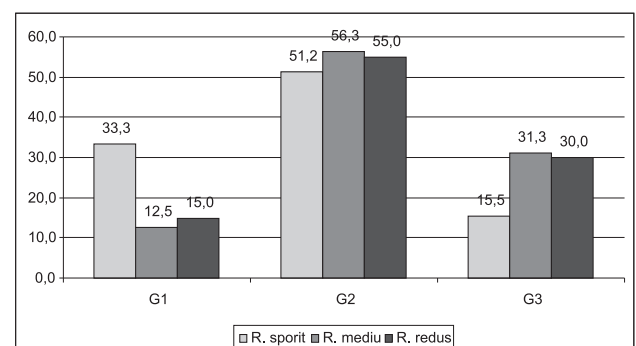


Fig. 1. Frecvența gradului de diferențiere a CE în conformitate cu grupul de risc, %.

Tabelul 3

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

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

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

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

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

Analizând frecvența gradului de diferențiere a cancerului endometrial, conform criteriului χ^2 în raport cu nivelul de risc, au fost depistate diferențe statistic concludente între lotul cu risc înalt și lotul cu risc mediu de evoluție a cancerului (Tabelul 3.5).

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

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

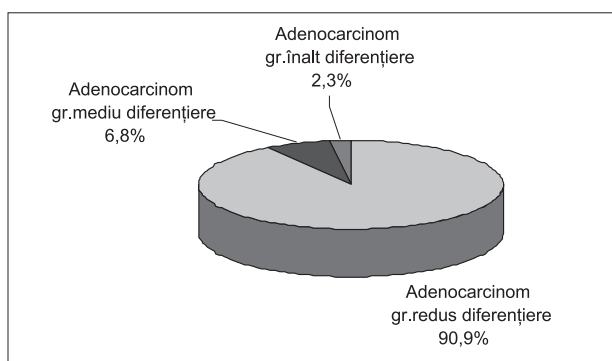


Fig.2. Structura materialului histologic în funcție de gradul de diferențiere al adenocarcinomului la paciențele cu cancer endometrial cu risc crescut și intermediar, %.

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

Studiul a demonstrat, că la paciențele-probanzi din familiile cu cancer endometrial ereditar s-a depistat adenocarcinom de tip endometrioid, predominau forme de diferențiere de grad mediu și redus (88,9% și 11,1%, respectiv). La toate paciențele s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La paciențele cu cancer primar multiplu, ca regulă cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometrului s-au depistat 9 cazuri de chistadenocarcinom seros al ovarelor, 3 cazuri de cancer infiltrativ al glandei mamare și 4 cazuri de cancer ductal infiltrativ al glandei mamare.

Discuțiile

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

Concluzie

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

Bibliografia

1. <http://globocan.iarc.fr>. (12 July 2013, date last accessed).
2. Vergote I., Amant F., Timmerman D. *Should we screen for endometrial cancer?* Lancet Oncol, 2011, 12, p. 4–5.
3. Timmerman A., Opmeer B.C., Khan K.S. et al. *Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis.* Obstet Gynecol, 2010, 116, p. 160–167.
4. Clark T.J., Volt D., Gupta J.K. et al. *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review.* J Am Med Assoc, 2002, 288, p. 1610–1621.
5. Pecorelli S. *FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium.* Int J Gynaecol Obstet, 2009, 105, p. 103–104.
6. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. et al. *Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis.* Radiology, 1999, 212, p. 711–718.
7. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. *Randomised phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol, 2006, 24, p. 36–44.
8. Humber C.E., Tierney J.F., Symonds R.P. et al. *Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration.* Ann Oncol, 2007, 18, p. 409–420.
9. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S. et al. *Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group.* J Clin Oncol, 2011, 10, p. 3278–3285.
10. Colombo N., McMeekin D.S., Schwartz P.E. et al. *Ridaforolimus as a single agent in advanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial.* BJC, 2013, 108, p. 1021–1026.
11. Fader A.N., Drake R.D., O'Malley D.M. et al. *Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma.* Cancer, 2009, 115, p. 2119–2127.
12. Verdecchia A., Francis S., Brenner H. et al. *Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of EURO CARE-4 data.* Lancet Oncol, 2007, 8, p. 784–796.

HIPERPLAZIILE ENDOMETRULUI ȘI ASPECTELE TRATAMENTULUI HORMONAL LOCAL

Sofroni Dumitru - dr. șt. hab. med., Balan Roman - dr. șt. med., Ancuta Eugen - dr. șt. med.,
Ciornîi A. P. - dr. hab. șt. med., Tripac Irina - dr. șt. med., Guțu Lilian - dr. șt. med.,
Ciobanu Veronica - dr. șt. med., Roșca S. - dr. șt. med., Eșanu Nicolae
Institutul Oncologic, Republica Moldova

Rezumat

Cancerle 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 intru-un endometru aparent atrofice.

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 prolantate și cu agonști de relizing factori, folosite până în prezent.

Cuvintele-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 prolantate 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 атипическую 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.

Introducere

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 atrofice, iar dereglările hormonale și cele metabolice nu sunt vădite. Important este faptul că cercetările mai recente vin în sus-

ținerea 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 postmenopauză la femeile lipsite de semne vădite ale dereglărilor hormonale și metabolice, într-un endometru atrofice, 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 epiteliului în ansamblu. În

endometru hiperplaziile glandulare sunt considerate ca stări precursore 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 endometrală, 223 cu hiperplazie glandulo-chistică, 103 cu hiperplazie atipică, 28 cu hiperplazie atipică asociată cu carcinom incipient și 364 bolnave de cancer endometral. 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 endometral.

Numărul cazurilor cu fiecare tip de leziune endometrală a fost repartizat în funcție de perioada de vârstă (decadă) pentru a analiza relațiile de timp dintre cancerul endometral 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 patologiile 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 precursore sau a precancerului în cancer. Observăm (tabelul 1) acest interval de peste zece ani între vârstele 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 nesemnificativă 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 e 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 endometrial este o excepție în această privință, demonstrând două incidente 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, constituind 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

Tabelul 2.

Repartiția pe grupe de vârstă a pacienților cu hiperplazii și cancer 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 | |
|---|--------------------|------------|------|------------|------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|------|
| | Vârsta medie (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-chistica | 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 |

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

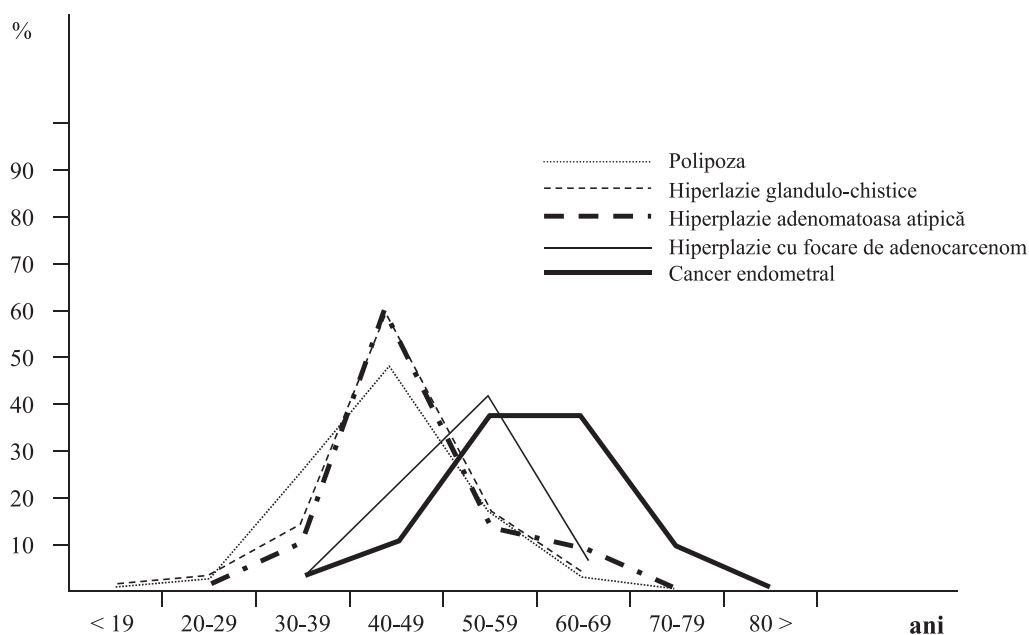


Fig 1. Distribuția procentuală a pacienților cu hiperplazii și cancer endometral în funcție de perioada de vârstă

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; cancerul endometrial 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 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 patogenice 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 (50-59ani) 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 hepato-biliare (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 neînmarmat. Probabil în prima fază, numită inițiație, 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 proliferației celulare în organele-țintă la care se referă și endometru. 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 hormonoindependent de cancer endometrial".

Tabelul 3

Manifestări dishormonale și afecțiuni hepato-biliare la bolnavii de hiperplazii endometriale

| Patologia | Polipoza și hiperplazia glandular-chistică | | Hiperplazia atipică a endometrului | |
|--|--|-------|------------------------------------|-------|
| | Nr. total | % | Nr.total | % |
| Patologia sistemului hepato-biliar | 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 |
| Endometrioza 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 >= 15 ani | 23 | 27,38 | 9 | 15,56 |

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 cele 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 mio-matoși 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 MIRENA-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 precursore 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 intru-un endometru aparent atrofic.

5. 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 prolangate și cu agoniști de relizing factori, folosite până în prezent.

Bibliografie

1. Бохман Я.В. *Рак тела матки*. Кишинев, «ШТИИЦ», 1972.
2. Бохман Я.В., Пряшников В.А., Чепик О.Ф. *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 HNPCC: analysis of a large Lebanese pedigree*. *IntJGynec Cancer*, 2006, 16(4), p. 1516-1521.
5. Banno K. et al. *Association of HNPCC and endometrial cancers*. *International Journal of Clinical Oncology*, 2004, 9(4), p. 262-269.
6. Xue F., Jiao S., Zhao F. *A study on expression of tumor suppressor gene p53 in endometrial carcinoma*. *Chinese J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 30(11), p. 647-650.
7. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. *Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia*. *J Gynecol Oncol.*, 2016, 27(1), p. 8. doi: 10.3802/jgo.2016
8. Yang C.H., Almomen A., Wee Y.S., Jarboe E.A., Peterson C.M., Janát-Amsbury M.M. *An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations*. *Cancer Med.*, 2015, 4(7), p. 1039-50. doi: 10.1002/cam4.445. 2015
9. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. *Diagnosis and management of endometrial hyperplasia*. *J Minim Invasive Gynecol.*, 2012, 19(5), p. 562-71. doi: 10.1016/j.jmig.2012.05.009 2012

REZULTATELE TARDIVE DUPĂ APLICAREA METODEI DE PLASTIE ULTERIOR AMPUTĂRII ANTERIOARE A LALEI PICIORULUI

Mereuță Ion - dr. hab. șt. med., prof. univ., Butucel Dumitru - cercetător științific, Dăscăliuc Ion - dr. șt. med., Mura Sergiu - dr. șt. med., conf. cercetător, Dolganiuc Nicolae - cercetător științific stagiar, Șveț Veronica - asistent universitar

IMSP Institutul Oncologic

e-mail: dumitrubutucel@mail.ru

Rezumat

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

Metoda propusă și implementată de plasticie după amputarea anterioară a lalei piciorului permite înlăturarea radicală a tumorii păstrând funcțiile statico-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin, ceea ce contribuie la o reabilitare precoce a acestor bolnavi și o ameliorare a calității vieții lor și poate fi aplicată nu numai în tumorile aparatului locomotor, dar și în cazul afectării părții plantare a lalei piciorului de diferite origini.

Rezultatele tardive sunt apreciate atât la 5, cât și la 10 ani, cu 95,2% și 50,3% respective. Cercetarea necesită a fi continuată și în aspectul reabilitare-dizabilitate.

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

Summary. Late results after application of plastic forefoot amputation method.

Multiple methods of amputation of the anterior leg of the foot are known, which are applied in traumatology, endocrinology, vascular surgery, etc. It is known the method of Sharpe after amputation of the foot, which cannot always be applied to the musculoskeletal system tumors localized to the plantar side of the foot with the front of the tool Statico-dynamic disturbance of the lower limb.

The proposed and implemented method of plastics after the anterior foot paw amputation allows the radical removal of the tumor by maintaining the static-dynamic functions of the inferior limb, namely the supportive function, which contributes to early rehabilitation of these patients and an improvement in the quality of their life; can be applied not only in the tumors of the locomotor apparatus, but also in the case of damage to the planting part of the foot of different origins.

The late results are estimated at 5 and 10 years with 95.2% and 50.3% respectively. Research needs to be continued in the aspect of rehabilitation-disability.

Key words: late results, amputation, foot, tumor, rehabilitation.

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

Известны многочисленные методы ампутации переднего отдела стопы, которые используются в травматоло-

гии, endocrinologii, vasculare chirurgii, etc. Известен метод ампутации стопы по Шарпу, который не всегда может быть использован при опухолях опорно-двигательного аппарата с локализацией опухоли на подошвенной части переднего отдела без нарушения статико-динамических функций нижней конечности.

Предложенный и внедренный метод пластики после ампутации переднего отдела стопы позволяет радикально удалить опухоль, сохраняя при этом статико-динамические функции нижней конечности, а именно опорную функцию, что способствует ранней реабилитации этих больных и улучшению качества их жизни и может быть применена не только при опухолях опорно-двигательного аппарата, но и при поражении стопы различного генеза.

Отдаленные результаты определены как через 5, так и через 10 лет с 95,2% и 50,3% соответственно.

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

Introducere

În literatura de specialitate au fost evidențiate multiple metode de amputare a părții anterioare a labei piciorului [1,2,3,4,5]. Aceste metodologii sunt aplicate în diferite specialități, inclusiv traumatologie, ortopedie, chirurgia vasculară, etc. A fost descrisă și aplicată în practică metoda de amputare a părții anterioare a labei piciorului după Sharpe (fig.1). Metodologia include incizia tuturor țesuturilor moi ale părții dorsale a labei piciorului la 2 cm distal de baza oaselor metatarsiene; se pregătește lamboul plantar după lungime și lățime suficientă pentru acoperirea tăieturii oaselor metatarsiene. Lamboul plantar se separă de la oase prin mișcări de răzuire a cuțitului de amputare, scheletând astfel oasele metatarsiene. Se eliberează oasele metatarsiene de țesuturile moi, periostul selectiv incizându-se circular. ele se taie circular și se mișcă cu răzătorul distal. Oasele metatarsiene sunt tăiate strict perpendicular în partea lor proximală, iar marginile lor sunt netezite cu răzătorul. Artera dorsală plantară și arterele plantare sunt legate sau suturate; nervii lamboului dorsal și celui plantar se taie. Marginile cutanate ale lambourilor formate sunt suturate.

Metoda este acceptată, practicabilă, dar dezavantajul ei rezidă că nu întotdeauna este posibilă prepararea lamboului plantar după lungime și lățime, luând în considerație suprafața afectată, și amputarea plantei la acest nivel, păstrând funcțiile statico-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin.

Scopul lucrării: Studiarea rezultatelor tardive după aplicarea metodei de plastie ulterior amputării anterioare a labei piciorului.

Metodele și materialul de observație

Cercetarea a inclus 42 pacienți cu tumori local-avansate ale pielii și țesuturilor moi ale părții anterioare a labei piciorului pe partea plantară (fig.2), care au fost tratați chirurgical în Secția Tumorile pielii, melanom și ale aparatului locomotor a IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 2005-2015.

A fost elaborată, brevetată și implementată o metodă specifică pentru bolnavii incluși în studiu cu

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

Metoda s-a efectuat în modul următor: croirea lamboului dorsal suficient după lungime și lățime (fig.3,4) prin incizia pielii, țesuturilor moi la nivelul capetelor distale ale oaselor metatarsiene cu păstrarea arterei dorsalis pedis, decolarea lamboului de la oase prin răzuire, tăierea și prelucrarea oaselor la acest nivel sub unghi; croirea lamboului plantar cu înlăturarea radicală a focarului patologic și formarea bontului, ligaturarea arterelor părții plantare, răzuirea și netezirea oaselor la 2cm proximal de la tăietura lor, prelucrarea lor cu cuțitul electric. Hemostază minuțioasă, drenaj cu panglici de cauciuc, formarea bontului cu suturi de catgut la țesuturile moi, ulterior suturi la marginile cutanate ale lambourilor cu mătase (Fig.5). Pensament aseptice. Imobilizare.

Exemplu: Bolnavul P.N.A., 63 ani, fișa de observație nr.16447, s-a aflat la tratament chirurgical cu d-cul: Recidivă a carcinomului pielii plantei drepte cu creșterea oaselor. La internare acuza prezența neoformațiunii ulcerate a pielii părții plantare a labei piciorului drept. Din anamneză: se socrate bolnav timp de 3,5 ani. A fost operat repetate ori (excizia tumorii, electroexcizia recidivelor, electroexcizia recidivei cu autodermoplastie + TGT postoperatorie) - în total 7 ori. Status localis: pe pielea plantei drepte se determina o formațiune 8,0 cm, ulcerată, multinodulară, alocuri acoperită cu cruste, imobilă, dureroasă. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. La examenul Ro-grafic se determină creșterea tumorii în oasele metatarsiene. Intervenția chirurgicală a fost efectuată după metoda descrisă mai sus. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Plaga cicatrizată per primam. La examenul histologic Nr 67986-91/12 – Carcinom pavimentos keratinizat, care infiltrază țesuturile moi adiacente și țesutul osos.

După operație au trecut 11 ani. Bolnavul se depla-

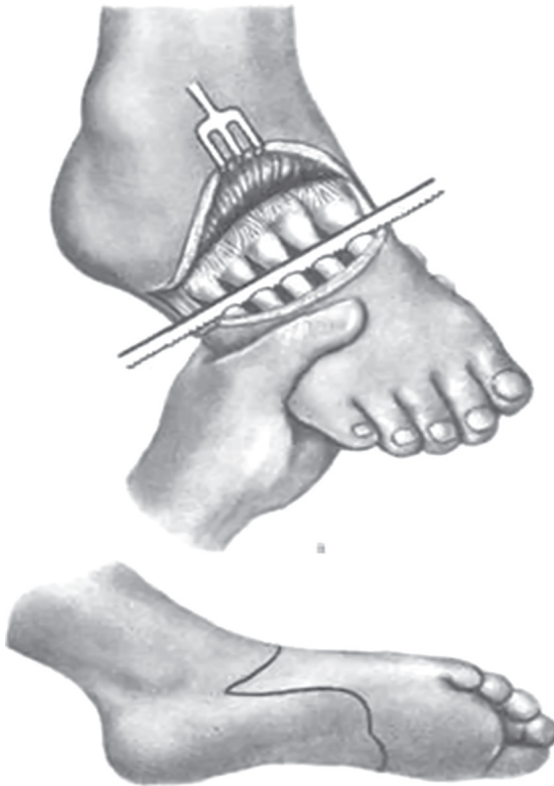


Fig.1



Fig.2



Fig.3



Fig.4

sează de sine stătător fără baston sau cârje, funcția de sprijin este păstrată. Semne de recidivă sau metastaze nu se determină.

Rezultate

Rezultatul imediat constă în aceea că are loc tăierea maximal economă din lungimea oaselor metatarsiene, care contribuie la păstrarea funcției de sprijin a membrului inferior și reabilitării precoce a pacien-

ților, iar material pentru acoperirea capetelor oaselor metatarsiene amputate servește lamboul dorsal al labei piciorului (Fig.6,7,8).

Rezultate tardive: peste 5 ani au fost evidențiate rezultate satisfăcătoare la 40 (95,2%) bolnavi, la 2 (4,8%) pacienți au fost recidive, ce a necesitat reamputația labei piciorului. Peste 10 ani a fost determinată stabilizarea procesului la 22 bolnavi (52,3%),



Fig.5



Fig.6

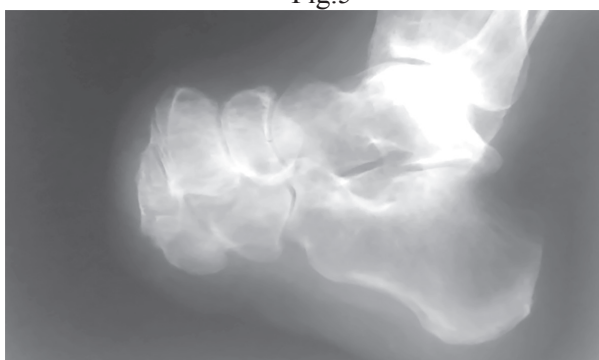


Fig.7

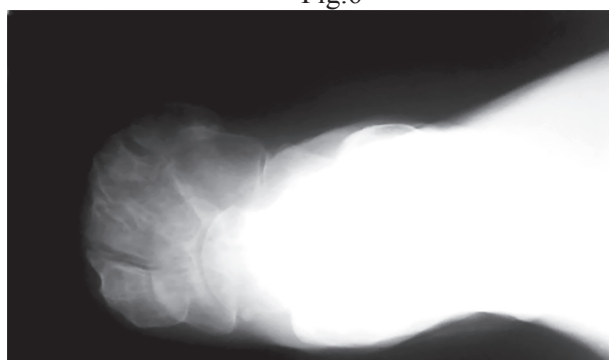


Fig.8

recidive – la 3 bolnavi (7,14%). Supraviețuire de 10 ani – 25 (59,5%) bolnavi.

Discuții și concluzii

Metoda implementată de plastie după amputarea anterioară a labei piciorului permite înlăturarea radicală a tumorii păstrând funcțiile statico-dinamice ale membrului inferior și anume a funcției de sprijin, ceea ce contribuie la o reabilitare precoce a acestor bolnavi și asigurare a calității vieții lor (fig.4,5,6). Această metodologie are o tendință de micșorare a dizabilităților la acești bolnavi, ce ar constitui o cercetare selectivă ulterioară.

Bibliografie

1. Оперативная хирургия и топографическая ана-

томия. Под редакцией В.В.Кованова. Москва. „Медицина”, 1978, 274 с.

2. Лябах А.П., Михневич О.Э., Поляченко Ю.В.. Ампутации переднего отдела стопы у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. ГУ «Институт хирургии и трансплантологии АМН Украины». Киев, Международный эндокринологический журнал. 2008, 5(17).

3. Sanders E.J., Dunlap G. Transmetatarsal amputation. A successful approach to limb salvage. Journal-of the American* Podiatric Medical Association 1992, 82(3), p. 129-35.

4. Hodge M.J., Peters T.G., Efirid W.G. Amputation of the distal portion of the foot. Southern Medical Journal, 1989, 82, p. 1138-1142.

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

PONDEREA TUMORILOR MALIGNNE LA CADRELE MEDICALE CONFORM LOCALIZĂRII ŞI STADIULUI

Şveţ Veronica - asist. univ., Ion Mereuţă - dr. hab. şt. med, prof. univ.
Catedra Oncologie, IP USMF „Nicolae Testemiţanu”

Rezumat

Articolul evidenţiază problema Cancerului la lucrătorii medicali. Se argumentează că studii în privinţa morbidităţii oncologice la lucrătorii medicali s-au efectuat selectiv în diferite ţări, dar în Republica Moldova este în premieră. Autorii analizează datele literaturii şi a Cancerilor Registre Naţionale a diferitor ţări în privinţa cancerului la cadrele medicale. O atenţie deosebită se atrage asupra factorilor de risc oncologic. În Republica Moldova cea mai mare pondere a cancerului la cadrele medicale sunt- cancerul mamar- 12,9%, urmat de cel colorectal - 12,4%. Se atestă, că la lucrătorii medicali depistarea precoce a cancerului este la un nivel mai ridicat decât la populaţia generală, iar grupa clinică nr. IV este de 21,6%, adică cu 3,4% mai mică decât la populaţia generală. Aceste date ne denotă despre importanţa unui Screening Selectiv Populaţional la cadrele medicale în cadrul Programului Anticancer 2016-2025.

Cuvinte-cheie: tumori maligne, medici, cancer.

Summary. Importance of Malignant tumors at doctors according to location and stage

The article highlights the issue of Cancer in medical workers. It is argued that studies on oncological morbidity in medical workers have been conducted selectively in different countries, but in the Republic of Moldova it is premiered. The authors analyze the literature and national cancer registers of different countries on cancer in healthcare professionals. Particular attention is drawn to oncological risk factors. In the Republic of Moldova, the highest share of cancer in medical professionals is breast cancer - 12.9%, followed by colorectal cancer - 12.4%. It is attested that in medical workers the early diagnosis of cancer is higher than the general population and the clinical group nr. IV is 21.6%, so by 3.4% less than the general population. These data show us the importance of a Selective Population Screening for Health Professionals in the 2016-2025 Anticancer Program.

Key words: malignant tumors, doctor, cancer.

Резюме. Важность злокачественных опухолей у медицинских работников в зависимости от локализации и стадии.

В статье подчеркивается проблема рака у медицинских работников. Утверждается, что исследования по онкологической заболеваемости медицинских работников проводились выборочно в разных странах, но в Республике Молдова это премьера. Авторы анализируют литературу и Национальные Регистры рака разных стран по поводу рака у медицинских работников. Особое внимание уделяется факторам онкологического риска. В Республике Молдова было выявлено что у медицинских работников рак молочной железы составляет- 12,9%, за которым следует колоректальный рак - 12,4%. Доказано, что у медицинских работников ранняя диагностика рака выше, чем у населения в целом, а клиническая группа № IV составляет 21,6%, то есть на 3,4% меньше, чем у населения. Эти данные показывают нам важность выборочного Скрининга Населения для специалистов здравоохранения в рамках Противоопухолевой Программы 2016-2025 годов.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, медицинские работники, рак.

Actualitatea temei

În ultimul timp se efectuează multiple cercetări în privinţa factorilor nocivi, inclusiv a celor cancerigeni, în exercitarea profesiei medicale care pot conduce la dezvoltarea diferitor tumori inclusiv a cancerului. Studii au fost efectuate în SUA, Danemarca, Tailanda, Rusia, România, Norvegia în privinţa influenţei diferitor factori de risc în dezvoltarea cancerului la diferite specialităţi medicale, atât la medici cât şi asistente medicale(1,2,3).

Unele date a Cancerului Registru Suedez, au indicat o incidenţă şi o mortalitate crescută a anumitor tipuri de tumori la diferite profesii din domeniul sănătăţii. În acest studiu a fost evaluată incidenţa cancerului la medici de diferite specialităţi, stomatologi şi alţi lucrători din domeniul sănătăţii. În toate cele

trei categorii de profesii studiate, s-a constatat un risc crescut, precum şi pentru toate tumorile maligne combinate, ca şi pentru tipurile de tumori specifice în funcţie de diferite ocupaţii. Au fost discutate eventuale factori etiologici responsabili pentru aceste riscuri (4,28). Studiul efectuat în rândul asistenţilor medicali din diferite spitale din Danemarca, au demonstrat, că riscul de cancer în rândul asistentelor medicale de sex feminin sunt mai frecvente, dar nici unul nu a abordat riscul asistentelor medicale de sex masculin, deşi pot fi expuşi aceluiaşi carcinogeni ca asistentele medicale de sex feminin. A fost efectuat şi un studiu de cohortă (1980-2003), reflectat în Cancerul Registru Danez, ce vizează riscul de îmbolnăvire a asistenţilor medicali de genul masculin, care a dedus argumente precum că riscul general al cancerului în rândul asistentelor

medicale de sex masculin înregistrate în Danemarca, este similar cu cel al populației generale daneze masculine. O incidență mai mare a fost observată pentru cancerul cerebral și sistemul nervos, ce merită o cercetare suplimentară. Riscurile ridicate relative pentru sarcoame și tumorile conjunctive reflectă în mare parte cazuri de sarcom Kaposi, care probabil are legătură profesională (2,3,4).

Studiile efectuate de cercetătorii din Taiwan, au demonstrat că cancerul a fost principala cauză a decesului în 1982. Cu toate acestea, riscul de cancer la medici nu este clar. Studiul îmbolnăvirii prin cancer în rândul cadrelor medicale pe bază de sex, au demonstrat că cadrele medicale de sex masculin au avut un risc mai mic de cancer decât de genul feminin. După localizare, medicii de sex masculin au avut un risc mai mare de cancer de prostată iar medicii de sex feminin au avut de două ori riscul de a dezvolta cancer de sân. Riscul de cancer nu a fost semnificativ asociat cu specialitățile medicului. La medicii din Taiwan au avut riscuri mai mari pentru cancerul de prostată și de sân decât populația generală (4,5).

A fost demonstrat că medicii de urgență și de asistență medicală (medicină internă, chirurgie, obstetrică și ginecologie, pediatrie) pot avea o stimulare nervoasă repetată și o calitate a vieții mai puțin sănătoasă din cauza suprasolicității, ceea ce poate contribui la un risc mai mare de cancer. Radiologii expuși radiațiilor

ionizante sunt, de asemenea, sugerați că au un risc mai mare de cancer (2,4,5).

Tabelul 1.

Ponderea tumorilor maligne la cele mai frecvente localizări în Republica Moldova (2000 – 2016)

| Localizările | la cadrele medicale | |
|------------------|---------------------|-------|
| | c. a. | % |
| Sînul | 262 | 12,9 |
| Colorectal | 252 | 12,4 |
| Pulmonar | 187 | 9,2 |
| Pielea | 185 | 9,1 |
| Hemoblastoze | 124 | 6,1 |
| Stomacul | 106 | 5,2 |
| Prostata | 91 | 4,5 |
| Gl.tiroidă | 85 | 4,2 |
| Cav.buc./faringe | 73 | 3,6 |
| Vizicaurinară | 67 | 3,3 |
| ColulUterin | 61 | 3,0 |
| CorpulUterin | 60 | 2,9 |
| Ficatul | 57 | 2,8 |
| Ovarele | 37 | 1,8 |
| Laringe | 30 | 1,5 |
| Buza | 36 | 1,3 |
| Altele | 321 | 16,2 |
| Total | 2034 | 100,0 |

Datele obținute sunt cele mai puțin de așteptat, cu date exacte a influenței substanțelor cancerigene

Tabelul 2.

Depistarea după stadii a tumorilor maligne la lucrătorii medicali în Republica Moldova(2000 - 2016)

| Anul | Stadii | | | | | | | |
|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|
| | I | | II | | III | | IV | |
| | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % | c.a. | % |
| 2000 | 11 | 9,4 | 21 | 18,2 | 33 | 28,3 | 34 | 28,5 |
| 2001 | 11 | 9,3 | 21 | 18,1 | 33 | 28,4 | 33 | 28,6 |
| 2002 | 11 | 9,5 | 20 | 18,3 | 31 | 27,9 | 31 | 28,1 |
| 2003 | 12 | 10,4 | 21 | 18,4 | 31 | 27,6 | 31 | 27,5 |
| 2004 | 14 | 11,9 | 20 | 17,9 | 32 | 27,7 | 31 | 27,3 |
| 2005 | 13 | 12,1 | 20 | 18,6 | 29 | 26,4 | 29 | 26,1 |
| 2006 | 15 | 13,2 | 22 | 19,2 | 30 | 26,5 | 30 | 26,4 |
| 2007 | 17 | 14,1 | 23 | 19,8 | 31 | 26,2 | 31 | 26,1 |
| 2008 | 16 | 14,3 | 23 | 20,0 | 30 | 26,1 | 29 | 25,9 |
| 2009 | 18 | 15,2 | 25 | 20,4 | 31 | 25,9 | 30 | 25,2 |
| 2010 | 19 | 15,9 | 24 | 20,3 | 31 | 25,4 | 30 | 25,3 |
| 2011 | 20 | 15,8 | 26 | 21,1 | 31 | 25,6 | 30 | 24,6 |
| 2012 | 20 | 15,9 | 26 | 20,9 | 30 | 24,3 | 30 | 24,2 |
| 2013 | 20 | 16,1 | 27 | 21,6 | 29 | 23,2 | 30 | 23,5 |
| 2014 | 21 | 16,4 | 28 | 21,8 | 29 | 22,8 | 29 | 22,6 |
| 2015 | 21 | 16,2 | 29 | 22,1 | 29 | 22,3 | 29 | 22,1 |
| 2016 | 21 | 16,3 | 29 | 22,4 | 28 | 21,2 | 28 | 21,6 |

și altor factori de risc care pot dezvolta cancerul. Autorii subliniază, despre importanța cunoașterii lor și întreprinderii a măsurilor de protecție și prevenție a lor (6,7).

Obiectivele lucrării: studierea morbidității oncologice la cadrele medicale conform stadiului tumorii și localizare.

Metodele de cercetare

Drept materiale de studiu au servit datele din Cancerul Registrului Național, fișele medicale din cadrul IMSP Institutul Oncologic din Moldova pentru anii 2000-2016, în studiul au fost incluse atât asistentele medicale cât și medicii, care activează în sistemul medical cu siyaj de munca mai mult de 5 ani.

Rezultatele obținute

Analizând fișele medicale, precum și datele din Cancerul Registrului Național, conform stadializării cancerului și a localizării cancerului, am obținut următoarele date descrise mai jos.

În studiul efectuat am obținut următoarele date: incidența tumorilor maligne, la lucrătorii medicali în Republica Moldova, conform stadiilor, stadiul I - tumorile maligne a alcătuit în 9,4%– 2000 și a crescut la - 16,3% în 2016, în stadiul II de la – 18,2% în anul 2000 la -22,4% în anul 2016. În st.III rata cancerului s-a micșorat de la – 28,3% în anul 2000 la - 21,2% în anul 2016. Pentru tumorile dinst.IV s-a micșorat de la -28,5% în 2000 la - 21,6% în anul 2016.

Analizând ponderea cancerului după localizarea tumorilor maligne la lucrătorii medicali din Republica Moldova (tabelul 2), evidențiat, că pe primele locuri se situează cancerul glandei mamare- pentru cadrele medicale de genul feminin, colorectal și pulmonar- pentru genul masculin, dar și afectarea altor țesuturi și organe: pielea, hemoblastoze, stomacul, prostată, gl. tiroide ș.a. Astfel cancerul mamar a alcătuit – 12,9%, cancerul colorectal – 12,4%, cancerul pulmonar– 9,2% , cancerul pielei – 9,1% .

Discuții

Cancerul a fost depistat mai frecvent în stadiile incipiente la lucrătorii medicali din Republica Moldova și mult mai puține cazuri de cancer au fost înregistrate în stadiile avansate, ce se datorează nivelului înalt de cunoștințe în privința maladiilor oncologice și a conștientizării adresării mai timpurii la specialiști.

Concluzii

Datele obținute ne denotă, că sunt studiate insuficient factorii de risc cancerigeni în activitatea medicală, este necesară schimbarea fișelor medicale de examinare a cadrelor medicale și controlul acestora, sunt necesare suplimentare de Program de Educație Medicală Continuă în oncologie, implementarea Programului Național de control al Cancerului în Republica Moldova pentru anii 2016-2025.

Bibliografie

1. Ahlborg G. Jr., Hemminki K. *Reproductive effects of chemical exposures in health professions*. J Occup Environ Med., 1995, 37, p. 957–961.
2. Babich H. *Reproductive and carcinogenic health risks to hospital personnel from chemical exposure a literature review*. J Environ Health., 1985, 48, p. 52–56.
3. Eriksson M., Hardell L., Malmer H., Weiner J. Department of Oncology, University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden.
4. Rix B.A., Lynge E. Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark.
5. Șveț Veronica. *Factorii de risc profesional și controlul lor în activitatea medicilor oncologi*. Buletinul AŞM, 2015, p. 220.
6. Комлева Ю.В., Махонько М.Н., Шкробова Н.В. Заболевания медицинских работников от воздействия ионизирующего излучения и их профилактика, 2013.
7. Мереуцэ И., Форня Ю. Психосоматические исследования онкологических заболеваний. Life and social programs of biological organisms” existence qualitz development, Лондон, 2014.

POLICITEMIA VERA: MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE TRATAMENTULUI

Musteață Larisa¹- dr. șt. med., conf. univ., Corcimar I.¹- dr. hab. șt. med., prof. univ., membr. cor. al AȘM., Maria Robu¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Vasile Musteață¹⁻²- dr. șt. med., conf. univ., Sanda Buruiană¹- dr. șt. med., asist. univ., Natalia Sporîș¹- asist. univ., Stela Pînzari²- șef secție Hematologie nr.1, Irina Mocanu² – med. ord., Galina Durbailova² – medic ord., I. Vinogradov²- șef secție Hematologie nr.4, V. Munteanu²- șef secție Hematologie nr.3, V. Tomacinschi¹- medic rezident, Nina Sghibneva¹- medic rezident.

Disciplina hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu»¹, IMSP Institutul Oncologic din Moldova²

tel.(373)022205532, 079731680, l.musteata@yahoo.com

Rezumat

Au fost analizate particularitățile evoluției clinice, complicațiile, rezultatele imediate și la distanță ale tratamentului citoreductiv pe un lot de 114 pacienți cu policitemia vera cu vârsta cuprinsă între 28 și 78 de ani. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfofopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic și evoluției clinice al maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite și a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale, la necesitate – trepanobiopsia osului iliac. A fost aplicat tratamentul cu bisulfan sau hidroxycarbamida în doze standard. Boala mai frecvent a fost diagnosticată la bărbați. Însă în grupul de vârstă 40-49 ani au predominat femeile. Durata maladiei de la debutul primelor manifestări clinice ale policitemiei vera până la stabilirea diagnosticului la majoritatea pacienților (86,8%) a constituit 4-9 luni (în mediu – 5,8 luni), ce a adus la dezvoltarea complicațiilor tromboembolice la 28,1%. Studiul rezultatelor imediate ale tratamentului a arătat că remisiunea clinico-hematologică a fost obținută la toți pacienții. Indicii supraviețuirii generale peste un an au constituit 100%, peste 5 ani – 98,6%, peste 10 ani – 85,9% și peste 15 ani și mai mult – 67,1%.

Cuvinte-cheie: policitemia vera, particularitățile evoluției clinice, complicațiile, tratamentul citoreductiv, rezultatele imediate și la distanță.

Summary. Polycythemia vera: clinical manifestation, and short –and long-term results of treatment

The features of clinical evolution, complications, short- and long-term results of cytoreductive treatment were analyzed in the group of 114 patients with polycythemia vera, aged at 28-78 years old. The diagnosis was proved in all cases by the biopsy of the iliac crest with histological examination of the bone marrow. Physical examinations were associated with the repeated complete peripheral blood counts, platelet count, hematocrit, ultrasound scan of the abdominal organs and iliac crest biopsy in order to specify the data of the clinical picture and evolution. The treatment with two cytoreductive agents has been used: *standard doses* of busulfanor *hydroxycarbamide*. *The disease was commonly diagnosed in males. The females prevailed in the age groups of 40-49 years. The disease span from the onset of the initial clinical manifestations until the diagnosis lasted 4-9 months in the majority of patients (86.8%), that led to the development of the thromboembolic complications in 28.1% of cases. The study of the short-term results determined the complete remission in all cases. The overall survival at one year, 5 years, 10 years and 15 years was 100%, 98.6%, 85.9% and 67.1%, respectively.*

Key words: polycythemia vera, clinical evolution, complications, cytoreductive treatment, short- and long-term results.

Резюме. Истинная полицитемия: клинические проявления непосредственные и отдалённые результаты лечения

Изучены особенности клинического течения, осложнения, непосредственные и отдаленные результаты цитостатического лечения у 114 больных истинной полицитемией в возрасте от 28 до 78 лет. Диагноз во всех случаях был подтвержден при трепанобиопсии подвздошной кости и гистологическом исследовании костного мозга. Для получения сведений об особенностях клинического течения болезни, наряду с физикальным исследованием, анализировали результаты повторных анализов периферической крови с подсчетом числа тромбоцитов и гематокрита, ультразвукографического исследования органов брюшной полости, при необходимости – повторной трепанобиопсии костного мозга. Лечение проводили бисульфаном гидроксимочевинной в стандартных дозах. В группе из 114 пациентов заболевание чаще диагностировали у мужчин. В то же время в возрастной категории 40-49 лет болезнь Вакеза чаще наблюдали у женщин (53,6%). Изучение длительности болезни с момента дебюта клини-

ческих признаков до подтверждения диагноза показало, что у большинства пациентов она варьировала от 4 до 9 месяцев, что привело 28,1% больных к тромбоэмболическим осложнениям. Клинико-гематологическая ремиссия была получена во всех случаях. Показатели общей выживаемости через год составили 100%, через 5 лет – 98,6%, через 10 – 85,9% и через 15 и более лет – 67,1%.

Ключевые слова: истинная полицитемия, особенности клинического течения, химиотерапевтическое лечение, непосредственные и отдаленные результаты.

Actualitatea temei

Policitemia vera (maladia Vaquez, maladia Osler, eritremia) reprezintă o patologie clonală cu afectarea hematopoiezei la nivelul celulei stem (8, 12, 13). Maladia se caracterizează prin proliferarea nelimitată a acestei celule, care își păstrează proprietățile de a se diferenția și maturiza până la celulele mature (6, 7, 9, 10). În procesul tumoral sunt implicate preponderent elementele celulare ale seriei eritrocariocitare (8, 13, 14). Nivelul înalt al hemoglobinei și hematiilor în asociere cu alți factori patogenici provoacă apariția sindromului pletoric și a complicațiilor tromboembolice (1, 5, 11-13). La anumite etape a maladiei la proliferarea celulară în măduva oaselor aderă metaplasia mieloidă în splină (3, 13, 14). Eritremia este o patologie rar întâlnită, care se dezvoltă la persoanele cu vârsta de 50-60 ani, cu predominare la bărbați. Până la vârsta de 40 ani maladia Vaquez se înregistrează în 20% cazuri. Morbiditatea bolii variază în limitele indicilor 0,6-1,2 la 100 000 de locuitori. Rezultatele investigațiilor din Suedia și SUA au arătat că incidența anuală constituie aproximativ 20 cazuri la un milion de populație. Caracteristic pentru confirmarea diagnosticului de policitemia vera este prezența markerului citogenic JAK2V617F sau JAK2 ecson 12 mutație (2, 3, 8, 11). În literatura științifică mondială de specialitate există publicații referitor la această patologie, unde sunt discutate evoluția clinică, metodele de diagnostic și tratament (1-3, 6, 7, 10, 11). Afectarea persoanelor de vârstă medie, apți de muncă, creșterea morbidității în ultimele decenii, recăderile frecvente și majorarea complicațiilor tromboembolice, ce duc la incapacitatea de muncă a persoanelor cu policitemia vera, au servit drept motiv, pentru studierea continuă al acestei patologii în Republica Moldova.

Scopul lucrării constă în studierea particularităților manifestărilor clinice, complicațiilor, rezultatelor imediate și la distanță ale tratamentului, supraviețuirii generale a pacienților cu policitemia vera.

Material și metode

Particularitățile manifestărilor clinice, complicațiile și rezultatele tratamentului au fost studiate pe un lot de 114 pacienți cu diagnosticul de policitemia vera cu vârsta între 28 și 78 de ani (mediana vârstei

– 58,2 ani), care s-au aflat la evidență și tratament în Centrul Consultativ Diagnostic și Hematologic al IMSP Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1987-2013. Diagnosticul clinic în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfofopatologic al măduvei oaselor. Pentru precizarea datelor tabloului clinic și evoluția maladiei examinarea fizică a fost asociată cu analizele repetate ale sângelui periferic cu calcularea numărului de trombocite, a hematocritului, examenul ultrasonografic al organelor abdominale și la necesitate – trepanobiopsia osului iliac repetată.

A fost aplicat tratament cu bisulfan la 56 și hidrocarbamida – la 58 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 tromboembolice.

Bisulfanul a fost administrat câte 4-6 mg/zi timp de 2-3 săptămâni, după ce tratamentul a fost continuat în doza de 2 mg/zi. Durata tratamentului a fost determinată în funcție de conținutul hemoglobinei, numărului de leucocite și trombocite.

Hidrocarbamida a fost utilizată în doza de 2-3 mg/zi în decurs de 2-3 săptămâni. Ulterior doza zilnică a fost micșorată în conformitate cu numărul de leucocite și trombocite. La necesitate a fost efectuat tratamentul de menținere în doza de 0,5-1,0 g/zi.

În scopul profilaxiei complicațiilor tromboembolice în asociere cu tratamentul de bază al policitemiei vera au fost utilizate preparatele cu acțiune antiagregantă (Cardiomagnil, Pentoxifilina, etc.).

Pentru aprecierea rezultatelor la distanță a pacienților a fost folosită metoda life-table de formare a curbei de supraviețuire propusă de Kaplan E. și Meier P. (4).

Rezultate și discuții

Distribuirea pacienților cu eritremie în funcție de vârstă a arătat că maladia s-a dezvoltat preponderent la persoanele cu vârsta între 40-69 de ani (80,6%) și rar cu vârsta până la 39 și de peste 70 ani (14,1 și 5,3%, respectiv) (tab.1).

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu policitemia vera în funcție de vârstă și sex

| Vârsta, anii | Numărul de pacienți | Frecvența, % | Sexul | |
|--------------|---------------------|--------------|------------------|----------------|
| | | | bărbați abs. (%) | femei abs. (%) |
| 20 – 29 | 6 | 5,3 | 3 (50,0) | 3 (50,0) |
| 30 – 39 | 10 | 8,8 | 6 (60,0) | 4 (40,0) |
| 40 – 49 | 28 | 24,6 | 13 (46,4) | 15 (53,6) |
| 50 – 59 | 39 | 34,2 | 25 (64,1) | 14 (35,9) |
| 60 – 69 | 25 | 21,8 | 13 (56,0) | 12 (44,0) |
| 70 – 79 | 6 | 5,3 | 6 (100) | - |
| În total: | 114 | 100 | 66 (57,9) | 48 (42,1) |

Boala mai frecventa fost diagnosticată la bărbați (66 persoane, sau 57,9%). Femei au fost 48 (42,1%). Atrage atenția, că în grupul de vârstă 40-49 de ani au predominat femeile – 53,6%.

Deci, probabilitatea diagnosticării maladiei este mai mare la persoanele cu vârsta 40-69 de ani. La femei debutul policitemiei vera a avut loc mai frecvent în grupul de vârstă 40-49 de ani. Nu se exclude ca acest fenomen este legat cu particularitățile de longevitate a vieții dintre bărbați și femei în Republica Moldova.

Studierea duratei maladiei de la debutul primelor manifestări clinice ale bolii până la stabilirea diagnosticului maladiei Vaquez a arătat că majoritatea pacienților (68 persoane, sau 59,6%) s-au adresat la medicul hematolog peste 4-6 luni (tab. 2).

Tabelul 2

Durata maladiei de la primele semne clinice ale policitemiei vera până la stabilirea diagnosticului

| Numărul de pacienți | Durata maladiei, luni | | | | |
|---------------------|-----------------------|----------------|----------------|------------------|---------------|
| | ≤ 3 abs. (%) | 4 – 6 abs. (%) | 7 – 9 abs. (%) | 10 – 12 abs. (%) | > 12 abs. (%) |
| 114 | 5 (4,4) | 68 (59,6) | 31 (27,2) | 6 (5,3) | 4 (3,5) |

În 31 (27,2%) cazuri diagnosticul de policitemia vera a fost stabilit într-o perioadă de 7-9 luni după apariția primelor manifestări clinice, deși erau prezente schimbări patologice în analiza sângelui periferic.

Durata bolii de la debutul clinic până la adresarea pacienților la medicul hematolog și confirmarea diagnosticului de maladia Vaquez a constituit în mediu 5,8 luni.

În toate cazurile diagnosticul de policitemia vera a fost stabilit în stadiul eritremic propriu-zis (în stadiul II A la 105 (92,1%) pacienți și II B – la 9 (7,9%).

Aceste date confirmă că policitemia vera se dezvoltă lent cu tendința permanentă de creștere a numărul de eritrocite, sporirea treptată a hiperviscosității sângelui și lipsa la majoritatea medicilor primari

(90,3%) a competenței și vigilenței oncohematologice.

Studierea adresării primare a pacienților la medic pe locul de trai pentru asistența medicală a arătat că majoritatea bolnavilor (71 persoane, sau 62,3%) s-au adresat la medicul de familie cu așa numitul sindrom „asteno-vegetativ”, hipertensiune arterială (tab. 3).

Investigațiile efectuate au dat posibilitatea de a suspecta patologia sistemului hematopoietic și pacienții au fost îndreptați la medicul hematolog. Din secțiile de cardiologie, unde a fost confirmat diagnosticul de infarct miocardic, la medicul hematolog au ajuns 15 (13,3%) pacienți cu policitemia vera. De la medicul chirurg, la care primar s-au adresat cu tromboze ale venelor periferice - 12 (10,5%) bolnavi. În secțiile de neurologie pentru asistența medicală de urgență cu diagnosticul de ictus cerebral ischemic au fost spitalizați 10 (8,8%) pacienți la care ulterior a fost stabilit diagnosticul de maladia Vaquez. Ultimii 6 (5,3%) bolnavi au fost îndreptați la hematolog de către medicul gastroenterolog în perioada tratamentului maladiei ulceroase gastrice.

Tabelul 3

Adresarea primară a pacienților cu policitemia vera pentru asistența medicală

| Specializarea medicului primar | Cauza adresării | Numărul de pacienți, abs. (%) |
|--------------------------------|--|-------------------------------|
| Medic de familie | Sindromul „asteno-vegetativ”, | 71 (62,3) |
| Cardiolog | Hipertensiune arterială, infarct miocardic | 15 (13,3) |
| Chirurg | Tromboze ale venelor periferice | 12 (10,5) |
| Neurolog | Ictus cerebral ischemic | 10 (8,8) |
| Gastroenterolog | Maladia ulceroasă a stomacului | 6 (5,3) |
| În total: | | 114 (100) |

Deci, pacienții cu manifestări clinice ale policitemiei vera se pot adresa primar la medicii de diverse specializări și soarta lor depinde de vigilența și competența medicilor primari.

Studierea manifestărilor clinice la pacienții cu policitemia vera a arătat că la toți bolnavii a fost prezent sindromul pletoric (tab. 4). Cele mai frecvente simptome clinice la debutul bolii au fost cefalee permanentă, care s-a înregistrat la toți 114 (100%) bolnavi, vertij (102 persoane, sau 89,5%) și scăderea capacității de muncă (77 persoane, sau 67,5%). Eritromelalgia a fost constatată la 71 (62,2%) pacienți, prurit cutanat aquagen – la 68 (59,6%). Semne caracteristice pentru stenocardie au avut loc la 57 (50,0%) pacienți.

La examenul obiectiv al pacienților a atras atenția culoarea roșie-purpurie a feței, mânilor și părții superioare a toracelui (112 persoane, sau 98,3%), injectarea sclerelor (109 persoane, sau 95,6%), simptomul Kuperman pozitiv (76 persoane, sau 66,7%). Splenomegalia a fost depistată la 77 (67,5%) pacienți, hepatomegalia – la 61 (53,5%), tromboze vasculare – la 32 (28,1%) (tab. 4).

Analiza generală a sângelui periferic a arătat, că nivelul indicilor hemoglobinei a variat între 180-235 g/l, eritrocitelor $-5,5-6,7 \cdot 10^{12}/l$, trombocitelor $-180-1690 \cdot 10^9/l$. Numărul de leucocite a fost în diapazonul de 5,1 până la $21,3 \cdot 10^9/l$. Modificări în formula leucocitară nu au fost depistate. Nivelul indicilor hematocritului a variat în limitele 0,55-0,80. Leucocitoza din contul granulocitelor a fost observată la 69 (60,5%) pacienți, trombocitoza – la 61 (53,5%).

Tabelul 4

Simptomele clinice la pacienții cu policitemia vera

| Simptomele clinice | Numărul de pacienți, abs. (%) |
|---------------------------------------|-------------------------------|
| Subiective: | |
| cefalee pronunțată | 114 (100) |
| vertij | 102 (89,5) |
| slăbirea memoriei | 98 (85,9) |
| scăderea capacității de muncă | 77 (67,5) |
| eritromelalgie | 71 (62,2) |
| prurit cutanat aquagen | 68 (59,6) |
| dureri cardiace | 57 (50,0) |
| Obiective: | |
| culoare roșie-purpurie a tegumentelor | 112 (98,3) |
| injectarea sclerelor | 109 (95,6) |
| splenomegalie | 77 (67,5) |
| simptomul Kuperman | 76 (66,7) |
| hepatomegalie | 61 (53,5) |
| complicații tromboembolice | 32 (28,1) |
| guta | 18 (15,7) |
| maladia ulceroasă | 11 (9,6) |

Diagnosticul de maladia Vaquez în toate cazurile a fost confirmat prin trepanobiopsia osului iliac cu examenul morfopatologic. În preparatele histologice a măduvei oaselor a fost depistată hiperplazia medulară pe contul celulelor eritrocariocitare, elementelor seriei granulocitare la toate stadiile de maturare și megacariocitoza.

Studierea rezultatelor imediate ale tratamentului a arătat că remisiunea clinico-hematologică a fost obținută la toți 114 pacienți. Durata remisiunii la tra-

tamentul chimioterapeutic a variat de la 3 până la 9 luni, constituind în mediu 5,5 luni. În toate cazurile au avut loc recăderi ale maladiei. La pacienții cu recăderi s-a repetat tratamentul cu bisulfansau hidroxicarbamidă. Durata remisiunilor clinico-hematologice repetate a variat între 3-5 luni, constituind în mediu 4,6 luni. Cazuri letale asociate cu tratamentul efectuat și complicații tromboembolice n-au fost înregistrate. La 31 (27,1%) pacienți au avut loc hemodepresia temporară.

Din 114 bolnavi până la stadiul III au fost supraviețuitori 41. La 40 (97,7%) pacienți în stadiul terminal s-a dezvoltat mielofibroza posteritremică și într-un caz (2,3%) – leucemia mielomonoblastică acută. În total au decedat 34 bolnavi. Ceilalți 73 pacienți se află sub supraveghere în stadiul II A și II B în decurs de 5-26 de ani.

Studierea rezultatelor la distanță a arătat că indicii de supraviețuire peste un an au constituit 100%, peste 5 ani – 98,6%, peste 10 ani – 85,9% și peste 15 ani și mai mult – 67,1% (tab. 5). Mediana supraviețuirii încă nu este atinsă.

Tabelul 5

**Supraviețuirea generală
a pacienților cu policitemia vera în funcție
de evoluția clinică**

| Numărul de pacienți | Supraviețuirea, % | | | | Mediana supraviețuirii (ani) |
|---------------------|-------------------|-------|--------|--------------------|------------------------------|
| | 1 an | 5 ani | 10 ani | 15 ani și mai mult | |
| 114 | 100 | 98,6 | 85,9 | 67,1 | Nu este atinsă |

Concluzii

Dezvoltarea lentă cu tendința permanentă de creștere a numărului de eritrocite, sporirea treptată a hiper-viscozității sângelui și lipsa la majoritatea medicilor primari a competenței și vigilenței oncohematologice a contribuit la dezvoltarea complicațiilor tromboembolice la 28,1% pacienți. Tratamentul adecvat chimioterapeutic îmbunătățește calitatea vieții pacienților, micșorează apariția complicațiilor tromboembolice și permite creșterea duratei medii a vieții lor în raport cu durata medie generală a populației din Republica Moldova.

Bibliografie

- Alvares-Larran A., Kerquelen A., Hernandez-Boluda J.Z. et al. *Frequency and Prognostic Value of Resistance/in tolerance to Hydroxycarbamide in 890 Patients with Polycythemia Vera*. British. J. Haematol., 2016, 172, p. 786-92.
- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R et al. *The 2016 revision to the World Health Organization (WHO)*

Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia. Blood, 2016.

3. Anderson L., James G., Duncombe A. et. al. *Myeloproliferative Neoplasm Patient Symptom Burden and Quality of Life: Evidence of Significant Impairment compared to Control.* Am. J. Haematol., 2015, 90, p. 864-70.

4. Kaplan E., Meier P. *Non-parametric Estimation From Incomplete Observation.* J. Am. Statist. Ass., 1958, 53, p. 457-81.

5. McMahon B., Stein B. *Thrombotic and Bleeding Complications in Classical Myeloproliferative Neoplasms.* Semin. Thromb. Hemost., 2013, 39(1), p. 101-11.

6. Mehta J. et al. *Epidemiology of Myeloproliferative Neoplasm in the United States.* Leuk. Lymphoma, 2014, 55(3), p. 595-600.

7. Passamonti F. *How I Treat Polycythemia Vera.* Blood, 2012, 120(2), p. 275-84.

8. Petridies P.E. *Update of Recommendations of the Diagnosis and Treatment of Patients with Myeloproliferative Neoplasms,* 2017, p. 21-41.

9. 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.

10. Tefferi A., Rumi E., Finazzi G. et. al. *Survival and Prognosis among 1545 patients with Contemporary Polycythemia Vera: An International Study.* Leuk. Lymphoma, 2013, 27(9), p. 1874-81.

11. Tefferi A. *JAK and MPL mutations in Myeloid Malignancies.* Leuk. Lymphoma, 2008, 23(5), p. 905-11.

12. Vannucchi A., Kiladjan J., Grisshammer M. et. al., *Ruxolitinib Versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera.* N. Engl. J. Med., 2015, 372, p. 426-35.

13. Вагутин 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.

ASPECTELE CLINICE ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

Tomacinschii Victor^{1,2} – medic rezident,

Robu Maria¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Corcimaru Ion¹ – dr. hab. șt. med., prof. univ., membr. coresp. AȘM.,

Musteață Vasile^{1,2} – dr. șt. med., conf. univ.,

Musteață Larisa¹ – dr. șt. med., conf. univ.,

Buruiană Sanda^{1,2} – dr. șt. med., asist. univ.,

Sporiș Natalia^{1,2} – asist. univ.,

Popescu Maria^{1,2} – asist. univ.

¹ **Disciplina Hematologie, Departamentul Medicină internă,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”**

² **IMSP Institutul Oncologic din Moldova, Centrul Hematologic**

tel.: +37369754013, victortom26@gmail.com

Rezumat

Au fost analizate particularitățile evoluției clinice, prognostice și rezultatele nemijlocite ale tratamentului pe un lot de 118 pacienți cu leucemie limfocitară cronică. Leucemia limfocitară cronică mai frecvent s-a dezvoltat la persoane cu vârsta 55-75 ani(69,4%), aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei(51% și 49% respectiv). S-a dovedit, că tratamentul cu utilizarea regimurilor terapeutice noi crește rata răspunsului la tratament și îmbunătățește calitatea vieții pacienților.

Cuvinte-cheie: leucemie limfocitară cronică, evoluție clinică, prognostic, tratament.

Summary. Clinical aspects and treatment outcomes of chronic lymphocytic leukemia

The peculiarities of clinical evolution, prognosis and immediate treatment outcomes were analyzed in a group of 118 patients with chronic lymphocytic leukemia. Chronic lymphocytic leukemia more frequently developed in patients aged between 55-75 years (69.4%), approximately with the same frequency in males and females (51% and 49%, respectively). It has been shown that treatment with new therapeutic regimens improves the rate of response to treatment and patients quality of life.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, clinical course, prognosis, treatment.

Резюме. Клинические аспекты и результаты лечения хронического лимфолейкоза.

Изучены особенности клинического течения, непосредственные результаты лечения и прогноз у 118 пациентов с хроническим лимфолейкозом. Заболевание чаще (69,4%) диагностировали у лиц в возрасте от 55 до 75 лет примерно с одинаковой частотой у мужчин и женщин (51% и 49%, соответственно). Лечение современными химиотерапевтическими режимами увеличивает частоту ремиссий и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, клиническое течение, прогноз, лечение.

Actualitatea temei

Leucemia limfocitară cronică prezintă un proces limfoproliferativ, al cărui substrat morfologic îl constituie limfocitele mature. După originea sa în 95-98% din cazuri celula primar mutantă are origine B celulară, iar forma T celulară se întâlnește la 2-5% din pacienții diagnosticați; [1] Ultimile clasificări O.M.S. ale tumorilor țesutului hematopoietic și limfoid, poziționează forma T celulară de Leucemie limfocitară cronică drept o entitate nozologică distinctă în cadrul limfoamelor parvenite din celule T/Nk+ sub nume de Leucemie prolimfocitară T-celulară, iar Leucemia limfocitară cronică împarte locul în clasificarea limfoamelor B celulare cu Limfomul cu limfocite mici B. [2]

Leucemia limfocitară cronică reprezintă cea mai frecventă formă de leucemie din țările occidentale cu o incidență de 4,2:100000 de populație pe an, răspândirea fiind în același timp neuniformă la nivel global.[3] Incidența crește la 30:100000 locuitori pe an în cazul pacienților cu vârsta ce depășește 80 de ani. Vârsta medie la momentul diagnosticării pacienților reprezintă 72 de ani. [4] Aproximativ 10% din totalul persoanelor diagnosticate au vârsta < 55 ani. *În Republica Moldova morbiditatea prin leucemie limfocitară cronică este de 1,2 cazuri la 100000 locuitori* [5] Conform clasificării clinico-hematologice leucemia limfocitară cronică se împarte în: stadiul inițial, sta-

diul manifestărilor clinico-hematologice desfășurare și stadiul terminal. În ultimii ani direcțiile principale în cercetarea leucemiei limfocitare cronice sunt îndreptate spre studierea particularităților imunofenotipice, citogenetice și a biologiei moleculare. [6, 7]

Sunt descriși o serie de markeri suplimentari pentru aprecierea prognosticului pacienților cu leucemie limfocitară cronică. Spre exemplu pacienții cu del(17p) sau cu mutație în gena TP53, element depistat la 5% din pacienți la momentul stabilirii diagnosticului și la aproximativ 10% la momentul inițierii tratamentului, au un prognostic extrem de nefavorabil, cu o supraviețuire globală de 2-5 ani.[6] Un alt marker care influențează prognosticul pacienților este statutul non mutant al IGHV (immunoglobulin heavy chain variable - regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinelor). Celulele leucemice cu statut non-mutant au un risc de instabilitate genomică mai mare, prezentând un risc crescut de asociere a mutațiilor genetice cu prognostic rezervat. La acești pacienți atestându-se o supraviețuire globală mai redusă și la fel o perioadă de timp mai scurtă de la diagnosticare până la inițierea tratamentului.[8]

S-au făcut pași importanți în înțelegerea mecanismelor moleculare în leucemia limfocitară cronică, asta conducând și la realizarea unor progrese remarcabile, cu schimbarea paradigmei în tratamentul acestei patologii. Studiile efectuate au demonstrat că

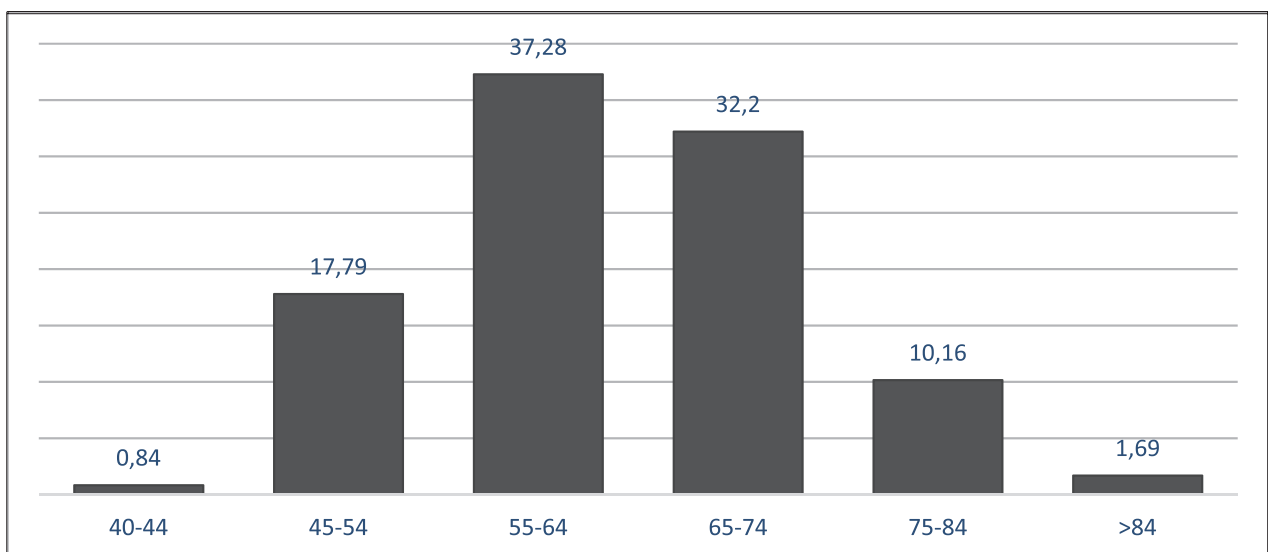


Fig. 1. Distribuția pacienților cu leucemie limfocitară cronică în funcție de vârstă

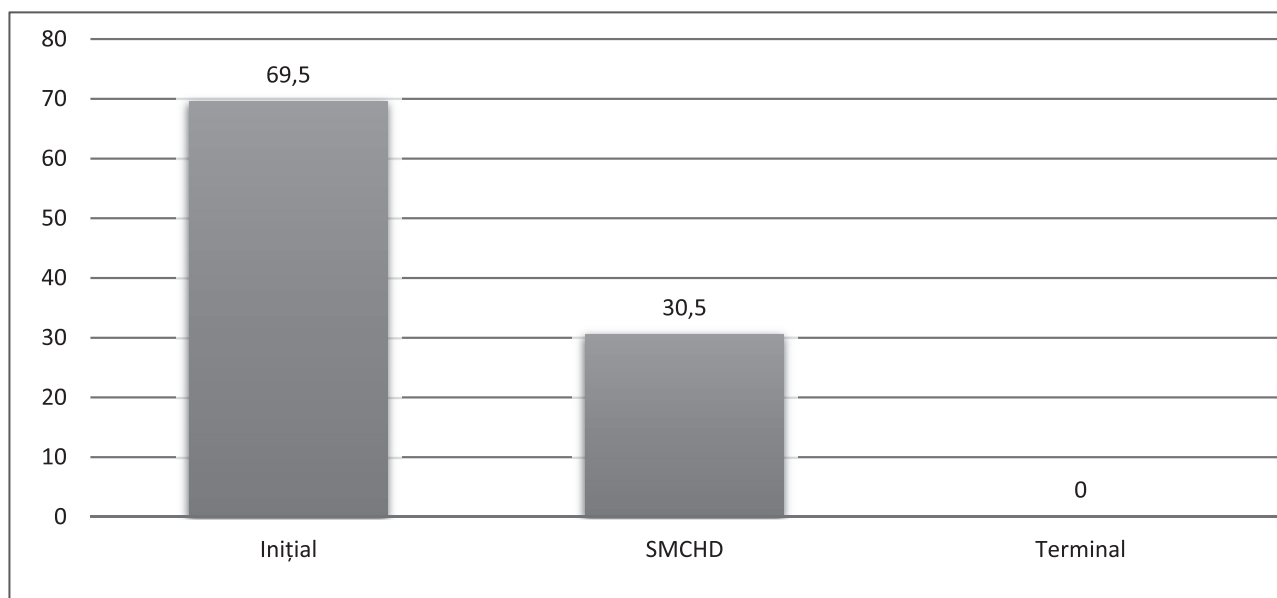


Fig. 2. Distribuția pacienților cu leucemie limfocitară cronică la adresare în dependență de stadiul clinic.

inițierea precoce a tratamentului nu determină beneficii în supraviețuirea totală, iar pacienții în stadiul inițial cu boală asimptomatică necesită doar supraveghere în dinamică fără tratament specific [9]. Însă, odată cu progresarea patologiei, apare necesitatea de administrare de tratament medicamentos, boala devenind activă.

Dacă în domeniul cercetărilor imunofenotipice și biologiei moleculare au fost atinse progrese considerabile ce au contribuit și la modificarea tratamentului, aspectele clinice ale leucemiei limfocitare cronice rămân puțin studiate. De aceea studiarea particularităților clinice ale leucemiei limfocitare cronice este actuală.

Scopul lucrării: Studierea aspectelor clinice și rezultatelor tratamentului leucemiei limfocitare cronice.

Material și metode

În studiu au fost înrolați 118 pacienți cu leucemie limfocitară cronică aflați la dispensarizare activă în cadrul Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP IO. Metoda statistică folosită a fost cea a studiului retrospectiv, cu sinteză statistică prin utilizarea softurilor de specialitate IBM SPSS Statistics și Microsoft Excel 2016.

Pentru îndeplinirea chestionarelor statistice au fost evaluate datele înregistrate în fișele de ambulatoriu ale pacienților, datele analizelor generale ale sângelui, analizelor biochimice ale sângelui, aspiratele medulare cât și epicrizele din foile de observație ale pacienților, la care s-a aplicat tratament în condiții de staționar.

Rezultate și discuții

Vârsta bolnavilor înrolați în studiu a variat între 41 și 86 de ani. Vârsta medie a pacienților evaluați a constituit 63,25 ani ($\pm 2,3$ ani). Au predominat persoanele cu vârsta 55-64 ani și 65-74 ani (37,2% și 32,2% respectiv). Mai rar leucemia limfocitară cronică s-a dezvoltat la vârsta de 45-54 ani și de peste 75 ani (17,8% și 10,2% corespunzător). În categoria de vârstă 40-44 de ani a fost diagnosticat doar 1 bolnav (0,8%). (Figura 1)

Vârsta medie la diagnosticare relativ mai mică comparativ cu media mondială poate fi explicată prin speranța de viață a cetățenilor Republicii Moldova ce constituie în mediu 71,63 ani, mai mică prin comparație cu țările vest-europene și asiatice. [10] Leucemia limfocitară cronică a fost diagnosticată aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați 60 (51%) și femei 58 (49%) respectiv.

Majoritatea pacienților au fost depistați în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice (82 bolnavi – 69,5%). În stadiul manifestărilor clinico-hematologice (MCHD) diagnosticul de leucemie limfocitară cronică a fost stabilit în 36 (30,5%) cazuri. La nici un pacient la adresare nu a fost constatat stadiul terminal al patologiei. (Figura 2) Diagnosticarea majorității pacienților în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice denotă un grad înalt al vigilenței și competenței medicilor din rețeaua generală.

Din pacienții diagnosticați în stadiul inițial, 80 (97,6%) cazuri au fost trimise la hematolog îndată ce, ocazional, au fost depistate modificări în analiza generală a sângelui (leucocitoză cu limfocitoză). Însă la 2 (2,4%) pacienți perioada de la depistarea modificărilor în analiza generală de sânge până la trimiterea

la hematolog a durat 1-3 luni. În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate la adresare în 21 (58,2%) cazuri au fost constatate doar modificări în analiza generală a sângelui, 6 (16,6%) bolnavi au avut un debut al simptomelor caracteristice leucemiei limfocitare cronice în decurs de o lună, 7 (19,4%) bolnavi s-au adresat la hematolog peste 3 luni de la primele semne ale maladiei, iar 2 (5,5%) pacienți au dat debutul bolii cu mai mult de 4-6 luni anterior adresării. Pacienții în stadiul inițial au fost asimptomatici și nu au prezentat acuze specifice, în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate a prevalat prezența limfadenopatiilor periferice (86,1%) urmate de spleno- și hepatomegalie (75,0%), sindromul astenovegetativ a fost notat în 69,4% cazuri, urmate de pierdere ponderală (16,6%). Acuzele preponderente ale pacienților în stadiul II (stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate) manifestate la consultul primar hematologic sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1
Acuzele pacienților depistați în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate

| Acuze | Numărul de pacienți | % |
|---------------------------|---------------------|--------|
| Limfadenopatii periferice | 31 | 86,11% |
| Spleno-, Hepatomegalie | 27 | 75,0% |
| Astenie generală | 25 | 69,44% |
| Pierdere ponderală | 6 | 16,66% |
| Infecții frecvente | 3 | 8,33% |
| Transpirații abundente | 2 | 5,55% |
| Asimptomatici | 2 | 5,55% |
| Altele | 5 | 13,88% |

Leucemia limfocitară cronică se caracterizează printr-o rată relativ înaltă de asociere a complicațiilor infecțioase, virale, autoimune comparativ cu alte hemopatii maligne. Pacienții din lotul de studiu nu au făcut excepție. În evoluția leucemiei limfocitare cronice a avut loc asocierea complicațiilor la 46 (38,8%) pacienți. Complicațiile autoimune (anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună) au fost constatate în 27,7% cazuri, iar complicațiile infecțioase au fost notate la 11,1% pacienți.

Din lotul de 82 (69,5%) pacienți depistați în stadiul inițial al leucemiei limfocitare cronice, la 32 (39%) pacienți a avut loc progresarea patologiei cu trecere în stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate. Timpul mediu de progresare – 31,84 luni; ($\pm 3,8$ luni).

Dublarea numărului absolut de limfocite la 6 luni reprezintă un element prognostic cu grad înalt de fidelitate în ceea ce privește evoluția pe termen lung a pacienților cu leucemie limfocitară cronică. [11]. Analizând dublarea numărului absolut de limfocite la 6 luni la pacienții care au fost urmăriți până la stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, la 20 bolnavi la care nu a avut loc dublarea numărului absolut de limfocite, timpul mediu de progresie a constituit în mediu 41 luni, iar la 12 pacienți la care dublarea numărului absolut de limfocite în decurs de 6 luni a fost atins, perioada medie de progresie a fost vădit mai scurtă constituind în mediu 13 luni.

Tratamentul la majoritatea pacienților lotului de studiu a fost direcționat spre utilizarea de MChT cu Chlorambucil – 89,76% din cazuri. Monochimioterapia cu chlorambucil a fost utilizată în două regimuri: 1) tratament primar de menținere în 64,3% cazuri, cu reținerea progresării procesului leucemic și 2) tratament de atac la 30,2% pacienți, cazuri asociate cu leucocitoză și limfocitoză marcată. În cazurile prezenței complicațiilor autoimune (27,7%) agentul alchilant chlorambucil a fost utilizat în tandem cu prednisolon. Prin utilizarea regimurilor sus enunțate s-a reușit la marea majoritate a pacienților (98,2%) de a obține un răspuns pozitiv cu micșorarea dimensiunilor ganglionilor limfatici, splinei și ficatului, precum și micșorarea gradului leucocitozei, fapt ce poate fi catalogat conform criteriilor iwCLL[12] ca și – Ameliorare Clinico-Hematologică. Perioada liberă de progresie la utilizarea MChT convenționale a constituit în mediu 22 luni ($\pm 10,3$). Folosirea schemelor cu utilizare de anticorp monoclonal chimeric anti-CD20, Rituximab(R-CHOP, R-COP, R-monoterapie) au servit ca opțiune terapeutică de primă linie la 7,72% bolnavi, iar utilizarea regimului chimioterapic combinat tip Bendamustina+Rituximab a fost utilizat doar la 1 (2,3%) pacient din lotul de studiu. La acest pacient s-a reușit obținerea remisiuni complete datorită utilizării regimului Bendamustina+Rituximab. În cazul administrării schemelor cu utilizare de anticorp monoclonal chimeric anti-CD20, Rituximab(R-CHOP, R-COP, R-monoterapie) s-au obținut remisiuni parțiale. Chiar dacă lotul de pacienți în care au fost folosite terapii ce includ anticorpi monoclonali este insuficient statistic, se poate totuși evoca că utilizarea lor permite de a aprofunda răspunsul clinico-hematologic până la obținerea de remisiuni complete și de a prelungi perioada liberă de progresie.

Concluzii

Leucemia limfocitară cronică în ciuda progreselor evidente realizate în ultimii ani rămâne o patologie incurabilă, însă utilizarea noilor regimuri tera-

putea contribui la majorarea supraviețuirii acestor pacienți. Leucemia limfocitară cronică mai frecvent s-a dezvoltat la persoane cu vârsta 55-75 ani (69,4%), aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (51% și 49% respectiv). Majoritatea pacienților au fost depistați în stadiul inițial (69,5%). În stadiul manifestărilor clinico-hematologice desfășurate, în tabloul clinic au predominat limfadenopatiile periferice (86,1%), spleno- și hepatomegalia (75,0%). Utilizarea regimurilor chimioterapice noi ameliorează vădit prognosticul și calitatea vieții pacienților cu leucemie limfocitară cronică.

Bibliografie:

1. Corcimar I. *Leucemia limfocitară cronică*. Hematologie. Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, Chișinău, 2007, p. 208 – 218
2. Swerdlow, Steven H. et al. *The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016.
3. Altekruse S.F., Kosari C.L., Krapcho M. et al. eds. *SEER Clinical Statistics Review, 1975–2007*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2010.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. CA Cancer J Clin., 2015, 65(1), p. 5-29
5. *Leucemia limfocitară cronică la adult*. Protocol Clinic Național, Chișinău, 2009.
6. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A. et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000, 343, p. 1910–1916.
7. Hamblin, Terry J. et al. *Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999, 94.6, p. 1848-1854.
8. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. *Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 1999, 94, p. 1840–1847.
9. Dighiero, Guillaume et al. *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*. New England Journal of Medicine, 1998, 338.21, p. 1506-1514.
10. Murray, Christopher J.L. et al. *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition*. The Lancet, 2015, 386.10009, p. 2145-2191.
11. Molica, Stefano, Antonio Alberti. *Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 1987, 60.11, p. 2712-2716.
12. Hallek, Michael et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines*. Blood, 2008.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Țurcanu Adela¹ - prof. univ., Tcaciuc Eugen¹ - prof. univ.,
Dumbrava Vlada-Tatiana¹ - prof. univ., Donscaia Anna² - dr. hab. st. med.,
Antoci Lilian² - dr. șt. med., Cernat Mircea² - dr. șt. med.

¹Disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²Laboratorul științific tumorilor toracelui, sistemului digestiv și urogenital

Rezumat

Este prezentat review literaturii pe specialitate referitor la rolul infecției virale B, C și D în dezvoltarea carcinomului hepatocelular. În review sunt descrise mecanisme patogenetice ale evoluției hepatitelor cronice postvirale în carcinomul hepatocelular. Ca concluzie autorii consideră tratamentul hepatitelor cronice postvirale și monitorizarea pacienților ca factor profilactic în dezvoltarea carcinomului hepatocelular.

Cuvinte-cheie: carcinom hepatocelular, hepatite cronice postvirale, tratament.

Summary. Hepatitis cronic postviral and hepatocellular carcinoma

The literature data on B,C,D hepatitis role in hepatocellular carcinoma development have been presented. The pathogenetic mechanisms of hepatitis viral evolution in hepatocellular carcinoma have been described. As a conclusion, the authors considered that effective antiviral therapy and patients monitoring could be of great importance in hepatocellular carcinoma prophylaxy.

Key words: hepatocellular carcinoma, chronic postviral hepatitis, treatment.

Резюме. Хронические поствиральные гепатиты и гепатоцеллюлярная карцинома.

Представлены литературные данные о роли поствиральных гепатитов В,С,Д в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы. Описаны механизмы эволюции хронических гепатитов в гепатокарциному. По результатам изученной литературы авторы делают вывод, что своевременная адекватная противовирусная терапия и мониторинг больных с хроническими поствирусными гепатитами являются надежным средством профилактики и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, хронические поствиральные гепатиты, лечение.

Introducere

Conceptul de cancer precoce în ultimele decenii s-a modificat esențial datorită implementării programelor de supraveghere la nivel mondial. Supravegherea a condus la creșterea depistării numărului de cancere precoce detectate sub formă de noduli mici care apar inițial ca tumori bine diferențiate și proliferază împreună cu diferențierea treptată, într-o distribuție multicentrică sau din noduli displazici (*Kojiro M, 1998*). În anii 1970-75 un diagnostic precoce al cancerului era considerată o tumoare de 5 cm în curs de dezvoltare la pacienții cu ciroză compensată, în virtutea cifrelor excelente de supraviețuire obținute prin rezecție hepatică comparativ cu pacienții cu tumori mai mari (*Sheu GS, Sung JL, Chen DS și colab.*). În 1996, conceptul de CrH precoce a fost extins și a implicat 3 sau mai puține formațiuni tumorale, fiecare egal sau mai mic de 3 cm în diametru (criteriile de la Milano), care au supraviețuit după transplantul hepatic.

Odată cu implementarea conceptului de cancer precoce s-au definitivat aspectele etiologice ale carcinomului hepatocelular. Astfel, factorii cauzativi au fost evidențiați în trei grupe: primul grup era constituit de factorii alimentari: substanțele nutritive cu impact carcinogenic, afla-toxina B1 (micotoxină fungică *Aspergillus flavus*); grupul doi constituit de ciroza hepatică de diversă etiologie: virală B (doar acest virus era descoperit în acele timpuri) și alcoolică; grupul trei care întrunea cauze mai rare, cum ar fi: administrarea de medicamente: steroizii anabolizanți, contraceptivele cu streoizi, hemocromatoza ș.a. (*Roger G.Warell, Mohamed Moazami și A. Worell, 1981*).

În acei ani (1970) distribuția CrH în Europa era identificată de circa 0.215%. În țările fostei Uniuni Sovietice rata carcinomului hepatocelular era de 0.16% până la 0.3% din toate observațiile secționale. *Zubov M.A (1966)* evidențiază prezența CrH la 0.8%-3% în regiunea râului Tobol. *Shein A.A (1972)* afirmă despre o frecvență înaltă de carcinom hepatic în regiunea Tiumeni, determinându-se circa de la 51 până la 376, iar în unele cazuri chiar până la 430 de cazuri CrH la 100000 populație, ceea ce a constituit

4.47 – 22.3% din totalul cancerelor din această zonă. *Мерабишвили В.М. (2015)* descrie despre mediana cumulativă a supraviețuirii pacienților cu CrH în ultimii 15 ani (Federația Rusă) pentru toate formele histologice (cu excepția pacienților diagnosticați post-mortem), atât pentru bărbați, cât și pentru femei, care a fost aproximativ de 3,3 luni de la momentul diagnosticării. În Africa, China, Taiwan au fost înregistrate cei mai înalți indici de mortalitate prin carcinom hepatocelular încă din anii 1970. Cea mai frecventă cauză era descrisă ciroza hepatică virală B iar markerii infecției cu VHB erau pozitivi practic la 92.1% dintre persoanele cu CrH, versus 34.6% dintre persoanele de control (fără CrH). După frecvența depistării CrH, după Africa (în care se înregistra cea mai înaltă rată), sunt menționate, China și Taiwanul, unde se anunță indice de 82.7%. Ca frecvență urmează Asia Mijlocie, Europa de Sud-Est, Grecia, Spania, Italia.

Aceiași distribuție a CrH se păstrează și în deceniul XXI, astfel în anii 2010-2014 hepatocarcinomul înregistrează cea mai mare frecvență în zonele endemice pentru VHB (unde prevalența HBsAg este de 8% sau mai mult), cum ar fi Africa sub-sahariană și Asia de Est, cu rate de incidență de peste 20 la 100.000 de persoane. Țările mediteranene precum Italia, Spania și Grecia au rate de incidență intermediară de 10-20 la 100.000 de persoane, în timp ce America de Nord și de Sud au o incidență relativ scăzută (<5 la 100.000 de persoane). Distribuția globală corelează cu vârsta, la care a fost dobândită infecția cu VHB. Mai frecvent CrH se înregistrează la bărbați decât la femei, posibil fiind influențat și de abuzul de alcool. Și astăzi, ca și în anii 1970-1980, practice 80-90% dintre cazurile cu carcinom hepatocelular apar pe fondalul cirozei hepatice (*Sahil Mittal, Hashem B. El-Serag., 2013*). În Statele Unite ale Americii, incidența prin hepatocarcinomul este într-o frecvență mai redusă cu o tendință de creștere a acestei boli în ultimul deceniu. În ultimii decenii datele statistice (registru SEER) au demonstrat dublarea incidentei la nivelul global, precum și supraviețuirea de 5 ani în carcinomul hepatocelular nu depășește 12%.

Infecția cronică cu virusul hepatitic C sa determi-

na în aproximativ 50% din carcinoame hepatocelulare. Infecția cronică virală B se identifică la 10-15% dintre persoanele cu CrH în Statele Unite ale Americii, iar la 30-35% nu au fost identificați careva virusuri hepatice.

Evidente sunt cauzele virale în dezvoltarea hepatocarcinomului. Riscul de apariție a CrH este de la 10 până la 25 de ori mai mare la persoanele cu infecția cronică virală B și de până la 17 ori mai mare în ciroza hepatică, provocată de virusul hepatitic C.

Infecția cronică cu VHB, a dictat în mare parte și distribuția geografică a carcinomului hepatocelular, iar odată cu imunoprofilaxia prin vaccinare a VHB se observă o tendință de reducere a prevalenței acestui tip de cancer. Totodată, în unele țări, rolul infecției cronice cu VHB în apariția CrH, mai ales la persoanele peste 50 de ani, nu poate fi nivelat. La persoanele mai tinere impact evident în dezvoltarea CrH atribuie infecției cronice cu virusul delta. Infecția cronică cu virusul hepatic B are un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular de 10-25% pe durata vieții. Spre deosebire de alte hepatite virale, virusul hepatitic B poate dezvolta CrH fără dezvoltarea cirozei hepatice. VHB are o serie de caracteristici, care sunt cunoscute că contribuie la dezvoltarea CrH independent de inflamația hepatică. Genomul VHB se poate integra în genomul gazdei și pot induce modificări cromozomiale și mutagenza inserției genelor canceroase. Hepatita virală B este un proces necroinflamator asociat cu o proliferare hepatocitară crescută, care poate menține ADN VHB integrat și, în consecință, anomalitățile epigenetice și genetice vor crește în timp. Mason și colab. (2016) au raportat că evenimentele de integrare aleatorii a VHB au sporit randamentul hepatocitelor și că expansiunea clonală a hepatocitelor apare la persoanele infectate cu VHB înainte ca deteriorarea hepatică devine aparent din punct de vedere clinic. HBx joacă un rol în transformarea hepatocitelor și este un factor determinant al progresiei CrH. HBx este de obicei exprimat la nivel scăzut în timpul infecției, iar odată cu creșterea frecvenței de integrare a ADN-ului VHB din timpul infecției și creșterea proliferării hepatocitelor, sporește și nivelul de exprimare HBx fiind detectat la niveluri ridicate în CrH. Terapia antivirală în patologia indusă de VHB nu evita riscul dezvoltării a CrH. O revizuire sistematică, efectuată de Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A în 2010, a convins că tratamentul antiviral existent nu elimină riscul de CrH. Ca factori de risc au fost asociați: ciroza hepatică la momentul inițierii terapiei, forma HBeAg negativă a VHB și lipsa răspunsului virusologic, acești factori au contribuit la menținerea riscului crescut de CrH la pacienții tratați. În infecția hepatică virală C

astăzi s-a produs o revoluție terapeutică, în ultimii 5 ani, aprobate și recomandate spre tratament fiind antiviralele cu acțiune directă, care au o eficacitate mai mare de 90% de eradicare a VHC, și se pare că problema infecției cu VHC este la limita de a fi eradicată în lumea întreagă. Sunt foarte puține analize, care ar estima impactul eradicării VHC (prin noua terapie) pe CrH. Studiu retrospectiv observațional prezintă o rată anuală incidenței CrH de 3-5% după o terapie cu antiviralele directe. Rezultatele studiului francez prospectiv de cohorta (ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma, 2016) au demonstrat, rata de recurență de CrH de aproximativ 12% după o urmărire de 20 de luni a pacienților cu VHC supuși terapiei cu antivirale directe și înregistrând răspuns virusologic. Astăzi, noi încă nu deținem controlul absolut asupra acestor infecții, în special VHC, care beneficiază de un tratament progresiv și eficace, dar totuși păstrându-se un risc de dezvoltare a CrH. Infecția cu VHD la rândul său se recunoaște ca fiind asociată cu o progresie mai rapidă a bolii hepatice și o rată mai mare de conversie la CrH. Rolul său în tumorigeneza hepatică este cunoscut în special pentru populațiile, care trăiesc în Africa Centrală, Turcia de Est sau Mongolia, unde se regăsesc 27-80% dintre cazurile de carcinom hepatocelular. S-a raportat că virusul hepatitic B răspunde de dezvoltarea carcinomului hepatocelular, iar virusul hepatitic Delta să exercite un control epigenetic asupra transcripției și replicării VHB. Studiul efectuat de A. Țurcanu, P. Pineau și echipa (2017) relatează despre prevalența înaltă al virusurilor hepatice la pacienții cu carcinom hepatocelular din Republica Moldova. Așa cel mai frecvent factor de risc al CrH din Moldova a fost identificată infecția cu VHC (55.3%), cu mult peste nivelul infecției cu VHB (36.1%, OR = 1.9, CI 95: 1.2-3.2, P = 0,007). O proporție substanțială din întreaga serie a fost infectată cu VHD, situație care a implicat aproape jumătate din pacienții cu HBsAg (+) (47.2%). În general, cel puțin unul dintre virușii responsabili pentru infecția hepatică persistentă (HBV, VHC sau HDV) a fost prezent în mai mult de 81.0% din cazuri. În total, fiecare al patrulea pacient a fost infectat cu cel puțin doi viruși hepatitici. Astfel, profilul infecțios a fost deosebit de semnificativ în această serie de pacienți cu CrH din Republica Moldova. Giroza hepatică a avut tendința de a fi prezentă universal la acești pacienți (95.8 vs 79.2%, OR = 5.96, CI 95%: 0.87-256.95, P = 0.074). După cum era de așteptat, scorul CLIP (scor de stadializare al CrH) a fost puțin mai mare la pacienții cu VHD decât în cazul altor pacienți. Disponibilitatea unor antivirale eficiente cu acțiune directă, în special a celor care vizează VHC, ar putea, sperăm, să reducă numărul cazurilor de CrH

într-un viitor apropiat. La comportamentele de risc (tatuarea, consumul intravenos de droguri), responsabile în special de răspândirea VHD, ar trebui să fie clar publicate ca fiind periculoase și descurajate în subgrupurile de populație vizate. Iar, studiile de teren ar trebui efectuate în sud-vestul Moldovei pentru a percepe mai bine modalitățile de circulație a virusului VHB și VHD.

Concluzie

Hepatitele virale cronice B, C și D sunt și astăzi considerate ca factori de bază în dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Iar implementarea strategiilor naționale pentru combaterea hepatitelor virale sunt măsuri urgente și necesare nu numai cu scopul de prevenire a răspândirii hepatitelor ci și au menirea de a reduce mortalitatea prin cancer hepatocelular.

Bibliografia

1. AJCC Cancer Staging Handbook. 7 ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, 2010.
2. Amougou Atsama M., Noah Noah D., Fewou Moundipa P., Pineau P., Njouom R. *A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa*. BMC Infect Dis, 2016, 16, p. 647.
3. Chira O., Achalovsci M., Badea R., Stanciu L. *Prevalence of hepatocellular carcinoma in chronic HBV infection*. Romanian J Gastroent, 1993, supl. 2, p. 52-63.
4. Davila J.A., El-Serag H.B. *The Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States: an Update*. Gastroenterology. 2012, 142(suppl 1), p. 914-914.
5. De Martel C., Maucourt-Boulch D., Plummer M., Franceschi S. *World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2015, 62, p. 1190-1200.
6. El-Serag H.B. *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology. 2012, 142, p. 1264-1273.
7. European Association ForThe Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012, 56, p. 908-43.
8. European Association for the Study of Liver. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol. 2017, 67, p. 370-98.
9. Buendia M.A., Neuveut C. *Hepatocellular carcinoma*. Cold Spring Harb, 2015.
10. Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., Motoc A., Suceveanu A., Curescu M., Caruntu F., Sporea S., Brisc C., Rogoveanu I., Cerban R., Tugui L., Alexandrescu A. *Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors*. J Gastrointestin Liver Dis, 2015, 24(4), p. 413-421.
11. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999, 19, p. 329-38.
12. Mason W.S, Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O., Hong M. L.W., Naik S., Quaglia A., Bertoletti A., Kennedy P.T.F. *HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant*. Gastroenterology. 2016, 151, p. 986-998, e984.
13. Oka H., Saito A., Ito K., Kumada T., Satomura S., Kasugai H., Osaki Y., Seki T., Kudo M., Tanaka M. *Collaborative Hepato-Oncology Study Group of Japan: Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein*. J Gastroenterol Hepatol. 2001, 16, p. 1378-1383.
14. Pol S. *ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts*. J. Hepatol. 2016, 65, p. 734-740.
15. Turcanu A., Andries L., Gherman I. et al. *Clinical and immunological aspects of patients with chronic hepatitis delta*. International Journal of Immunorehabilitation. 2015, 17(2), p. 74-78. ISSN 1562-3629.
16. Turcanu A., Pineau P., Tcaciuc E., Dumbrava V.-T. *In Moldova social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma*. J of Hepatology, 2018, FRI-180, S442.
17. Turcanu A., Pineau P., Pitel E., Tcaciuc E., Dumbrava V.-T. *A heavy burden of multiple viral infections in Moldovan patients with hepatocellular carcinoma*. Bucharest, 5th Update on Hepatology Course, 2018, p. 17.
18. Vogel C.L. *International Symposium on Hepatocellular Carcinoma—Kampala, Uganda*. JNCI J Natl Cancer Inst, 1972, 48, p. 567.
19. Wong G. L.H., Chan H. L.Y., Tse Y.-K., Chan H.-Y., Tse C.-H., Lo A. S.O., Wong V. *On-Treatment Alpha-Fetoprotein Is a Specific Tumor Marker for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Entecavir*. Hepatology. 2014, 59, p. 986-995.

SCREENINGUL ENDOSCOPIC PENTRU CANCERUL COLORECTAL ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Levca Ciprian - oncoproctolog, cercetător științific,
Nicodim Belev – dr. hab. șt. med., profesor universitar, oncoproctolog,
cercetător științific principal;
Porfirii Rusu - dr. hab. șt. med., oncoproctolog, cercetător conferențiar;
Vadim Ghervas - șeful Centrului de Screening Colonoscopic, medic endoscopist;
Marcel Ciobanu - dr. șt. med., oncoproctolog, cercetător științific superior;
Nicolai Pînzari - dr. hab. șt. med., șeful secției proctologie, oncoproctolog;
Lidia Gârleanu - dr. șt. med., oncoproctolog, cercetător științific superior;
Diana Iarvoi - șefa secției Diagnostic Endoscopic și Intervențional, medic endoscopist;
Inga Chemencedji - șefa secției morfopatologie, medic morfopatolog;
Octavian Patrașcu - oncoproctolog;
Veaceslav Laur - oncoproctolog; Diana Rusnac - medic rezident-oncolog.

tel. +37367347511, e-mail: ciprianlevca@gmail.com;

Rezumat

Impactul negativ al *cancerului colorectal* este enorm pentru sănătatea publică în toată lumea, inclusiv și în Republica Moldova. Depistarea precoce a *cancerului colorectal* și a stărilor precanceroase sporesc șansele unui tratament de succes și de supraviețuire pentru acești pacienți, eficientizând și cheltuielile în sistemul ocrotirii sănătății. Cea mai eficace metodă este *Screeningul endoscopic*, realizat prin *colonoscopie* la populația asimptomatică. În Republica Moldova se realizează *Screening endoscopic selectiv*. Selecția (la nivelul asistenței medicale primare) se efectuează în 2 grupe de persoane: *Grupul 1*: Persoanele asimptomice (45-70 ani) efectuează *Testul la sângele ocult* 1 dată/2 ani. Persoanele *pozitive* efectuează *colonoscopia*. *Grupul 2* (screening în familiile ereditare agravate): Rudele asimptomice de gradul I ale pacienților cu: *cancer colorectal*, sindroamele Lynch 1 și 2, Peutz-Jaghers, Gardner, Cowden, Turcot, Gorlin, Cancer primar multiplu, Polipoză familială, boala Cronh, Colita ulcerativă nespecifică. Aceste persoane efectuează *colonoscopia* 1 dată/2 ani până la 70 ani (fără *Test la sângele ocult*). În cazul depistării patologiei colorectale, *colonoscopia* este completată cu biopsie parțială ori excizională pentru examen histologic. De la implementarea *Screeningului endoscopic* (01.04.2016-30.09.2018) au fost efectuate 6646 *colonoscopii*, bărbați-2163 (32,6%), femei-4483 (67,4%), fără patologie-5478 (82,4%), patologii neoncologice-41 (0,6%), stări precanceroase-766 (11,5%), *cancer colorectal*-361 (5,4%), din care - stadii incipiente de *cancer colorectal*-65 (18%).

Concluzii: 1. Pentru eficientizarea *Screeningului endoscopic* pentru *cancerul colorectal* este preconizată și necesară utilizarea largă a testului *iFOBT/FIT (Immunological faecal occult blood test)*, cu sensibilitate și specificitate înaltă. 2. Implementarea și realizarea *Screeningului endoscopic* poate spori depistarea precoce a *cancerului colorectal* și a stărilor precanceroase, poate ameliora indicatorii pentru *cancerul colorectal*, eficientizând și cheltuielile în sistemul ocrotirii sănătății.

Cuvinte-cheie: cancer colorectal, screening endoscopic, colonoscopie.

Summary. The Endoscopic screening for colorectal cancer in Republic of Moldova

The negative impact of *colorectal cancer* is enormous for public health worldwide, inclusive in Republic of Moldova. Early detection of *colorectal cancer* and precancers increase the chances of successful treatment and survival for these patients, also improving the expenses in health care system. The most effective method is *Endoscopic screening*, performed by *colonoscopy* in the asymptomatic population. Endoscopic screening is selective in Republic of Moldova. Selection (at the level of primary health care) is carried out in 2 groups of people: *Group 1*: Asymptomatic subjects (45-70 years old) perform the *Occult blood test* once/2 years. Selected *Occult blood test-positive* subject perform the *colonoscopy*. *Group 2* (screening in aggravated hereditary families): First degree asymptomatic relatives of patients with: *colorectal cancer*, Lynch 1 and 2, Peutz-Jaghers, Gardner, Cowden, Turcot, Gorlin syndromes, Multiple primary cancer, Familial polyposis, Cronh disease, Nonspecific ulcerative colitis. These subject perform the *colonoscopy* once/2 years up to 70 years old (without *Occult blood test*). In the case of colorectal pathology, the *colonoscopy* is completed by a partial or an excisional biopsy. Since the beginning of the *Endoscopic screening* (01.04.2016-30.09.2018), 6646 *colonoscopies* have been performed, male-2163 (32,6%), female-4483 (67,4%), without pathology-5478 (82,4%), non-cancer pathologies-41 (0,6%), precancers-766 (11,5%), *colorectal cancer*-361 (5,4%), of which early stages of *colorectal cancer*-65 (18%).

Conclusions: 1. In order to make the *Endoscopic screening* more efficient for *colorectal cancer*, *iFOBT/FIT (Immunological faecal occult blood test)*, with a high sensibility and specificity, should use widely. 2. The implementation

of *Endoscopic Screening* can increase early detection of *colorectal cancer* and precancers, can improve the *colorectal cancer* indicators, and also save expenses in health care system.

Key words: colorectal cancer, endoscopic screening, colonoscopy.

Резюме. Эндоскопический скрининг колоректального рака в Республике Молдова

Негативное влияние колоректального рака огромно для общественного здравоохранения во всем мире, в том числе и в Республике Молдова. Раннее выявление колоректального рака и предраковых состояний увеличивает шансы на успешное лечение и улучшение выживаемости для этих пациентов, а также для оптимизации расходов здравоохранения. Наиболее эффективным методом является Эндоскопический скрининг, выполняемый колоноскопией в бессимптомной популяции. В Республике Молдова проводится выборочный Эндоскопический скрининг. Выбор проводится у 2 групп людей на уровне первичной медико-санитарной помощи. Группа 1: Асимптоматические лица (45-70 лет) проводят анализ на скрытую кровь один раз в 2 года. Люди с положительными результатами проводят колоноскопию. Группа 2: скрининг в отягчающих потомственных семьях, у бессимптомных родственников первой степени больных с: колоректальным раком, синдромами Линча 1 и 2, Пейтс-Джагера, Гарднера, Каудена, Турко, Горлина, Первичным множественным раком, Семейным полипозом, болезнью Крона, Не специфический язвенным колитом. Эти люди выполняют колоноскопию 1 раз в 2 года до 70 лет (без анализа на скрытую кровь). В случае колоректальной патологии, колоноскопия завершается биопсией или иссечением для гистологического обследования. С начала реализации Эндоскопического скрининга (01.04.2016-30.09.2018) были выполнены 6646 колоноскопий, у мужчин-2163 (32,6%), у женщин-4483 (67,4%), без патологии-5478 (82,4%), неонкологические патологии-41 (0,6%), предраковые состояния-766 (11,5%), колоректальный рак-361 (5,4%), из которых - на ранних стадиях колоректального рака-65 (18%),

Выводы: 1. Для оптимизации Эндоскопического скрининга колоректального рака необходимо внедрение и использование iFOBT / FIT теста (иммунологический тест на скрытую кровь) с высокой чувствительностью и специфичностью. 2. Внедрение и реализация Эндоскопического скрининга может способствовать раннему выявлению колоректального рака и предраковых состояний, может улучшить показатели для колоректального рака, а также оптимизировать расходы здравоохранения.

Ключевые слова: колоректальный рак, эндоскопический скрининг, колоноскопия.

Aspecte generale

Cancerul colorectal reprezintă o problemă de sănătate publică, cu un impact semnificativ negativ asupra morbidității și mortalității populației de pe glob. În ultimii 25 de ani, în toată lumea se evidențiază o creștere exponențială a bolnavilor cu cancer colorectal, cu circa 1 mln. cazuri noi și circa 500.000 decese

anual, reprezentând una dintre cele mai frecvente maladii neoplazice în majoritatea țărilor din lume. Riscul de a dezvolta cancer colorectal crește cu vârsta, în 90% cazuri pacienții au o vârstă ≥ 55 ani.

Tendențele epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova sunt similare cu cele din Europa și majoritatea țărilor din lume. Din anul 2008,

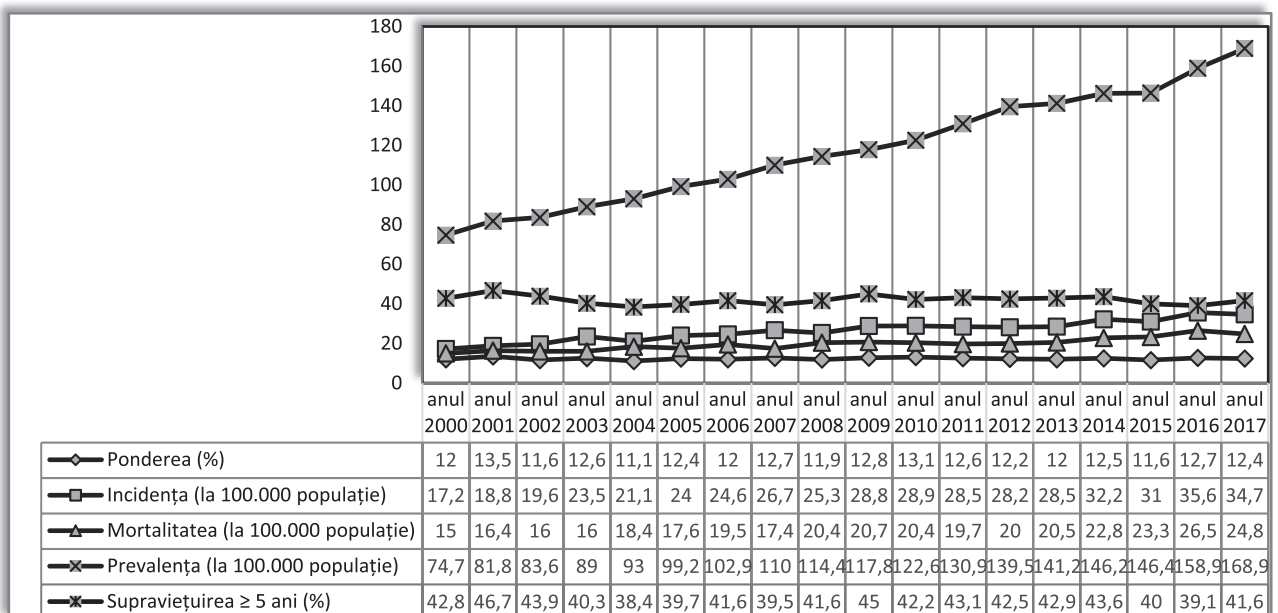


Fig. 1. Indicatorii principali pentru cancerul colorectal pe parcursul ultimilor 18 ani în RM

cînd cancerul colonic și cel rectal s-au apreciat ca o singură nosologie, cancerul colorectal s-a plasat pe locul I în structura maladiilor oncologice din Republica Moldova.

Depistarea acestei patologii în stadii tardive impune cheltuieli foarte mari pentru tratament și reabilitarea acestui contingent de pacienți, dar cu rezultate modeste la capitolul supraviețuire și calitatea vieții.

Depistarea precoce a patologiilor oncologice colorectale în stadiile precanceroase ori chiar și în stadiile incipiente de cancer va spori foarte mult șansele și calitatea unui tratament de succes pentru acești pacienți, dar și va permite economia și gestionarea mai eficientă a finanțelor în sistemul de sănătate. Ca rezultat, va crește supraviețuirea, se va reduce frecvența progresării bolii și invalidității populației prin cancerul colorectal.

La moment, cea mai eficace metodă de depistare a stărilor precanceroase colorectale și a cancerului colorectal în stadiile incipiente rămâne a fi *Screeningul endoscopic*, realizat prin *colonoscopia activă* la cetățenii aparent sănătoși / asimptomatici, care și-a dovedit eficacitatea prin multiple studii randomizate în multe țări ale lumii, unde a și fost aplicată, micșorând mortalitatea cu pînă la 15-33%.

Noțiune de *Screening al cancerului colorectal* – depistarea activă a patologiilor oncologice colorectale la populația asimptomatică, dar cu risc sporit de a dezvolta aceste patologii. În așa fel, aceste patologii se depistează în stadiul maladiilor precanceroase ori în stadii incipiente de cancer.

Spre exemplu – polipii colorectali se malignizează în circa 80%, dar într-un timp destul de îndelungat (8-12 ani). Această perioadă ar fi optimă pentru un diagnostic precoce și tratament miniinvasiv endoscopic, eficace și ieftin pentru aceste patologii.

Scopul Screening-ului cancerului colorectal – diagnosticul activ colonoscopic și tratamentul specializat al patologiilor oncologice colorectale în fazele precanceroase și în stadiile incipiente de cancer. Conceptul oricărui screening este de a depista cât mai precoce o maladie interesată, dar o dată depistată, acest pacient este scos din programul de screening și este gestionat ulterior de mecanismele de dispensarizare, elaborate pentru fiecare maladie în parte. Deci, pacienții cu patologie oncologică colorectală deja confirmată, nu mai sunt supuși ulterior screeningului.

Obiectivul specific – ameliorarea indicatorilor pentru cancer colorectal în Republica Moldova.

Conceptul acestui proiect a demarat la finele anului 2014, care, pe parcurs, a fost permanent optimizat, în timpul atelierelor de lucru și ședințelor de diferit nivel, implicînd diverși specialiști cu tangență în domeniu și cu suportul multstimatului expert al OMS: D-lui Rolando Camacho. În rezultat, MS a aprobat prin ordinul nr. 285 din 11.04.2017 - *Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul cancerului colorectal*, ca parte componentă a *Programului Național de Control al Cancerului în Republica Moldova (anii 2016-2025)*.

Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul cancerului colorectal

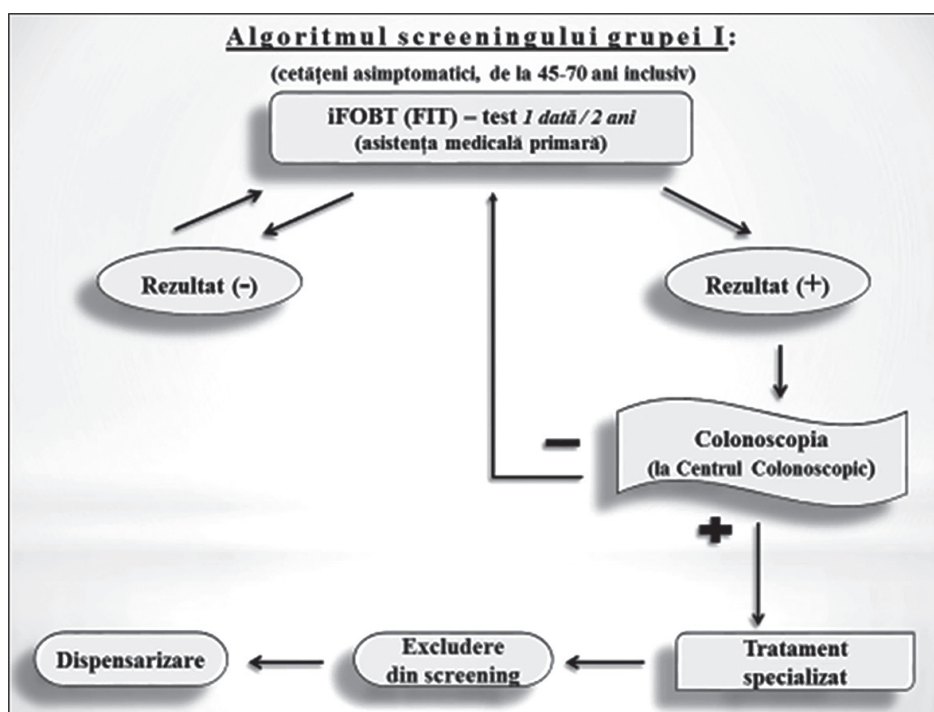


Fig. 2. Algoritmul screeningului grupei I.

reprezintă un document (o instrucție), care oferă un suport metodologic pentru toți actorii din sistemul de sănătate, implicați în implementarea, realizarea, monitorizarea, gestionarea și coordonarea Programului de Screening al Cancerului Colorectal în Republica Moldova.

Monitorizarea și coordonarea *Screeningului Endoscopic pentru cancerul colorectal este preconizată a fi realizată de Centrul Programelor de Screening, cu un Sistem Informațional Centralizat, cu sediul la Centrul Național de Management în Sănătate.*

Tipul Screening-ului cancerului colorectal – screening populațional selectiv. La moment, realitățile economice și capacitățile financiare modeste ale bugetului sistemului de sănătate din Republica Moldova nu pot acoperi proiecte de screening scumpe, după modelul multor țări economic dezvoltate, unde se realizează Screening endoscopic total populațional... Spre exemplu: Screening prin colonoscopia activă la toată populația, de la o vârstă tânără... Un așa proiect de Screening endoscopic total ar risca să nu fie acoperit integral financiar și să rămână doar un "frumos proiect populist și doar pe hârtie..."

Deci, pentru a optimiza cheltuielile pentru acest proiect și a gestiona mai eficient banii publici, s-a impus un *Screening endoscopic selectiv* – un proiect mai ieftin, dar cu șanse reale de acoperire financiară și realizare. Pentru a preveni fenomenul de discriminare în procesul de selectare a persoanelor eligibile (a persoanei beneficiare-țintă) pentru screening, criteriile de selecție s-au bazat pe date științifice medicale, care descriu cele mai probabile situații de risc în apariția patologiilor oncologice colorectale și particularitățile lor, strâns legate de: vârstă și risc eredocolateral. Pe viitor, aceste criterii de selecție se pot lărgi, în dependență de capacitatea de acoperire financiară a acestui program de screening.

Material și metodă

În Republica Moldova *Screeningul endoscopic pentru cancerul colorectal* este implementat din 01.04.2016 și continuă pînă în prezent. Acest proiect se realizează în 3 etape:

Etapele Screeningului cancerului colorectal:

1. Identificarea, selecția și trimiterea populației pentru screening colonoscopic – la nivel de asistență medicală primară (AMP).

2. Colonoscopia propriu-zisă cu biopsie (la necesitate), ori tratament endoscopic miniinvasiv (la necesitate) – la nivel de Centru Colonoscopic și serviciile descentralizate de screening colonoscopic.

3. Examen morfohistologic al materialului histologic, prelevat la colonoscopie – la nivel de Laborator morfohistologic.

Pentru fiecare etapă este elaborat câte un algoritm de conduită, stipulat în *Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul Cancerului Colorectal.*

Criteriile de selecție a persoanei eligibile pentru Screeningul cancerului colorectal:

Screeningul endoscopic se realizează la 2 grupe de pacienți:

Grupul I: Cetățenii asimptomatici de la 45 ani pînă la 70 ani inclusiv efectuează examinarea materiilor fecale la "sângele ocult" – așa zis hemoculttest, (1 dată la 2 ani). Acest test este un instrument (un mecanism) de selecție. Ulterior, cei cu rezultatul testului (+), sunt trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea colonoscopiei. Persoanele cu rezultatul testului (-), vor repeta acest test fiecare 2 ani pînă la 70 ani inclusiv.

Este preconizată folosirea *testului iFOBT / FIT (Immunological faecal occult blood test)*. Este o metodă imunochimică de apreciere a cantităților minime de hemoglobină umană în masele fecale (ng/ml). La bază stă reacția de aglutinare "antigen-anticorp" între hemoglobina umană intactă din proba de mase fecale și anticorpul anti-hemoglobină umană din reactiv. Este (+) în 1-5% din pacienți, dintre care la 20-30% se determină ulterior polipi, în 2-10% - cancer colorectal. Tehnica folosirii reactivului și aprecierile rezultatelor (+) ori (-) se va face în strictă conformitate cu instrucția, anexată la aceste reactiv de către producător.

Avantajele testului iFOBT (FIT):

- Simplitate și eficacitate în conclucrarea cu pacientul.

- Testul reacționează numai la hemoglobina umană și este indiferent pentru hemoglobina alimentară ori altă hemoglobină heterogenă omului.

- Apreciază numai hemoglobina intactă, așa-numita "proaspătă" din porțiunile inferioare ale tractului digestiv (colonul și rectul), pe când la hemoglobina din porțiunile superioare ale tractului digestiv, dezinTEGRATĂ și fermentată în timpul tranzitului ei firesc, nu reacționează.

- Nu impune respectarea unei diete speciale, ori schimbarea modului de viață, înainte de test. - Sensibilitate înaltă (61-91%) și specificitate înaltă (91-98%).

- Costul relativ-accesibil.

Condițiile de realizare a testului iFOBT (FIT):

- Masele fecale se colectează dimineața.

- Se evită contactul probei de mase fecale cu apa.

- Probele se preiau din 3-4 locuri de pe suprafața bolului fecal.

- Testul se realizează de preferință în condiții cas-

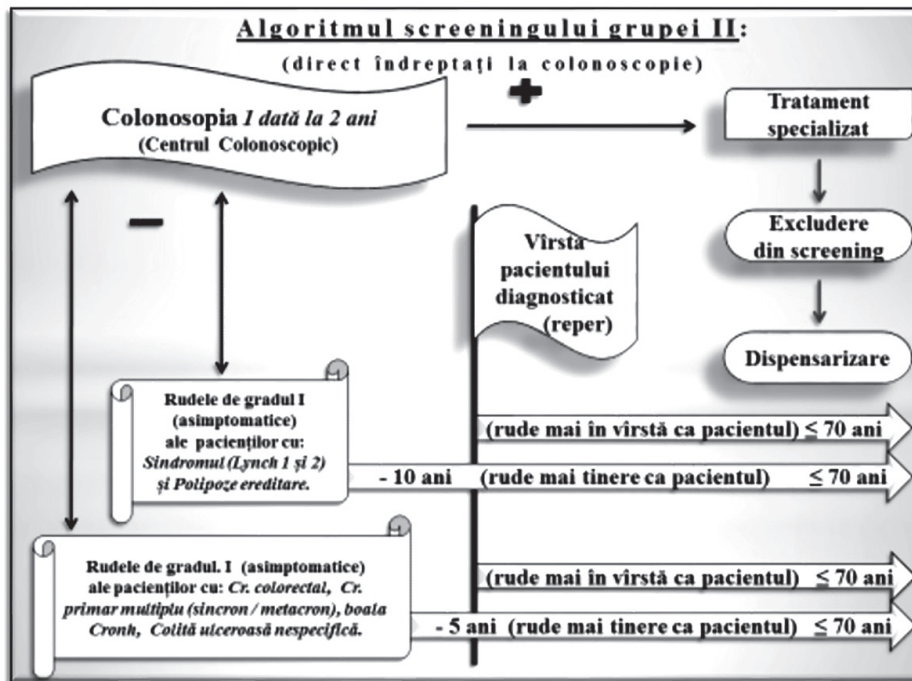


Fig. 3. Algoritmul screeningului grupei II.

nice, individual de către persoana selectată și instruită, ori probele din mase pot fi livrate pentru testare la AMP în câteva ore de la prelevare și pot fi păstrate în frigider (nu în congelator) până la 7 zile. Este preferabilă testarea probelor cât mai timpurie.

- Nu se colectează probe în primele 5 zile de la finisarea menstruației.

- Cu 5 zile înainte de prelevare a probelor se exclud consumul de băuturi alcoolice, a preparatelor antiinflamatorii, nu se efectuează clistere, ori alte manipulații instrumentale endoscopice colorectale.

- Nu se efectuează acest test în cazul semnelor vădite - macroscopice de hemoragie digestivă.

Grupul II: Rudele de gradul I ale pacienților cu patologii colorectale, cu risc sporit pentru dezvoltarea patologiei oncoproctologice - screening în fa-

miliile ereditare agravate. Acești cetățeni nu efectuează examinarea materiilor fecale la "sângele ocult", dar sunt direct programați și ulterior trimiși la Centrul Colonoscopic pentru efectuarea colonoscopiei (1 dată la 2 ani) până la 70 ani inclusiv.

Grupul de risc pentru screening-ul cancerului colorectal constă în:

1. Sindromul cancerului colorectal nonpolipozic ereditar – sindroamele "Lynch 1" și "Lynch 2".
2. Polipoze ereditare: familială, sindroamele "Peutz-Jaghers", "Gardner", "Cowden", "Turcot", "Gorlin" ș.a.
3. Cancer colorectal.
4. Cancer primar multiplu (sincron / metacron).
5. Bolile inflamatorii ale intestinului (boala "Cronh" și Colită ulceroasă nespecifică). N.B.!

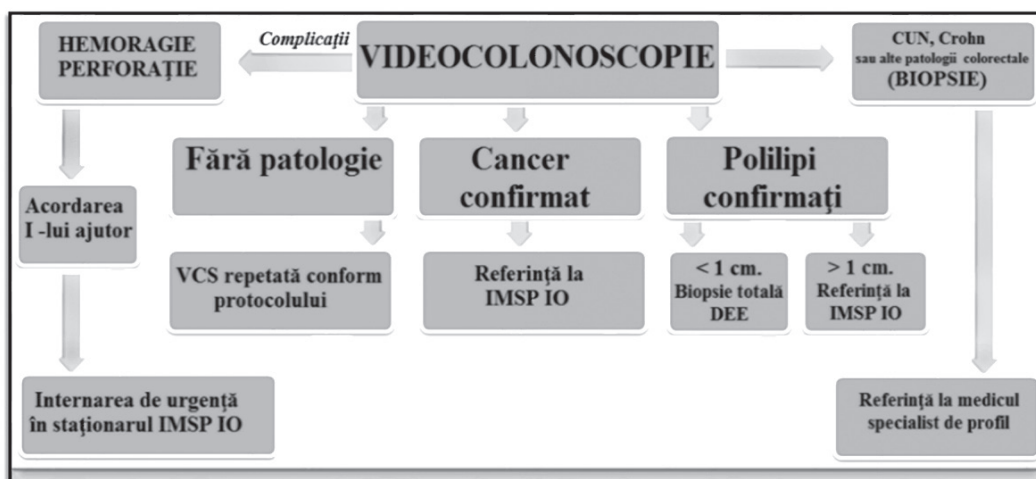


Fig. 4. Algoritmul la nivel de Centru Colonoscopic

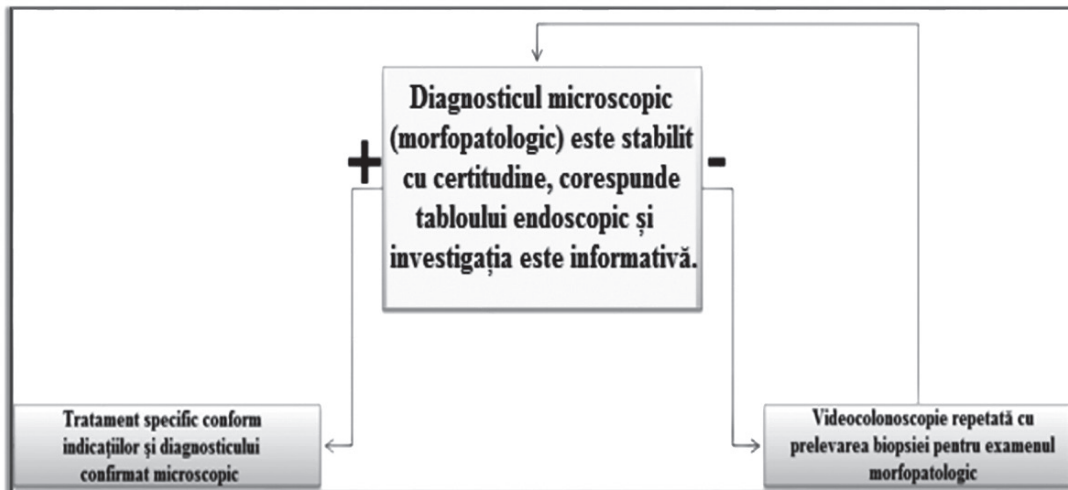


Fig. 5. Algoritm la nivel de laborator morfolopatologic

- Rudele sănătoase /asimptomatice mai în vârstă ca pacienții sus-numiți încep screening-ul din anul diagnosticării patologiei la pacient și vor continua până la 70 ani inclusiv.

- Rudele sănătoase /asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din punctul 1 și 2 încep screening-ul la o vârstă cu 10 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și vor continua până la 70 ani inclusiv.

- Rudele sănătoase / asimptomatice mai tinere ca pacienții sus-numiți din punctele 3-5 încep screening-ul la o vârstă cu 5 ani mai tânără ca vârsta pacientului diagnosticat și vor continua până la 70 ani inclusiv.

N.B.!

- În cazul, când persoana eligibilă se regăsește concomitent în ambele grupe de selecție

(I și II), prioritate are algoritmul de screening al grupei II.

- În cazul, când persoana eligibilă refuză categoric procedura de colonoscopie, *Ca excepție!* – se îndreaptă această persoană la cel mai apropiat și accesibil centru medical, dotat cu aparatul radioimagic necesar, pentru efectuarea *Colonoscopiei Virtuale*, ori a *Irigoscopiei*.

Mecanismul de recrutare – chemare/rechemare activă prin serviciul Asistenței Medicale Primare. Metoda de pregătire pentru colonoscopie și data trimerii se coordonează cu Centrul Colonoscopic, unde urmează a fi trimisă persoana eligibilă pentru efectuarea colonoscopiei.

Nu se planifică pentru Screeningul endoscopic următoarele categorii:

-Persoanele, aflate în stadiile terminale ale diferitor patologii severe.

-Persoanele, cu dizabilități locomotorii și psihice grave confirmate, care fac imposibilă transportarea

lor pentru colonoscopie ori pentru examen radioimagic, cât și efectuarea investigațiilor în cauză.

Indicatorii de performanță la nivel de AMP:

1. % persoanelor cu vârstă de 45 – 70 ani inclusiv, la care s-a realizat testul iFOBT (FIT).

2. % persoanelor testate, cu iFOBT (FIT) (+), care au efectuat ulterior colonoscopia.

3. % persoanelor din grupele de risc, care au efectuat colonoscopia.

În cazul realizării a minimum 50% din fiecare indicator de mai sus (timp de 1 an), aceste obiective se pot considera realizate satisfăcător. Instruirea personalului medical din AMP, implicat în Programul de Screening al Cancerului Colorectal este preconizată la IMSP Institutul Oncologic Chișinău.

Indicatorii de performanță la nivel de Centru Colonoscopic:

1. % VCS totale (până în cec sau până la un obstacol care obstruează lumenul).

2. % stări precanceroase depistate endoscopic.

3. Timpul de examinare la ieșire (nu mai mic de 6 minute).

4. Polipii rezecțați și înlăturați din colon.

5. % complicațiilor.

Indicator de performanță la nivel de laborator morfolopatologic:

1. Timpul de eliberare a rezultatului microscopic (morfolopatologic) complet și codificat conform standardelor ICD-O (M).

Rezultate

Din 01.04.2016 până la 30.09.2018, au fost efectuate 6646 colonoscopii. Bărbați-2163 cazuri (32,6%), femei-4483 cazuri (67,4%). Fără patologii au constituit 5478 cazuri (82,4%), patologii colorectale neoncologice-41 (0,6%), stări precanceroase (tumori

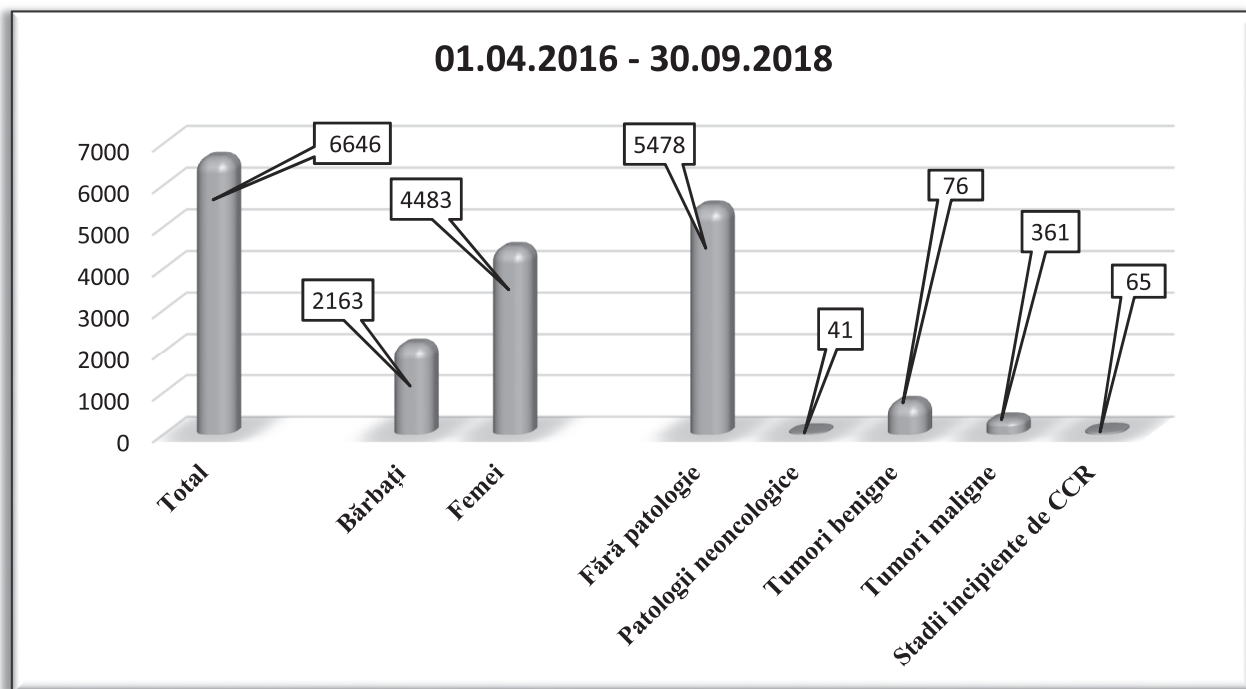


Fig. 6. Rezultatele preliminare ale Screeningului endoscopic și structura lor

benigne) - 766 cazuri (11,5%), cancer colorectal - 361 cazuri (5,4%), din care - stadii incipiente de Cancer Colorectal-65 (18%).

Tabelul 3

Structura Screeningului endoscopic după teritoriu în RM

| Teritoriu administrativ | Valori absolute |
|-------------------------|-----------------|
| mun. Bălți | 143 |
| mun. Bender | 10 |
| mun. Chișinău | 2162 |
| r. Anenii Noi | 250 |
| r. Basarabeasca | 73 |
| r. Briceni | 71 |
| r. Cahul | 169 |
| r. Călărași | 169 |
| r. Cantemir | 176 |
| r. Căușeni | 134 |
| r. Cimișlia | 109 |
| r. Criuleni | 138 |
| r. Dondușeni | 41 |
| r. Drochia | 140 |
| r. Dubăsari | 28 |
| r. Edineț | 44 |
| r. Fălești | 71 |
| r. Florești | 215 |
| r. Glodeni | 93 |
| r. Hîncești | 154 |
| r. Ialoveni | 160 |

Tabelul 1

Structura Screeningului endoscopic după vârstă

| Vârsta | Cifre absolute | % |
|---------|----------------|-------|
| <29 ani | 3 | 0,8 |
| 30-39 | 5 | 1,4 |
| 40-49 | 19 | 5,3 |
| 50-59 | 80 | 22,2 |
| 60-69 | 162 | 44,9 |
| 70-79 | 81 | 22,4 |
| >80 | 11 | 3,0 |
| Total | 361 | 100,0 |

Tabelul 2

Structura cancerului colorectal după vârstă

| Vârsta | Cifre absolute | % |
|---------|----------------|-------|
| <29 ani | 3 | 0,8 |
| 30-39 | 5 | 1,4 |
| 40-49 | 19 | 5,3 |
| 50-59 | 80 | 22,2 |
| 60-69 | 162 | 44,9 |
| 70-79 | 81 | 22,4 |
| >80 | 11 | 3,0 |
| Total | 361 | 100,0 |

Continuare tabelul 3

| | |
|------------------|-----|
| r. Leova | 110 |
| r. Nisporeni | 162 |
| r. Ocnița | 62 |
| r. Orhei | 52 |
| r. Rezina | 89 |
| r. Rîscani | 111 |
| r. Sîngerei | 203 |
| r. Soldănești | 97 |
| r. Soroca | 162 |
| r. Stefan Vodă | 217 |
| r. Strășeni | 227 |
| r. Taraclia | 68 |
| r. Telenești | 133 |
| r. Ungheni | 216 |
| Ucraina | 2 |
| UTA Găgăuzia | 130 |
| UTA Transnistria | 55 |

Deficiențe, întâlnite la realizarea Screeningului endoscopic pentru cancerul colorectal:

‡ Accesibilitate scăzută a populației pentru screening colonoscopic și lipsa unui centru unificat de coordonare a programelor de screening în RM:

Nici pînă astăzi nu și-au început activitatea cele 2 servicii descentralizate de screening colonoscopic, preconizate la nordul și sudul țării (respectiv în orașele Bălți și Cahul), la moment, toate colonoscoopiile în regim de screening fiind efectuate la Centrul Colonoscopic din incinta Centrului Consultativ al IMSP Institutul Oncologic din Chișinău. De asemenea, lipsește și Centrul unificat de coordonare a programelor de screening.

‡ *Selecție nerațională a persoanelor eligibile screeningului:*

Din *diagrama 2* iese în evidență o cifră impunătoare de *5478 cazuri fără patologie (82,4%)*, care demonstrează un randament destul de scăzut al acestui screening. Acest fenomen se datorează ignorării recomandărilor *Standardului Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul cancerului colorectal*, unde este stipulată și preconizată identificarea și selecția persoanelor țintă din *asa zisele grupe de risc pentru cancerul colorectal* și folosirea *testului iFOBT / FIT (Immunological faecal occult blood test)*, ca mecanism eficient de selecție a persoanei eligibile, cu o sensibilitate și specificitate înaltă pentru hemoglobina umană.

Din păcate, pînă în prezent, în multe centre de sănătate la nivelul Asistenței Medicale Primare nu se folosește nici un fel de test pentru sângele ocult, ori

dacă se și folosește, se aplică un test cu mult mai inferior din punct de vedere a calității și sensibilității specifice (de exemplu *testul cu Azopiram* – care a fost conceput pentru a detecta urme de sânge, acizi, rugină, oxidanți de clor, praf de spălare, reziduuri de plante pe dispozitive medicale, pentru a controla calitatea curățării și sterilizării lor în instituțiile medicale...). Nu este de mirare că și rezultatele acestor teste sunt mult prea eronate.

Uneori, se ignoră grupele de risc și criteriile de vârstă, pacientul fiind trimis la colonoscopie direct și fără vreo selecție.

Ca rezultat, fenomenul unei selecții neeficiente și neraționale este evident. În așa fel, în pofida eforturilor și a cheltuielilor mari, randamentul acestui *Screening endoscopic* este, la moment, de circa 27,6%. Sinecostul unui *test iFOBT/FIT* este cu mult mai mic ca sinecostul unei *Colonoscopii*. Deci, este evidentă o gestionare nerațională a banilor publici.

Concluzii:

1. Pentru eficientizarea *Screeningului Endoscopic* pentru *Cancerul Colorectal* este preconizată și necesară utilizarea largă a testului *iFOBT/FIT (Immunological faecal occult blood test)*, cu sensibilitate și specificitate înaltă, cât și respectarea criteriilor de vârstă și a grupelor de risc, pentru o selecție rațională a persoanei eligibile screeningului, în strictă conformitate cu *Standardul Național al Procedurilor Operaționale privind Screening-ul Cancerului Colorectal*

2. Implementarea și realizarea *Screeningului Endoscopic* poate spori depistarea precoce a *Cancerului Colorectal* și a *stărilor precanceroase*, poate ameliora indicatorii pentru *Cancerul Colorectal*, eficientizând și cheltuielile în sistemul ocrotirii sănătății.

3. Este oportună crearea unui *Centru unificat de coordonare a programelor de screening* în RM.

4. Pentru sensibilizarea, fortificarea, optimizarea și eficientizarea procesului de screening al cancerului colorectal, este binevenită implicarea constructivă a Ministerului Sănătății și Protecției Sociale, CNAM, USMF "N. Testemițanu", Massmediei, ONG-lor etc., mai bine zis a toți celor interesați și implicați în problema sănătății publice în general și a cancerului colorectal în special în Republica Moldova.

Bibliografia:

1. Жылкайдарова А.Ж., Джуманов А.И., Ахметжанов О.Т., Байпеисов Д.М. Ранняя диагностика рака толстой кишки на уровне первичной медико-санитарной помощи. Колоректальный скрининг. Методические рекомендации. Алматы, 2012.

2. Cancer Regstru IMSP Institutul Oncologic din Moldova, Chisinau, 2015.

3. Bărbulescu M. *Screeningul în cancerul colorectal*. Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2007, 3(1), p. 19 -28. ISSN 1584 – 9341.
4. Winawer S., Classen M., Lambert R., Fried M., Dite P., Goh K.L., Guarner F., Lieberman D., Eliakim R., Levin B., Saenz R., Khan A.G., Khalif I., Lanas A., Lindberg G O'Brien. M.J., Young G., Krabshuis J., Smith R., Schmiegel W., Rex D., Amrani N., Zauber A. Скрининг колоректального рака. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО) и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы /© World Gastroenterology Organisation, 2008.
5. American Gastroenterological Association. Lynch Syndrome: AGA Patient Guideline Summary Gastroenterology, 2015, 149(Issue 3), p. 814-815.
6. Anttila A., Lönnberg S., Ponti A., Suonio E., Villain P., Coebergh J. W., von Karsa L. *Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries*. European Journal of Cancer, 2015, 51(Issue 2), p. 241–251.
7. Saltzman J. R., Cash B. D., Pasha S. F., Early D. S., Muthusamy V. R., Khashab M. A., Chathadi K. V. *Bowel preparation before colonoscopy (GUIDELINE)*. ASGE Standards of Practice Committee, Gastrointestinal endoscopy. 2015, 81(Issue 4), p. 781-794.
8. Bretthauer M., Kaminski M. F., Løberg M., Zauber A. G., Regula J., Kuipers E. J. *Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med. 2016, 176(7), p. 894-902.
9. Courtney R.J., Paul C.L., Carey M.L., Sanson-Fisher R. W., Macrae F. A., D'Este C. et al. *A population-based cross-sectional study of colorectal cancer screening practices of first-degree relatives of colorectal cancer patients*. BMC Cancer, 2013, 13, p. 13.
10. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force: Colorectal Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. 2014.
11. Ibáñez-Sanz G., Garcia M., Rodríguez-Moranta F., Gómez-Matas J., Binefa G., Padrol I. *Falsos negativos del cribado de cáncer colorrectal mediante test de sangre oculta en heces y colonoscopia como prueba diagnóstica*. Endoscopy, 2015, 47, CO13. (Congress Abstract).
12. Kuipers E.J., Rösch T., Bretthauer M. *Colorectal cancer screening--optimizing current strategies and new directions*. Nat Rev Clin Oncol, 2013, 10, p. 130-142.
13. Lieberman D. *Colorectal cancer screening: What program is most effective?* Gastroenterointestinal Endoscopy, 2015, 81(Issue 3), p. 710–712.
14. Liebermann D.A., Weiss D.G., Bond J.H. et al. *Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer (Veterans Affairs Cooperative Study Group 380)*. N Engl J Med. 2000, 343, p. 162–168.
15. Preventive Services Task Force Recommendation Statement Screening for Colorectal Cancer US JAMA. 2016, 315(23), p. 2564-2575.
16. Vasen H.F., Blanco I., Aktan-Collan K., Gopie J.P., Alonso A., Aretz S. et al. *Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts*. Gut, 2013, 62, p. 812–823.
17. Zavoral M., Suchanek S., Majek O., Fric P., Minarikova P., Minarik M. et al. *Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress*. World J Gastroenterol, 2014, 20(14), p. 3825-3834.
18. Кашин С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака. Доказательная гастроэнтерология, 2012, 2, с.89-99.
19. Кашин С.В., Завьялов Д.В., Куваев Р.О., Агамов А.Г. Эндоскопический скрининг полипов и колоректального рака: современные технологии и условия их эффективного применения в повседневной клинической практике Клиническая эндоскопия, 2011, 1(27), с. 27-39.
20. International Classification of Diseases for Oncology including updates as at Sep 01 2011, approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O-3
21. http://www.help-patient.ru/oncology/diagnostics/screening/cancer_of_large_intestine/ 22. <http://biohimik.net/biokhimiya/kal-stul/analiz-kala-na-skrytuyu-krov>
23. *Standardul Național al Procedurilor Operaționale, privind Screening-ul cancerului colorectal*, aprobat prin ordinul nr. 285 al MS din 11.04.2017, ca parte componentă a Programului Național de Control al Cancerului în RM (anii 2016-2025).

ASPECTELE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A GANGLIONILOR LIMFATICI ABDOMINALI

**Robu Maria¹ – dr. şt. med., conf. univ., Veronica Feghiu¹ – med. rezid.,
Larisa Musteaţă¹ – dr. şt. med., conf. univ., Sanda Buruiană¹ – dr. şt. med., asist. univ., Maria
Popescu¹ – asist. univ., Maria Chiu² – med. ord.,
Fosa Olga¹ – med. rezid.**

**Disciplina Hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae
Testemitanu»¹, IMSP Institutul Oncologic din Moldova²**

tel. 022205-573, mob.069023009, maria.robust@usmf.md

Rezumat

Au fost studiate aspectele clinice la 65 pacienţi cu limfom non-Hodgkin cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în vârstă de la 2 până la 73 de ani. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic.

S-a constatat că LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali, s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 40-59 de ani (58,8%), preponderent la bărbaţi (69,2%).

La copii şi pacienţii cu vârsta 19-39 de ani au fost diagnosticate doar LNH de tip agresiv, care au predominat şi în grupul de 40-59 de ani. LNH indolente s-au dezvoltat doar la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani, preponderent de peste 60 de ani (53,3%). La etapele iniţiale procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici inghinali (50,0%), mediastinali (31,1%).

Metastaze extranodale la copii au avut loc mai frecvent în sistemul nervos central (100%), la adulţi – în ficat (80,0%), splină (64,4%), iar la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani şi în maduva oaselor (36,3%). La copii afectarea măduvei oaselor a avut loc numai într-un caz. La adulţi interesarea măduvei oaselor a fost înregistrată doar în LNH indolente.

Cuvinte-cheie: Limfom non-Hodgkin, ganglionii limfatici abdominali, vârsta.

Summary. Clinical Aspects of Non-Hodgkin Lymphoma with Primary Lymph Nodes Involvement.

Clinical aspects were studied in 65 patients with non-Hodgkin's lymphoma with primary abdominal lymph nodes involvement aged from 2 to 73. In all the cases the diagnosis was morphologically confirmed.

It was found that NHL with primary abdominal lymph nodes involvement developed more frequently in people from the age group 40-59 (58,8%), predominantly in males (69,2%).

In children and patients aged from 19 to 39, only aggressive types of NHL were diagnosed, which also prevailed at 40-59 years old. Indolent NHL has developed only in people over 40 years old, predominantly over 60 (53,3%). At the initial stages the tumoral process spread to inguinal lymph nodes (50,0%) and to mediastinal ones (31,1%).

Extranodal metastases in children occurred more frequently in the central nervous system (100%), in adults - in the liver (80,0%), spleen (64,4%), and in patients over 60 years old - in the bone marrow (36,3%). In children, bone marrow involvement occurred only in one case. In adults, bone marrow was affected only in case of indolent NHL.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma, abdominal lymph nodes, age.

Резюме. Клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением абдоминальных лимфатических узлов.

Изучены клинические аспекты неходжкинских лимфом с первичным поражением абдоминальных лимфатических узлов у 65 пациентов в возрасте от 2 до 73 лет. Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологическим исследованием опухоли.

Установлено, что неходжкинские лимфомы с первичным поражением абдоминальных лимфатических узлов чаще развивались у лиц в возрасте 40-59 лет (58,8%), преимущественно у мужчин.

У детей и взрослых в возрасте 19-39 лет был диагностирован только агрессивный тип опухоли, который преобладали в возрастной категории 40-59 лет. Индолентные неходжкинские лимфомы диагностировали только у пациентов старше 40 лет, преимущественно старше 60 лет (53,3%). На начальных этапах опухолевый процесс распространился в паховые (50,0%) и средостенные (31,1%) лимфатические узлы.

Экстранодальные метастазы у детей чаще наблюдали в центральной нервной системе (100%), у взрослых – в печени (80,0%), селезенке (64,4%) в то время как у лиц в возрасте старше 60 лет и в костном мозге (36,6%).

У детей метастазирование в костный мозг было выявлено только в одном случае. У взрослых вовлечение в опухолевый процесс костного мозга наблюдали лишь при индолентных неходжкинских лимфомах.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, абдоминальные лимфатические узлы, возраст.

Actualitatea temei

Limfoamele non-Hodgkin(LNH) reprezintă un grup heterogen de tumori maligne ale ţesutului ilim-

foid. LNH constituie 5,0-6,0% din tumorile maligne [1,5]. În ultimii ani, LNH au o tendinţă de creştere a morbidităţii [4]. Incidenţa anuală a LNH la 100000 de

locuitori variază între 5,9 cazuri la copiii mai mici de 5 ani, 10 cazuri la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 14 ani, 15 cazuri în rândul adolescenților [9]. Morbiditatea crește odată cu vârsta atingând maximumul la persoanele cu vârsta de peste 65 de ani [3].

Dezvoltarea primară a LNH poate avea loc în orice țesut sau organ care conține țesut limfoid. Una din localizările primare ale LNH sunt ganglionii limfatici abdominali.

Debutul LNH în ganglionii limfatici abdominali la copii este una din cele mai frecvente localizări primare și constituie până la 25,4-45,0% [7, 8, 11]. La adulți, afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali este egală cu 5,0-8,3% [2,6,10]. Datorită particularităților topografo-anatomice și evoluției asimptomatice, deseori pacienții cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali sunt diagnosticați în stadiile generalizate, fapt care influențează negativ asupra rezultatelor tratamentului și prognosticului. De aceea studiarea aspectelor clinice ale LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali prezintă o problemă actuală.

Scopul lucrării: Studiarea aspectelor clinice ale LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali.

Material și metode

Au fost studiate manifestările clinice la 65 pacienți cu diagnosticul de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în vârstă de la 2 până la 73 de ani.

Diagnosticul de LNH în toate cazurile a fost confirmat morfologic. Pentru stabilirea diagnosticului și determinarea tipului morfologic s-au efectuat laparotomie explorativă cu biopsia ganglionilor limfatici la 35 pacienți, biopsia ganglionilor limfatici periferici la 18, trepanobiopsie la 9, cercetarea lichidului ascitic în 3 cazuri. Gradul de răspândire a procesului tumoral a

fost determinat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971.

Pentru aprecierea gradului de răspândire a procesului tumoral, determinarea zonelor de metastazare inițială și la etapele de generalizare s-au folosit examenul clinic, radiologic, ultrasonor, tomografie computerizată, punctatul sternal, trepanobiopsia osului iliac, cercetarea endoscopică și radiologică a tractului gastrointestinal, fibroepifaringoscopia.

Rezultate și discuții

Distribuirea pacienților în funcție de vârstă și sex a arătat că LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 40-59 de ani (50,8%). Cu aceeași frecvență au fost diagnosticate la copii și persoanele cu vârsta de peste 60 de ani. Rar au fost înregistrate la vârsta de 19-39 de ani. În toate grupurile de vârstă au predominat bărbații (tab.1). Doar în grupul de vârstă 19-39 de ani au fost numai femei, însă numărul mic de pacienți nu permite de-a face careva concluzii.

Manifestările clinice ale LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali au fost diverse. Cea mai frecventă acuză la debutul maladiei a fost disconfortul abdominal, care a fost prezent în 27 (41,5%) cazuri. Fenomene dispeptice au fost înregistrate la 19 (29,2%) pacienți, scădere ponderală – la 15 (23,1%) bolnavi. La 29 (44,6%) pacienți, în afară de conglomerate de ganglioni limfatici abdominali, examenul obiectiv a relevat dimensiuni crescute ale ganglionilor limfatici periferici, hepatomegalie – în 8 (12,3%) cazuri și splenomegalie – la 14 (21,5%) bolnavi.

În cazurile diagnosticate în stadiile generalizate a fost constatat debutul maladiei în ganglionii limfatici abdominali datorită predominării în tabloul clinic a dimensiunilor mai mari ale ganglionilor limfatici

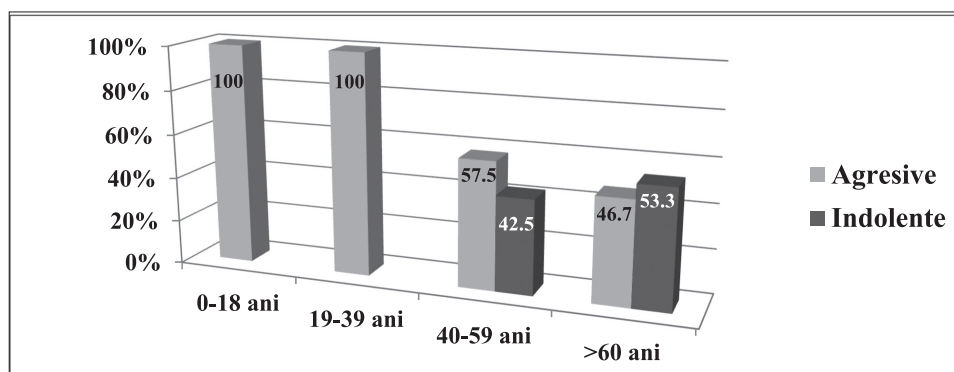


Fig. 1. Distribuția pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în funcție de varianta morfologică și de vârstă

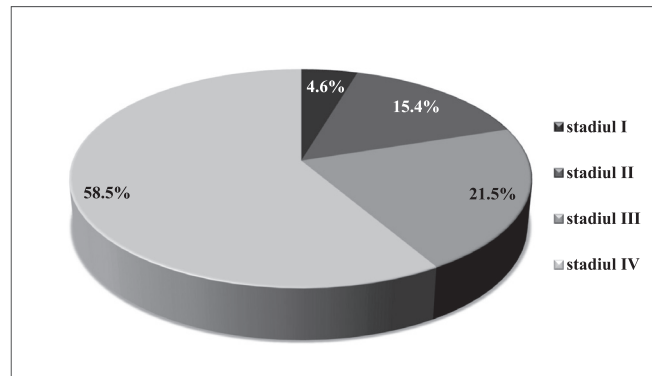


Fig. 2. Distribuția pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în funcție de stadiul bolii

abdominali. Așa dar, semne clinice specifice pentru LNH cu afectarea ganglionilor limfatici abdominali nu au fost constatate.

Verificarea morfologică a diagnosticului a demonstrat că la copii și la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19-39 de ani, s-au înregistrat doar LNH de tip agresiv. Variantele indolente au fost diagnosticate la persoanele cu vârsta de peste 40 ani, preponderent în grupul de vârstă de peste 60 de ani (53,3%) (fig.1).

Conform Clasificării Clinice Internaționale adoptate în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971, la pacienții incluși în acest studiu, în majoritatea cazurilor (80,0%) la momentul stabilirii diagnosticului de LNH cu afectare primară a ganglionilor limfatici abdominali au fost constatate stadiile generalizate (III-IV) a procesului tumoral, preponderent stadiul IV. Doar la 3 (4,6%) pacienți, a fost determinat stadiul I și la 10 (15,4%) bolnavi – stadiul II al maladiei (fig. 2). Este necesar de menționat că stadiul I al maladiei a fost înregistrat doar la copii.

Tabelul 1

Distribuția pacienților cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în funcție de vârstă și sex

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Frecvența (%) | Bărbați abs, (%) | Femei abs, (%) |
|-------------|--------------------|---------------|------------------|----------------|
| 0 – 18 | 15 | 23,1 | 10 (66,6) | 5 (33,4) |
| 19 – 39 | 2 | 3,0 | - | 2 (100,0) |
| 40 – 59 | 33 | 50,8 | 22 (66,7) | 11 (33,3) |
| >60 | 15 | 23,1 | 13 (86,6) | 2 (13,4) |
| În total | 65 | 100 | 45 (69,2) | 20 (30,8) |

Studierea gradului de răspândire a procesului tu-

moral în funcție de tipul morfologic a arătat că stadiile locale (I-II) au fost constatate doar în variantele agresive (tab. 2). În LNH indolente toți pacienții au fost diagnosticați în stadiile generalizate (III-IV). Aceste date ne indică că în cazurile de LNH agresive are loc o creștere locală mai rapidă a tumorii primare, ceea ce îi face pe pacienți să se adreseze la medic, pe când LNH indolente au o creștere mai lentă locală cu o tendință de generalizare mai rapidă.

Tabelul 2

Distribuția pacienților cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în funcție de varianta morfologică și stadiul maladiei

| Varianta morfologică | Numărul de bolnavi | Frecvența (%) | Stadiul maladiei | | | |
|----------------------|--------------------|---------------|------------------|-------------|--------------|-------------|
| | | | I abs, (%) | II abs, (%) | III abs, (%) | IV abs, (%) |
| Agresive | 43 | 66,1 | 3 (7,0) | 10 (23,3) | 11 (25,6) | 19 (44,1) |
| Indolente | 22 | 33,9 | - | - | 3 (13,6) | 19 (86,4) |
| Total | 65 | 100 | 3 (4,6) | 10 (15,4) | 14 (21,5) | 38 (58,5) |

Simptome de intoxicație generală au fost determinate la 35 (53,8%) pacienți. Simptomele de intoxicație generală au fost înregistrate mai frecvent la pacienții cu variantele agresive ale LNH cu afectarea ganglionilor limfatici abdominali, care au fost constatate la 28 (66,1%) bolnavi.

În LNH indolente simptomele de intoxicație generală au fost determinate mai rar – în 7 (31,8%) cazuri. Prezența frecventă a simptomelor de intoxicație în LNH agresive ne indică la o evoluție mai agresivă și un prognostic mai puțin favorabil al acestor tipuri de LNH. Simptomele de intoxicație s-au manifestat preponderent prin transpirație abundentă nocturnă, care s-a observat la 21 (60,0%) bolnavi. Mai rar a avut loc pierderea în greutate (22,9%) și febra (17,1%).

Până la stadiul II al bolii au fost urmăriți 62 pa-

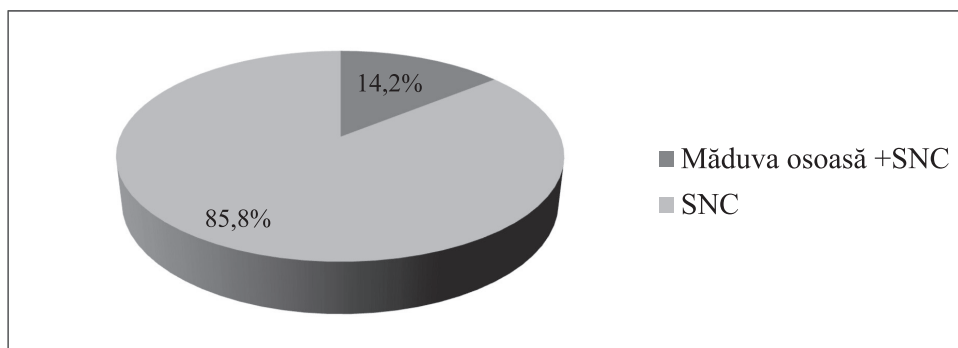


Fig. 3. Interesarea măduvei oaselor și SNC la copiii cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali

cienți. La jumătate din bolnavi (31 din 62-50,0%) la etapele inițiale procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici inghinali. La pacienții urmăriți până la stadiul III al maladiei în scurt timp au fost determinate metastaze în ganglionii limfatici cervicali (33 din 58-60,3%) , mediastinali (18 din 58-31,1%), axilari (34 din 58-57,6%). Așadar, s-a observat o frecvență mai înaltă a interesării ganglionilor limfatici cervicali (60,3%).

Afectarea ganglionilor limfatici la distanță fără interesarea ganglionilor limfatici din zonele vecine a avut loc în 19 (35,8%) cazuri. Este necesar de menționat că la 3 (5,6%) pacienți procesul tumoral s-a răspândit extranodal după afectarea ganglionilor limfatici regionali fără ganglionii limfatici la distanță. În 3 (5,6%) cazuri au fost constatate metastaze extranodale fără afectarea ganglionilor limfatici regionali și la distanță (tab. 3). Metastaze extranodale direct din focarul primar (fără afectarea ganglionilor limfatici regionali și la distanță) au avut loc doar la copii.

Astfel, se poate de constatat că în 50,0% cazuri de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali a avut loc o consecutivitate în răspândirea procesului tumoral, inițial în ganglionii limfatici regionali, ulterior în cei de la distanță, însă la jumătate (50,0%) din bolnavi această consecutivitate a lipsit.

Metastaze extranodale au avut loc destul de frecvent, care au fost înregistrate la 52 pacienți urmăriți până la stadiul IV. 13 bolnavi se află sub supraveghere în stadiile I, II și III. Așa număr mare de pacienți la care în scurt timp au apărut metastaze extranodale denotă că LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali au o tendință înaltă de generalizare a maladiei.

Cel mai frecvent în procesul tumoral a fost implicat ficatul (72,1%), splina (57,7%) după care a urmat măduva oaselor (17,3%), sistemul nervos central (SNC) (15,4%), țesutul pulmonar (7,7%) și foarte rar alte organe și țesuturi (tab. 4).

Tabelul 3

Frecvența afectării diverselor grupuri de ganglioni limfatici și zone extranodale după sau fără metastaze în ganglionii limfatici regionali în LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali

| Localizarea metastazelor | Numărul de bolnavi | Frecvența (%) | Varianta morfologică | |
|--|--------------------|---------------|----------------------|--------------------|
| | | | Agressive abs, (%) | Indolente abs, (%) |
| Ganglionii limfatici la distanță după metastazarea în ganglionii limfatici regionali | 28 | (52,8) | 13 (35,1) | 15 (71,4) |
| Ganglionii limfatici la distanță fără afectarea ganglionilor limfatici regionali | 19 | (35,8) | 12 (32,4) | 7 (33,3) |
| Zonele extranodale după afectarea ganglionilor limfatici regionali fără afectarea ganglionilor limfatici la distanță | 3 | (5,6) | 2 (6,6) | 1 (4,3) |
| Zonele extranodale fără afectarea ganglionilor limfatici regionali sau la distanță | 3 | (5,6) | 3 (10,0) | - |

Este necesar de menționat că la copii mai frecvent au avut loc determinările în SNC, care au avut loc la toți 7 (100%) pacienți urmăriți până la stadiul IV, spre deosebire de adulți la care afectarea SNC a fost înregistrată doar la 1 (2,1%) pacient. La adulți au predominat metastazele în ficat (80,0%) și splină (64,4%). Afectarea măduvei oaselor a avut loc mai frecvent la

adulti și a fost constatată doar la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani, preponderent în grupul de vârstă de peste 60 de ani (36,3%). Interesarea măduvei oaselor la adulți a avut loc doar în LNH indolente. Afectarea concomitentă a măduvei oaselor și SNC la adulți nu s-a constat nici într-un caz.

Tabelul 4
Frecvența metastazărilor extranodale în funcție de vârsta pacienților

| Localizarea metastazelor extranodale | Numărul de bolnavi | Frecvența, % | Stadiul IV (52 pacienți) | | | |
|--------------------------------------|--------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | | Vârsta pacienților, ani | | | |
| | | | 0-18 abs, (%) (7 pacienți) | 19-39 abs, (%) (2 pacienți) | 40-59 abs, (%) (32 pacienți) | > 60 abs, (%) (11 pacienți) |
| Ficat | 37 | 71,1 | 1 (14,3) | 2 (100) | 24 (75,0) | 10 (90,9) |
| Splină | 30 | 57,7 | 1 (14,3) | 2 (100) | 20 (62,5) | 7 (63,6) |
| Măduva oaselor | 9 | 17,3 | 1 (14,3) | - | 4 (12,5) | 4 (36,3) |
| SNC | 8 | 15,4 | 7 (100) | - | - | 1 (9,1) |
| Țesutul pulmonar | 4 | 7,7 | - | 1 (50,0) | 2 (6,2) | 1 (9,1) |
| Pleura | 2 | 3,8 | - | - | 2 (6,2) | - |
| Oasele | 1 | 1,9 | - | - | 1 (3,1) | - |
| Nazofaringele | 6 | 11,5 | 1 (14,3) | 1 (50,0) | 3 (9,3) | 1 (9,1) |
| Ovariele | 1 | 1,9 | - | 1 (50,0) | - | - |
| Glanda mamară | 1 | 1,9 | - | 1 (50,0) | - | - |
| Pielea | 1 | 1,9 | 1 (14,3) | - | - | - |
| Testiculele | 1 | 1,9 | 1 (14,3) | - | - | - |

La copii afectarea concomitentă a măduvei oaselor și SNC a avut loc doar într-un singur caz. Deci, determinările în SNC în cazurile de LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali în majoritatea cazurilor (85,8%) a avut loc direct fără afectarea măduvei oaselor (fig.3). Determinările frecvente în SNC ne indică la necesitatea efectuării măsurilor de profilaxie a afectării SNC la copiii cu LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali.

Particularitățile clinice evidențiate vor contribui la perfecționarea programelor diferențiate de terapie cu individualizarea tratamentului și metodelor de investigare a pacienților cu această patologie în perioada de dispensarizare.

Concluzii:

1. LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 40-59 de ani (58,8%), preponderent la bărbați (69,2%).

2. În LNH cu afectarea primară a ganglionilor limfatici abdominali au predominat variantele agresive ale LNH (66,2%). LNH indolente s-au dezvoltat doar la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani.

3. La etapele inițiale procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici inghinali (50,0%), mediastinali (31,1%).

4. La copii metastaze extranodale au avut loc mai frecvent în SNC (100%), la adulți în ficat (80,0%), splină (64,4%), iar la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani și în măduva oaselor (36,3%).

Bibliografie

- Adonis Manzela, Paulo Borba-Filho, Giuseppe D'Ippolito and Marcella Furius. *Abdominal Manifestations of Lymphoma*. Spectrum of Imaging ISRN Radiology, 2013, p. 11.
- Corcimaru Ion. *Limfoamele nehodgkiniene*. Hematologie, 2007, p. 252-277.
- CRUK. Non-Hodgkin's Lymphoma Statistics 2012. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma>.
- Kate R. Shankland, James O. Armitage, Barry V. Hancock. *Non-Hodgkin Lymphoma*. Lancet, 2012, 308, p. 848-857.
- Kwee T.C., Kwee R.M., Niverstein A.J. *Imaging in staging of malignant Lymphoma: a sistemic review*. Blood, 2008, 111(2), p. 504-516.
- Lee W.R., Lau W.F., Duddalwar V.H. et al. *Abdominal manifestations of extranodal lymphoma: Spectrum of imaging findings*. American Journal of Roentgenology, 2008, 191(1), p. 198-206.
- Robu M., Corcimaru I., Musteață L. et al. *Afectarea sistemului nervos central in limfoamele non-Hodgkin la copii*. INFO-Med, 2016, p. 93-97.
- Sărăsan A., Arion C. *Diagnosticul limfoamelor maligne non-Hodgkin la copil*. Revista Românilor de Pediatrie, 2008, 2(4), p. 329-335.
- Véronique Minard-Colin, Laurence Brugières, Alfred Reiter, et al. *Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead*. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33, p. 2963-2971.
- Yu R.S., Zhong W.M., Liu X.Q. *CT diagnosis of 52 patients with lymphoma in abdominal lymph nodes*. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12(48), p. 7869-7873.
- Киселев А. В., Махонова Л. А., Петерсон И. С., Гордина Т.А. Неходжжинские лимфомы. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. М: Медицина, 2001, p. 187-203.

TROMBOFILIA ȘI TROMBOEMBOLISMUL VENOS

Mitriuc Diana, Friptu Valentin, Popușoi Olga

Catedra Obstetrică și Ginecologie, Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Trombophilia reprezintă un spectru de tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice sau tromboembolice venoase și/sau arteriale, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular. Prevalența trombofililor congenitale majore în populația generală de Vest este estimată la aproximativ 15%, poate fi identificată de la 15% până la 25% din populațiile caucaziene și cel puțin 50% din cazurile de TEV în timpul sarcinii sunt asociate cu o trombofilie congenitală cunoscută.

Studiile epidemiologice și experimentale au confirmat asocierea trombofililor ereditare și dobândite cu TEV. Riscul TEV este cel mai mare în deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S, dar prevalența acestora este mică în populația generală. Prezența a doi factori trombofilici crește de aproximativ 3 ori riscul de TEV, comparativ cu prezența unui singur factor. Tripla pozitivitate a AAF predispon la un pronostic mult mai rău și contribuie la creșterea constantă a incidenței TEV: după 2 ani acest indicator constituie 9,8%, după 10 ani - 37,1%, iar incidența anuală este de 5,3%.

Cuvinte cheie: trombofilie, tromboembolism venos.

Summary. Thrombophilia and venous thromboembolism

Thrombophilia is a spectrum of congenital or acquired blood clotting disorders, associated with the predilection for thrombotic or thromboembolic venous and/or arterial events that lead to disorders of blood composition, blood flow, or vascular wall. The prevalence of major congenital thrombophilias in the general Western population is estimated at approximately 15%; it can be identified in 15% to 25% of Caucasian populations and at least 50% of the cases of VTE during the pregnancy are associated with an identified congenital thrombophilia.

Epidemiological and experimental studies confirmed the association of hereditary and acquired thrombophilias with VTE. The risk of VTE is greater in AT deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency, but their prevalence is low in the general population. The presence of two thrombophilic factors rises approximately 3 times the risk of VTE, compared to the presence of a single factor. The triple positivity of APLAs predisposes to a worse prognosis and contributes to a steady increase in the VTE incidence: after 2 years this indicator represents 9,8%, after 10 years – 37,1%, the annual incidence being 5,3%.

Key words: thrombophilia, venous thromboembolism.

Резюме. Тромбофилия и венозная тромбоземболия

Тромбофилия является спектром приобретенных или наследственных нарушений свертывания крови, ассоциированных с предрасположенностью к венозным и/или артериальным тромботическим или тромбоземболическим событиям, которые приводят к изменениям в составе крови, кровяном потоке или стенках кровеносных сосудов. Распространенность основных врожденных тромбофилий в Западном населении оценивается около 15%, они могут быть идентифицированы с 15% до 25% кавказского населения и по меньшей мере 50% случаев ВТЭ во время беременности связаны с известной врожденной тромбофилией.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования подтвердили связь наследственной и приобретенной тромбофилии с ВТЭ. Риск ВТЭ является наибольшим в дефиците AT, дефиците белка C и дефиците белка S, но их распространенность низка у населения в целом. Наличие двух тромбофильных факторов увеличивает риск ВТЭ примерно в 3 раза по сравнению с наличием одного фактора. Тройная положительность АФА предрасполагает к значительно худшему прогнозу и способствует устойчивому увеличению частоты ВТЭ: после 2 лет этот показатель составляет 9,8%, после 10 лет - 37,1%, а годовая заболеваемость составляет 5,3%.

Ключевые слова: тромбофилия, венозная тромбоземболия.

Introducere

Trombophilia nu este o afecțiune, dar reprezintă un spectru de tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice sau tromboembolice venoase și/sau arteriale, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular [1, 2, 3]. Termenul “trombofilie” a fost inventat

de Nygaard și Brown în 1937 și a fost utilizat pentru prima dată de Egeberg în 1965 pentru a descrie o tendință de tromboză venoasă într-o familie norvegiană, care s-a dovedit a avea deficiență de antitrombină. Acest termen este cel mai frecvent utilizat în asociere cu tromboembolism venos (TEV), care cuprinde, în principal, tromboza venoasă profundă și tromboembolia pulmonară, este o tulburare multifactorială în

care factorii de risc dobândiți și genetici pot interacționa dinamic [1, 4, 5]. Afecțiunea reprezintă o stare de hipercoagulabilitate (activarea hemostazei) sau o stare protrombotică și include mai multe tipuri de trombofilii. Maladia apare atunci când echilibrul dintre procesul procoagulant și cel anticoagulant este deteriorat. Este posibil să fie un exces de coagulare sau o diminuare a anticoagularii. Cuplarea răspunsurilor procoagulant și anticoagulant este de o importanță vitală, deoarece de fiecare dată când reacțiile procoagulante nu sunt controlate prin mecanisme anticoagulante sau când procesele anticoagulante sunt defecte, formarea trombinei va deveni excesivă și riscul de tromboză va crește [1].

Trombofilia nu este o maladie nouă, dar o afecțiune veche care a devenit mai bine studiată și cunoscută în ultimele 2-3 decenii datorită descoperirilor genetice și dezvoltării testelor specifice de laborator. Afecțiunea poate fi clasificată în congenitală (genetică, ereditară) de tip heterozigot sau homozigot, dobândită și mixtă (ca rezultat al factorilor exogeni, suprapusă pe o predispoziție genetică) [1].

Incidența generală a TEV în timpul sarcinii și în perioada postpartum este de 1-2 cazuri la 1000 de nașteri în țările dezvoltate [4, 5, 6]. Sarcina este asociată cu o creștere de 6-10 ori a riscului de TEV în comparație cu femeile neînsărcinate. Frecvența de apariție a TEV este similară în toate cele trei trimestre, dar cel mai mare risc este în perioada postpartum, în care incidența crește de circa 2,5 ori [4]. TEV rămâne cauza principală a mortalității, estimată de la 1,2 până la 4,7 cazuri la 100 000 de sarcini și 9% din totalul deceselor materne. Mai mult, datorită modificărilor fiziologice ale sarcinii și impactului suplimentar al trombofiliiilor congenitale și dobândite, riscul evenimentelor de TEV crește mult în timpul sarcinii [6]. Probabilitatea TEV la pacienții fără antecedente este de 0,26% pentru mutația genei factorului V Leiden (FVL) de tip heterozigot, 1,5% pentru mutația genei FVL de tip homozigot, 0,37% pentru mutația genei protrombinei și 4,7% pentru combinarea acestor trombofilii. Probabilitatea trombozei la persoanele cu deficiență de antitrombină (AT) și deficiența proteinei C este de 7,2% și 0,8%, respectiv [7].

Femeile cu defect trombofilic identificabil pe testele de laborator și istoric familial dovedit de tromboză venoasă sunt la risc mai mare de TEV, decât femeile cu defect trombofilic și fără antecedente personale sau familiale de tromboză venoasă. Pacienții cu primul TEV, declanșat de un factor de risc circumstanțial (TEV provocat), au un risc mai mic de recurență, decât pacienții cu un eveniment neprovocat (TEV idiopatic) sau care prezintă factori de risc persistenți. Riscul TEV crește semnificativ la pacienții cu com-

biinații a diferitor forme de trombofilii, în deosebi a combinației formelor congenitale și dobândite [1, 4, 5, 8, 9].

Aproximativ jumătate dintre pacienții cu o mutație trombofilică dezvoltă primul TEV în situații cu risc crescut de tromboză: utilizarea contraceptivelor orale, sarcină, stare postoperatorie, după traumatisme și/sau imobilizare îndelungată. Conceptul teoretic de bază al trombozei este că pacienții cu trombofilie au un statut protrombotic, care este insuficient pentru a provoca tromboza, dar suprapus peste alți factori de risc pentru tromboză poate duce la acest eveniment clinic [4, 9].

Trombofilia congenitală este o afecțiune genetică, cu etiologie heterogenă, produsă prin mutații descrise la aproape toți factorii coagularii. Modelul de transmitere ereditară este în majoritatea cazurilor autozomal-dominant, cu penetranță variabilă. Printre formele majore (principale, convenționale) ereditare de trombofilie, recunoscute în prezent ca factori de risc independenți pentru TEV, se numără anomaliile factorilor procoagulanți - mutația genei FVL G1691A (rezistența la proteina C activată) de tip homozigot sau heterozigot, mutația genei protrombinei G20210A (factorul de coagulare II) de tip homozigot sau heterozigot, și deficiența endogenă de anticoagulanți naturali - antitrombină, proteină C și proteină S, mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T (hiperhomocisteinemia), mutația genei MTHFR A1298C, mutația genei fibrinogenului (factorul de coagulare I — disfibrinogenemia). Recent au fost depistate alte forme de trombofilie congenitală — mutația genei factorului V A4070G, mutația genei glicoproteinei IIb/IIIa, mutația genei inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI-1), mutația genei factorului XIII. Însă, influența acestora asupra rezultatelor adverse ale sarcinii sunt încă controversate și publicații pe această temă sunt puține [4, 10]. Cele mai frecvente forme de trombofilii congenitale sunt mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A de tip heterozigot [8, 9, 11, 12, 13].

Celelalte trombofilii congenitale (deficiență de antitrombină, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S) au un potențial trombogenic mai mare, dar sunt mai puțin frecvente. Mutația genei PAI-1 și mutația genei MTHFR C677T, principala cauză de hiperhomocisteinemie, deși relativ frecvente, conferă un risc scăzut de tromboză. În contrast, deficiența de antitrombină, transmisă autozomal dominant, și homozigozitatea sau heterozigozitatea combinată pentru mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt stări foarte rare, dar extrem de trombogenice. Independent de antecedente, gravidele asimptomatice cu astfel de trombofilii foar-

te trombogence sunt la risc foarte mare atât pentru tromboembolism, cât și pentru rezultate negative ale sarcinii, necesită tratament cu heparină de greutate moleculară mică (HGMM) pe tot parcursul sarcinii până la naștere și, cel puțin, 6 săptămâni postpartum tratament cu anticoagulante orale [2, 3, 8, 9].

Purtătorii deficitului de inhibitori naturali ai coagulării sunt detectați în mai puțin de 1% din populația generală și în mai puțin de 10% dintre pacienții neselectați cu TEV, au un risc de 5-8 ori mai mare de TEV, iar prevalența TEV în acest grup este de aproximativ 10-15%. Trombofilii menționate sunt, de obicei, asociate cu acțiunea factorilor de mediu, iar primul eveniment trombotic are loc până la vârsta de 45 de ani [1].

Un studiu recent a examinat diferențele rasiale a factorilor de risc trombotic în rândul femeilor cu rezultate adverse ale sarcinii. Deficiența proteinei S și deficiența de AT au fost mai frecvente la femei de culoare. Prevalența trombofiliei diagnosticate a fost mai mare printre femeile albe, comparativ cu femeile afroamericane, în mare parte, datorită mutației genei FVL [14].

Riscul TEV este diferit în funcție de tipul de trombofilie. Este cel mai mare în deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S, dar prevalența acestora este mică în populația generală. Deficiența de AT produce rata cea mai mare de TEV recurent, comparativ cu alt tip de trombofilie congenitală. Prezența a doi factori trombofilici crește de aproximativ 3 ori riscul de TEV, comparativ cu prezența unui singur factor [1.3]. La pacienții cu TEV, diferite forme de trombofilie congenitală (separat sau în combinație) sunt prezente în circa 40% din cazuri [1].

Prevalența trombofiliiilor congenitale majore în populația generală de Vest este estimată la aproximativ 15%, poate fi identificată de la 15% până, la 25% din populațiile cauziene și cel puțin 50% din cazurile de TEV în timpul sarcinii sunt asociate cu o trombofilie congenitală cunoscută [2, 10]. Prevalența trombofiliiilor congenitale variază semnificativ între diferite populații la nivel geografic și etnic. În plus, în dinamică crește rata persoanelor sănătoase cu mutații trombofilice [2].

Consecințele clinice ale trombofiliiilor congenitale: TEV, pierderea recurentă a sarcinii (PRS) preeclampsie, decolarea prematură, de placentă normal inserată (DPPNI), retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) - se corelează cu tipul și numărul mutațiilor, deși mecanismul relației încă nu este complet cunoscut. Determinarea asocierii între trombofiliiile congenitale și complicațiile obstetricale ale sarcinii mediate de placentă este importantă pentru

mai multe motive. În cazul existenței unei astfel de asocieri, aceasta ne va ajuta să înțelegem evenimentele fiziologice care conduc la complicație, să elaborăm și să determinăm beneficiul intervențiilor terapeutice pentru acest grup de gravide [15].

Un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 1707 gravide nulipare, a demonstrat că femeile cu trombofilie congenitală, fără istoric de rezultate adverse ale sarcinilor sau istoric de TEV personal sau familial, se pot aștepta la lipsa complicațiilor sau la complicații minime în timpul sarcinii, dar au existat situații particulare în care rezultatele adverse ale sarcinii încă au mai avut loc. Femeile care au un rezultat de laborator pozitiv pentru o trombofilie congenitală și nu prezintă TEV sunt considerate purtătoare asimptomatice ale anumitor mutații genetice [9]. Trombofilia asimptomatică este descoperită, adesea, în cadrul evaluărilor medicale pentru alte cauze, la persoane aparent sănătoase cu istoric familial de TEV sau cu manifestări de maladie autoimună [3]. Purtătorii asimptomatici ai mutației genei protrombinei G20210A au un risc de 3,6 ori mai mare pentru dezvoltarea complicațiilor obstetricale ale sarcinii (preeclampsie severă, RDIUF, abruptio placentae, deces fetal intrauterin sau deces neonatal). Cu toate că gravidele cu această mutație prezentau una sau mai multe complicații, asocierea dintre mutația genei protrombinei G20210A și DPPNI a fost deosebit de puternică. În pofida studiilor cu eșantioane mici, o asociere între mutația genei FVL G1691A și un risc crescut de naștere cu făt mort a fost stabilită. Majoritatea femeilor care transportă defecte trombofilice rămân asimptomatice, iar majoritatea femeilor asimptomatice și purtătoare a unui polimorfism de trombofilie congenitală au un rezultat de succes al sarcinii [9].

Trombofilia dobândită apare într-o anumită perioadă a vieții în prezența unor condiții favorizante (administrarea contraceptivelor orale, sarcină, imobilizare prelungită, sindrom nefrotic, boli neoplazice, insuficiență venoasă cronică, obezitate, boli inflamatorii ale intestinului, boala Behcet, hiperestrogenemie, tabagism etc.) [8, 11].

Principalele trombofilii dobândite includ sindromul antifosfolipidic (SAF), rezistența dobândită la proteina C activată, hiperhomocisteinemia dobândită etc. SAF este cea mai frecventă trombofilie dobândită, o afecțiune autoimună dobândită, cea mai frecventă și confirmată în mod direct cauză tratabilă a PRS și altor evenimente adverse la gravide, tratamentul căreia poate îmbunătăți rezultatele sarcinii [2, 8, 9, 10].

SAF este caracterizat prin apariția unor evenimente recurente vasculare (tromboze arteriale, venoase sau a vaselor mici) și/sau complicații ale sarcinii în asociere cu anticorpii antifosfolipidici (anticoagulan-

ții lupici, anticorpii anticardiolipinici și/sau anticorpii anti-β2-GP1) cu o afinitate mare pentru fosfolipidele anionice (încărcate negativ) [1, 16].

SAF este primar, în absența lupusului eritematos sistemic, dar mai frecvent secundar altor boli autoimune (lupus sistemic eritematos) [1, 16].

Diagnosticul SAF este bazat pe criteriile stricte clinice și de laborator, aprobate la nivel internațional de un grup de experți în 1999 în Sapporo (Japonia) și actualizate în 2006 în Sydney (Australia). În contextul actual și consensul internațional, diagnosticul SAF prevede prezența cel puțin a unui criteriu clinic asociat cu cel puțin un criteriu de laborator. Criteriile clinice pentru testarea SAF sunt separate în 2 categorii: rezultate obstetricale și tromboza vasculară [1, 16, 17].

Criteriile trombozei vasculare sunt: unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici în orice țesut sau organ, confirmată obiectiv de criterii validate (constatări inechivoce imagistice sau histopatologice). Pentru confirmarea histopatologică, este necesară prezența trombozei fără dovezi semnificative de inflamație în peretele vascular [1, 16, 17].

Criteriile obstetricale sunt:

(1) 1 sau mai multe decese inexplicabile ale unui fetus morfologic normal la 10 săptămâni de gestație sau mai mult cu morfologie fetală normală, documentată prin ecografie sau prin examinarea directă a fătului;

(2) 1 sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut morfologic normal până la 34 de săptămâni de gestație, cauzate de preeclampsie severă sau eclampsie, diagnosticate în conformitate cu definiții standard, sau caracteristici recunoscute de insuficiență, placentară;

(3) 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile până la a 10-a săptămână, de gestație, cu excluderea anomaliilor anatomice sau hormonale materne și cauzelor cromozomiale paterne și materne [1, 16, 17].

Odată ce sunt îndeplinite criteriile clinice, trebuie efectuată testarea anticorpilor antifosfolipidici (AAF) pentru a stabili criteriile de laborator. Trei clase distincte de AAF sunt asociate cu SAF:

(1) anticoagulanții lupici în plasmă, depistați conform ghidurilor Societății Internaționale pentru Tromboză și Hemostază;

(2) anticorpii anticardiolipinici - izotipul IgG și/ sau izotipul IgM în ser sau plasmă, în titruri mari sau medii. (>40 unități GPL sau >40 unități MPL, sau

mai mare decât percentila 99), măsurate printr-un test ELISA standardizat pentru cercetarea anticorpilor anticardiolipinici dependenți de β2-GP1;

(3) anticorpii anti-β2-GP1 - izotipul IgG și/sau izotipul IgM în ser sau plasmă (în titruri mai mari decât percentila 99), determinați prin metode standard [1, 16, 17].

Oricare dintre aceste criterii de laborator ale SAF trebuie să fie pozitive la două sau mai multe determinări succesive la un interval de cel puțin 12 săptămâni. Au fost propuși și alți factori pentru diagnosticul SAF, dar acestea nu fac parte din criteriile de diagnosticare și nu sunt incluși în testarea SAF [1, 9, 16, 17].

Studiile epidemiologice și experimentale au confirmat asocierea trombofiliilor dobândite cu TEV și complicațiile obstetricale la gravide (PRS precoce și tardive, preeclampsie, RDIUF, naștere prematură, nașterea unui copil mort sau insuficiență placentară). Complicațiile tardive ale sarcinii sunt mai frecvent asociate cu trombofiliile dobândite și lupus eritematos sistemic, decât cu trombofiliile congenitale. Tripla pozitivitate a AAF predispon la un pronostic mult mai rău și contribuie la creșterea constantă a incidenței TEV: după 2 ani acest indicator constituie 9,8%, după 10 ani - 37,1%, iar incidența anuală este de 5,3%. TEV în antecedente, tripla pozitivitate a anticorpilor SAF, nașterea prematură până la 34 de săptămâni, prezența anticorpilor anti β2-GP1 și vârsta maternă mai mare de 30 de ani sunt predictori independenți de pierdere a sarcinii [9, 18].

În funcție de magnitudinea riscului de tromboză conferit, trombofilia este divizată de unii savanți în trei subgrupuri:

1. Trombofilie slabă (mutația genei FVL G1691A sau mutația genei protrombinei G20210M).

2. Trombofilie moderată (deficiența proteinei C, deficiența proteinei S).

3. Trombofilie puternică (deficiența de AT, AAF, trombofilie combinată - 2 sau mai multe tipuri, mutația genei FVL G1691A de tip homozigot sau mutația genei protrombinei G20210A de tip homozigot) [8].

Trombofilia fetală. Profilul genetic pentru complicațiile în sarcină implică potențialele mecanisme genetice și interacțiunile genetice materno-fetale. Unii autori au sugerat recent că trombofilia ereditară fetală (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei S și deficiența proteinei C) posedă un risc suplimentar, este asociată, poate fi un predictor și poate contribui la patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii, vasculopatiei trombotice fetale și leziunilor placentare asociate la gravidele cu trombofilie ere-

ditară. Însă, nu se confirmă ipoteza conform căreia mutațiile trombofilice fetale pot provoca rezultate negative ale sarcinii independent de genotipul matern [19, 20].

În aceste cazuri, mutațiile trombofilice fetale dereglează fluxul sangvin fetoplacentar cu apariția microtrombozelor pe suprafața placentară, fetală, contribuind astfel la patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii. Trombofilia paternă poate crește riscul de tromboză fetală, în special în cazul în care fătul moștenește un defect de tip homozigot sau combinat [19].

Însă, aceste rezultate nu au fost confirmate de alte studii, iar asocierea puternică obținută de unii autori poate fi determinată de calitatea slabă a studiilor cu eșantioane mici. Cu toate acestea, problema asocierii dintre trombofilia ereditară fetală și complicațiile sarcinii este încă în proces de cercetare și discuții [19].

Într-un studiu nu a fost depistată nicio diferență semnificativă statistic în prevalența leziunilor trombotice din circulația fetală printre nou-născuții cu și fără trombofilie. Combinația dintre trombofilia maternă și fetală, de asemenea, nu a fost asociată cu creșterea leziunilor vasculare fetale. Rezultatele indică că trombofilia fetală, chiar și în contextul hipoperfuziei materne, nu este asociată cu leziuni vasculare fetale la nivelul placentei, deși aceasta poate reprezenta un factor de risc pentru leziunile declanșate de alte procese [19, 20].

Rezultatele unui studiu de cohortă prospectiv observațional a sugerat că gravidele cu trombofilie ereditară și făt cu trombofilie (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei S și deficiența proteinei C) nu posedă un risc crescut de rezultate negative obstetricale și perinatale ale sarcinii (inclusiv, vârsta gestațională la naștere, greutatea la naștere, incidența nou-născuților mici pentru vârsta gestațională, preeclampsia, sindromul HELLP și tulburări hipertensive materne) [19].

Ambiguitatea datelor obținute în studiile analizate anterior este cauzată, probabil, de diversitatea designului studiului, eterogenitatea populațiilor studiate, inclusiv eterogenitatea genetică a diferitor etnii, mărimea eșantionului, criteriile de includere, definițiile complicațiilor și tipurile de trombofilie studiate în plus, trombofilia și complicațiile sarcinii sunt frecvente și crește probabilitatea constatării întâmplătoare a acestor asociații. În scopul confirmării sau infirmării rolului trombofiliei ereditare fetale în patogeniza rezultatelor adverse ale sarcinii sunt necesare studii suplimentare [19, 20].

În concluzie, trombofilia reprezintă un spectru de

tulburări de coagulare ale sângelui, congenitale sau dobândite, asociate cu predispoziție pentru evenimente trombotice, care conduc la anomalii ale compoziției sângelui, fluxului sangvin sau peretelui vascular. Defectele congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, deficiența de AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S) și defectele dobândite (AAF) transportă un risc puternic sau moderat și sunt asociate cu TEV și complicațiile obstetricale la gravide.

Bibliografie

1. Tranquilli A. L. *Thrombophilia*. In Tech, 2011, 226 p.
2. Liatsikos S., Tsikouras P., Manav B. et al. *Inherited thrombophilia and reproductive disorders*. J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc., 2016, 17(1), p. 45-50.
3. Davenport W. B., Kutteh W. H. *Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations*. Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 2014, 41(1), p. 133-144.
4. Lim A., Samarage A., Lim B. *Venous thromboembolism in pregnancy*. Obstet. Gynaecol. Reprod. Med., 2016, 26(5), p. 133-139.
5. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. RCOG Green-top Guideline, 2015, 37a, 40 p.
6. Ralli E., Zezza L., Caserta D. *Pregnancy and venous thromboembolism*. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2014, 26(6), p. 469-475.
7. Carbone J., Rampersad R. *Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies*. Clin. Lab. Med., 2010, 30(3), p. 747-760.
8. Stevens S. M., Woller S. C., Bauer K. A. et al. *Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia*. J. Thromb. Thrombolysis., 2016, 41(1), p. 154-164.
9. Dobbenga-Rhodes Y. *Shedding Light on Inherited Thrombophilias: The Impact on Pregnancy*. J. Perinat. Neonatal. Nurs., 2016, 30(1), p. 36-44.
10. Radovi Jan, Aevi D., Popovic J., Tubic-Pavlovic A. *Thrombophilia in pregnancy - current issue of modern perinatology*. Acta. Medica. Medianae, 2015, 54(3), p. 54-58.
11. Gavrilă Alice O. *Evaluarea riscului tromboembolic și a particularităților anestezie la gravidele cu trombofilie ereditară*. Teză de doctorat. Craiova, 2012, 20 p.
12. Gherasim L. *Trombofilia ereditară și tromboembolismul venos*. Date actuale. Medicina Internă, 2008, nr. 5.
13. Bates S., Greer I., Middeldorp S. et al. *VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest., 2012, 141(2), pp. e691S-736S.
14. Philipp C. S., Faiz A. S., Beckman M. G. et al. *Differences in thrombotic risk factors in black and white*

women with adverse pregnancy outcome. *Thromb. Res.*, 2014, 133(1), p. 108-111.

15. Facco F., You W., Grobman W. *Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis*. *Obstet. Gynecol.*, 2009, 113(6), p. 1206-1216.

16. Kutteh W. H., Hinote C. D. *Antiphospholipid antibody syndrome*. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 2014, 41(1), p. 113-132.

17. Kaiser J., Branch D. *Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management*. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2016, 59(3), p. 464-473.

18. Rezk M., Dawood R., Badr H. *Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study*. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2016, 29(24), p. 4015-4019.

19. Bellussi F., Contro E., Legnani C. et al. *Obstetric implications of fetal inherited thrombophilia in thrombophilic women*. *Pregnancy. Hypertens.*, 2014, 4(1), p. 54-58.

20. Gibson C. S., MacLennan A. H., Janssen N. G. et al. *Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 194(4), p. e1-10.

DIAGNOSTICUL ŞI PARTICULARITĂŢILE CLINICE ALE LIMFOAMELOR NON-HODGKIN INDOLENTE

Buruiană Sanda¹- dr. şt. med., asist. univ., Robu Maria – dr. şt. med., conf. univ. IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”¹, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de hematologie

Rezumat

Au fost studiate aspectele clinice şi de diagnostic la 68 pacienţi cu Limfoame non-Hodgkin (LNH) indolente cu vârsta cuprinsă între 27 şi 79 de ani (bărbaţi-38, femei-30). Diagnosticul a fost confirmat histologic şi imunohistochimic. LNH limfocitare din limfocite mici au fost identificate la 28 pacienţi, din celulele zonei marginale-la 24, foliculare-la 16. LNH limfocitare din limfocite mici şi din celulele zonei marginale s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 50-69 de ani (75,0% şi 62,5%, respectiv), iar LNH foliculare –la vârsta de 40-59 de ani (68,8%). Independent de tipul LNH focarul primar tumoral a fost localizat mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în ganglionii limfatici periferici (78,8%), după care a urmat în splină (35,3%). Metastaze extranodale au fost înregistrate frecvent în măduva oaselor. În LNH limfocitare din limfocite mici şi în LNH din celulele zonei marginale afectarea măduvei oaselor a avut loc în 95,5% şi 82,4% respectiv, iar în LNH foliculare-în 72,4% cazuri. Alte organe şi ţesuturi au fost interesate mult mai rar. Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH limfocitare din limfocite mici a constituit 65,1%, în LNH foliculare -57,2% şi în LNH din celulele zonei marginale- 44,3%. Aceste date denotă o evoluţie mai favorabilă a LNH limfocitare din limfocite mici.

Cuvinte-cheie: limfom non-Hodgkin, ganglioni limfatici, splină, măduva oaselor, cercetări imunohistochimice.

Summary. Diagnosis and clinical particularities of indolent non-Hodgkin's lymphomas.

Clinical and diagnostic aspects were studied in 68 patients of 27-79 years old with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (male-38, female-30). The diagnosis was confirmed histologically and immunohistochemically. Small lymphocytic NHL were identified in 28 patients, of the marginal zone to 24, follicular to 16. Small lymphocytic NHL and marginal zone NHL have developed more frequently in people aged 50-69 years (75.0% and 62.5% respectively), but follicular NHL – in people aged 40-59 years (68,8%). Independent of the NHL type, primary tumor was localized more frequently in lymph nodes (48.5%), predominantly in the peripheral lymph nodes (78.8%), followed by spleen (35.3%). Extranodal metastases have been recorded frequently in the bone marrow. In small lymphocytic NHL and marginal zone NHL bone marrow involvement occurred in 95.5% and 82.4% respectively, and in follicular NHL in 72.4% of cases. Survival of over 5 years of patients with small lymphocytic NHL accounted for 65.1%, in follicular NHL – 57,2% and in marginal zone NHL - 44,3%. These dates denote a more favorable development of small lymphocytic NHL.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, lymph nodes, spleen, bone marrow, researchs immunohistochemical.

Резюме. Диагностика и клинические аспекты индолентных неходжкинских лимфом.

Изучены клинические и диагностические аспекты индолентных неходжкинских лимфом (НХЛ) у 68 больных в возрасте от 27 до 79 лет (мужчин было 38, женщин-30). Диагноз НХЛ был подтверждён морфологическим и иммуногистохимическим методами исследования. Лимфоцитарная НХЛ из малых лимфоцитов была уточнена у 28 пациентов, из клеток маргинальной зоны у 24, фолликулярная лимфома – у 16. Лимфоцитарные НХЛ из ма-

лых лимфоцитов и из клеток маргинальной зоны чаще были диагностированы у лиц в возрасте 50-69 лет (75,0% и 62,5%, соответственно), фолликулярные лимфомы - в 40-59 лет (68,8%). Независимо от варианта НХЛ первичный опухолевый очаг чаще локализовался в лимфатических узлах (48,5%), преимущественно в периферических (78,8%). Часто первоисточник опухоли был выявлен в селезёнке (35,3%). Экстранодальное метастазирование часто имело место в костный мозг. При лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов и из клеток маргинальной зоны метастазы в костный мозг обнаружены у 95,5% и 82,4% больных, соответственно. Поражение костного мозга при фолликулярных лимфомах наблюдалось в 72,4% случаев. Другие органы и ткани вовлекались в опухолевый процесс значительно реже. Показатель 5-летней выживаемости при лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов составил 65,1%, при фолликулярных лимфомах - 57,2% и при НХЛ из клеток маргинальной зоны - 44,3%. Полученные результаты свидетельствуют в пользу более благоприятного течения лимфоцитарных НХЛ из малых лимфоцитов.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, лимфатические узлы, селезёнка, костный мозг, иммуногистологические исследования.

Introducere

Limfoamele non-Hodgkin includ un grup de tumori maligne ale țesutului limfatic neomogene după structura morfologică, proprietățile imunohistochemice, citogenetice, biologiei moleculare, clinico-morfologice, răspunsul la tratament și prognostic [1, 2, 3].

LNH prezintă o patologie cu tendința de creștere a morbidității în toată lumea precum și în Republica Moldova. Morbiditatea în Republica Moldova constituie 4,1 la 100 000 de populație [4]. LNH sunt printre cele mai frecvente hemopatii maligne din lume [5]. Incidența LNH este de 15-20 la 100.000 de populație cu o creștere de 3-4% anual. Vârsta medie de afectare este de 50 de ani [12].

LNH primar pot afecta orice țesut sau organ care conține țesut limfatic cu o gamă largă de aspecte clinice și caracteristici morfologice. Diagnosticarea precoce, în stadiile inițiale (I și II) ale maladiei este esențială pentru aplicarea metodelor existente de tratament, efective pentru multe dintre tipurile LNH [15]. Tratamentul LNH, diagnosticate în stadiile I-II, asigură supraviețuirea de peste 5 ani la 75-77% dintre pacienți [4]. Concepțiile contemporane de patogenie a LNH, implementarea noilor metode de diagnostic și tratament au ameliorat esențial prognosticul acestei patologii. S-a constatat, că rezultatele nemijlocite și la distanță a tratamentului LNH depind în mare măsură

de gradul de răspândire a procesului tumoral. Însă pacienții cu LNH indolente deseori sunt diagnosticați în stadiile generalizate, fapt care influențează negativ asupra rezultatelor tratamentului și prognosticului. De aceea studierea și evidențierea unor aspecte clinice și morfologice ale LNH indolente care vor contribui la diagnosticarea lor precoce în stadiile inițiale (I și II) este actuală și reprezintă una din sarcinile principale ale sistemului ocrotirii sănătății.

Scopul studiului: studierea particularităților clinice și de diagnostic al LNH indolente.

Material și metode: Au fost studiate aspectele clinice, morfologice și imunohistochemice la 68 de pacienți cu LNH indolente cu vârsta cuprinsă între 27 și 79 de ani (bărbați -38, femei -30). Diagnosticul a fost confirmat morfologic și imunohistochemic cu identificarea tipului LNH conform Clasificării tumorilor țesutului hemopoietic și limfatic elaborată de OMS în anul 2008 și revizuită în anul 2016 [16, 17]. Pentru stadializarea procesului neoplasic s-au folosit: examenul fizic, cercetările imagistice (radiografia pulmonară, tomografia mediastinului, tomografia nazofaringelui, ultrasonografia, computer tomografia), cercetările endoscopice (fibrogastroduodenoscopia, colonoscopia, epifaringoscopia), hemograma, analize biochimice, punctatul medular, trepanobiopatul osului iliac. Gradul extinderii procesului tumoral a fost



Fig. 1. Cercetarea imunohistochimică

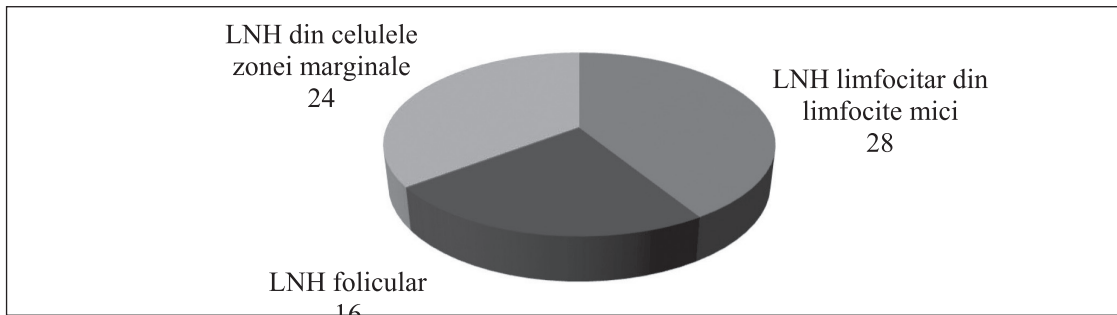


Fig. 2. Numărul de pacienți în funcție de tipurile morfologice ale LNH indolente

stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională adoptată în Ann-Arbor (SUA) în anul 1971 [10, 13].

Pentru identificarea imunohistochimică a LNH indolente au fost folosiți anticorpii monoclonali anti CD19, CD20, CD23, CD5, CD10. (fig. 1.).

A fost utilizat indexul de prognostic internațional (IPI) [6, 7, 11, 19] caracteristic pentru toate tipurile de LNH indolente cu excepția LNH folicular, pentru care a fost determinat Indexul prognostic internațional pentru limfoamele foliculare (FLIPI) [9, 11, 14, 16, 18].

Rezultate și discuții

În rezultatul studierii morfologice și imunohistochimice au fost identificate următoarele tipuri ale LNH indolente: limfocitar din limfocite mici la 28 bolnavi, din celulele zonei marginale la - 24, foliculare la - 16. (fig.2.)

LNH indolente, independent de tipul morfologic s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani. Însă se poate de constatat că frecvența LNH limfocitare din limfocite mici și LNH din celulele zonei marginale a fost mai înaltă la persoanele cu vârsta 50-69 de ani (75,0% și 62,5%,

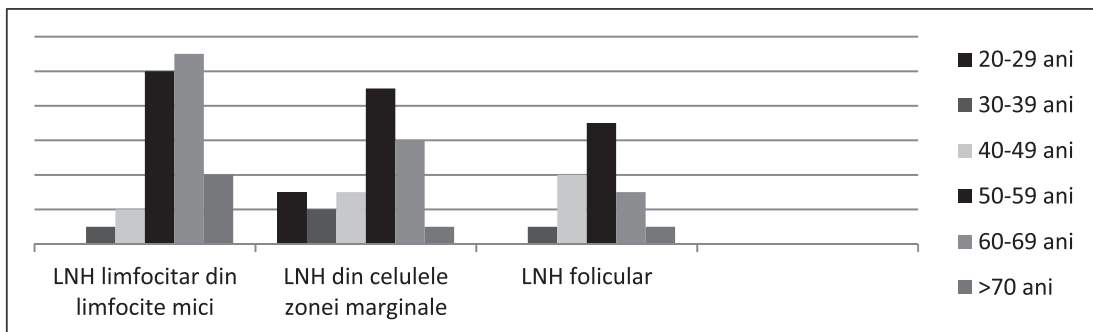


Fig. 3. Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de vârstă.

respectiv), iar LNH foliculare au predominat la vârsta de 40-49 de ani (68,8%). Rar LNH indolente au fost diagnosticate la persoanele cu vârsta până la 40 de ani și mai mult de 70 de ani (fig. 3).

Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de sex a fost diferită. LNH din celulele zonei marginale s-au dezvoltat mai frecvent la bărbați

(70,8%), LNH foliculare – la femei (62,5%), iar LNH limfocitare din limfocite mici au fost constatate aproximativ cu aceeași frecvență la bărbați și femei (46,4% și 50,0%, corespunzător).

Studierea LNH indolente în funcție de vârstă și sex a arătat că în grupurile de vârstă 40-49 și 50-59 de ani au predominat bărbații. La persoanele cu vârsta de

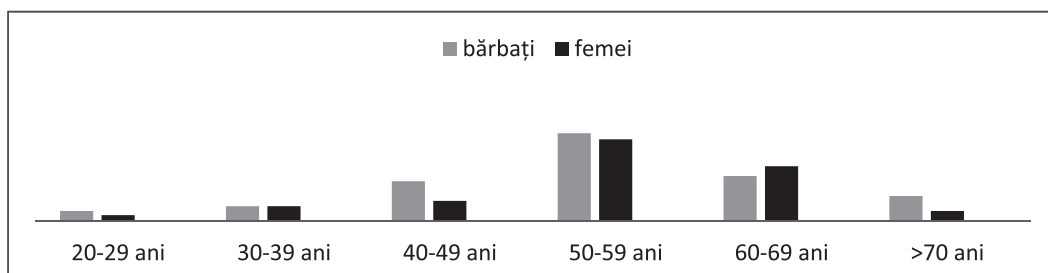


Fig. 4. Distribuția pacienților cu LNH indolente în funcție de vârstă și sex.

Tabelul 1

Durata maladiei de la primele manifestări ale bolii până la stabilirea diagnosticului

| Tipul morfologic al LNH | Numărul de bolnavi | Durata maladiei, luni | | | | |
|-------------------------------|--------------------|-----------------------|------------|------------|--------------|-------------|
| | | ≥1 abs(%) | 2-3 abs(%) | 4-6 abs(%) | 7-12 abs (%) | >12 abs (%) |
| Limfocitar din limfocite mici | 28 | 4 (14,3) | 7 (25,0) | 6 (21,4) | 8 (28,6) | 3 (10,7) |
| Din celulele zonei marginale | 24 | 2 (8,3) | 5 (20,8) | 10 (41,7) | 3 (12,5) | 4 (16,7) |
| Foliculare | 16 | - | 5 (31,3) | 1 (6,3) | 3 (18,8) | 7 (43,6) |
| În total | 68 | 6 (8,8) | 17 (25,0) | 17 (25,0) | 14 (20,6) | 14 (20,6) |

60-69 de ani LNH s-au dezvoltat mai frecvent la femei. În grupurile de vârstă 20-29 de ani, 30-39 de ani și mai mult de 70 de ani este dificil de a face careva concluzii din cauza numărului mic de pacienți (fig. 4).

La etapa stabilirii diagnosticului, independent de tipul morfologic la majoritatea pacienților cu limfom non-Hodgkin indolent în 57 cazuri (83,8%) au fost constatate stadiile generalizate, preponderent stadiul IV (73,5%). Semnele de intoxicare generală au fost înregistrate mai frecvent în LNH din celulele zonei marginale (41,7%). În LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare semnele de intoxicare generală au fost constatate mai rar (21,4% și 18,7%, corespunzător). Frecvența mai înaltă a semnelor de intoxicare generală la pacienții cu LNH din celulele zonei marginale indică la un prognostic mai puțin favorabil în această formă, decât în LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare.

Este necesar de menționat că studierea duratei maladiei de la primele manifestări clinice ale bolii până la stabilirea diagnosticului a evidențiat că la mai mult de jumătate (58,8%) din pacienți diagnosticul a fost stabilit până la 6 luni cu aceeași frecvență până la 3 și 6 luni (25,0% și 25,0%, respectiv). Până la 1 lună de la primele semne ale bolii diagnosticul de LNH a fost constatat doar la 6 (8,8%) pacienți. Este destul de mare procentul bolnavilor care au fost diagnosticați după 6 luni (41,2%) dintre care 20,6% peste 12 luni (tab.1).

Analiza duratei maladiei de la primele semne ale bolii în funcție de tipul LNH a arătat că aproape la jumătate din pacienți (43,6%) cu LNH folicular diagnosticul a fost stabilit peste 1 an de la debutul LNH. Adresarea tardivă a pacienților și diagnosticarea lor în stadii generalizate se poate de explicat prin evoluția lentă a focarului primar al LNH indolente, însă cu o generalizare rapidă.

Debutul limfoamelor non-Hodgkin indolente a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în cei periferici (78,8%). Rar au fost primar afectați ganglionii limfatici abdominali (15,1%) și foarte rar – doar în 2 (6,1%) cazuri ganglionii limfatici mediastinali. Atrage atenția frecvența înaltă de afectare primară a splinei (35,3%), care a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență în LNH din celulele zonei marginale, în LNH limfocitare din limfocite mici și în LNH foliculare (36,5%, 32,1% și 37,1% respectiv). Rar focarul tumoral primar s-a dezvoltat în alte organe și țesuturi: inelul limfatic Waldeyer (4,4%), tractul gastrointestinal (4,4%), alte localizări extranodale (7,4%) (fig.5).

Deși la jumătate din pacienți primar au fost afectați ganglionii limfatici, dintre care 78,8% au fost ganglionii limfatici periferici ce sunt localizări vizuale majoritatea bolnavilor au fost diagnosticați în stadiile generalizate. Aceste date de asemenea indică la o evoluție lentă a focarului primar cu generalizare rapidă a procesului tumoral. Dimensiunile mici ale

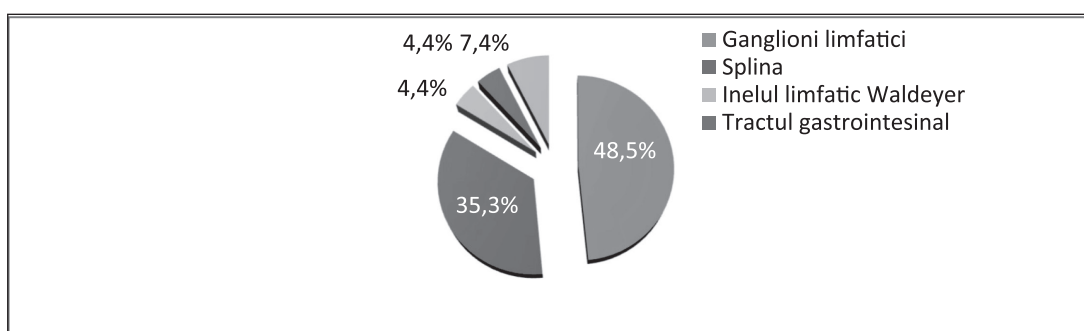


Fig.5. Distribuirea pacienților cu LNH indolente în funcție de localizarea focarului tumoral primar.

formaţiunilor tumorale fără un disconfort esenţial îl face pe pacient să se adreseze mai tardiv la medic.

Independent de forma LNH indolente la etapele de generalizare frecvent au fost afectaţi ganglionii limfatici cervicali, axilari, inghinali, aproximativ cu aceeaşi frecvenţă (72,4%, 66,7%, 65,2% corespunzător). Mai rar au fost interesaţi în procesul metastatic ganglionii limfatici abdominali (44,9%) şi mediastinali (23,2%).

Se poate de menţionat, că răspândirea procesului tumoral n-a corelat evident cu tipul LNH indolente, dar a fost în funcţie de localizarea focarului primar tumoral. În toate tipurile LNH indolente în cazurile de afectare primară a ganglionilor limfatici s-a observat o consecutivitate în extinderea procesului tumoral în ganglionii limfatici din zonele vecine, ulterior şi în cei de la distanţă. La pacienţii cu debutul LNH extranodal a lipsit această consecutivitate, după afectarea ganglionilor limfatici regionali procesul tumoral s-a răspândit în alte organe şi ţesuturi fără afectarea ganglionilor limfatici la distanţă (28,0%). Iar în cazurile de afectare primară a splinei în 32,0% cazuri au avut loc metastaze extranodale fără afectarea ganglionilor limfatici regionali şi la distanţă.

În perioada generalizării maladiei la majoritatea pacienţilor (53 din 68-77,9%) au fost constatate metastaze extranodale. Frecvent a fost afectată măduva oaselor. S-a observat o frecvenţă mai mare de afectare a măduvei oaselor în LNH limfocitare din limfocite mici (95,5%), după care au urmat LNH din celulele zonei marginale (82,4%) şi puţin mai rar în LNH foliculare (72,7%). Frecvenţa interesării măduvei oaselor a fost şi în funcţie de localizarea focarului tumoral primar. Procentul afectării măduvei oaselor a fost mai înalt la pacienţii cu LNH cu afectarea primară a splinei (95,6%). Frecvent au fost înregistrate metastaze în măduva oaselor şi în cazurile de debut al LNH indolente în ganglionii limfatici (87,5%). Mai rar a fost constatată extinderea procesului tumoral în ficat (37,2%), splină (16,9%). Alte organe şi ţesuturi au fost antrenate în LNH indolente foarte rar.

În cazurile de afectare a măduvei oaselor în hemoleucogramă cel mai frecvent a fost înregistrată leucocitoza (54,9%) ce a variat de la $10,5 \cdot 10^9/l$ până la $170,0 \cdot 10^9/l$. Leucopenia a avut loc doar la 4 (7,8%) pacienţi. În 18 (35,3%) cazuri numărul de leucocite a fost în limitele normei. În toate cazurile, cu leucocitoză, în hemogramă a avut loc limfocitoză. Este necesar de menţionat că, independent de tipul LNH indolent a lipsit corelarea dintre numărul de leucocite şi formaţiunile tumorale. Au predominat dimensiunile mari ale formaţiunilor tumorale faţă de numărul de leucocite.

Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH indolente nu diferă mult în funcţie de tipul

LNH. Însă totuşi se poate de menţionat o supravieţuire în aceeaşi termenii mai înaltă în LNH limfocitare din limfocite mici (65,1%), după care au urmat LNH foliculare (57,2%) şi LNH din celulele zonei marginale (44,3%).

Conform acestor date se poate de menţionat o evoluţie mai favorabilă a maladiei în LNH limfocitare din limfocite mici, după care au urmat LNH foliculare şi LNH din celulele zonei marginale.

Concluzii

1. Pentru identificarea tipului LNH indolent este necesar de efectuat nu doar investigarea morfologică, dar şi cercetările imunohistochemice cu utilizarea anticorpilor monoclonali.

2. LNH limfocitare din limfocite mici şi din celulele zonei marginale preponderent s-au dezvoltat la vârsta 50-69 de ani (75,0% şi 62,5% respectiv), iar LNH foliculare la vârsta 40-59 de ani (68,8%).

3. Independent de tipul LNH debutul LNH indolente a avut loc mai frecvent în ganglionii limfatici (48,5%), preponderent în cei periferici (78,8%), după care a urmat în splină (35,3%). În alte organe şi ţesuturi LNH indolente s-au dezvoltat rar.

4. În LNH indolente cu afectarea primară a ganglionilor limfatici s-a constatat o consecutivitate în răspândirea procesului tumoral: iniţial în ganglionii limfatici regionali după care în ganglionii limfatici la distanţă. În cazurile LNH indolente extranodale această consecutivitate nu a fost determinată.

5. În LNH indolente la etapa de generalizare a procesului tumoral frecvent a fost interesată măduva oaselor care a fost mai înaltă în LNH limfocitare din limfocite mici (95,5%), după care au urmat LNH din celulele zonei marginale (82,4%) şi puţin mai rar în LNH foliculare (72,7%).

6. Deşi în LNH limfocitare din limfocite mici mai frecvent a fost afectată măduva oaselor s-a constatat o evoluţie clinică mai favorabilă. Supravieţuirea de peste 5 ani a pacienţilor cu LNH limfocitare din limfocite mici a fost egală cu 65,1%, în LNH foliculare – 57,2%, şi în LNH din celulele zonei marginale – 44,3%.

Bibliografia

1. Buruiană S. *Aspectele clinice, hematologice şi imunohistochemice ale limfoamelor non-Hodgkin limfocitare din limfocite mici*. Simpozionul „Vigilenţa oncologică în activitatea medicală; depistarea precoce şi tratamentul tumorilor”, dedicat aniversării - 40 de ani de activitate a Catedrei de oncologie, hematologie şi radioterapie a IP USMF „Nicolae Testemiţanu”. INFO-MED. Chişinău, 2016, 2(28), p. 52-58. ISSN 1810-3936.

2. Buruiană S. *Aspectele clinice, hematologice şi imu-*

nohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv. *Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Chișinău*, 2016, 10(4), p. 53-60. ISSN 2345-1467.

3. Campo E., Swerdlov S., Harris N., et al. *The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concept and practical applications*. *Blood*, 2011, 117, p. 5019- 5032.

4. Corcimaru I. *Limfoamele nehodgkiniene*. *Hematologie*, 2007, p. 252-279.

5. Ferlay I., Soerjomataram I., Ervik M. et al. *Cancer Incidence and mortality Worldwide*. GLOBOCAN, 2012, vol.10.

6. Huang H.H., Xiao F., Chen F. et al. *Reassessment of the prognostic value of the International Prognostic Index and the International revised*. *Exp. Ther Med.*, 2012, 4(3), p. 475-480.

7. Lee Hong Ghi, Kim Sung-Yong, Kim Inho et al. *Prediction of survival by applying current prognostic models in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP followed by autologous transplantation*. *Blood Res.*, 2015, 50 (3), p. 160-166.

8. Lopez-Guillermo Armando. *A novel clinicogenetic prognostic score for follicular lymphoma*. *The Lancet*, 2015, 16(9), p. 1011-1012.

9. Maeng Chi Hoon, Ahn Sung Woo, Seong-Yoon Ryu et al. *Treatment outcomes and clinical relevance of the Follicular Lymphoma. International Prognostic Index in Korean follicular lymphoma patients treated with chemotherapy*. *Korean J. Intern Med.*, 2016, 31(3), p. 560-569.

10. Miron L. *Limfoamele maligne Non-Hodgkiniene*. Suport de curs. Facultatea de Medicină. Oncologie. UMF. Iași, 2014, p. 46-88.

11. Ndiaye Faton Samba Diago, Seynabou Fall, Atoumane Faye et al. *Prognostic factors of non-Hodgkins lymphoma: retrospective study in unit blood service of the internal medicine dante in Dakar (Senegal)*. *Open Journal of haematology*, 2015, 6, p. 1-6.

12. Oltean G. *Curs de hematologie*. UMF. Târgul-Mureș, 2017.

13. Rhone-Alpes. *Lymphomes non hodgkiniens. Etude qualitative exploratoire molphy*. *Modes de vie, hémopathies lymphoïdes, hygiène*, 2014, p. 17-20.

14. Sehn Laurie H., Fenske Timothy S., Laport Gina G. *Follicular Lymphoma –Prognostic Factors, Conventional Therapies, and Hematopoietic cell Transplantation*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, 18(1), p. 82-91.

15. Shlankland Kate R., Jameso Armitaje, Barry V. Hancock. *Non-Hodgkin Lymphoma*. *Lancet*, 2012, 308, p. 848-857.

16. Swerdlow S., Campo E., Harris N. et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th edition. IARC Press. Lyon, 2008.

17. Swerdlow S., Campo E., Pileri S. Et al. *The 2016 revision of the World Health Organization Classification of lymphoid neoplasms*. *Blood*, 2016, 20, p. 2375-2390.

18. W. Hiddemann, Cheson B. D. *How we manage follicular lymphoma*. *Leukemia*, 2014, 28, p. 1388-1395.

19. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. *An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era*. *Blood*, 2014, 123(6), p. 837-842.

MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI FRECVENȚA RECĂDERILOR LA PACIENȚII CU LIMFOM HODGKIN, STADIILE LOCALE (I-II)

Golub Aliona - doctorand¹, șef secție Hematologie nr. 2²,

Robu Maria¹ - dr. șt. med., conf. univ., Disciplina Hematologie

IP USMF „Nicolae Testemițanu”¹, IMSP Institutul Oncologic din Moldova

Rezumat

Au fost studiate manifestările clinice și frecvența recăderilor la 90 de pacienți cu limfom Hodgkin (LH), forma clasică, stadiile I și II cu remisiuni complete obținute după tratamentul de prima linie cu vârsta cuprinsă între 18 și 79 ani. Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat morfologic. S-a constatat că LH s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta de 18-39 de ani (76,7%). Debutul LH, forma clasică a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%) și în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%). Frecvența recăderilor a constituit 24,4%. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de afectare primară a mediastinului, ganglionilor limfatici supraclaviculari (26,3% și 26,7%, respectiv) și au fost în funcție de dimensiunile tumorii. Recăderile au fost înregistrate mai frecvent în cazurile LH cu dimensiunile mari ale tumorii.

Cuvinte-cheie: limfom Hodgkin, manifestări clinice, recăderi, vârstă.

Summary. Clinical manifestations and frequency of relapses in patients with Hodgkin's lymphoma, stages I - II.

Clinical manifestations and frequency of relapses were studied in 90 patients, aged 18-79 years, with Hodgkin's lymphoma (HL), classical type, stages I and II, with complete remission after the first-line treatment. The diagnosis in

all cases was morphologically confirmed. It was found that HL developed more frequently in people aged 18-39 years (76.7%). In 55.5% cases, the diagnosis was established within the first 3 months of the first manifestation of the disease. The onset of HL, classical type, occurred more frequently in the mediastinum (42.3%) and supraclavicular lymph nodes (33.3%). The frequency of recurrence accounted for 24.4%. Relapses occurred more frequently in cases of primary involvement of the mediastinum and supraclavicular lymph nodes (26.3% and 26.7%, respectively), depending on the tumor size. Relapses were recorded more frequently in HL cases with large tumors.

Key words: Hodgkin's lymphoma, clinical manifestations, relapse, age

Резюме. Клинические проявления и частота рецидивов у больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина.

Изучены клинические проявления и частота рецидивов у 90 больных с полными ремиссиями лимфомы Ходжкина в I – II стадиях в возрасте от 18 до 79 лет. Диагноз во всех случаях был подтвержден при морфологическом исследовании. Установлено, что лимфому Ходжкина чаще диагностировали в возрасте от 18 до 39 лет (76,7%). Первичный опухолевый очаг чаще располагался в средостенных (42,3%) и надключичных (33,3%) лимфатических узлах. Частота рецидивов составила 24,4%. Рецидивы чаще наблюдали при локализации первичной опухоли в средостенных (26,3%) и надключичных (26,7%) лимфатических узлах. Частота рецидивов коррелировала с размерами первичной опухоли. В случаях больших размеров опухолей частота рецидивов возрастала.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, клинические проявления, рецидивы, возраст.

Introducere

Limfomul Hodgkin (LH) este o tumoare malignă a țesutului limfoid.

LH prezintă o patologie cu tendința sporită de creștere a morbidității în toată lumea și în același timp și în Republica Moldova. Morbiditatea în Republica Moldova constituie 1,47 la 100.000 de locuitori [2]. În țările europene și SUA morbiditatea este 2,8 și 2,2 la 100.000 populație [7,11]. în Federația Rusă morbiditatea constituie – 2,1 [3,14,16]. Este necesar de menționat că LH este una dintre cele mai frecvente tumori maligne, care se dezvoltă la persoanele tinere cu vârsta de 20-30 de ani ceea ce determină o mare importanță socială a acestei patologii [12].

În ultimii 20-30 de ani considerabil s-au îmbunătățit rezultatele tratamentului la bolnavii cu LH datorită implementării și elaborării programelor contemporane de terapie. Optimizarea și standardizarea chimioterapiei au contribuit ca supraviețuirea de peste 5 ani să atingă 90 % indiferent de stadiul maladiei [4].

În același timp au fost determinate limitele posibilităților chimioterapiei după care intensificarea ei ulterioară este însoțită de majorarea toxicității care micșorează indicii supraviețuirii și înrăutățește calitatea vieții [6]. Deși eficacitatea terapiei de primă linie a LH este înaltă, recăderi și evoluție refractară are loc la 10-30% pacienți [10,15].

În rezultatul tratamentului combinat (chimioterapie + radioterapie) mulți pacienți cu LH forma clasică în stadiile locale se vindecă însă ulterior se pot dezvolta complicații tardive ca patologii cardiovasculare, ale glandei tiroide, tumori secundare care influențează negativ asupra calității și duratei vieții.

Luând în considerație aceste date direcțiile principale în cercetare pentru LH în ultimii ani sunt determinarea criteriilor pentru individualizarea tratamentului

cu obținerea unui efect maximal și o toxicitate minimală [13]. Conform datelor literaturii au fost întreprinse încercări de-a găsi factori de risc din punct de vedere morfologic sau imunohistochimic. Dar importanță doar a particularităților morfologice și imunohistochimice nu este suficientă [5]. În prezent se face accent pe rezultatele PET în monitorizarea tratamentului în determinarea factorilor de prognostic [8,9]. Dar și rezultatele PET nu pot evidenția toți factorii de prognostic. Nu se exclude că la baza elaborării noului sistem de factori de risc pentru pacienții cu LH vor fi combinația datelor morfologice, imunohistochimice, PET cu aspectele clinice. De aceea cercetarea particularităților clinice și de diagnostic ale LH este actuală.

Scopul studiului: studierea manifestărilor clinice și frecvența recăderilor la pacienții cu forma clasică a limfomului Hodgkin, stadiile locale (I-II).

Material și metode

Au fost studiate aspectele morfologice, clinice și frecvența recidivelor la 90 de pacienți, cu LH stadiile I și II cu remisuni complete obținute după tratamentul de primă linie cu vârsta cuprinsă între 18-79 ani, (bărbați-30, femei-60) .

Diagnosticul, tratamentul și evidența pacienților au fost efectuate în Centrul Hematologic și Centrul Consultativ Diagnostic al Institutului Oncologic. 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.

Pentru determinarea gradului de răspândire a LH s-au utilizat examenul clinic, radiologic, ultrasonor, tomografia computerizată, trepanobiopsia osului ili-ac.

Rezultate și discuții: În rezultatul acestui studiu

s-a constatat că majoritatea pacienților (76,7%) diagnosticați cu LH în stadiile locale au fost cu vârstă 18-39 de ani ce corespunde și datelor literaturii. Mai rar au fost persoanele cu vârstă 40-59 de ani (20,0%) și foarte rar de peste 60 ani (3,3%). În toate grupurile de vârstă au predominat femeile (tab.1). Doar în grupul de vârstă de peste 60 de ani au fost numai bărbați, însă din cauza numărului mic de pacienți nu este posibil de făcut careva concluzii.

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu LH, stadiile locale în funcție de vârstă și sex

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Frecvența % | Sexul | |
|-------------|--------------------|-------------|-----------------|---------------|
| | | | Bărbați abs.(%) | Femei abs.(%) |
| 18-39 | 69 | 76,7 | 20 (29,0) | 49 (71,0) |
| 40-59 | 18 | 20,0 | 7 (38,9) | 11 (61,1) |
| >60 | 3 | 3,3 | 3 (100) | - |
| Total | 90 | 100 | 30 (33,3) | 60 (67,7) |

Se poate de menționat că 82 pacienți au fost diagnosticați inițial cu stadiul II al maladiei ceea ce constituie 91,1% și doar 8 (8,9%) pacienți cu stadiul I. În 26 (28,9%) cazuri au fost înregistrate semne de intoxicație generală manifestate prin febră, pierdere în greutate mai mult de 10 % în ultimele 6 luni, transpirații nocturne. Semnele de intoxicație generală au fost înregistrate doar la pacienții cu stadiul II al bolii și a predominat febra. La pacienții cu stadiul I al LH semnele de intoxicație n-au fost determinate nici într-un caz.

Repartizarea bolnavilor cu LH în funcție de sex și stadiul bolii n-a evidențiat careva particularități deoarece stadiul I și II s-au întâlnit aproximativ cu aceeași frecvență atât la bărbați cât și femei (tab.2). S-a observat o frecvență puțin mai mare a semnelor de intoxicație la femei spre deosebire de bărbați (31,7% și 23,3%, respectiv).

Tabelul 2

Distribuirea pacienților cu LH, stadiile I și II în funcție de stadiul bolii și sex

| Sexul | Numărul de bolnavi | Stadiul bolii | | | |
|---------|--------------------|---------------|------------|-------------|-------------|
| | | IA abs.(%) | IB abs.(%) | IIA abs.(%) | IIB abs.(%) |
| Bărbați | 30 | 3 (10,0) | - | 20 (66,7) | 7 (23,3) |
| Femei | 60 | 5 (8,3) | - | 36 (60,0) | 19 (31,7) |
| Total | 90 | 8 (8,9) | - | 56 (62,2) | 26 (28,9) |

Atrage atenția, că simptomele de intoxicație generală au fost prezente mai frecvent la pacienții tineri cu vârstă de 18-39 de ani (34,4%) (tab.3). Aceste date indică la un prognostic mai puțin favorabil la persoanele tinere.

Tabelul 3

Distribuirea pacienților cu LH în funcție de stadiul bolii și vârstă

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Stadiul bolii | | | |
|-------------|--------------------|---------------|------------|-------------|-------------|
| | | IA abs.(%) | IB abs.(%) | IIA abs.(%) | IIB abs.(%) |
| 18-39 | 69 | 5 (7,3) | - | 40 (58,0) | 24 (34,7) |
| 40-59 | 18 | 3 (16,7) | - | 13 (72,2) | 2 (11,1) |
| >60 | 3 | - | - | 3 (100) | - |
| Total | 90 | 8 (8,9) | - | 56 (62,2) | 26 (28,9) |

Verificarea morfologică a LH, forma clasică a arătat că frecvent a fost diagnosticată varianta scleroză nodulară (78,9%). Rar a fost constatat tipul mixt celular (12,2%) și depleție limfoidă (8,9%). Varianta cu predominare limfoidă nu s-a determinat nici într-un caz. Se poate de constatat că tipul LH cu depleție limfoidă care are o evoluție mai agresivă s-a întâlnit mai frecvent la pacienții cu vârstă 40-59 de ani (22,2%) (tab.4)

Tabelul 4

Distribuirea pacienților cu LH în funcție de varianta morfologică și vârstă

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Varianta morfologică | | | |
|-------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| | | Predominare limfoidă abs (%) | Scleroza nodulară abs(%) | Mixt celulară abs(%) | Depleție limfoidă abs(%) |
| 18-39 | 69 | - | 56 (81,2) | 9 (13,0) | 4 (5,8) |
| 40-59 | 18 | - | 12 (66,7) | 2 (11,1) | 4 (22,2) |
| >60 | 3 | - | 3 (100) | - | - |
| Total | 90 | - | 71(78,9) | 11 (12,2) | 8 (8,9) |

Studierea duratei maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului a arătat că la mai mult de jumătate din pacienți (55,5%) diagnosticul de LH a fost stabilit în primele 3 luni de la debutul bolii și rar după 12 luni (10,0%) Atrage atenția că în primele 3 luni de la debutul maladiei mai frecvent s-au adresat la medic bărbații (73,3%) spre deosebire de femei (46,6%) (tab.5).

Tabelul 5

Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de sex

| Sexul | Numărul de bolnavi | Durata maladiei, luni. | | | | |
|---------|--------------------|------------------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | ≤ 1 abs(%) | 2-3 abs(%) | 4-6 abs(%) | 7-12 abs(%) | >12 abs(%) |
| Bărbați | 30 | 12(40,0) | 10(33,3) | 3(10,0) | 4(13,4) | 1(3,3) |
| Femei | 60 | 8(13,4) | 20(33,3) | 14(23,3) | 10(16,7) | 8(13,3) |
| Total | 90 | 20(22,2) | 30(33,3) | 17(18,9) | 14(15,6) | 9(10,0) |

Tabelul 6

Durata maladiei de la primele semne ale bolii până la stabilirea diagnosticului în funcție de vârstă

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Durata maladiei, luni. | | | | |
|-------------|--------------------|------------------------|------------|------------|-------------|------------|
| | | ≤ 1 abs(%) | 2-3 abs(%) | 4-6 abs(%) | 7-12 abs(%) | >12 abs(%) |
| 18-39 | 69 | 11(16,0) | 26(37,9) | 13(18,8) | 12(17,4) | 7(10,1) |
| 40-59 | 18 | 9(50,0) | 2(11,1) | 3(16,7) | 2(11,1) | 2(11,1) |
| > 60 | 3 | - | 2(66,7) | 1(33,3) | | |
| Total | 90 | 20(22,2) | 30(33,3) | 17(18,9) | 14(15,6) | 9(10,0) |

Se poate de constatat că până la 3 luni mai frecvent s-au adresat la medic persoanele cu vârsta 40-59 de ani (61,1%) (tab.6). Deși mulți pacienți s-au adresat în primele 3-6 luni ale bolii la majoritatea din ei a fost stabilit stadiul II al LH. Aceste date ne indică la o evoluție cu un grad înalt de răspândire a procesului tumoral.

Debutul formei clasice a LH a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%), după care a urmat în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%), cervicali (15,6%) și foarte rar au fost afectați ganglionii limfatici axilari și inghinali (3,3% și 3,3%) corespunzător. Nu s-a depistat nici o corelare între localizarea focarului primar și sexul pacienților. Independent de localizarea focarului primar al procesului tumoral LH

a predominat la femei. Doar afectarea primară a ganglionilor limfatici inghinali a fost înregistrată numai la bărbați, însă numărul de pacienți a fost mic pentru a face careva concluzii (tab.7).

Studierea localizării focarului primar în funcție de vârstă a arătat că LH, forma clasică cu afectarea primară a mediastinului s-a dezvoltat preponderent la persoanele tinere cu vârsta de 18-39 de ani (46,4%). Debutul LH în ganglionii limfatici cervicali a predominat la vârsta de 40-59 de ani (27,8%). Localizarea primară în ganglionii limfatici supraclaviculari a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență la vârsta de 18-39 de ani și 40-59 de ani (31,9% și 33,2%, corespunzător) (tab.8).

Tabelul 7

Distribuția pacienților cu LH în funcție de localizarea focarului primar și sex

| Localizarea focarului primar | Numărul de bolnavi | Frecvența % | Sexul | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|-----------------|---------------|
| | | | Bărbați abs.(%) | Femei abs.(%) |
| Ganglioni limfatici: submandibulari | 2 | 2,2 | - | 2 (100) |
| cervicali | 14 | 15,6 | 4 (28,6) | 10 (71,4) |
| supraclaviculari | 30 | 33,3 | 11 (36,7) | 19 (63,3) |
| axilari | 3 | 3,3 | - | 3 (100) |
| mediastin | 38 | 42,3 | 12 (31,6) | 26 (68,4) |
| inghinali | 3 | 3,3 | 3 (100) | - |
| Total | 90 | 100 | 30 (33,3) | 60 (66,7) |

Tabelul 8

Distribuirea pacienților cu LH în funcție de localizarea focarului primar și vârstă

| Vârsta, ani | Numărul de bolnavi | Localizarea focarului primar | | | | | |
|-------------|--------------------|------------------------------|-----------|------------------|---------|--------------|-----------|
| | | Submandibulari | Cervicali | Supraclaviculari | Axilari | Mediastinali | Inghinali |
| 18-39 | 69 | 2(2,9) | 9(13,0) | 22(31,9) | 2(2,9) | 32(46,4) | 2(2,9) |
| 40-59 | 18 | - | 5(27,8) | 6(33,2) | 1(5,6) | 5(27,8) | 1(5,6) |
| > 60 | 3 | - | - | 2(66,7) | - | 1(33,3) | - |
| Total | 90 | 2(2,2) | 14(15,6) | 30(33,3) | 3(3,3) | 38(42,3) | 3(3,3) |

Din 90 pacienți cu formă clasică a LH, stadiile locale cu remisiuni complete după tratamentul de primă linie recăderi au avut loc în 22 de cazuri. Frecvența recăderilor a constituit 24,4%. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de debut al LH în mediastin și ganglionii limfatici supraclaviculari, aproximativ cu aceeași frecvență (26,3% și 26,7%, respectiv) (tab.9). Procentul recăderilor a fost înalt (66,7%) la pacienții cu afectarea ganglionilor limfatici axilari, însă numărul mic de bolnavi nu ne permite să facem concluzie despre frecvența recăderilor în cazurile cu această localizare primară.

Tabelul 9

Distribuirea pacienților cu LH, stadiile I și II cu recăderi în funcție de localizarea focarului primar

| Localizarea focarului primar | Numărul de bolnavi | Recăderi abs (%) |
|-------------------------------------|--------------------|------------------|
| Ganglioni limfatici: submandibulari | 2 | - |
| cervicali | 14 | 2 (14,3) |
| supraclaviculari | 30 | 8 (26,7) |
| axilari | 3 | 2 (66,7) |
| mediastin | 38 | 10 (26,3) |
| inghinali | 3 | - |
| iliaci | 1 | - |
| Total | 90 | 22 (24,4) |

S-a constatat că frecvența recăderilor a corelat cu dimensiunile tumorii. Recăderile au fost înregistrate mai frecvent la pacienții cu dimensiunile mari ale tumorii (tab.10). Astfel, dimensiunile mari ale tumorii prezintă un factor de risc în dezvoltarea recidivelor.

Tabelul 10

Distribuirea pacienților cu recăderi a LH cu afectarea primară a ganglionilor periferici în funcție de dimensiunile tumorii

| Dimensiunile tumorii, cm | Numărul de bolnavi | Recăderi (abs %) |
|--------------------------|--------------------|------------------|
| <2 | 11 | 2 (18,2) |
| 3-5 | 30 | 8 (26,7) |
| 5-10 | 6 | - |
| >10 | 5 | 2 (40,0) |
| Total | 52 | 12(23,1) |

Concluzii

1. LH forma clasică s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele tinere, cu vârsta 18-39 de ani, preponderent la femei.
2. Debutul LH, forma clasică a avut loc mai frecvent în mediastin (42,3%) și în ganglionii limfatici supraclaviculari (33,3%).
3. LH cu afectarea primară a mediastinului s-a dezvoltat preponderent la persoanele cu vârsta de 18-39 de ani (46,4%). Debutul LH în ganglionii limfatici supraclaviculari a avut loc aproximativ cu aceeași frecvență la vârsta de 18-39 și 40-59 de ani (31,9 și 32,2% corespunzător). Localizarea primară în ganglionii limfatici cervicali a predominat la vârsta de 40-59 de ani (27,8%).
4. Frecvența recăderilor a constituit 24,4 %.
5. Recăderile au avut loc mai frecvent în cazurile de afectare primară a mediastinului și ganglionilor limfatici supraclaviculari (26,3% și 26,7% respectiv).
6. În LH, forma clasică dimensiunile mari ale tumorii prezintă unul dintre factorii de risc în dezvoltarea recăderilor

Bibliografia

1. Bleyer A., Viny A., Barr R. *Cancer in 15- to 29-year-old by primary site*. *Oncologist*, 2006, 11(6), p. 590-601.
2. Corcimaru I. *Hematologie*, 2007, p. 240-252.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (*Заболеваемость и смертность*). М. ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена. МЗ РФ, 2013.
4. Демина Е.А. *Блокада PD-1-пути ниволумабом. Новая возможность иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина*. *Клиническая онкогематология*, 2018, 11(3), p. 213-219.
5. Демина Е.А. *Лимфома Ходжкина*. *Клиническая онкогематология*, 2015, 8(4), p. 463-470.
6. Engert A., Jounes A. eds. *Hematologic malignancies: Hodgkin lymphoma*. A comprehensive overview. 2nd edition. Berlin, Heidelberg, 2015, pp. 437.
7. Evens A. M., Antilion M., Aschebrook-Kiltoy B., Chiu B. C. *Racial disparities in Hodgkin's lymphoma a comprehensive population-based analysis*. *Ann. Oncol.*, 2012, 23(8), p. 2128-2137.
8. Hueltenschmidt B., Sautter-Bihl M.L., Lang O. et al. *Cancer*, 2001, 91, p. 302-10.
9. Jerusalem G., Beguin Y., Fassotte M.F. et al. *Ann Oncol.* 2003. 14, p. 123-30.
10. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. *How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2011, 117(16), p. 4208-4217.
11. Miller B. A., Chu 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), p. 227-256.
12. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. *Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в НМХЦ им. Н.И.Пирогова*. *Клиническая онкогематология*, 2018, 11(3), с. 234-240.
13. Radford J. *Early stage Hodgkin lymphoma*. *Hematol.Oncol.*, 2015, 33, p. 84-86.
14. Поддубной И.В., Савченко В.Г. *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний*. Буки Веди, 2016.
15. Skoetz N., Trelle S., Rances M. et al. *Effects at initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol.*, 2013, 14, p. 943-952.
16. Винокуров А.А. *Лимфома Ходжкина и проблемы репродукции у мужчин*. *Клиническая онкогематология*, 2013, 6(3), с. 258-274.

CONTAMINAREA MICROBIANĂ A SPAȚIULUI INTERN AL IMPLANTE- LOR DENTARE LA PRIMA ETAPĂ CHIRURGICALĂ

Elvira Topalo^{1,3} – doctorandă,
Valentina Rusu² – medic bacteriologie

- 1. Catedra odontologie, parodontologie și patologie orală,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,**
- 2. Cabinetul de Implantologie dentară și Laboratorul bacteriologic,
IP Institutul de Medicină Urgentă,**
- 3. Cabinetul stomatologic de liberă practică „Dentalia”.**

Rezumat

Complicațiile inflamatorii periimplantare în tratamentul implanto-protetic al persoanelor edentate sunt des întâlnite. Scopul: 1. Aprecierea probabilității contaminării cu bacterii prezente în cavitatea orală a spațiului intern al implantelor în timpul instalării lor; 2. Testarea prezenței microorganismelor în spațiul intraimplantar la finele perioadei de osteointegrare. Material și metodă: În studiu au fost incluse 52 persoane edentate parțial cu vârsta 31 - 68 ani (54±1,32). Anterior timp de 1,5 - 2 minute cavitatea bucală era prelucrată cu soluție Clorhexidină bigluconat 0,2%. În diferite sectoare ale maxilarelor au fost instalate 131 implantate de stadiul doi. Înainte de aplicarea șurubului de acoperire, în interiorul implantului cu seringă era introdus 0,2 ml de ser fiziologic și cu acuratețe aspirat înapoi în seringă. Soluția era transferată în eprubete cu remediu tioglicolic (6ml) pentru însămânțare și studierea eventualelor bacterii. A doua ședință chirurgicală la mandibulă a fost efectuată peste 3-4 luni, la maxilă - peste 4-6 luni. La 35 pacienți din interiorul a 94 implantate, ca și la prima etapă, au fost prelevate probe pentru evidențierea eventualelor bacterii. Frotiurile obținute erau studiate sub microscop „Biolam”. Rezultate: La prima etapă din cele 131 probe prelevate din interiorul a 24 (18,32%) implantate (19 - la maxilă, 5 - la mandibulă) dezvoltarea florei microbiene n-a fost evidențiată, în celelalte 107 (81,68%), (31 - la maxilă, 76 - la mandibulă) au fost depistate diverse bacterii care sunt des întâlnite în cavitatea bucală. La a doua etapă din cele 94 probe numai 16 (17%) au fost negative. În celelalte 78 (83%) implantate, ca și la prima etapă, au fost depistate

specii microbiene reprezentate unitar sau în diverse combinații între ele. În majoritatea cazurilor (70,51%) au fost întâlniți streptococii gr+. Concluzie: Probabilitatea contaminării spațiului intrainplantar cu bacterii din cavitatea bucală în timpul inserării implantelor este evidentă, ea fiind mai frecventă la mandibulă. Pentru determinarea consecințelor acestei contaminări, precum și diminuarea/prevenirea ei, sunt necesare studii în continuare.

Cuvinte-cheie: implante dentare, spațiul intrainplantar, contaminarea spațiului intrainplanar, gingivită periimplantară, periimplantită.

Summary. Microbial contamination of the internal space of dental implants at the first surgical stage

Peri-implant inflammatory complications is common in implant therapy of the edentulous patients. Aim of the study: 1. Assessing the probability of internal implant space contamination with bacteria present in the oral cavity, during their installation. 2. Testing the presence of microorganisms in the intra-implant space at the end of the osteointegration period. Materials and Methods: The study included 52 partially edentulous patients aged 31-68 ($54 \pm 1,32$). Before the surgery, for 1,5-2 minutes the oral cavity was prepared with 0,2% Chlorhexidine bigluconate solution. In various sectors of the jaw, 131 two-stage implants were installed using the flapped technique. Before placing the cover screw, using a 1,0 ml syringe, 0,2 ml of saline was introduced in the interior of the implant and accurately aspirated back. The solution was transferred to the lab in tubes containing tioglycolic acid (6 ml) and the presence of microorganisms was studied. The second surgical stage took place after 3-4 months on the lower jaw and 4-6 months on the upper jaw. 35 patients (94 implants) were studied for the presence of bacteria in the internal space of the implants. The material was incubated for 24 hours at $37^{\circ}\text{C} \pm 1$ and studied using the „Biolam” microscope. Results: At the first stage, in 131 samples taken from the interior of 24 (18,32%) implants (19 – maxilla, 5 – mandible) the development of microorganisms was not assessed, in the other 107 studied samples (81,68%), (31 – maxilla, 76 - mandible), diverse bacteria, usually present in the oral cavity, were observed. At the second stage, from 94 samples only 16 (17%) were negative. In the other 78 (83%) implants, similar to the first stage, diverse bacteria were found (solitary or in various combinations of them). In the majority of the cases (70,51%) streptococci gr+ were present. Conclusion: The probability of contamination of the intra-implant space with bacteria from the oral cavity, during insertion of the implants is evident, being more common in the mandible. In order to determine the consequences of this contamination, as well as its mitigation / prevention, further studies are needed.

Key words: dental implants, intrainplant space, intrainplant space contamination, implant gingivitis, periimplantitis.

Резюме. Инфицирование полости дентального имплантата на первом хирургическом этапе

Осложнения воспалительного характера при восстановлении дефектов зубных рядов с использованием зубных имплантатов встречаются часто. Цель: 1. Определение вероятности инфицирования внутреннего пространства зубных имплантатов микрофлорой полости рта во время их установки; 2. Тестирование наличия микробов в полости имплантатов в конце периода их интеграции. Материал и методы: Были обследованы 52 человека в возрасте 31- 68 лет ($54 \pm 1,32$) с частичной потерей зубов. Перед операцией в течении 1,5 – 2 минут полость рта была обработана 0,2% раствором Хлоргексидина биглюконат. В разных участках челюстей в два этапа были установлены 131 имплантат. Перед установкой покровного винта в полость имплантата шприцом было введено 0,2 ml стерильного физиологического р-ра и аккуратно набран обратно тем же шприцом. Раствор был переведен в пробирку с тиогликолом для посева и определения возможных бактерий. Второй хирургический этап был произведен на н/челюсти через 3-4, на верхней – через 4-6 месяцев. У 35 пациентов из внутренней полости 94 имплантатов, как на первом этапе, был набран материал для исследования. Полученные препараты изучали под микроскопом „Biolam”. Результаты: На первом этапе из 131 проб только у 24 (18,32%) имплантатов (19 – на в/челюсти, 5 – на нижней) микробы не обнаружены, в остальных 107 (81,68%), (31 – на в/челюсти, 76 – на н/челюсти) были обнаружены разные микробы часто встречаемые в полости рта. На втором этапе из 94 проб только 16 (17%) были отрицательные. В остальных 78 (83%) имплантатах, как на первом этапе, были обнаружены солитарные микробы или их разные комбинации. В большинстве случаев (70,51%) были обнаружены грамположительные стрептококки. Выводы: Вероятность инфицирования имплантатов микробами из полости рта во время их установки очевидна, она более частая при установки имплантатов на н/челюсти. Для определения последствия этого инфицирования а также её уменьшения/предупреждения необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: дентальные имплантаты, полость имплантата, инфицирование имплантата, периимплантарный гингивит, периимплантит.

Introducere

Pentru reabilitarea persoanelor edentate la momentul actual tot mai frecvent sunt utilizate implantele dentare endoosoase de stadiul doi. Această metodă de tratament, în comparație cu cele clasice, asigură o satisfacție sporită în stilul de viață a pacienților.

În implantologia dentară cotidiană nu mai mică însemnătate o au supravețuirea și succesul restaurărilor protetice implanto-purtate. În mare măsură acești indici sunt influențați de complicațiile inflamatorii periimplantare (mucozita/gingivita, periimplantita). Referitor la frecvența acestor complicații în lite-

ratura de specialitate au fost și sunt prezentate date contradictorii. Fransson și colaboratorii, analizând rezultatele la distanță de 5 ani de la punerea implantelor în funcție, au constatat periimplantita la 28 % pacienți [1]. La distanță de 9–14 ani după punere în funcție a protezelor implanto-purtate periimplantita, de către Roos-Jansaker și colaboratorii săi, a fost întâlnită în 16% cazuri [2]. Într-un studiu recent pe un eșantion de 155 pacienți a fost depistată mucozită în 54%, iar periimplantita – în 28 % cazuri [3]. Această întrebare a fost discutată și la Conferințele Europene în domeniul Parodontologiei [4,5,6]. În Raportul de Consensus la a VI Conferință, întocmit în baza analizei datelor din literatură, a fost menționată o frecvență sporită a proceselor inflamatorii periimplantare: mucozita – pînă la 50% din implante, iar periimplantita pînă – la 40% [4].

Un rol important în apariția și dezvoltarea acestor complicații inflamatorii este atribuit microflorei cavității bucale, îndeosebi cu localizare în pungile parodontale a dinților adiacenți implantelor [7, 8]. Peste 30 minute după instalarea implantelor transgingival pe suprafața lor deja au fost depistate colonii bacteriene [9]. Contaminarea sulcusului periimplantar cu bacterii (aerobe/anaerobe) din pungile parodontale a dinților restanți a fost constatată la a doua săptămână după conectarea stâlpului protetic (abutmentului) [10]. Prezența bacteriilor provoacă treptat inflamația gingiei/mucoasei periimplantare, adeseori cu dezvoltare în continuare a periimplantitei [8]. Cercetările efectuate în ultimele decenii au demonstrat că microflora pătrunde și în interiorul implantelor, acest spațiu ulterior devenind un focar de „menținere” a inflamației periimplantare [11, 12].

Pînă la momentul actual a rămas în umbră calea de eventuală contaminare microbială a spațiului intraimplantar prin „pătrunderea” bacteriilor din cavitatea bucală în timpul inserării implantelor – la prima etapă chirurgicală.

Scopul studiului: 1. Aprecierea probabilității contaminării cu bacterii prezente în cavitatea bucală a spațiului intern al implantelor în timpul instalării

lor; 2. Testarea prezenței microorganismelor la finele perioadei de osteointegrare în interiorul corpului implantelor instalate în două ședințe chirurgicale cu decolarea lambourilor mucoperiostale.

Ipoteza de lucru – contaminarea spațiului intraimplantar este frecventă și ea trebuie prevenită/diminuată prin elaborarea noilor procedee cu utilizarea remediilor antisepice, antibacteriene etc.

Criteriile de includere în studiu: Pacienți cu edentații unidentare, parțiale și subtotale fără contraindicații pentru instalarea implantelor. Persoanele cu igienă precară a cavității bucale în studiu nu au fost incluse.

Material și metodă

După familiarizarea cu esența cercetării și inofensivității ei, la 52 (54±1,32) pacienți, cu acordul lor, din interiorul implantelor în timpul instalării lor au fost prelevate probe pentru aprecierea prezenței microflorei. Prezența microorganismelor în interiorul corpului implantelor la finele perioadei de osteointegrare a fost apreciată la 35 pacienți.

Anteoperator timp de 1,5 – 2 minute cavitatea bucală era prelucrată cu soluție Clorhexidină bigluconat 0,2%. În diferite sectoare ale maxilarelor prin chirurgia cu lambou cu cheia dinamometrică cu o forță de 30 – 50 N/cm au fost instalate 131 implante dentare de stadiul doi („Tag”, „Alpha-Bio”). Repartizarea implantelor conform localizării este redată în tabel.

După infiletarea implantelor era efectuat lavajul spațiului intern al lor cu ser fiziologic în jet. Înainte de aplicarea șurubului de acoperire, în interiorul implantului cu precauție (evitarea contactului acului cu țesuturile înconjurătoare), cu siringa, destinată pentru administrarea insulinei, era introdus 0.2 ml de ser fiziologic și cu acuratețe aspirat înapoi în siringă. Soluția era transferată în eprubete cu remediu tioglicolic (6 ml) pentru însămânțarea și studierea eventualelor bacterii. După instalarea șurubului de acoperire lambourile mucoperiostale erau repositionate și aplicate suturi simple. În perioada postoperatorie pacienților

Tabelul 1.

Repartizarea implantelor conform localizării

| | Incisivi | Canini | Premolarii | | Molarii | | Total |
|-----------|----------|--------|------------|--------|---------|--------|-------|
| | | | prim | secund | prim | secund | |
| Maxila | 5 | 3 | 10 | 3 | 22 | 7 | 50 |
| Mandibula | | 5 | 12 | 9 | 41 | 14 | 81 |
| Total | 5 | 8 | 22 | 12 | 63 | 21 | 131 |

timp de 5-7 zile a fost administrat per os un preparat antibacterian (amoxicilină/acid clavulanic, ciprofloxacina), prescris regim antiseptic a cavității bucale (băițe cu Clorhexidină bigluconat 0,2%). A doua ședință chirurgicală la mandibulă a fost efectuată peste 3-4, la maxilă – peste 4-6 lini. Cavitatea bucală, îndeosebi gingia supraimplantară, ca și la prima etapă, era prelucrată cu soluție Clorhexidină bigluconat 0,2%. Platforma implantelor era pusă în evidență printr-o incizie cu decolarea marginilor plăgii la o distanță, care permitea accesul liber către șurubul de acoperire. Șurubul de acoperire era înlăturat cu acuratețe evitând contactul cu marginile plăgii și cu saliva din cavitatea bucală. La 35 pacienți din interiorul a 94 implante au fost prelevate probe pentru evidențierea eventualelor bacterii. Ca și la prima etapă materialul era incubat în termostat la $37^{\circ}\pm 1$ pe 24 ore. Ulterior frotiurile obținute erau studiate sub microscop „Biolam”.

Rezultate

La prima etapă din cele 131 probe prelevate la 52 pacienți din interiorul a 24 (18,32%) implante (19 – la maxilă, 5 – la mandibulă) dezvoltarea florei microbiene n-a fost evidențiată. În celelalte 107 (81,68%) implante (31 – la maxilă, 76 – la mandibulă) au fost depistate diverse bacterii care sunt des întâlnite în cavitatea bucală. În 38 (35,52%) cazuri ele erau reprezentate unitar, iar în celelalte 69 (64,48%) – în diverse combinații între ele. Conform frecvenței *streptococii gr+* au fost întâlniți în 65 (60,74%) implante, *streptobacilii gr+ –* în 29 (27,1%), *bacilii gr+ –* în 21 (19,62%), *diplococii gr- –* în 9 (8,41%) iar *diplococii gr+ –* au fost întâlniți în 6 (5,6%) implante. De menționat faptul că marea majoritate din probele negative – 20(81%) au fost localizate la maxilă și numai 4 (19%) – la mandibulă. Din cele 50 implante instalate la maxilă 20 (40%) au fost cu probe negative iar celelalte 30 (60%) – cu probe pozitive. La mandibulă din cele 81 implante instalate în 5 (6,17%) cazuri probele au fost negative, iar în celelalte 76 (93,83%) – pozitive. La a doua etapă în urma cercetărilor efectuate a fost constatat că din 94 probe numai 16 (17%) au fost negative. În celelalte 78 (83%) implante, ca și la prima etapă, au fost depistate specii microbiene reprezentate unitar sau în diverse combinații între ele. Conform frecvenței *streptococii gr+* au fost întâlniți în 70,51% implante, *streptobacilii gr+ –* în 33,33%, *bacilii gr+ –* în 20,51, *diplococii gr+ –* în 11,53%, *diplococii gr- –* în 7,69% cazuri. Luând în considerație particularitățile cavității bucale rezultatele fals- pozitive sau fals-negative nu pot fi excluse.

Discuții

Datele din literatura de specialitate mărturisesc că la persoanele cu edentații parțiale aflate în tratamentul implanto-protetic procesele inflamatorii periimplantare pînă la momentul actual frecvent se întâlnesc [3, 13]. Inițial inflamația este situată în țesuturile moi (gingivită/mucozită) aflate în contact nemijlocit cu microfisura „abutment-implant”. Ulterior, în cazurile netratate, în procesul inflamator este implicat și osul (periimplantită) începând cu creasta alveolară. Cercetările efectuate (*in vitro* și *in vivo*) au demonstrat că, din spațiile periimplantare (sulcusul, punga) prin fisură „abutment-implant” este posibilă pătrunderea (scurgerea) substanțelor fluide și migrarea bacteriilor în spațiul intrainplantar și *viceversa* – din interiorul implantului în țesuturile moi periimplantare [11, 14, 15, 16]. Titrul microbial în interiorul implantului este semnificativ mai mare decît în sulcusul periimplantar [10]. Sulcusul și respectiv pungile periimplantare au o comunicare directă cu cavitatea bucală prin care e posibilă drenarea spontană a focarului de infecție precum și influența asupra lui prin procedee terapeutice sau de igienizare cu aplicarea remediilor antiseptice, antibacteriene etc. Drenarea spontană a focarului din spațiul intrainplantar în punge/sulcusul periimplantar este limitată iar acțiunea asupra lui prin diverse procedee terapeutice, fără demontarea construcției protetice (la momentul actual), este imposibilă. Din acest motiv spațiul intrainplantar a fost numit „rezervor de infecție” [10]. Cercetările efectuate de către noi au demonstrat că, contaminarea spațiului intrainplantar cu bacterii din cavitatea bucală este posibilă și pe altă cale, în mod direct – la prima etapă chirurgicală, în timpul inserării implantelor. Din cele 131 probe prelevate din interiorul implantelor înainte de aplicarea șurubului de acoperire în 107 (81,68%) implante au fost depistate diverse bacterii aerobe care sunt des întâlnite în cavitatea bucală. Care este „soarta” acestor bacterii după infiletarea șurubului de acoperire și suturarea plăgii? Pe parcursul perioadei de osteointegrare supraviețuiesc ele sau nu? Răspuns la această întrebare, într-o oarecare măsură afirmativ, l-am primit după analiza rezultatelor bacteriologice. La a doua etapă chirurgicală în interiorul a 83% implante a fost atestată prezența unui peisaj bacterian similar celui de la prima etapă. Dacă bacteriile supraviețuiesc atunci care sunt relațiile lor (consecințele) cu țesuturile înconjurătoare? Rămâne insuficient studiată contaminarea spațiului intrainplantar cu bacterii anaerobe la prima etapă, precum și prezența lor la finele perioadei de osteointegrare.

Concluzii

Probabilitatea contaminării spațiului intrainplantar cu bacterii din cavitatea bucală la prima etapă chirurgicală este evidentă, ea fiind mai frecventă la mandibulă. Pentru determinarea consecințelor acestei contaminări, precum și diminuarea/prevenirea ei, sunt necesare studii în continuare.

Bibliografie:

1. Fransson C., Lekholm U., Jemt T. *Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants*. Clin. Oral Impl. Res., 2005, 16, pp. 440–446.
2. Roos-Jansaker A. M., Renvert H., Lindahl C., Renvert S. *Nine to fourteen year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions*. Journal of Clinical Periodontology, 2006, 33, pp. 296–301.
3. Gurgel B. C., Montenegro S. C. L., Dantas P. M. C. et al. *Frequency of peri-implant diseases and associated factors*. Clin. Oral Impl. Res., 2017, 28, pp. 1211–1217.
4. Lindhe J., Meyle J. *Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology*. Journal of Clinical Periodontology, 2008, 35, pp. 282–285.
5. Sanz M., Chapple I. L. *Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4*. Journal of Clinical Periodontology, 2012, 39(Suppl. 12), pp. 202–220.
6. Lang N. P., Berglundh T. *Periimplant diseases: where are we now? – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology*. Journal of Clinical Periodontology, 2011, 38(Suppl. 11), pp. 178–181.
7. Mombelli A., Decaillet F. *The characteristics of biofilms in peri-implant disease*. Journal of Clinical Periodontology, 2011, 38(Suppl. 11), pp. 203–213.
8. Heuer W., Kettenring A., Stumpp S. N. et al. *Metagenomic analysis of the peri-implant and periodontal microflora in patients with clinical signs of gingivitis or mucositis*. Clinical Oral Investigations, 2012, 16, pp. 843–850.
9. Furst M., Salvi G., Lang N., Persson G. *Bacterial colonization immediately after installation on oral implants*. Clin. Oral Impl. Res., 2007, 18, pp. 501–508.
10. Quirynen M., Vogels R., Pauwels M. et al. *Initial subgingival colonization of 'pristine' pockets*. Journal of Dental Research, 2005, 84, pp. 340–344.
11. Podhorsky A., Biscopring St., Rehmann P. et al. *Transfer of Bacteria into the Internal Cavity of Dental Implants After Application of Disinfectant or Sealant Agents in Vitro*. Int. J. Oral Maxillofac Implants, 2016, 31, pp. 563–570.
12. Aloise J., Curcio R., Laporta M. et al. *Microbial leakage through the implant-abutment interface of Morse taper implants in vitro*. Clin. Oral Impl. Res., 2010, 21, pp. 328–335.
13. Tenenbaum H., Bogen O., Severac F. et al. *Long-term prospective cohort study on dental implants: clinical and microbiological parameters*. Clin. Oral Impl. Res., 2017, 28, pp. 86–94.
14. Schwarz F., Becker K., Sahm N. et al. *The prevalence of peri-implant diseases for two piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants*. Clin. Oral Impl. Res., 2017, 28, pp. 24–28.
15. Canulo L., Penarrocha D., Covani U. et al. *Microbiologic and Clinical Findings of Implants in Healthy Condition and with Peri-Implantitis*. Int. J. Oral Maxillofac Implants, 2015, 30, pp. 834–842.
16. Zipprich H., Miatke S., Hmaidouch R., Lauer H-C. *A New Experimental Design for Bacterial Microleakage Investigation at the Implant-Abutment interface: An in Vitro Study*. Int. J. Oral Maxillofac Implants, 2016, 31, pp. 37–44.

REZULTATELE IMEDIATE ȘI LA DISTANȚĂ ALE RADIOTERAPIEI ȘI RADIOCHIMIOTERAPIEI PACIENTELOR CU CANCER DE COL UTERIN LOCAL – AVANSAT

Urechi Virgiliu – șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand

Kravetz Olga¹ – dr.hab.șt.med.

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

¹ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

kravetz_olga@mail.ru

Rezumat:

Au fost analizate rezultatele imediate și la distanță ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, utilizând metodele moderne de planificare și realizare a radioterapiei externe.

A fost demonstrat avantajul radiochimioterapiei în favoarea radioterapiei ca monoterapie în ceea ce privește regresul clinic din focarul primar și regiunea de metastazare regională, indicatorii supraviețuirii generale, fără recidivare, dar și a

incidenței metastazelor. Rezultatele au fost comparate pe loturi cu calcularea și prezentarea indicatorilor pentru studiul clinic controlat.

Cuvinte-cheie: radiochimioterapie, cancer de col uterin local – avansat, cisplatină, supraviețuirea generală, supraviețuirea fără recidivare, metastaze.

Summary: Immediate and long – term outcomes of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer.

We analyzed the immediate and long – term outcomes of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer using modern methods of planning and realization of external beam radiotherapy.

The benefit of chemoradiation was shown to favor only radiotherapy as a monotherapy for clinical regression in the primary and regional metastatic regions, overall and recurrence – free survival, also for incidence of metastases. The results were compared between groups with the calculation and presentation of the indicators for the controlled clinical trial.

Key words: chemoradiation, locally – advanced cervical cancer, cisplatin, overall survival, recurrence – free survival, metastases.

Резюме: Непосредственные и отдалённые результаты лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки.

Были проанализированы непосредственные и отдалённые результаты лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки с использованием современных методов планирования и проведения дистанционной лучевой терапии.

Было показано преимущество химиолучевой терапии над лучевой терапии в качестве монотерапии, в отношении клинической регрессии опухоли в первичном очаге и параметральных отделах таза, показателей общей и безрецидивной выживаемости, а также в частоте возникновения метастазов. Результаты сравнивались по группам, рассчитывались показатели для клинически контролируемого исследования.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, местно – распространённый рак шейки матки, цисплатин, **общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, метастазы.**

Introducere:

Datorită instalării în Departamentul Radioterapie a IMSP Institutul Oncologic, în anul 2009, a acceleratorului liniar CLINAC DHX, cu energiile fotonice 6 și 15 MeV, a fost posibilă implementarea în practica cotidiană a Departamentului Radioterapie planificării radioterapiei externe utilizând metoda tridimensională conformațională, fapt ce a permis cumularea dozei maxime planificate în volumul țintă, datorită câmpurilor formate de collimatorul multilamelar cu expunerea maximală din zona de iradiere a țesuturilor sănătoase [1, 2, 3].

Aprobarea Protocolului Clinic Național 142 privind Cancerul Cervical, pe lângă standardele de tratament deja existente, a permis utilizarea mai frecventă a cisplatinei în calitate de radiosensibilizant pentru tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, care se arată a fi unul dintre cei mai eficienți radiomodificatori pentru această localizare [4, 5].

În urma rezultatelor publicate a numeroase studii randomizate, privind ameliorarea indicatorilor supraviețuirii generale și fără recidivare, utilizând cisplatină în calitate de radiosensibilizant, pe parcursul radioterapiei externe, în cancerul de col uterin local – avansat [6, 7, 8, 9, 10], metodologia modernă de radiochimioterapie a început să fie implementată acitiv în practica secției Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), anterior Radioginecologie, a IMSP Institutul Oncologic.

Scopul:

Analiza rezultatelor imediate și la distanță ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat T2bNxM0, T3aNxM0, T3bNxM0, prezentate prin regresul clinic al tumorii din focarul primar și spațiile parametrale, supraviețuirea generală și fără recidivare, incidența metastazelor.

Materiale și metode:

Materialul cercetat a fost prezentat de 2 loturi de paciente incluse în studiu. Numărul de paciente pentru eșantionul reprezentativ a fost calculat utilizând formula pentru studiile clinice controlate.

Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 74 paciente, carora li s-a efectuat radioterapie externă după metoda conformațională tridimensională la acceleratorul liniar, 15 MeV, doza fracției a constiut 2 Gy pe punctele A și B, în concomitent cu monochimioterapie bazată pe cisplatină, 40 mg/m², saptaminal, pină la 5 administrări. Doza totală de la radioterapia externă a constituit 46 – 50 Gy. Ulterior a fost asociată radioterapia intracavitară la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir cu rata dozei înalte de radiație HDR, doza fracției 7 Gy în punctul A, 1 dată în 4 zile, doza totala 21 – 28 Gy în punctul A.

Lotul de control (L_0) a fost constituit de 78 de paciente, cărora li s-a efectuat radioterapie externă

conformațională, 15 MeV, doza fracției a constituit 2 Gy pe punctele A și B, pînă la doza totală absorbită 20 – 30 Gy în dependență de stadiul maladiei și dinamica regresiei tumorale din focarul primar. La această etapă era asociată radioterapia intracavitară, la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ^{192}Ir , doza fracției 7 Gy, pînă la doza totală 35 – 42 Gy în punctul A de la radioterapia intracavitară. Radioterapia externă a continuat din 2 cîmpuri opuse pe regiunea de metastazare regională (punctul B) pînă la doza totală 40 – 46 Gy de la radioterapia externă.

Dinamica regresului tumorii din focarul primar și spațiile parametrale era evaluat în urma controlului ginecologic în valve și examenului bimanual, care se efectua săptămînal.

Pacientele erau monitorizate timp de 36 luni de la finisarea tratamentului, primele 12 luni – fiecare 3 luni, următoarele 24 luni – fiecare 6 luni.

Supraviețuirea generală era calculată din prima zi de la inițierea tratamentului radiant pînă la data decesului pacientei. Decesul din altă cauză era atribuit la supraviețuirea generală. Supraviețuirea fără recidivare era calculată de la ultima ședință a radioterapiei pînă la apariția recidivei pe colul uterin, vagin sau pelvis. Evaluată în baza acuzelor, controlului ginecologic, bimanual, ultrasonografic, citologic, histologic.

Metastazele erau definite ca cele apărute în ganglionii limfatici a pelvisului și organele în afara pelvisului, evaluate în baza acuzelor, controlului ultrasonografic.

Rezultate:

Analizînd datele privind doza totală absorbită de la radioterapia asociată în punctele A și B, am constatat o diferență nesemnificativ statistică între loturi, în L_1 – doza totală medie a constituit în punctul A – 89,3 Gy, în punctul B – 57,2 Gy; în L_0 – doza totală medie în punctul A a constituit 84,7 Gy și în punctul B – 56,7 Gy ($p > 0.05$).

Pe parcursul radioterapiei externe doar la 45 (60,8%) paciente din L_1 din cauza reacțiilor toxice, a fost posibilă administrarea a 5 infuzii planificate de cisplatină, numărul mediu constituind $4,46 \pm 0,09$ administrări ($\text{Î}95\% : 4,284-4,636$).

La doza totală absorbită de 20 – 30 Gy de la radioterapia externă, s-a observat diminuarea sau jugularea sindromului algic, stoparea eliminărilor patologice din vagin, componentul inflamator devenea mai puțin pronunțat, era constatată regresia parțială a tumorii din focarul primar și spațiile parametrale. Aceste schimbări erau caracteristice pentru pacientele din ambele loturi, dar regresia mai evidentă era observată în lotul cu administrare de cisplatină, deja după a 3-a administrare de radiomodificator.

La doza totală absorbită de 36 – 40 Gy de la radioterapia externă s-a constatat resorbția procesului oncologic din spațiile parametrale cu rest de tumoare în regiunea latero – posterioară a pelvisului. La doza totală de 46 Gy, la majoritatea pacientelor s-a constatat regresul infiltratelor tumorale din parametriu. În 7 (9,4%) cazuri din L_1 , cu rest de tumoare în spațiile parametrale, caracteristic pentru pacientele cu tumoare voluminoasă în pelvis T3bNxM0, doza de la radioterapie externă a ajuns pînă la 50 Gy în punctul B.

La doza totală absorbită de pînă la 60 Gy în punctul B de la radioterapia asociată, a fost consemnată diferență statistic semnificativă în ceea ce privește regresul tumoral din spațiile parametrale, în lotul de cercetare fiind consemnată în 100% cazuri în comparație cu pacientele din lotul de control, unde s-a înregistrat $82,1 \pm 4,3\%$ ($n=14$) cazuri de regres tumoral clinic total, pacientele fiind diagnosticate cu tumora masivă în pelvis T3bNxM0, fiind de 1.2 ori mai frecvent în lotul de cercetare ($\text{RR} = 1.1$, $\text{Î} 95\% : 1.0986 - 1.3521$, $p=0.0002$).

Regresul tumorii din focarul primar era deosebit de evident în L_1 , la doza totală de 21 Gy în punctul A, de la radioterapia intracavitară, fiind înregistrat 75,7% ($n=56$) cazuri. La finisarea radioterapiei asociate, în 90,5% ($n=67$) cazuri s-a constatat regresul clinic al tumorii din focarul primar din L_1 în comparație cu 83,3% ($n=65$) din L_0 , fără diferență statistic semnificativă între loturi ($p=0.1883$).

Rezultatele imediate ale radioterapiei asociate a cancerului de col uterin local – avansat se consemnează la 3 luni de la finisarea tratamentului, luînd în considerație aspectele radiobiologice de reparație maximală a prejudiciilor subletale a catenelor ADN.

Analiza datelor privind rezultatele imediate ale tratamentului radiant, evaluate în urma examenului ginecologic în valve și bimanual, examenului citologic și USG organelor pelvisului și abdomenului, a arătat că în 100% ($n=74$) cazuri s-a constatat regres clinic tumoral din focarul primar și spațiile parametrale din lotul de cercetare în comparație cu $92,3 \pm 4,7\%$ ($n=72$) cazuri din focarul primar și $88,4 \pm 4,2\%$ ($n=69$) din spațiile parametrale din lotul de control.

Mediana supravegherii pacientelor cu cancer de col uterin local – avansat a fost de 36 luni.

Supraviețuirea generală (SG) a fost mai înaltă în lotul de cercetare – $79,8 \pm 4,7\%$ în comparație cu lotul de control – $71,8 \pm 5,1\%$, dar fără diferență semnificativ statistică ($p=0.2547$) (figura 1).

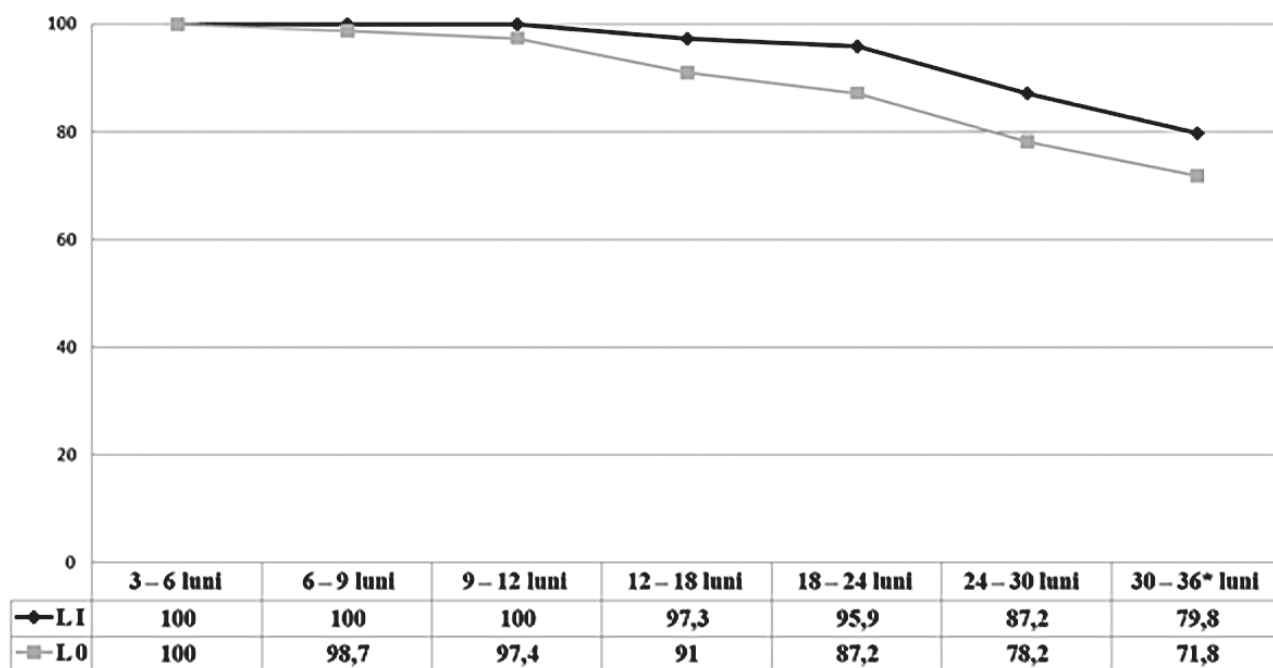


Fig. 1. Supraviețuirea generală a pacienților din studiu, în dependență de lot, $p=0,2547$.

Au fost analizate SG pe stadii, în dependență de tratamentul aplicat, la 12, 24 și 36 luni. Indicatorii SG a fost mai mici la pacientele cu stadiul prognostic nefavorabil, adică stadiul IIIB. În L_1 , pentru stadiul IIIB, SG la 12 luni a fost de 100%, la 24 luni – $91,7 \pm 4,6\%$ și la 36 luni – $66,7 \pm 8,0\%$ în comparație cu L_0 – $97,3 \pm 2,7\%$, $81,1 \pm 6,4\%$ și respectiv $56,8 \pm 8,1\%$ ($p > 0.05$). Pentru stadiul IIIA, în L_1 – 100%, 100% și $88,9 \pm 10,5\%$ versus L_0 – $91,7 \pm 8,0\%$, $83,3 \pm 10,8\%$,

$83,3 \pm 10,8\%$ ($p > 0.05$) și pentru stadiul IIB, în L_1 – 100%, 100% și $93,1 \pm 4,7\%$ și respectiv L_0 – 100%, $96,6 \pm 3,4\%$, $86,2 \pm 6,4\%$ ($p > 0.05$).

Supraviețuirea fără recidivare (SFR) a fost semnificativ mai înaltă în lotul cu administrare de preparat citostatic pe parcursul radioterapiei externe conformaționale, indicatorii SFR la 36 luni fiind de $75,7 \pm 5,0\%$ în comparație cu lotul de control – $56,4 \pm 3,3\%$ ($p = 0,0138$) (figura 2).

Nivelul de apariție a recidivelor a fost în depen-

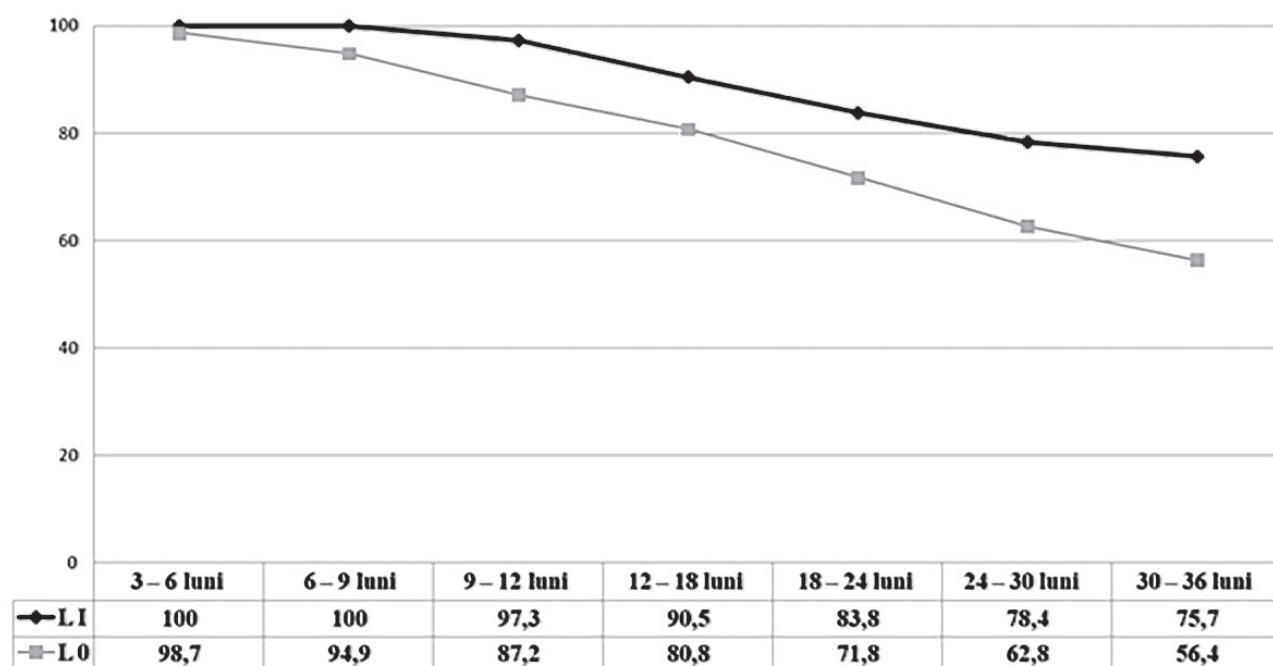


Fig. 2. Supraviețuirea fără recidivare a pacienților din studiu, în dependență de lot, $p=0,0138$.

Tabelul 1.

Localizarea recidivelor în dependență de tratamentul aplicat

| | Lotul L ₁ , n=74 | | Lotul L ₀ , n=78 | | p |
|----------------------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-------|
| | Abs. | P±ES (%) | Abs. | P±ES (%) | |
| Spațiile parametrale | 12 | 16,2±4,3 | 20 | 25,6±4,9 | >0,05 |
| Vagin | 4 | 5,4±2,6 | 8 | 10,3±3,4 | >0,05 |
| Col uterin | 2 | 2,7±1,9 | 6 | 7,6±3,1 | >0,05 |

dență de stadiul maladiei, incidența fiind mai înaltă la pacientele diagnosticate cu tumoră masivă în bazinul mic, cu răspîndire pînă la oasele pelvisului, adică în cazul T3bNxM0. Analizînd indicatorii SFR pe stadii, am consemnat că în L₁ la 12 luni au fost de 94,4±3,8%, la 24 luni – 75,0±7,2% și la 36 luni – 63,9±8,0% versus L₀ – 81,1±6,4%, 62,2±7,7% și 48,6±8,2%; pentru stadiul IIIA în L₁ – 100%; 88,9±10,5% și 77,8±13,9% în comparație cu L₀ – 91,7±8,0%, 66,7±13,6%, 58,3±14,2% și pentru stadiul IIB, în L₁ – 100% , 93,1±4,7% , 89,7±5,7% în comparație cu L₀ – 93,1±4,7% , 86,2±6,4%, 82,8±7,0%.

Numărul maxim de recidive, în ambele loturi, au apărut în primele 24 luni de la finisarea radioterapiei, ceea ce nu contrazice datelor literaturii de specialitate.

Nu a fost înregistrată diferență statistic semnificativă privind localizarea recidivelor (p>0.05), datele fiind prezentate în tabelul 1.

Diferență semnificativ statistică a fost consemnată în urma analizei datelor privind metastazarea procesului oncologic, în L₁ – 17,6% (n=13) cazuri în comparație L₀ – 32,1% (n=25) cazuri (p=0,0457), tendința localizării fiind aceeași în ambele loturi, prima poziție fiind ocupată de ganglionii limfatici paraaortali, urmați de ganlionii limfatici ai pelvisului, diferite regiuni ai coloanei vertebrale, plămîni și ficat. A fost înregistrat un caz de metastazare a maladiei oncologice în creier, confirmată prin investigația CT, în lotul pacientelor fără administrare de radiosensibilizant.

Concluzii:

Rezultatele cercetării noastre, în ceea ce privește răspunsul tumorii de pe colul uterin și spațiile parametrale, indicatorii supraviețuirii generale și fără recidivare, incidenței metastazării procesului oncologic nu contrazic datelor literaturii, demonstrînd un avantaj evident în necesitatea administrării cisplatinei pe parcursul radioterapiei externe a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin local – avansat, utilizînd metodele moderne de planificare a radioterapiei externe, rezultatul imediat fiind mai

evident în lotul cu radiomodificator, totodată mărind perioada supraviețuirii pacientelor, cu o incidență scăzută de apariție a metastazelor.

Bibliografie:

1. Кравец О. А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза), докторская диссертация, 2010 г;
2. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:542-8.
3. Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А. Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1: 33–37;
4. Li R, Liu GZ, Luo SY, et al. Cyclin I promotes cisplatin resistance via Cdk5 activation in cervical cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:4533–41.
5. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK. Concurrent chemoradiation for carcinoma of cervix: what lies beyond? *J Cancer Res Ther* 2014;10:227-8.;
6. Kong TW, Chang S-J, Paek J, et al. Comparison of concurrent chemoradiation therapy with weekly cisplatin versus monthly fluorouracil plus cisplatin in FIGO stage IIB-IVA cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2012;23(4):235-241.;
7. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: Individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD008285.;
8. Nam EJ, Lee M, Yim GW, et al. Comparison of Carboplatin- and Cisplatin-Based Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients With Morbidity Risks. *The Oncologist*. 2013;18(7):843-849.;
9. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:542–7.;
10. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupphon P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. *BMC Cancer*. 2016;16:501.

TOXICITATEA POSTRADICĂ ACUTĂ ȘI TARDIVĂ A RADIOTERAPIEI ȘI RADIOCHIMIOTERAPIEI PACIENTELOR CU CANCER DE COL UTERIN LOCAL – AVANSAT

Urechi Virgiliu – șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand
Cernat Victor – Șef Laborator “Diagnostic, Management și Tumori ALM”
IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

cernatvictor@yahoo.com

Rezumat:

A fost analizată și expusă toxicitatea postradică acută și tardivă a radioterapiei și radiochimioterapiei, bazată pe cisplatină, a pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, din partea sistemului urogenital, tractului gastro – intestinal inferior, mucoasei vaginului, dar și din partea indicatorilor sîngelui preriferic, conform clasificării RTOG/EORTC din anul 1995.

Cuvinte-cheie: radiochimioterapie, cancer de col uterin local – avansat, cisplatină, toxicitate postradică acută, toxicitate postradică tardivă.

Summary: Acute and late radiation morbidity of radiotherapy and chemoradiation of patients with locally – advanced cervical cancer.

Were analyzed and presented the acute and late radiation morbidity of radiotherapy and chemoradiation, based on cisplatin, of patients with locally – advanced cervical cancer from urogenital system, the lower gastrointestinal tract, the vaginal mucosa, but also hematological toxicity using the classification RTOG/EORTC from 1995.

Key words: chemoradiation, locally – advanced cervical cancer, cisplatin, acute radiation morbidity, late radiation morbidity.

Резюме: Ранние и поздние лучевые повреждения лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки.

Были проанализированы и представлены ранние и поздние лучевые повреждения лучевой и химиолучевой терапии пациенток с местно – распространённым раком шейки матки со стороны мочеполовой системы, нижнего желудочно – кишечного тракта, слизистой влагалища а также показателей периферической крови, используя классификацию RTOG/EORTC 1995 года.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, местно – распространённый рак шейки матки, цисплатин, ранние лучевые повреждения, поздние лучевые повреждения.

Introducere:

Au fost efectuate numeroase studii randomizate privind utilizarea diferitor radiomodificatori pe parcursul radioterapiei externe în tratamentul cancerului de col uterin local – avansat, scopul fiind îmbunătățirea indicatorilor supraviețuirii cu toxicitate tolerabilă [1, 2, 3, 4, 5].

Rezultatele metaanalizei, publicate în anul 2017, au arătat ca una dintre cele mai eficiente scheme de radiochimioterapie în cancerul de col uterin local – avansat reprezintă combinația dubletului cisplatină + docetaxel pe parcursul radioterapiei externe, dar toxicitatea cea mai redusă o are administrarea doar a cisplatiniei pe parcursul radioterapiei externe [6].

Frecvența și gradul toxicității postradice tardive din partea organelor de risc, care apare după 100 zile de la finisarea radioterapiei, în mare parte reprezintă eficacitatea schemei de tratament utilizate în cancerul de col uterin local – avansat [7].

Rezultatele studiilor privind toxicitatea postradică tardivă din partea organelor de risc, în urma administrării cisplatiniei pe parcursul radioterapiei externe în cancerul de col uterin local – avansat, utilizând diferite metodici de radioterapie externă, demonstrează o incidență scăzută a complicațiilor cu calitate a vieții satisfăcătoare a pacienților în urma tratamentului [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Scopul:

Analiza toxicității postradice acute și tardive ale radioterapiei și radiochimioterapiei pacienților cu cancer de col uterin local – avansat, prezentate prin frecvența și gradul toxicității din partea vezicii urinare, tractului gastro – intestinal inferior, mucoasa vaginului, indicatorilor sîngelui periferic.

Materiale și metode:

Materialul cercetat a fost prezentat de 2 loturi de paciente incluse în studiu. Numărul de paciente pen-

tru eşantionul reprezentativ a fost calculat utilizând formula pentru studiile clinice controlate.

Lotul de cercetare (L_1) a fost constituit din 74 paciente, carora li s-a efectuat radioterapie externă după metoda conformațională tridimensională la acceleratorul liniar, 15 MeV, doza fracției a constituit 2 Gy pe punctele A și B (regiunea bazinului mic), în concomitent cu monochimioterapie bazată pe cisplatină, 40 mg/m², saptaminal, în ritm hidric și antiemetic, pînă la 5 administrări. Doza totală de la radioterapia externă a constituit 46 – 50 Gy. Ulterior a fost asociată radioterapia intracavitară la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir cu rata dozei înalte de radiație HDR, doza fracției 7 Gy în punctul A, 1 dată în 4 zile, doza totală absorbită fiind de 21 – 28 Gy în punctul A.

Lotul de control (L_0) a fost constituit de 78 de paciente, cărora li s-a efectuat radioterapie externă conformațională, 15 MeV, doza fracției a constituit 2 Gy pe punctele A și B (regiunea bazinului mic), pînă la doza totală absorbită 20 – 30 Gy în dependență de stadiul maladiei și dinamica regresiei tumorale din focarul primar. La această etapă era asociată radioterapia intracavitară, la aparatul Gamma Med Plus cu sursa radioactivă ¹⁹²Ir, doza fracției 7 Gy, pînă la doza totală 35 – 42 Gy în punctul A de la radioterapia intracavitară. Radioterapia externă a continuat din 2 cîmpuri opuse pe regiunea de metastazare regională (punctul B) pînă la doza totală 40 – 46 Gy de la radioterapia externă.

Evaluarea toxicității postradice acute a fost efectuată în baza acuzelor, analizei generale a sîngelui și a urinei, ultrasonografiei organelor pelvisului și abdomenului, examenului ginecologic în valve și bimanual, utilizînd clasificarea Grupului Oncologic al Radioterapeuților cu Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratatamentul Cancerului (RTOG/EORTC) din 1995, de la G0 la G5, unde G0 reprezintă lipsa toxicității iar G5 – moartea pacientului cauzată de complicațiile în urma tratamentului.

Rezultate:

Reacțiile generale au fost înregistrate în ambele loturi, totuși mai pronunțate fiind în lotul cu administrare de citostatic, caracterizate prin slăbiciune generală, grețuri, scăderea poftei de mîncare, fatigabilitate. Radiochimioterapia a fost tolerată satisfăcător.

Toxicitatea postradică acută de gradul 1 (G1), prezentate prin diureză frecventă, atît în timpul zilei cît și în timpul nopții, au fost înregistrate în 25,6% (n=15) cazuri în L_1 comparativ cu 26,9% (n=21) cazuri în

L_0 , diferența fiind ne semnificativ statistic ($p=0,8615$), tendința fiind asemănătoare analizînd toxicitatea G2, în L_1 fiind înregistrate 10,8% (n=8) cazuri versus 11,5% (n=9) cazuri în L_0 ($p=0,8869$), caracterizată prin acuze la urinare frecventă, de 2 – 3 ori timp de 3 ore și nicturie. În acest caz, administrarea cisplatinei era suspendată pînă la jugularea toxicității. Toxicitate severă G3, a fost înregistrată doar într-un caz în lotul de cercetare ($p=0,4789$), fiind caracterizată prin diureza frecventă, dureri spastice în regiunea bazinului mic, ce a necesitat medicație specială.

Toxicitatea postradică din partea tractului gastro – intestinal inferior, caracterizată prin enterocolite și dureri spastice în regiunea pelvisului și abdomenului, în dependență de gradul toxicității, a fost fără diferență semnificativ statistică între loturi, G1 a fost înregistrată în 37,8% (n=28) cazuri în L_1 comparativ cu 39,7% (n=31) cazuri în L_0 ($p=0,8097$), G2 – în 22,9% (n=17) cazuri în L_1 versus 25,6% (n=20) cazuri în L_0 ($p=0,7020$), G3 – în 6,7% (n=5) cazuri în L_1 versus 7,6% (n=6) cazuri în L_0 ($p=0,8241$).

Toxicitatea postradică acută din partea mucoasei vaginului și colului uterin a fost caracterizată prin hiperemie, edem, epitelită catarală, membranoasă și necrotică, în dependență de gradul toxicității. În 66,2% (n=49) cazuri din L_1 a fost înregistrată toxicitate G1 comparativ cu 74,3% (n=58) din L_0 ($p=0,2756$), toxicitate G2 – în 50% (n=37) cazuri în L_1 versus 57,6% (n=45) cazuri în L_0 ($p=0,3445$). Incidența toxicității de diferit grad a fost înregistrată în lotul de control, datorită numărului mai mare de ședințe de radioterapie intracavitară aplicate în acest lot.

Diferența semnificativ statistică a fost consemnată din partea nivelului hemoglobinei și a leucocitelor, incidența fiind mai înaltă în lotul de cercetare, datorită efectului toxic al cisplatinei. În L_1 au fost înregistrate 55,4% (n=41) cazuri de toxicitate G1 din partea nivelului hemoglobinei versus 37,1% (n=29) cazuri în L_0 ($p=0,0270$), toxicitate G2 – în 27% (n=20) cazuri în L_1 versus 11,5% (n=9) cazuri în L_0 ($p=0,0204$), în acest caz era suspendată administrarea de radiosensibilizant, reprezentînd indicație pentru transfuzie de concentrat eritocitar. Doar 4% (n=3) cazuri de toxicitate G3 au fost înregistrate în L_1 ($p=0,1838$).

Analizînd toxicitatea din partea nivelului leucocitelor am consemnat 48,6% (n=36) cazuri de toxicitate G1 versus 29,8% (n=23) cazuri în L_0 ($p=0,0182$), toxicitate G2 – în 14,8% (n=11) cazuri în L_1 versus 10,2% (n=8) cazuri în L_0 ($p=0,3940$) și 1,3% (n=1) cazuri de toxicitate G3 în L_1 ($p=0,4789$).

Analizînd datele despre toxicitatea de diferit grad din partea nivelului trombocitelor și neutrofilelor, nu

s-a înregistrat diferență semnificativ statistică între loturi ($p > 0.05$).

Toxicitatea de grad ≥ 4 și mai severă nu a fost înregistrată în nici un lot, în urma analizei datelor din partea organelor de risc.

Analizând rezultatele toxicității tardive din partea vezii urinare, rectului și a mucoasei vaginului în urma tratamentului specific, am consemnat diferență ne semnificativ statistică între loturi ($p > 0.05$).

Toxicitatea postradică tardivă de gradul 1 (G1), prezentată prin cantitate mică de eritrocite în analiza generală a urinei, a fost înregistrată în 9,4% ($n=7$) cazuri în L_1 comparativ cu 3,8% ($n=3$) cazuri în L_0 ($p=0.1797$), tendința fiind asemănătoare analizând toxicitatea G2, în L_1 fiind înregistrate 2,7% ($n=2$) cazuri versus 1,2% ($n=1$) cazuri în L_0 ($p=0.5890$), caracterizată prin acuze la hematurie și cantități mari de eritrocite în analiza generală a urinei.

Toxicitatea postradică tardivă din partea rectului G1 a fost înregistrată în 10,8% ($n=8$) cazuri în L_1 comparativ cu 5,1% ($n=4$) cazuri în L_0 ($p=0.2066$), toxicitatea tardivă G2 – în 2,7% ($n=2$) cazuri versus 1,2% ($n=1$) cazuri în L_0 ($p=0.5890$), caracterizate prin dureri spastice în abdomen și pelvis, diaree ușoară și moderată.

Luând în considerație ca numărul de ședințe de radioterapie intracavitară a fost mai mare în lotul de control, incidența și severitatea toxicității a fost mai mare în acest lot, totuși din cauza dozei totale absorbite de la radioterapia asociată în punctul A, practic identice în ambele loturi, am consemnat diferență ne semnificativ statistică analizând datele toxicității tardive din partea mucoasei vaginului și a colului uterin.

Toxicitatea postradică tardivă din partea mucoasei vaginului și colului uterin G1 a fost înregistrată în 32,4% ($n=24$) cazuri în L_1 comparativ cu 42,3% ($n=33$) cazuri în L_0 ($p=0.2134$), toxicitatea tardivă G2 – în 24,3% ($n=18$) cazuri versus 33,3% ($n=26$) cazuri în L_0 ($p=0.3105$), caracterizate prin atrofie, uscăciune ușoară și moderată și telangectazei a mucoasei.

Toxicitatea de grad ≥ 3 și mai severă nu a fost înregistrată în nici un lot, în urma analizei datelor din partea organelor de risc.

Concluzii:

Rezultatele cercetării noastre arată că radiochimioterapia pe baza administrării de cisplatină, ce reprezintă un tratament destul de agresiv din punct de vedere a toxicității, a fost tolerată satisfăcător, incidența toxicității postradice acute severe ≥ 3 fiind cazuistică în lotul de cercetare. Deasemenea, acest regim de tra-

tament nu sporește incidența și severitatea toxicității postradice tardive din partea organelor de risc, ce reprezintă un indicator important în menținerea calității satisfăcătoare a pacienței în urma tratamentului specific.

Bibliografie:

1. Duenas-Gonzalez A., Orlando M., Zhou Y. et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial. // *Gynecol Oncol.*-2012.-v. 126.-N. 3.-p. 334-40;
2. Duenas-Gonzalez A., Zarba J. J., Patel F., et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. // *J Clin Oncol.*-2011.-v. 29.-N. 13.-p. 1678-1685;
3. Fabbro M. I., Gladiëff L., Guichard F., et al. Phase I study of irinotecan and cisplatin in combination with pelvic radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: A GINECO trial. // *Gynecol Oncol.*-2010.-v. 117.-N. 2.-p. 276-80;
4. Geara F. B., Shamseddine A., Khalil A., et al. A phase II randomized trial comparing radiotherapy with concurrent weekly cisplatin or weekly paclitaxel in patients with advanced cervical cancer. // *Radiat Oncol.*-2010.-v. 5.-p. 84;
5. Wang S., Zhang D. S., Pan T., et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. // *Chinese Journal of Cancer.*-2010.-v. 29.-N. 11.-p. 959-63;
6. Fu Z-Z, Li K, Peng Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis. *Liu. FX, ed. Medicine.* 2017;96(2):e5853.
7. Кравец О. А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза), докторская диссертация, 2010 г;
8. Chakraborty S, Geetha M, Dessai S, Patil VM. How well do elderly patients with cervical cancer tolerate definitive radiochemotherapy using RapidArc? Results from an institutional audit comparing elderly versus younger patients. *Ecancermedicalscience.* 2014;8:484.
9. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, et al. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2014;32:542-7.
10. Hui B, Zhang Y, Shi F, et al. Association Between Bone Marrow Dosimetric Parameters and Acute Hematologic Toxicity in Cervical Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modu-

lated Radiation Therapy. International Journal of Gynecological Cancer. 2014;24(9):1648-1652.

11. Wang CC, Chou HH, Yang LY, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2015;137:462-7.

12. Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, Haie-Meder C, Mazeron R, van Limbergen E, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. Radiother Oncol. 2016;120:441-446

13. Chang Y, Yang ZY, Li GL, Li Q, Yang Q, Fan JQ, et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC. Int J Gynecol Cancer. 2016;26:770-776.

14. Mell LK, Sirak I, Wei L, Tarnawski R, Mahantshetty U, Yashar CM, et al. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage IB-IVA cervical cancer: an international multicenter phase II clinical trial (INTERTECC-2) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97:536-545.

AVANTAJELE TOMOGRAFIE LINIARE DIGITALE MULTISECȚIONALE (TOMOSINTEZEI) ÎN DIAGNOSTICUL IMAGISTIC A CANCERULUI DE LARINGE

Dorina Jovmir-Popa - doctorand.

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova**

tel. +37369966557, dorinajovmir@yahoo.com

Rezumat

Studiul a inclus 137 de pacienți cu cancer de laringe confirmat prin examen morfologic diagnosticat în anii 2016-2018 stadiile I-IV, cu vârsta de 47-78 ani, vârsta medie 62,5 ani, examinați prin metoda tomosintezei și tomografiei computerizate. Examinarea imagistică prin Tomosinteză (TS) a demonstrat valoarea diagnostică a metodei fiind comparabilă cu metoda tomografiei computerizate. În majoritatea cazurilor, examinate prin TS, informația obținută a permis să fie determinate detaliile tratamentului chirurgical. Doar în 4 (2,9%) cazuri a fost solicitată suplimentar investigația prin CT cu contrast. Metoda este informativă, cu doză mică de radiație și cost redus.

Cuvinte-cheie: cancer de laringe, diagnostic imagistic, tomosinteza.

Summary. The advantages of multisection digital linear tomography (Thomosynthesis) in imagistic diagnosis of laryngeal cancer.

The study included 137 patients with morphologically confirmed laryngeal cancer diagnosed in the 2016-2018, stage I-IV, aged 47-78 years, average 62.5 years, examined by the method of Tomosynthesis (TS) and computed tomography. The imaging examination by TS demonstrated the diagnostic value of the method being comparable to the computed tomography method. In most cases examined by TS, the information obtained allowed the details of surgical treatment to be determined. Only 4 (2.9%) cases were additionally requested for CT scan with contrast. The method is informative, with low radiation dose and low cost.

Key words: laryngeal cancer, imaging diagnosis, tomosynthesis.

Резюме. Преимущества линейной цифровой мультисекционной томографии в диагностике рака гортани.

Исследование включает 137 больных раком гортани обследованных за период 2016-2018 годы, подтвержденных морфологически. I-IV стадии, средний возраст 6,65 лет, которые были обследованы методом томосинтеза и компьютерной томографии. Полученные результаты обследования способом томосинтеза продемонстрировали диагностические возможности. Полученные результаты позволили, в большинстве случаев, определить тактику лечения и лишь в 2,9% случаев была назначена дополнительно компьютерная томография. Метод информативен, низкая лучевая нагрузка и низкие затраты.

Ключевые слова. Рак гортани, рентгенологическое исследование, томосинтез.

Introducere

Tomografia liniară digitală multisețională (Tomosinteza, TS) reprezintă o dezvoltare revoluționară a principiului tomografiei liniare. posibilă odată cu apariția noilor detectori liniari a imaginii rentghenologice. Tomosinteza permite de a investiga pacienții oncologici cu imagini ale regiunii de interes în mai multe secțiuni, cu distanță variabilă între ele și la diferite adâncimi ale corpului, determinarea afectării țesuturilor atât în profunzime, cât și, în special, longitudinal un diagnostic imagistic corect permite chirurgului de a constata indicațiile pentru efectuarea unei intervenții chirurgicale conservatoare și de a stadializa corect cancerul, aplicându-i-se, ulterior, tratamentul necesar [1,4,7]. Tomosinteza permite o vizualizare destul de calitativă și certă a elementelor tisulare în timp scurt (până la 3-5 sec.) cu iradiere minimă a pacientului (mai puțin de 3 mZv), dar și lipsa artefactelor care apar la pacienții cu proteze [8,7,11,14].

Tomografia Computerizată (CT) și Imagistica prin Rezonanța Magnetică (IRM) sunt metode destul de informative, dar au și o sarcină considerabilă de radiație (CT) și cost mare (RMN) [1,2,6].

Scopul studiului:

Evaluarea posibilităților și avantajelor în diagnosticul imagistic a cancerului de laringe prin metoda Tomografiei Liniare Digitale Multisețională (Tomosinteza).

Material clinic și metode de investigații

Studiul a inclus 137 de pacienți cu cancer de

laringe confirmat prin examen morfologic diagnosticat în anii 2016 – 2018 stadiile I-IV, cu vârsta de 47-78 ani, vârsta medie 62,5 ani (Fig. 3). În cadrul IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova au fost investigați imagistic prin Tomografiei Liniare Digitală Multisețională (Tomosinteza). Pentru investigație fiecare pacient a fost examinat clinic și discutat cu medicul clinicist, astfel luându-se decizia comună a variantei optime necesară pentru un diagnostic calitativ.

În loturile de studiu predomină pacienții bărbați – 134 (97,3%), femeile au alcătuit 2,2% (3 femei). Vârsta medie a alcătuit 57,8 ± 1,4 ani. Stadiile I-II a cancerului a alcătuit 65%, stadiul III – 21% și stadiul IV – 4,3% (Fig.3).

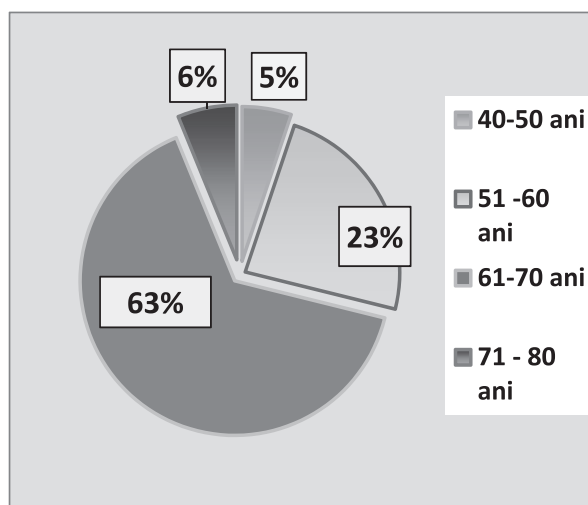


Fig. 1. Caracteristica vârstei pacienților incluși în studiu.

Tabelul 1.

Caracteristica pacienților investigați pentru cancer de laringe. (n = 137)

| Metode de investigație | Nr pacienți investigați prin diferite metode (n = 137) | Stadiile cancerului de laringe (c.a.; %) | | | |
|---|--|--|-----------------------------|----------------------|-----------------|
| | | I st T1N0M0 | II st T2N0M0 T2N1-2M0 | III st T3-4N0-3M0 | IV st TxNxM1 |
| 1. Imagistică clasică L-1 | 137 | 3 (2,1%) | 91 (66,4%) | 38 (27,7%) | 5 (3,6%) |
| 2. Tomografie computerizată (CT) L-2 | 34 | 12 (35,3%) | 19 (55,8%) | 3 (8,8%) | 0 |
| 3. Rezonanță magnetică (IRM) L-3 | 7 | 4 (57,1%) | 3 (58,8%) | 0 | 0 |
| 4. Tomosinteza L-4 | 137 | 5 (3,6%) | 70 (76,0%) | 57 (41,6%) | 5 (3,6%) |
| TOTAL investigații | 315 (100%) | 24 (7,6%) | 183 (58,09%) | 98 (31,1%) | 10 (3,7%) |
| Total pacienți | 137 (100%) | | | | |

Volumul operațiilor efectuate pacienților incluși în studiu este următorul: laringectomie totală – 15%, laringofisura cu excizarea tumorii – 45%, rezecția laringelui – 40 % (Fig.4).

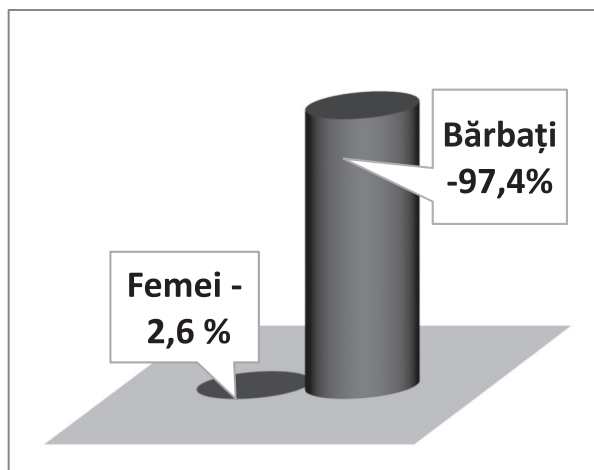


Fig. 2. Repartizarea pacienților investigați după sex.

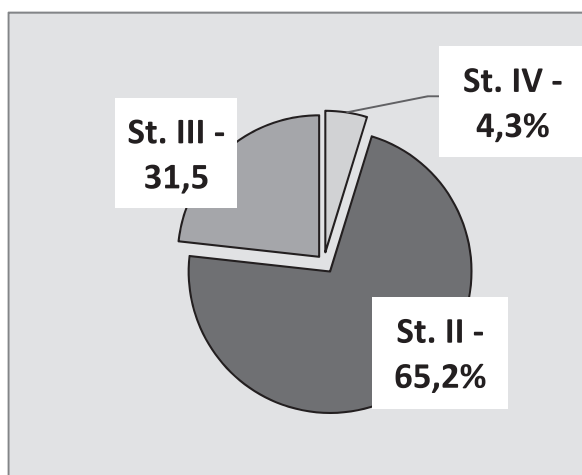


Fig. 3. Repartizarea pacienților pe stadii a cancerului de laringe.

Pacienții au fost divizați în 4 loturi: L1- pacienții cu cancer de laringe investigați prin metoda rentghenologică clasică; L2 – pacienți investigați prin CT; L3- pacienții investigați prin IRM; L4- pacienții investigați prin Tomosinteză (TS).

Rentghenografia clasică permite de a determina diferite variante de deplasarea organului în combinație cu schimbările din epiglotă, rădăcina limbii și cartilajul epiglotic [1]. Structurile condrale sunt determinate pe rentghenogramă în caz dacă ele sunt calcificate și aceste schimbări se manifestă mai pronunțat la persoanele de 70-80 ani, de asemenea permite de depistat formațiunile tumorale. Cu toate că examenul imagistic clasic (rentghenografia) nu a obținut o va-

loare diagnostică semnificativă, această metodă este folosită, în unele clinici, și în momentul actual [7]

Examenul laringelui prin CT permite depistarea tumorii primare în I -II stadiu a procesului, de a evalua forma și dimensiunea tumorii, de a determina starea structurilor osoase ale tumorii, cartilajelor și structurilor țesuturilor moi, pentru a depista gradul de invazie a organelor vecine. Aceste date sunt importante pentru alegerea corectă a tacticii de tratament, a intervenției chirurgicale, evaluarea eficacității terapiei cu radiații [1,2,6]. Cu toate acestea, metoda CT nu este lipsită de anumite dezavantaje, cum sunt expunerea la radiații și invazivitatea studiului utilizând substanțe de contrast.

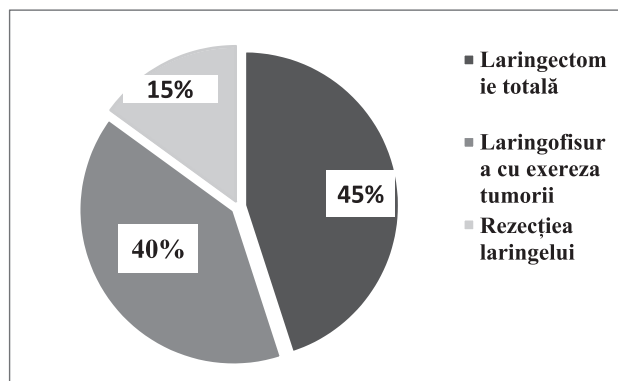


Fig. 4. Repartizarea după caracterul (volumul) intervenției chirurgicale

Examenul imagistic prin tomosinteză (TS) este implementat în imagistică și oncologie în ultimii ani, datorită tehnologiilor digitale moderne permite de a investiga pacienții oncologici cu imagini în mai multe secțiuni, cu distanța variabilă între ele și la diferite adâncimi ale corpului, [14]. Posibilitatea de a efectua o multitudine de secțiuni cu un pas de 1-3 mm, permite de a obține imagini clare în regiunea tumorii, ceea ce face metoda tomosintezei comparabilă cu CT. Un diagnostic imagistic corect permite chirurgului de a decide indicațiile pentru efectuarea unei intervenții chirurgicale conservatoare de organ. Investigația durează un timp scurt (până la 3-5 sec.) cu iradiere minimă a pacientului (mai puțin de 3 mZv), dar și lipsa artefactelor care apar la pacienții cu proteze. Utilizarea unui număr mare de secțiuni, permite, în majoritatea cazurilor, definirea limitelor invaziei tumorii [10,11,12,13].



Fig. 5. Tabloul imagistic la examinarea prin metoda rentghenologică clasică.

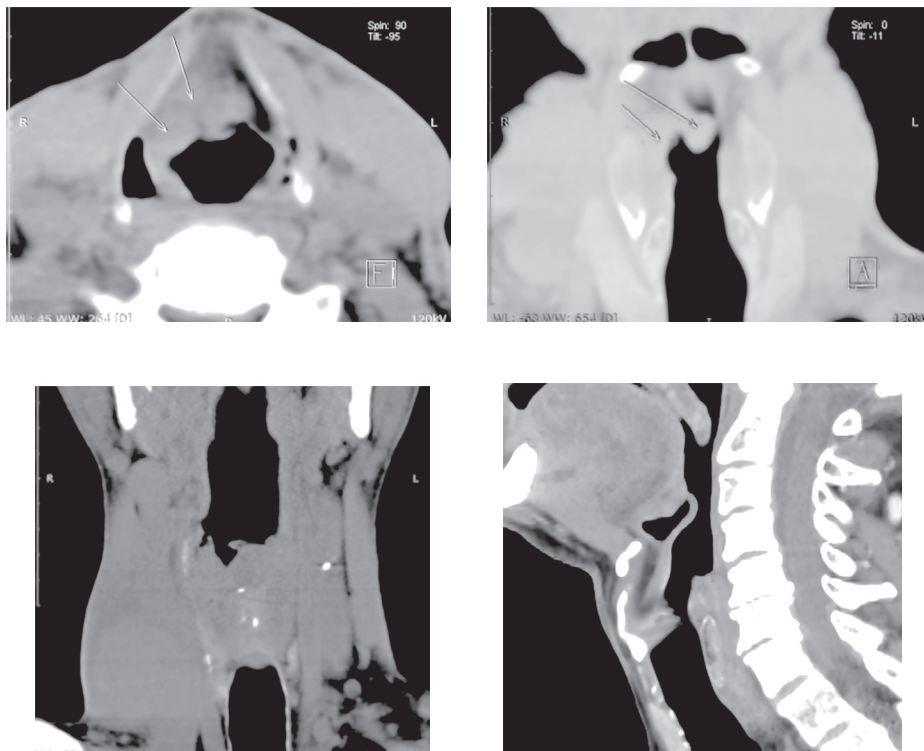


Fig. 6. Examinarea laringelui prin tomografie computerizată (CT).

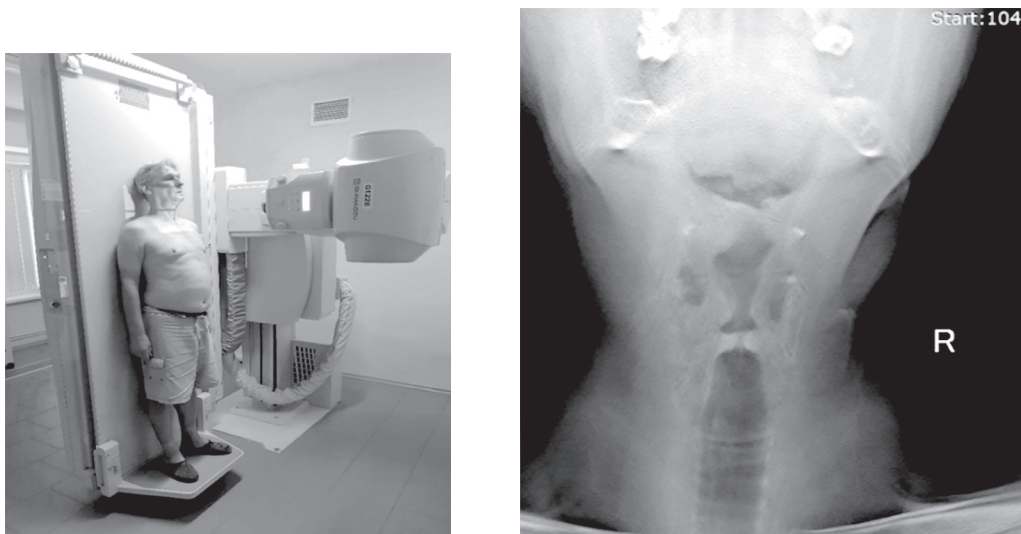


Fig. 7. Investigare prin Tomosinteză. Tabloul imagistic a cancerului de laringe la examenul prin Tomosinteză.

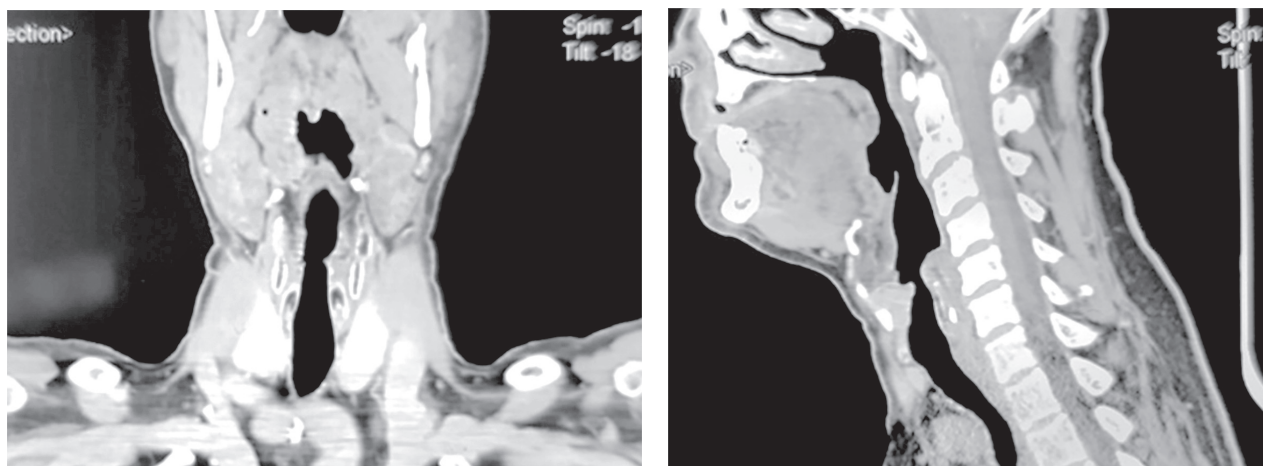


Fig. 8. *Imagina examenului prin CT a laringelui pacientului A.*



Fig. 9. *Imagina a examenului prin Tomosinteză a laringelui pacientului A.*

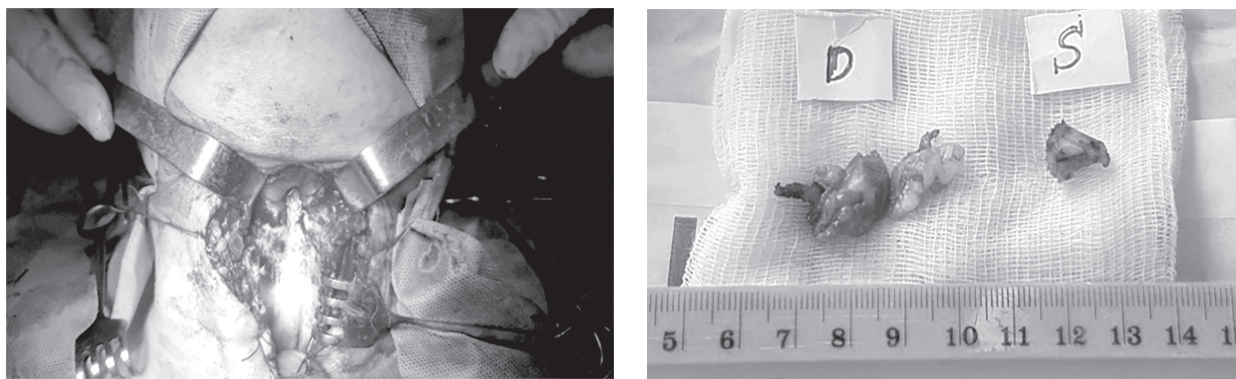


Fig. 10. *Aspectul plăgii operatorii și tumorile coardelor vocale extirpate.*

Prezentăm caz clinic. Pacientul A. 56 ani, s-a adresat din cauza pierderii vocii. La examenul prin CT (Ucraina, Odessa) a primit concluzia: "Formațiune de volum a coardei vocale pe stânga cu destrucția cartilajului tiroid și cricoid, cu răspândirea pe comisurile anterioară și posterioară, spațiul supraligamentar" (Fig.5). La indicația specialiștilor chirurghi a fost

efectuat examenul prin Tomosinteză (fig. 6) care a confirmat afectarea coardelor vocale, dar fără date pentru destrucția cartilajelor și afectarea straturilor profunde a țesuturilor, ceea ce a permis planificarea unei operații organomenajante.

Intraoperator au fost confirmate datele primite prin Tomosinteză despre afectarea coardelor vocale

și au fost extirpate 2 tumori a coardelor vocale (pe dreapta și stânga, fig. 7) cu păstrarea laringelui.

Concluzie

Metoda diagnosticului imagistic prin Tomografia Liniară Digitală Multisețională (Tomosinteza) este tot mai larg folosită la examinarea pacienților oncologici. Rezultatele obținute au demonstrat, că, în cancer de laringe investigația prin Tomosinteza este informativă și are anumite avantaje: permite investigarea cu imagini în mai multe secțiuni, cu distanța variabilă între ele și la diferite adâncimi ale corpului cu obținerea imaginilor clare a regiunii tumorii. Investigația durează un timp scurt (până la 3-5 sec.) cu iradiere minimă a pacientului (mai puțin de 3 mZv), dar și lipsa artefactelor care apar la pacienții cu proteze. În majoritatea cazurilor, examinate prin TS, informația obținută a permis să fie determinate detaliile tratamentului chirurgical. Doar în 4 (2,9%) cazuri a fost solicitată suplimentar investigația prin CT cu contrast. Metoda este informativă și comparabilă cu CT, cu o sarcină de iradiere mai mică și un cost mai redus.

Bibliografie:

1. Календер В. Основы рентгеновской и магнитно-резонансной томографии. М. Техносфера. 2006.
2. Сперанская А.А., Черемисин В.М. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани. СПб. - Элби-СП, 2006, с. 118.
3. . Нечаев В.А., Васильев А.Ю. Возможности томосинтеза в диагностике заболеваний и поврежденных органов грудной клетки. Современные технологии в медицине, 2016, 8(2), с. 59-65.
4. Устинов А.О., Дабагов А.Р. Перспективные технологии медицинской рентгенографии: томосинтез

и двойная энергия. Сб. тез. III Всероссийской научно-практической конференции производителей рентгеновской техники, 2016, с. 16-20.

5. Nemes S.F., Krestan C.R., Noebauer-Huhmann I.M. et al. *Radiological normal anatomy of the larynx and pharynx and imaging techniques*. Radiologie, 2009, 49(1), p. 8 – 16.
6. Wear V.V., Allred J.W., Mi D., Strother M.K. *Evaluating “eee” phonation in multidetector CT of the neck*. Am J Neuroradiol., 2009, 30(6), p. 1102-1106.
7. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-tomosinteza-v-detskom-lechebnom-uchrezhdenii>
8. Gomi T., Masahiro N. *Dual-Energy Subtraction X-Ray Digital Tomosynthesis: Basic Physical Evaluation*. Open Journal of Medical Imaging, 2012, vol. 2, p. 111-117.
9. Gomi T. *X-ray digital linear tomosynthesis imaging*. Journal of Biomedical Science and Engineering, 2011, 4(6), p. 443-453.
10. Gomi T., Sakai R., Goto M., Hara H., Watanabe Y., Umeda T. *Evaluation of digital tomosynthesis reconstruction algorithms used to reduce metal artifacts for arthroplasty: A phantom study*. PhysicaMedica, 2017, vol. 42, p. 28-38.
11. Sabol J.M. *A Monte Carlo Estimation of Effective Dose in Chest Tomosynthesis*. Medical Physics., 2009, vol. 36, p. 5480-5487.
12. Machida M., Yuhara T., Tamura M., Ishikawa T., Tate E., Ueno E., Nye K., Sabol J.M. *Whole-Body Clinical Applications of Digital Tomosynthesis*. RadioGraphics, 2016, 36(3), p. 735-750.
13. Yoo J.Y., Chung M.J., Choi B., Jung H.N., Koo J.H., Bae Y.A., Jeon K., Byun H.S., Lee K.S. *Digital Tomosynthesis for PNS Evaluation: Comparisons of Patient Exposure and Image Quality with Plain Radiography*. Korean Journal of Radiology, 2012, 13(2), p. 136-143.
14. Clinical Reports Collection of SHIMADZU Advanced Application Technology: Tomosynthesis and Slot Radiography. – SHIMADZU CORPORATION, 2014.

DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL COMPLEX AL CCRELR (CANCERUL COLORECTAL CU EXTINDERE LOCOREGIONALĂ)

Laur Veaceslav

IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul toracoabdominal

Rezumat

Utilizarea complexă a metodelor de investigație clinice, imagistice și endoscopice permit constatarea diagnosticului de CCR. Importanță este alegerea rațională a celei mai informative metode diagnostice pentru fiecare pacient în parte, în dependență de complicațiile prezente.

Cuvinte-cheie: cancerul colorectal cu extindere locoregională, diagnostic, tratament.

Summary. Diagnosis and complete treatment of CCRELR (colorectal cancer with locoregial extension)

Complex using of the clinical, imagistic and endoscopic methods of investigation allows the identification of CCR. The most important thing is to choose the method that is appropriate and informative for every patient, depending on their complication.

Key words: colorectal cancer with locoregial extension, diagnosis, treatment.

Резюме. Диагностика и полное лечение КРЛР (колоректальный рак с локорегиональным расширением)

Использование комплексных методов клинических рентгено-эндоскопических и исследований позволяет поставить диагноз колоректального рака (КДР). Очень важным является выбор радикального и более информативного методов диагностики для каждого конкретного пациента и зависимости присутствующих осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак с локорегиональным расширением, диагностика, лечение.

Actualitatea temei

În ultimele decenii, clinicienii și cercetătorii științifici manifestă tot mai mare interes față de problema CCR (1, 2).

Mai mulți autori atestă în lucrările sale că unul dintre primele locuri îl ocupă cancerul colorectal în structura morbidității oncologice (3, 4, 5).

Incidența acestei maladii are tendința de creștere permanentă atât în țările economic dezvoltate cât și cele ce sunt în curs de dezvoltare (6, 7, 8).

În SUA în fiecare an sunt înregistrate 145.000 de cazuri noi ale cancerului colorectal, și decedază 60.000 mii de bolnavi CCR, ocupând locul doi în structura morbidității oncologice cu 15% (7). Morbiditatea înaltă se atestă și în alte țări spre exemplu în Federația Rusă cancerul colonului la bărbați – 4,5%, la femei 5,6% și ocupă 17,9 ‰ la 100.000 populație, iar în 2014 deja 19,7% (8,9)

E de menționat faptul că numărul bolnavilor de CCR diagnosticat în stadiile avansate continuă să crească (10, 11).

Totodată cresc formele complicate cu extindere locoregională. Unii autori constată că, 60-90% dintre bolnavii spitalizați alcătuiesc cazurile complicate ale cancerului colorectal. În complicațiile cancerului colorectal unii autori includ și implicarea în țesuturile tumorii și organele adiacente, etc. Dar e firesc că invazia tumorii în țesuturi adiacente, anemia, sunt etapele finale ale complicațiilor.

Evident că majoritatea autorilor subliniază că formele cancerului colorectal cu extindere locoregională este o problemă complicată.

În literatura de specialitate se subliniază că letalitatea după intervențiile chirurgicale planice s-a micșorat și alcătuiesc 3-12%, iar la formele complicate ajung la 27-60%. Lipsa protocoalelor clinice este cauza acestor rezultate nesatisfăcătoare.

E foarte important de concretizat aceste probleme ale diagnosticului, a pregătirii preoperatorii, a volumului de operație, etc. Mai întâi de toate aceasta se referă la elaborarea măsurilor care ar determina efectuarea operațiilor etapizate radicale și combinate, luând în considerație nivelul răspândirii tumorii, caracteristicile complicațiilor, maladiilor concomitente.

E necesar de elaborat măsuri și tactici de operații ale cancerului colorectal cu extindere locoregională, dar totodată de stabilit caracteristicile clinice selective. Toate acestea enumerate mai sus necesită studierea morbidității, prevalenței, etc, a bolnavilor cu cancer colorectal cu extindere locoregională în ultimii ani, studiul formelor complicate ale cancerului colorectal, ai factorilor ce determină prognosticul supraviețuirii: impune necesitatea efectuării unui studiu complex al acestui fenomen al CCRELR.

Scopul de cercetare: Îmbunătățirea rezultatelor tratamentului radical chirurgical, combinat și complex al cancerului colorectal cu extindere locoregio-

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după gen și vârstă

| Genul \ Vârsta | Până la 40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 71 și mai mare | Total | % |
|----------------|------------|-------|-------|-------|----------------|-------|------|
| Bărbați | 13 | 16 | 32 | 24 | 4 | 89 | 48,4 |
| Femei | 14 | 12 | 20 | 3 | 17 | 95 | 51,6 |
| Total: | 27 | 28 | 52 | 27 | 21 | 184 | 100 |

nală prin studierea particularităților clinice, elaborarea și implementarea noilor metode de tratament.

Obiective:

1. Studierea particularităților morfologice în cancerul de colon și rectal în cazul implicării organelor și structurilor adiacente.

2. Elaborarea unui algoritm de tratament al cancerului colorectal extins locoregional și a complicațiilor lui.

3. Estimarea morfologică în tratamentul neoadjuvant și adjuvant radiochimioterapic al cancerului colorectal (datele pre- și postoperatorii).

4. Evaluarea rezultatelor tratamentului cancerului colorectal cu complicații chirurgicale și terapeutice (implementarea tratamentului cu pregătirea pre-, peri- și postoperatorie a intestinului).

5. Analiza rezultatelor de supraviețuire la 5 ani și a mortalității în cancerul colorectal; locoregional cu complicații atât ale cancerului cât și a celor postoperatorii.

6. O concluzie generală: Tactica noastră de tratament este îndreptățită prin sporirea procentului de supraviețuire la 5 ani.

Material și metode.

În calitate de material primar au fost studiate foile de observație cu analiza metodelor de diagnostic în CCREL, protocoalele morfopatologice și cartelele de ambulator din dosarul integral al bolnavilor 517 (333 – cancer rectal și 184 – cu cancer de colon). Numărul bolnavilor conform vârstei și apartenenței de gen vezi tab. N1 – bolnavii de cancer colonic.

După cum se vede din tab. 2, bărbați sunt 89 (48.4%), iar femeii 95 (51,6%), tabelul denotă doar o mică predominare a bolnavilor de sex feminin. Datele clinice referitor la predominarea bărbaților sau a femeilor bolnavi cu diferite forme de cancer colorectal cu extindere locoregională sunt destul de contradictorii, ceea ce statistic este nesemnificativ. Aceasta depinde și de profilul instituției medicale, neuniformitatea populației de gen masculin și feminin în unele raioane, la fel și lipsa de observații suficiente. Cu toate acestea analiza sumară a materialului statistic

confirmă că numărul îmbolnăvirilor de cancer colorectal este aproape egal la bărbați și femei.

Structura histopatologică a cancerului de colon a fost următoarea *vezi tabelul 2.*

Tabelul 2

Structura histopatologică a cancerului de colon

| Forma histopatologică | c.a. | % |
|--|------|------|
| Adenocarcinom | 142 | 77,2 |
| Adenocarcinom mucinos | 26 | 14,1 |
| Cancerul cu celule în inelul cu pecete | 5 | 2,7 |
| Cancer nediferențiat | 11 | 6,0 |
| TOTAL: | 184 | 100 |

Structura histologică a tumorii s-a studiat pe materialele înlăturate în timpul operației. Din tabelul de mai sus (tab. 2) se vede că mai frecvent se întâlnește adenocarcinomul (77,2%), pe când celelalte tipuri de cancer alcătuiesc doar 22,8%. Observările noastre denotă că adenocarcinomul afectează la fel de frecvent atât jumătatea dreaptă, cât și cea stângă a colonului. Cancerul mucinos afectează de cele mai multe ori jumătatea dreaptă a colonului.

Stadializarea procesului tumoral conform clasificării TNM este demonstrată în tab. 3.

Tabelul 3

Caracteristica procesului tumoral conform sistemului TNM

| T | N | M | Nr. bolnavilor | % |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|------|
| T _{is} | N ₀ | M ₀ | 0 | 0 |
| T ₁ | N ₀ | M ₀ | 0 | 0 |
| T ₂ | N ₀ | M ₀ | 5 | 2,7 |
| | N ₁ | M ₀ | 5 | 2,7 |
| T ₃ | N ₀ | M ₀ | 41 | 22,3 |
| | N ₁ | M ₀ | 22 | 12,0 |
| | N ₂ | M ₀ | 23 | 12,5 |
| T ₄ | N ₀ | M ₀ | 35 | 19 |
| | N ₁ | M ₀ | 37 | 20,1 |
| | N ₂ | M ₀ | 16 | 8,7 |
| TOTAL: | | | 184 | 100 |

Tabelul 4

Repartizarea bolnavilor de cancer de colon după vârstă și gen

| Genul | Vârsta | | 45-64 | | <65 de ani | |
|---------|----------------|-----|-------|------|------------|------|
| | Până la 44 ani | % | | % | | % |
| Bărbați | 10 | 3,3 | 90 | 27 | 70 | 21 |
| Femei | 9 | 2,4 | 87 | 25,3 | 67 | 20 |
| Total: | 19 | 5,7 | 177 | 53,2 | 137 | 41,1 |

În cazul celor 86 de bolnavi operați pe urgență noi am efectuat pregătirea intestinului cu decompresia lui pe masa de operație cu administrarea antibioticelor. În cazul afectării tumorale a colonului, bolnavii au fost 333 la număr cu vârsta de vârf de la 45 până la 64 ani la 177 bolnavi, constituind 53,2%. *Vezi tabelul 4.*

În aspectul morfologic cancerul de colon a fost înregistrat în formele următoare: adenocarcinomul moderat diferențiat 272 (81,71%)

Sinteza rezultatelor obținute

Tabloul clinic al formelor local-avansate ale cancerului de colon depinde de mulți factori, principalul fiind asocierea a două maladii severe – cancerului și complicațiile acestuia. Complicațiile apar, de regulă, pe fondul simptomelor manifeste ale cancerului de colon. Totuși, la o parte de pacienți maladia poate debuta cu complicații, fără a fi precedată de simptomatica canceroasă. Analiza materialului clinic (184 pacienți) a arătat că în cancerul local-avansat a colonului complicat cu ocluzie intestinală (98 pacienți) simptomele de bază erau durerile abdominale (100%), constipații alternate cu diaree (89%) și slăbiciune generală (95%). În caz de inflamație paratumorală – febră (77,8%), pierdere ponderală circa (83,3%), și slăbiciune generală (94,4%). În caz de hemoragii din tumoare 100% pacienți au avut eliminări sangvino-lente, 85,7% - anemie, 100% - slăbiciune generală. În formele de cancer de colon cu extindere loco-regională (la 42 pacienți) s-a înregistrat cu pierdere ponderală (78,6%), tumoare palpabilă (76,2%) și semne de implicare în proces al organelor adiacente (56%). Astfel, tabloul clinic al CCELR depinde de tipul, stadiul maladiei și gravitatea complicațiilor.

Utilizarea complexă a metodelor de investigație clinice, imagistice și endoscopice permit constatarea diagnosticului de CCR. Importantă este alegerea rațională a celei mai informative metode diagnostice pentru fiecare pacient în parte, în dependență de complicațiile prezente. Metodele contemporane ca EUS, CT, IRM au importanță doar pentru determinarea gradului de avansare a procesului tumoral. La pacienții cu ocluzie intestinală metodele de bază de investigații sunt radiografia de ansamblu a abdomenului și iri-

grafia. Astfel se evidențiază o cantitate mare de mase fecale și gaze în intestin, prezența nivelelor hidro-aerice, iar la irigografie – absența substanței de contrast superior de tumoare în obstrucție totală a lumenului intestinal. La radiografia de ansamblu, în caz de perforație a tumorii este caracteristică prezența aerului liber în cavitatea abdominală. În cazuri dificile și pentru biopsia tumorii se utiliza fibrocolonoscopia. Mari dificultăți de diagnostic erau în stabilirea gradului de extindere tumorală în caz de prezență a inflamației perifocale. În 15,8% cazuri caracterul exact al procesului a fost stabilit intraoperator.

În ultimii ani noi am introdus în practica clinică administrarea perioperatorie a antibioticelor pentru a combate complicațiile purulent-inflamatorii. Administrarea antibioticelor începe cu 2-3 ore până la intervenție, continuă intraoperator și 72-96 de ore postoperator. Antibioticoterapia combinată cu respectarea riguroasă a tehnicilor chirurgicale de bază a permis diminuarea frecvenței complicațiilor purulente de la 37% la 12%.

Problema principală în tratamentul chirurgical al CCR cu complicații este de a efectua sau nu intervenție radicală. În prezent există diverse opinii ce țin de volumul intervenției la această categorie de pacienți. Unii autori recomandă operațiile seriate, aplicarea la prima etapă a colostomei, cu amânarea intervenției radicale la etapa a doua, iar alții insistă asupra rezecției primare concomitent cu combaterea complicațiilor. Considerăm, că ambele tactici au dreptul la existență. Decizia asupra tacticii chirurgicale la pacienți cu cancer de colon complicat trebuie luată în dependență de tipul complicației, gradul de avansare a procesului tumoral și starea generală a pacientului. Contraindicații pentru efectuarea intervenției radicale în prima etapă la pacienții cu cancer colorectal complicat sunt: ocluzie intestinală, perforația tumorii cu peritonită difuză, starea extrem de gravă a pacientului și decompensarea comorbidităților. În restul cazurilor recomandăm tratament chirurgical într-o singură etapă.

Luând în considerație, că majoritatea pacienților au ocluzie intestinală tumorală, am examinat tactica chirurgicală anume în această complicație. Parte

componentă a studiului nostru este introducerea unei metode originale de decompresie totală intraoperatorie a intestinului aferent. În caz de ocluzie totală și peritonită cu balonarea anselor intestinale noi începem cu intubarea intestinului subțire (decompresie ortogradă), apoi, în caz de tumori ale colonului stâng efectuăm și decompresie retrogradă.

Sonda nazo-enterală se fixează și funcționează 5-7 zile postoperator, până la restabilirea funcțiilor intestinului. Sonda permite, pe lângă decompresie, efectuarea lavajului lumenului intestinal, alimentare enterală cu bulion și stimularea peristaltismului intestinal. Astfel se efectuează profilaxia complicațiilor postoperatorii ca ileusul paralytic, boala aderențială precoce, eventrații, etc.

În rezultatul introducerii în practica clinică a decompresiei intestinale totale mortalitatea postoperatorie a scăzut de la 23,9% la 16,1%. Cel mai dificil contingent de pacienți a fost acel cu perforație tumorală. Postoperator au decedat circa 41,7% pacienți. Cauzele decesului au fost peritonita și abcesele intestinale. În caz de perforație tumorală cu peritonită difuză prioritate au intervențiile chirurgicale în mai multe etape.

În caz de inflamație peritumorală la pacienții cu cancer de colon noi preferăm intervenția radicală într-o singură etapă. Cel mai frecvent focarul inflamator este decelat în timpul laparotomiei și mobilizării tumorii. În caz de inflamație peritumorală se recomandă rezecția tumorii în pofida infiltrației țesuturilor adiacente și prezenței metastazelor la distanță, iar mortalitatea nu a depășit 16,7%.

Hemoragiile întâlnite în caz de cancer colorectal poartă un caracter rar profuz, spre deosebire de cele gastrice. Doar 2 pacienți au avut hemoragii care au continuat câteva ore cu diminuarea indicilor hematologici. Eu au fost operați de urgență, efectuându-se rezecția tumorii, care este indicată în orice stadiu cu scop de stopare a hemoragiei.

În trecut intervențiile radicale la pacienții cu cancer colo-rectal cu extindere loco-regională erau considerate că sunt lipsite de sens, deoarece "tumoră masivă cu extindere locală și multiple metastaze" era încadrată în grupa clinică IV, fapt ce servea bază metodologică pentru neefectuarea intervenției. Între timp, însă, atât clinica noastră, cât și alte instituții utilizează intervenții lărgite și combinate în tratamentul acestor tumori. În cazul studiului nostru la 42 de intervenții au fost înlăturate sau rezecate, odată cu colonul, alte 54 de organe, din acestea la 40 au fost confirmate morfologic elemente de implicare tumorală (74,1%). Lipsa celulelor tumorale în organele rezecate nu trebuie considerată o greșeală. Analiza mortalității (9 din 42, 21,4%) arată că hemicolec-

omia combinată este metoda de elecție de tratament în CCELR. Scopul de bază al etapei postoperatorii de tratament este diminuarea complicațiilor septico-purulente. Cu acest scop continuă tratamentul dezintoxicant, antibacterian, de fortificare, de normalizare a homeostazei, în special administrarea parenterală a preparatelor proteice.

În perioada postoperatorie au fost înregistrate complicații chirurgicale (63) și generale (35) la 68 pacienți (37%). Cel mai frecvent complicațiile au fost înregistrate la pacienții supuși intervențiilor combinate – 20 din 42 (47,2%). Dintre 142 pacienți cu cancer colorectal cu complicații 48 (33,8%) au avut complicații postoperatorii. Majoritatea complicațiilor au fost chirurgicale: dehiscența anastomozei, peritonită, supurarea plăgii postoperatorii. Dintre complicațiile generale s-au înregistrat: insuficiența cardiacă acută, tromboembolia arterei pulmonare și pneumonia. Mortalitatea postoperatorie generală a constituit 21,2%.

În concluzie putem afirma următorul fapt, cancerul de colon cu extindere loco-regională prezintă maladii cu evoluție clinică severă, și se deosebesc prin rată înaltă a mortalității. Ultimele decenii au înregistrat schimbări majore în tratamentul CRELR. Radioterapia și chimioterapia au devenit, de rând cu chirurgia, parte componentă a tratamentului complex.

Cu toate acestea datele din literatură despre eficiența diferitor metode de tratament al CRELR nu sunt univoce. Diferiți autori prezintă date contradictorii despre eficiența tratamentului combinat chimioradioterapia la acești bolnavi. Din datele literaturii nu am găsit date univoce despre criteriile morfologice și clinice de pronostic, fapt ce conduce la ineficiența tratamentului, deoarece pacienții cu diferiți factori de pronostic sunt tratați după aceeași schemă.

Reieșind din cele expuse noi am efectuat analiza 77 pacienți cu CRELR. Au fost studiate fișele de observație, cartelele de ambulator, anchete elaborate special, datele cancer-registrului național și datele clinice proprii pe parcursul anilor 2007 – 2014.

În baza cercetării noastre, la analiza statistică unifactorială s-a determinat că supraviețuirea generală este influențată de: vârstă, varianta morfologică a tumorii, volumul intervenției chirurgicale, complicațiile postoperatorii, efectuarea chimio-radioterapiei neoadjuvante. Am mai determinat ca supraviețuirea fără metastazare este influențată de stadiu, vârstă, volumul intervenției chirurgicale, profunzimea invaziei tumorale în țesuturile adiacente, prezența afectării g/l regionali. La aprecierea factorilor pronostici cu analiza multifactorială am propus formula și am compus tabelul de influență a complexului de factori asupra supraviețuirii generale și fără recidivă.

În baza analizei studiului nostru am propus următorul algoritm de diagnostic și tratament a CCRELR care include următoarele etape:

1. La etapa medicinei de familie se impune vigilența oncologică și în baza acuzelor și tabloului clinic trebuie suspectat cancerul colorectal și bolnavii vor fi redirecționați la chirurgul proctolog.

2. Etapa chirurgului-proctolog trebuie să confirme sau să infirme diagnosticul de cancer colorectal în baza investigațiilor radioimagistice și fibrorectosigmoidoscopice.

3. Chirurgul oncolog trebuie să convoace următorii specialiști: anesteziolog-reanimatolog, radioterapeut și chimioterapeut pentru elaborarea unei tactici corecte de tratament.

Bibliografie

1. Ahmadloo N., Ahmad M., Shapour O., Mohammad M. *Role of external irradiation in high-risk resected colon cancer*. Indian J. of Cancer 6 2005, 42(3), p. 133-137.
2. Hornbrook et al. *Dis. Colon Rectum*, 2010, 53(2), p. 20012.
3. Kaiser A.M. *Колоректальная хирургия / Пер. с англ. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 751 с.*
4. Takahashi K., Matsumoto H., Yamaguchi T. et al. *Colorectal cancer*. Gan to Kagaku Ryoho., 2009, 36(9), p. 1408-13.

5. Prochotsky A., Okolicany R., Sekac J., Skultety J. *Diagnosis and management of local and locoregional recurrence of colorectal carcinoma*. Bratislavské Lekárske Listy, 2009, 110(9), p. 569-73.

6. Rusu P., Laur V., Levca C., Patrașcu O. *Optimizarea tratamentului chirurgical radical în cancerul colorectal ocuziv*. Buletinul informațional al Societății Științifico-Practice a Oncologilor din RM, 2014.

7. Roedel C. *Radiation therapy combined with novel chemotherapy regimens and targeted agents for patients with rectal cancer*. American Society of Clinical Oncology 44th Annual Meeting Educational Book. Alexandria V, 2008, p. 146-151.

8. Rusu P., Laur V., Ciobanu M., Levca C., Patrașcu O. *Tendențele epidemiologice ale cancerului colorectal în Republica Moldova*. Conferințele Institutului de Oncologie Iași, Zilele Oncologiei Iașene., ediția a VIII-A, Iași, 22-24 noiembrie 2012.

9. Алиев С.А. Колоректальный рак: заболеваемость, смертность, инвалидность, некоторые факторы риска. Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 2007, 4, с. 118-122.1.

10. Holm. T. Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки проблемы и решения Матер, второй межд. конф.: Российская школа колоректальной хирургии. М., 2009, с. 4-5.

11. Teeuwen P.H, Bremers A.J., Groenewoud J.M. et al. *Predictive value of POSSUM and ACPGBI scoring in mortality and morbidity of colorectal resection: a case-control study* J. Gastrointest. Surg., 2011, 15(2), p. 294-303.

MANAGEMENTUL PERSONALIZAT AL PACIENȚILOR CU TUMORILE MIELOPROLIFERATIVE CRONICE

Musteață Vasile – dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina hematologie, Departamentul Medicina Internă, IP U.S.M.F. „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

tel.: +37322 205508, vasile.musteata@usmf.md

Rezumat

Tumorile mieloproliferative cronice (TMPC) reprezintă procese neoplaziceclonale ale sistemului hematopoietic cu afectarea primară medulară, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți. Morbiditatea prin TMC crește cu vârstă, cu incidența maximă cuprinsă între 40 – 60 ani, maladiile afectând, astfel, populația aptă de muncă. Obiectivele cercetării au fost studierea particularităților de diagnostic clinic, hematologic, molecular-genetic și de tratament ale neoplaziilor mieloproliferative cronice în aspect de management personalizat. Studiul a înrolat 248 bolnavi cu diferite faze ale mielofibrozei idiopatice (MI), leucemiei mieloidă cronice (LMC) și policitemiei vera (PV), cu vârsta cuprinsă între 14 – 81 ani, aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1995 – 2018. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid revizuite de O.M.S. în anul 2016. Din tot ansamblu a lotului de cercetare, pacienții cu mielofibroza idiopatică (MI) au fost 30 (12,1%), cu leucemia mieloidă cronică (LMC) – 125 (50,4%) și policitemia vera (PV) – 93 (37,5%). Diagnosticul de TMPC a fost stabilit preponderent în fazele tardive, cu ce poate fi explicată prin debutul lent, insidios, adresabilitatea întârziată a bolnavilor și screeningul deficitar la nivelul asistenței medicale primare. Abordarea personalizată a problemelor diagnostice și manageriale actuale în domeniul TMPC a contribuit la identificarea anumitor corelații clinico-hematologice, citogenetice și moleculare. Asocierea spleno- și hepatomegaliei a fost observată mai frec-

vent la bolnavii de MI. La toți 93 pacienți cu PV și la 9 (33%) pacienți cu forma Vaughan a MI a fost prezent sindromul pletoric, mai pronunțat în prima din aceste două maladii. Rata transcriptelor p210 and p190 a genei himerice BCR-ABL a depășit 65% în majoritatea cazurilor cu LMC (69,8%). În cazurile incerte de stabilire a diagnosticului de MI și PV ca criteriul major a servit detecția cantitativă a mutației JAK2 V617F. La pacienții cu MI ponderea remisiunilor complete și supraviețuirea generală pe fundal de tratament cu busulfan și hidroxycarbamid s-au dovedit a fi inferioare indicatorilor respectivi la cei cu PV. În LMC la 26,3% de pacienți tratați cu inhibitorii tirozinkinazei s-a obținut răspunsul molecular complet. Indicii supraviețuirii în acest sublot investigațional de bolnavi au constituit peste 1, 2 și 3 ani respectiv 97%, 78% și 66%, fiind net superiori în raport cu sublotul investigațional cu chimioterapie convențională și α -interferon. Indicii supraviețuirii pacienților cu MI s-au dovedit a fi intermediari între indicatorii respectivi în PV și LMC. Personalizarea managementului bolnavilor de TMPC prin administrarea terapiei „de țintă” a majorat semnificativ rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului.

Cuvinte-cheie: mielofibroza idiopatică, leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, morbiditatea, gena himerică BCR-ABL, mutația JAK2 V617F, managementul personalizat, inhibitorii tirozinkinazei.

Summary. Personalized management of patients with chronic myeloproliferative tumors

Chronic myeloproliferative neoplasias (CMPN) are the clonal neoplastic processes of the hematopoietic system with primary bone marrow involvement, comprising 40 – 50% of cases with leukemia in adults. The morbidity by CMPN exhibits the age-adjusted increase, with the highest incidence between 40 – 60 years old, affecting, thus, workable population. The aim of the study was to analyze the patterns of the clinical, hematologic, molecular-genetic diagnosis and treatment of CMPN under the personalized management orderliness. The study comprised 248 patients with different phases of idiopathic myelofibrosis (IM), chronic myeloid leukemia (CML) and polycythemia vera (PV), aged at 14 – 81 years, who have been treated and followed up at the PMSI Institute of Oncology during 1995 – 2018. The type of chronic myeloproliferative process was identified according to the 2016 Revision of *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Of the total research lot, there were 30 (12.1%) patients with IM, 125 (50.4%) patients with CML and 93 (37.5%) – with PV. The diagnosis of CMPN was proved mostly in the advanced phases due to the latent, insidious onset, delayed addressability of patients and deficient screening at the level of primary medical care. The personalized approach to the actual issues of diagnosis and management of CMPN allowed to identify certain clinical, hematologic, cytogenetic and molecular correlations. The association of splenomegaly and hepatomegaly was registered more frequently in patients with IM. Plethoric syndrome occurred in all 93 patients with PV and in 9 (33%) patients with Vaughan type of IM, being more significant in PV. In CML the rate of BCR-ABL p210 and p190 transcripts exceeded 65% in the majority of patients (69.8%). The quantitative detection of JAK2 V617F mutation served as a major criterion in cases of the uncertain establishment of diagnosis of IM and PV. The remission rate and overall survival proved to be lower under the treatment with busulfan and hydroxycarbamide in patients with IM than in those with PV. In CML the complete molecular response was achieved in 26.3% of cases of treatment with *tyrosine kinase inhibitors*. In this group of patients the overall 1-, 2- and 3-year survival was 97%, 78% și 66% respectively and turned to be superior to that obtained under the conventional chemotherapy and α -interferon. The overall survival of patients with IM proved to be intermediate to that of patients with PV and CML. The personalization of management of CMPN patients by the administration of *targeted therapy* significantly increased the direct and remote results of treatment.

Key words: idiopathic myelofibrosis, chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, morbidity, BCR-ABL chimeric gene, JAK2 V617F mutation, personalized management, tyrosine kinase inhibitors.

Резюме. Персонализированный менеджмент пациентов с хроническими миелопролиферативными опухолями

Хронический миелопролиферативные опухоли (ХМПО) представляют собой клональные неопластические процессы гемопоэтической системы с первичным поражением костного мозга, составляя 40–50% от всех случаев лейкозов у взрослых. Заболеваемость ХМПО растёт с возрастом, с максимальной частотой у лиц 40 – 60 лет, поражая, таким образом, работоспособное население. Целью исследования было изучение аспектов клинической, гематологической, молекулярно-генетической диагностики и лечения ХМПО под призывом персонализации менеджмента. Данное исследование включило 248 пациентов с различными фазами идиопатического миелофиброза (ИМ), хронического миелолейкоза (ХМЛ) и истинной полицитемии (ИП), в возрасте 14 – 81 лет, которые находились на учёте и лечении в ПМСУ Онкологический Институт с 1995 по 2018 г.г. Тип ХМПО был идентифицирован согласно критериям Ревизии Международной Классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей от 2016 г. Из всей исследуемой серии 30 (12,1%) пациентов имели ИМ, 125 (50,4%) ХМЛ и 92 (37,5%) – ИП. Диагноз ХМПО был подтверждён преимущественно в поздних фазах из-за латентного, прогностического начала, запоздалой обращаемости больных и отсутствия скрининга на уровне первичной медицинской помощи. Персонализированный подход к актуальным проблемам диагностики и менеджмента ХМПО позволил выявить клинические, гематологические, цитогенетические и молекулярные корреляции. Сочетание сплено- и гепатомегалии отмечалось более часто при ИМ. Плеторический синдром развивался у всех 93 пациентов с ИП и у 9 (33%) с формой Ваган ИМ, будучи более выраженным при первом заболевании. При ХМЛ пропорция транскриптов p210 и p190 химерного

гена BCR-ABL превысила 65% у большинства больных (69,8%). Количественная детекция мутации JAK2 V617F служила большим диагностическим критерием в неясных случаях диагностики ИМ и ИП. У больных ИМ частота полных ремиссий и общая выживаемость оказались ниже соответствующих показателей у пациентов с ИП. При ХМЛ у 26,3% больных пролеченных ингибиторами тирозинкиназы был достигнут полный молекулярный ответ. В этой группе пациентов общая одно-, двух- и трёхлетняя выживаемость составила соответственно 97%, 78% și 66%, будучи намного выше таковых показателей полученных на фоне конвенциональной химиотерапии и α -интерферона. Показатели выживаемости при ИМ заняли промежуточное положение между соответствующими показателями при ХМЛ и ИП. Персонализация менеджмента пациентов с ХМПО посредством назначения таргетной терапии значительно повысила непосредственные и отдалённые результаты лечения.

Ключевые слова: идиопатический миелофиброз, хронический миелолейкоз, истинная полицитемия, заболеваемость, химерный ген BCR-ABL, мутация JAK2 V617F, ингибиторы тирозинкиназы.

Introducere

Tumorile mieloproliferative cronice (TMPC) reprezintă procese neoplazice clonale clonal ale sistemului hematopoietic cu afectarea primară medulară, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți [2-4,12,22-24]. Patologiile se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloidе, megacariocitare sau/și eritrocitare, cu creșterea masei celulare totale și a celei circulante. Morbiditatea prin TMC crește cu vârsta, cu incidența maximă cuprinsă între 40 – 60 ani, maladiile afectând, astfel, populația aptă de muncă. Morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică variază între 0,6 – 1,6 cazuri la 100000 de populație [2-4,6-10,14,17,21]. Incidența mielofibrozei idiopatice constituie 0,5 – 1,5 cazuri la 100000 de populație [3,12,13]. Morbiditatea prin policitemia vera variază între 0,2 – 1,3 cazuri la 100000 de populație [4,11,13,22]. În pofida progreselor esențiale în crearea noilor agenți chimioterapeutici [10,20,21,22], nu este elaborat algoritmul eficient de conduită a bolnavilor în diferite faze ale TMC în funcție de gradul modificărilor hematologice, citogenetice și moleculare. Întârzierea în administrarea chimioterapiei „de țintă” poate determina creșterea cheltuielilor de conduită a pacienților, ce explică unele deficiențe ale managementul personalizat. Printre problemele majore ale serviciului hematooncologic, inclusiv și în domeniul leucemiilor pot fi indicate depistarea preponderent tardivă, creșterea indicilor morbidității în rândul populației apte de muncă și gradul sporit de dizabilitate.

Obiectivele studiului: Studiarea particularităților de diagnostic clinic, hematologic, molecular-genetic și de tratament ale neoplaziilor mieloproliferative cornice în aspect de management personalizat.

Material și metode de cercetare

Studiul a înrolat 248 bolnavi cu diferite faze ale mielofibrozei idiopatice (MI), leucemiei mieloidе cronice (LMC) și policitemiei vera (PV), cu vârsta cuprinsă între 14 – 81 ani (media de vârstă – 49,1 ±

2,15 ani), aflați la evidență și tratament în IMSP Institutul Oncologic în perioada anilor 1995 – 2017. Tipul procesului mieloproliferativ cronic a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoidrevizuite de O.M.S. în anul 2016 [1,18]. În calitate de metode de cercetare au fost utilizate următoarele: epidemiologică, statistica descriptivă, transfer de date, comparativă, clinico-analitică, de cohort [12,13,19]. În toate cazurile diagnosticul a fost confirmat prin examinările histopatologice, citologice, citogenetice și moleculare ale măduvei osoase și sângelui periferic. Examenul molecular-citogenetic la pacienții cu LMC s-a executat cu utilizarea metodei FISH interfază pe mostrele măduvei osoase. Semnalul mixt anormal, detectat în nucleii, a indicat prezența translocației t(9;22)(q34;q11) – cromozomul Philadelphia. În scopul determinării cantitative a expresiei genei himerice BCR-ABL de tip 210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului și în procesul monitorizării chimioterapiei LMC a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real [7,8,9,15,16,20,21]. În cazurile incerte de stabilire a diagnosticului de MI și PV ca criteriul major a servit detecția cantitativă a mutației JAK2 V617F [3,4,11,22].

Rezultate și discuții

Abordarea personalizată a problemelor diagnostice și manageriale actuale în domeniul TMPS a contribuit la identificarea corelațiilor clinico-hematologice, citogenetice și moleculare. Din tot ansamblu a lotului de cercetare, pacienții cu MI au fost 30 (12,1%), cu LMC – 125 (50,4%) și PV – 93 (37,5%). Stadiul prefibrotic al MI a fost diagnosticat în 12 (40,0%) cazuri, stadiul fibrotic – în 18 (60,0%). Diagnosticul de LMC a fost confirmat în faza cronică tardivă la 113 (90,4± 2,32%) pacienți, în faza de accelerare și acută la 12 (9,6 ± 2,02%) pacienți. PV în toate cazurile a fost depistată în stadiul eritremic propriu-zis: II A – la 87 (94,6 %) pacienți, IIB – la 5 (5,4 %). Vârsta bolnavilor de MI a oscilat între 30 – 79 ani (media –

52,3±2,78 ani), cu predominarea categoriei vârstnice de 50 – 59 ani (46,6%). Vârsta bolnavilor de LMC a variat între 14 – 81 ani (media – 46,2 ± 2,13 ani), cu predominarea grupurilor de vârstă de 30–39 (17,9%), 40–49 (27,4%) și 50–59 (19,0%) ani, ce indică afectarea preponderant a păturilor sociale apte de muncă. Vârsta pacienților cu PV a fost cuprinsă între 29–74 de ani (media – 52,3±2,81 ani), cu prevalarea categoriei vârstnice de 50–59 ani (38,0%) și 60–69 ani (22,7%). Durata bolii de la momentul apariției primelor simptome clinice până la stabilirea diagnosticului a variat în MI între 1,4–9 luni (media – 4,6±0,71 luni), în LMC între o zi–14 luni (media – 2,3±0,35 luni) și în PV între 1–7 luni (media – 4±0,65 luni). La toți 93 pacienți cu PV și la 9 (33%) pacienți cu forma Vaughan a MI a fost prezent sindromul pletoric, mai pronunțat în prima din aceste două maladii. Examenul clinic și ultrasonografic al abdomenului a depistat splenomegalie la toți bolnavii cu MI și LMC, la 67 (72,8%) cu PV. Hepatomegalia a fost detectată în 25 (83,3%) cazuri cu MI, 42 (33,3%) cu LMC și în 46 (49,5%) cu PV. La bolnavii de MI nivelul hemoglobinei a oscilat între 57–178 g/l, numărul eritrocitar – între 2,3–5,7 x 10¹²/l, numărul leucocitar – între 3,6–54,0 x 10⁹/l, numărul trombocitar – între 18,0–1302,0 x 10⁹/l. Trepanobiosia cristei iliace cu examenul histopatologic al măduvei osoase a detectat panmieloză sau mieloză mielomegacariocitară, proliferarea masivă a megacariocitelor, fibroza colagenică. În cazurile cu LMC în hemoleucogramă numărul de leucocite a variat între 12,2–315,0 x 10⁹/l, de trombocite – între 115,0–640,0 x 10⁹/l. În cazurile de LMC în aspiratele măduvei osoase seriamieloidă s-a cifrat la 34,0–86,4%, celulele blastice – 1–69%, fiind crescute în faza de accelerare și acută. La bolnavii cu PV nivelul hemoglobinei a oscilat între 180–230 g/l, numărul eritrocitar – între 5,5–6,5 x 10¹²/l, numărul plachetar – între 180–1620,0 x 10⁹/l. Modificările în formula leucocitară nu au fost observate. În toate cazurile diagnosticul de PV a fost confirmat prin trepanobiosia osului iliac cu examenul histopatologic al măduvei osoase, care a demonstrat hiperplazia medulară prezentată de eritrocariocite, elemente ale granulocitopeniei în toate stadiile de diferențiere și multe megacariocite. În LMC ponderea celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a variat între 20–100%. , depășind 75% din elementele celulare ale măduvei osoase în majoritatea absolută de cazuri (72,7%). Procentajul celulelor medulare pozitive la Ph-cromozom a depășit 75% din elementele celulare ale măduvei osoase în majoritatea absolută de cazuri (72,7%). Exemple de diagnostic ISCN: 46,XX, t(9;22) (q34;q11) [20], 46,XY, t(9;22) (q34;q11) [20]. Analiza real-time PCR de determinare cantitativă a genei himerice

BCR/ABL p210 în celulele sangvine a personalizat diagnosticul LMC pus în evidență variațiile mari ale transcriptului respectiv: 21.84–100% IS. Prin multi-plex PCR a fost detectat produsul de transcripție în regiunea majora (M-bcr). În majoritatea cazurilor (69,8%) transcriptele genei himerice BCR/ABL au fost identificate în peste 65% de elemente celulare ale măduvei osoase. Remisiunea clinico-hematologică a fost obținută pe fundal de chimioterapie și flebotomii la toți 92 pacienți cu PV. 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. Studiarea rezultatelor la distanță în grupul tratamentului cu busulfan a arătat indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 ani respectiv de 97,4%, 86,9% și 46,8%. În grupul tratamentului cu hidroxycarbamidă indicii de supraviețuire peste 5, 10 și 20 ani au constituit respectiv 100%, 85,2 % și 47,9 %. La 2 bolnavi cu recidive repetate ale PV s-a administrat imunoterapia cu α -interferon, cu obținerea remisiunii complete durabile (61 și 79 luni). La 2 bolnavi de PV refractară la tratament convențional, cu pancitoză a fost aplicată imunoterapia cu α -interferon, cu obținerea misiunii clinico-hematologice complete de o durată de 5 și 7 ani respectiv, confirmate prin trepanobiopsia repetată a măduvei osoase. Într-un caz de PV cu recidive frecvente sub formă de hipertrombocitoză s-a efectuat medicația cu anagrelid, cu normalizarea numărului trombocitar, însă cu reapariția pe parcurs a sindromului pletoric. Rata remisiunilor clinico-hematologice și indicii supraviețuirii pe fundal de tratament cu busulfan, hidroxycarbamidă la pacienții cu MI au fost inferiori celor în PV. Personalizarea reușită a managementului LMC în țările emergente a devenit posibilă prin implementarea programului MAS, care poate fi considerat un program generos, fiabil și de lungă durată în domeniul terapiei anti-cancer. Răspunsul clinico-hematologic complet s-a constatat pe fundal de medicație cu inhibitorii tirozinkinazei în 85,1% de cazuri și s-a dovedit a fi mai frecvent ($p < 0,05$) în raport cu chimioterapie convențională și α -interferon (27,5% de cazuri). În 26,3% de cazuri de tratament cu inhibitorii tirozinkinazei s-a obținut răspunsul molecular complet. Indicii supraviețuirii în subplotul investigațional de bolnavi tratați cu inhibitorii tirozinkinazei peste 1, 2 și 3 ani au constituit respectiv 97%, 78% și 66%, fiind mai înalți în raport cu subplotul investigațional cu chimioterapie convențională ($p < 0,05$). Programul MAS este bine monitorizat și asigură un management

eficient al acestei mieloproliferări maligne severe. Indicii supraviețuirii pacienților cu MI s-au dovedit a fi intermediari între indicatorii respectivi în PV și LMC.

Concluzii:

1. TMPC pot fi considerate ca probleme actuale ale Sănătății Publice, care înglobează 45 – 50% din toate leucemiile la adulți, afectează preponderent persoanele apte de muncă, cu creșterea în dinamică a morbidității și prevalenței și predominarea sexului masculin în structura morbidității.

2. Diagnosticul de TMPC este stabilit preponderent în fazele tardive, cu ce poate fi explicată prin debutul lent, insidios, adresabilitatea întârziată a bolnavilor și screeningul deficitar la nivelul asistenței medicale primare.

3. Implementarea examinărilor la Ph cromozom și transcriptele p210 și p190 ale genei himerice BCR-ABL, precum și a detecției cantitative a mutației JAK2 V617F pentru diagnosticarea și supravegherea în dinamică a bolnavilor de TMPC aporțează incontestabil la personalizarea managementului pacienților.

4. Personalizarea managementului bolnavilor de TMPC prin administrarea chimioterapiei „de țință” majorează semnificativ rezultatele nemijlocite și la distanță ale tratamentului, contribuind la recuperarea fizică a acestora, continuarea sau reluarea activităților profesionale la cei plasați în câmpul muncii și reintegrarea lor socială.

Bibliografie:

1. Arber D. A. et al. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016, 127, p. 2391–2405.
2. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. *Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net*. Blood, 2006, 108(6), p. 1809–1820.
3. Barbui T. et al. *Problems and pitfalls regarding WHO defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia*. Leukemia, 2013, 27, p. 1953–1958.
4. Cao M., Olser R., Zu Y. *Polycythemia vera: new clinicopathologic perspectives*. Arch Pathol. Lab. Med., 2006, 130(8), p. 1126–32.
5. 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), p. 3428–3434.
6. Corcimaru I. *Leucemia granulocitară cronică*. Hematologie. Chișinău: Centrul Editorial – Poligrafic Medicina, 2007, p. 178–189.
7. Cortes E.J., List A., Kantarjian H. *Chronic myelogenous leukemia*. Cancer Management: A Multidiscipli-

nary Approach. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004, p. 773–786.

8. 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), p. 1306–1315.

9. 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, p. 2265–2271.

10. ESMO Guidelines Committee. *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017, 28(4), p. 41–51.

11. Hensley B., Geyer H., Mesa R. *Polycythemia vera: current pharmacotherapy and future directions*. Expert Opin. Pharmacother., 2013, 14(5), p. 609–17.

12. Mehta J. et al. *Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States*. Leuk. Lymphoma, 2014, 55(3), p. 595–600.

13. Moulard O. et al. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union*. European Journal of Haematology, 2014, 92, p. 289–297.

14. 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), p. 154–155.

15. Niederwieser D. *HSCT for chronic myeloid leukemia in adults*. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. European School of Haematology. The EBMT Handbook. 5th Edition. Paris: Herissey, 2008, p. 388 – 396.

16. O'Brien S., Radich J.P., Deininger M. et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014*. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2014, p. 1–96.

17. Schubauer-Berigan M.K., Daniels R.D., Fleming D.A. et al. *Chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard to ionizing radiation*. Radiation Research, 2007, 167, p. 222–232.

18. 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.

19. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 186 p.

20. Timothy P. Hughes, David M. Ross. Junia V. Melo. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016, p. 1–66.

21. Thompson P.A., Kantarjian H.M., Cortes J.E. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015*. Mayo Clinic Proceedings, 2015, 90(10), p. 1440–1454.

22. Ватугин Н.Т., Тарадин Г.Г., Бахмеева Т.Д. Истинная полицитемия: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении. Клиническая медицина, 2012, 8, p. 24–31.

DIAGNOSTICUL TUMORILOR RETROPERITONEALE PRIMITIVE: REVIUL LITERATURII

Șchiopu Victor - student-doctorand

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Oncologie

tel. +37369064383, victor.schiopu@usmf.md

Rezumat

Tumorile retroperitoneale primitive (TRP) sunt tumori care se dezvoltă în spațiul retroperitoneal (SRP), nu au apartenență organică și au proveniență mezenchimală, neuro-ectodermală sau vestigială. Termenul de “tumori retroperitoneale primitive” (TRP), este un termen general dat tumorilor cu geneză diferită, fiindu-le comună doar localizarea anatomică și independența de organ. Această grupă de tumori este heterogenă, fiind clasificată în dependență de aspectul microscopic al țesutului de proveniență, gradul de diferențiere tisulară și potențialul biologic tumoral. Incidența mică și polimorfismul clinico-morfologic al TRP, experiența în managementul diagnostic și curativ al pacienților cu TRP, precum și în consilierea pacienților referitor la prognostic, monitorizare și diagnosticul precoce al recurențelor este una critică pentru majoritatea centrelor de excelență în domeniul chirurgical și oncologic. Astfel activitatea științifico-clinică în studiul patologiilor date, rămâne actuală și în prezent. (Schmalz, 2016) Cuvinte cheie: tumori retroperitoneale primitive, spațiu retroperitoneal, diagnostic

Summary. The diagnosis of primitive retroperitoneal tumors: the review of literature

The retroperitoneal primitive tumours (RPT) is developed in retroperitoneal space, do not have the organic membership and have the mesenchymal, neuro-ectodermal or vestigial origin. The term “primitive retroperitoneal tumours” (RPT) is a general term given to tumours of different genesis, being only anatomical localization and organ independence. This group of tumours is heterogeneous, being classified according to the microscopic appearance of the tissue of origin, the degree of tissue differentiation and the biological tumour potential. The low incidence and clinical-morphological polymorphism of RPTs, experience in the management of the diagnosis and curative treatment of patients with RPTs, as well as in counselling patients on prognosis, monitoring and early diagnosis of recurrences is critical for most centres of surgical and oncology excellence. Thus, the scientific-clinical activity in the study of pathologies remains current (Schmalz, 2016).

Key words: retroperitoneal primitive tumours, retroperitoneal space, diagnostic

Резюме. Диагностика первичных забрюшинных опухолей: обзор литературы

Первичные Забрюшинные Опухоли (ПЗО) развиваются в забрюшинном пространстве (ЗП), не принадлежат висцеральным органам и являются мезинхимальными, нейро-эктодермальными и из остатков некоторых недоразвитых органов. Эта теория ПЗО является общей для опухолей различного генеза, только по анатомической локализации не зависят от органа. Эта группа опухолей носит гетерогенный характер, классифицируется в зависимости от микроскопического аспекта тканей и их степени дифференцировки, основного биологического потенциала опухоли, редкости встречаемости и ее клиники. Морфологический полиморфизм ПЗО, опыт диагностики и лечения этих опухолей, а также сообщение больным о прогнозе, наблюдение и ранняя диагностика рецидивов является специфической и весьма сложной для большинства клинических центров в области хирургии и онкологии. Вот почему клинично-научное исследование этой патологии остается актуальной и в настоящее время (Шмальц, 2016).

Ключевые слова: забрюшинные опухоли, забрюшинное пространство, диагностика.

Introducere

TRP sunt tumori care se dezvoltă în spațiul retroperitoneal (SRP), nu au apartenență organică și au proveniență mezenchimală, neuro-ectodermală sau vestigială. [1,2,3,4,5].

TRP se întâlnesc destul de rar, constituind 0,1%-0,2% din toate tipurile de tumori și 10%-15% din toate tipurile de sarcoame ale țesuturilor moi. Pack și Tabah oferă date de incidență a TRP de 0,2% din 60.000 tumori cercetate, iar Bucalossi - 0,07% din 30.000 cazuri analizate [7,16]. Literatura rusă de specialitate menționează raritatea TRP, oferind date

de incidență de 0,03-1% dintre toate tumorile umane [8,9,10].

Tumorile retroperitoneale primitive (TRP) constituie un grup heterogen și variază clinic în patologia oncologică. Incidența mică și polimorfismul clinico-morfologic al TRP, experiența în managementul diagnostic și curativ al pacienților cu TRP, precum și în consilierea pacienților referitor la prognostic, monitorizare și diagnosticul precoce al recurențelor este una critică pentru majoritatea centrelor de excelență în domeniul chirurgical și oncologic. Astfel activitatea științifico-clinică în studiul patologiilor date, rămâne actuală și în prezent. (Schmalz, 2016).

Scurt Istoric

Date științifice despre TRP apar sporadic pe parcursul anilor în literatura de specialitate. Conform datelor oferite de W. Wirbatz și coaut. (1963), Beniwiemi în 1507 este primul care descrie o tumoră retroperitoneală primitivă. În 1761, G.B. Morgagni, în timpul unei necropsii identifică un lipom al SRP. Noutatea științifică despre TRP, este materializată de către același Morgagni mai târziu printr-un review al literaturii contemporane lui, în care descrie 10 cazuri distincte de TRP, 2 cazuri dintre care aparțin autorului. În 1824, fortuna face ca John Lizars, în tentativa de a efectua ovariectomie, efectuează ablația unui lipom gigant retroperitoneal devenind pionierul tratamentului chirurgical în TRP. Anul 1829 este anul în care, J.F. Lobstein, în «Traité d'Anatomie Pathologique», utilizează pentru prima dată termenul de "sarcom retroperitoneal". În 1906, ilustrul chirurg rus Gaghen-Torn (И.Э. Гаген-Торн), la al VI-lea simpozion al chirurgilor din Rusia, relatează despre experiența sa în efectuarea operațiilor combinate de ablație a TRP, acesta efectuând ablația în bloc a liposarcomului cu suprarenala și rinichi precum și a unui liposarcom în bloc cu rezecția distală a pancreasului. Ulterior interesul pentru TRP a crescut, datele științifice fiind sistematizate în articole științifice în care se analizează datele literaturii despre: etiologie, diagnostic și tactica de tratament (tehnicile chirurgicale) al TRP. În 1949 Palumbo și coaut. publică lucrarea sa în care relatează 500 de cazuri de TRP descrise în literatura mondială, iar în 1963, А.П. Шанина, contabilizează 3000 de cazuri.[17]

Anatomia spațiului retroperitoneal

Spațiul retroperitoneal (SRP) este spațiul virtual delimitat anterior de peritoneul parietal, posterior – fascia endoabdominală, superior – diafragma, lateral – de inflexiunea peritoneului de pe peretele lateral al abdomenului pe cel posterior, iar inferior drept graniță virtuală servește linia terminalis pelvis.

SRP este un spațiu vast împărțit convențional în 5 regiuni: regiunea lombară stângă (flancul stâng), regiunea lombară dreaptă (flancul drept), regiunea prevertebrală, fosa iliacă dreaptă și stângă.

B.B. Цвиркун propune clasificarea originală de a delimita SRP în 5 zone [18,19]:

1. suprarenal pe stânga, având ca limite: superior – diafragma; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale pe stânga; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;

2. infrarenal pe stânga: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale stângi; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliaca comună stângă; lateral – peretele abdominal;

3. spațiul interiliac: zona cuprinsă între arterele iliace comune și linia terminalis;

4. infrarenal pe dreapta: superior - planul transversal de la nivelul arterei renale drepte; inferior – linia terminalis; medial – aorta și artera iliacă comună dreaptă; lateral – peretele abdominal;

5. suprarenal pe dreapta, având ca limite: superior – diafragma; inferior - planul transversal de la nivelul arterei renale drepte; medial – aorta; lateral – peretele abdominal;

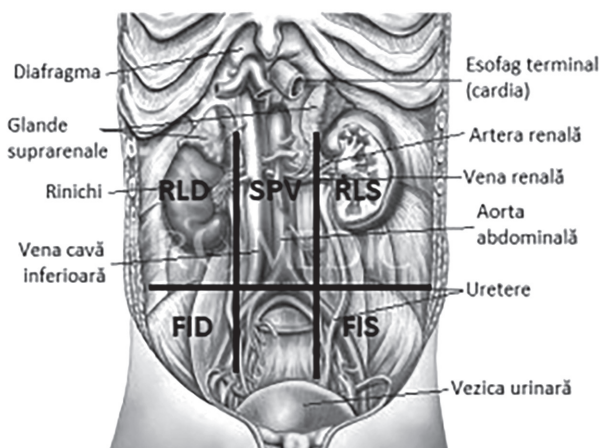


Fig. 1. Regiunile spațiului retroperitoneal
RLD- regiunea lombară dreaptă, SPV – spațiul prevertebral, RLS – regiunea lombară stângă, FID – fosa iliacă dreaptă, FIS – fosa iliacă stângă

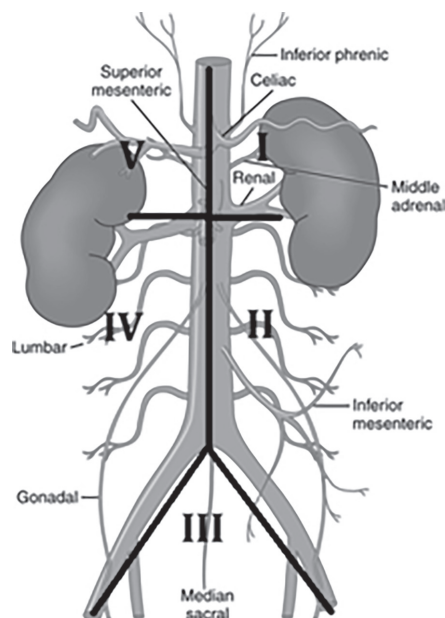


Fig. 2. Zonele retroperitoneale propuse de B.B. Цвиркун

Clasificarea Tumorilor Retroperitoneale Primitive

Prima clasificare a TRP, criteriul de clasificare fiind proveniența histologică a tumorii datează din anul 1954 și a fost propusă de către L.V. Ackerman.

Tabelul 1

Clasificarea Ackerman

| Țesutul de origine | Benign | Malign |
|--|--|--|
| Mezodermal Adipos Țes. muscular neted Țes. muscular streat Țes. conjunctiv Vase limfatice Țes. mezenchimal primitiv Vase Histiocitic Origine incertă | Lipom Leiomiom Rabdomiom Fibrom Limfangiom Mixom Hemangiom Hemangiopericitom benign Histiocitom fibros benign Xantogranulom | Liposarcom Leiomiosarcom Rabdomiosarcom Fibrosarcom Limfangiosarcom Mixosarcom Hemangiosarcom Hemangiopericitom malign Histiocitom fibros malign |
| Nervos Nervi Sistem nervos Simpatic Țesut adreno-cortical ectopic și țesut cromafin | Neurofibrom Neurilemom benign Ganglioneurom benign Simpaticoblastom Neuroblastom benign Chemodectom Ependimom extra-adrenal | Neurofibrosarcom Neurilemom malign Ganglioneurom malign Neuroblastom malign Carcinom adreno-cortical Paragangliom malign non-cromafin |
| Țesuturi vestigiale | Teratom benign Condrom | Teratom malign |

Această clasificare este comodă în utilizare și partajează tumorile în: de proveniență mezenchimală, neurogenă și embrională.

Ambiguitatea histologică a TRP, pune probleme importante în utilizarea unei clasificări unice. Actualmente TRP, sunt clasificate în baza clasificării histologice a tumorilor țesuturilor moi și țesutului osos, propusă și actualizată de către OMS (2013). Clasificarea dată este complexă, iar un șir de tumori incluse în clasificare fie nu se întâlnesc în spațiul retroperitoneal s-au se întâlnesc cazuistic. Astfel, pentru utilizarea zilnică și comodă se dă predilecție clasificării internaționale TNM.

Clasificarea TNM*:

- T1 – dimensiunile tumorii <5 cm;
- T2 – dimensiunile tumorii >5 cm, dar <10 cm;
- T3 – dimensiunile tumorii >10 cm, dar <15 cm;
- T4 – dimensiunile tumorii > 15 cm;
- Nx- ganglionii limfatici regionali nu sunt evaluați;
- N0 – metastaze absente în ganglionii limfatici regionali;
- N1 – metastaze în ganglionii limfatici regionali;
- M – prezența metastazelor
- M0 – focare metastatice la distanță lipsesc;
- M1 – focare metastatice la distanță prezente;

*Clasificarea TNM a tumorilor maligne, Ediția a VIII-a, James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind coordonatorul ediției în limba română: Rodica Anghel. PRIOR 2017

Un rol important în determinarea prognosticului clinic pentru pacientul cu TRP, îl are gradul de malignitate tumorală care este în corelație directă cu gradul de diferențiere celulară[19,21]:

Gx – gradul diferențierii tumorale nu este determinat

- G1 – celule diferențiate,
- G2 – celule moderat diferențiate,
- G3 – celule slab diferențiate/nediferențiate.

Determinarea gradului de diferențiere celulară se face după criteriile:

- Numărul de mitoze,
- Paternul histologic al țesuturilor,
- Prezența celulelor atipice,
- Prezența celulelor gigante polinucleate,
- Gradul de necroză tumorală,
- Prezența embolilor tumorali în vasele tumorii.

Caracteristicile clinico-biologice ale TRP

TRP prezintă 4 caracteristici biologice importante ce determină manifestările clinice ale acestora: (1) creștere expansivă și puțin invazivă, (2) prezența

capsulei, veridică în cazul tumorilor benigne și "virtuale" în cazul tumorilor maligne, (3) rata mică de metastazare la distanță, (4) rata înaltă de recurențe locale (Yanyong Jiang, 2017).

TRP fiind în 80 % maligne și 20 % benigne, metastazează rar, în 20-30% [12]. Având rata de metastazare mică, acest proces de avansare la distanță este caracteristic mai mult pentru următoarele tipuri de tumori: tumorile vestigiale, mezenchimale mai ales pentru leiomiosarcome, neurogene și angiogene (20—28%), și cel mai rar pentru liposarcoame (5,5%).

Deși rata de metastazare este mică, TRP recidivează frecvent, rata de recidivă chiar și a tumorilor benigne este cuprinsă între 20-90%. Odată cu recidivarea tumorii, morfopatologii menționează un proces de "întinerire celulară", gradul de diferențiere celulară diminuând, iar potențialul de malignizare crește. Se poate presupune că focarele cu celule slab sau moderat diferențiate persistă din start, odată cu apariția tumorii, astfel cu fiecare recidivă, ponderea celulelor slab și moderat diferențiate crește, fiind martorii malignizării tumorii. În aceste condiții, diagnosticul final despre morfologia și tipul tumorii, benign/malign, ceea ce este foarte dificil de determinat.

Datorită creșterii lente și expansive, SRP vast, fără delimitări anatomice, face ca manifestarea clinică să fie asimptomatică o perioadă îndelungată de timp, dezvoltate în SRP din primordii histologice variate, TRP reprezintă un grup heterogen de afecțiuni oncologice cu diagnosticare tardivă. Semnele clinice apar drept consecință a compresiei sau invadării de organe din vecinătate. Clinica apărută este una secundară, caracteristică pentru organul adiacent afectat. Conform datelor din literatură, tumorile cu o dimensiune mai mică de 5 cm în diametru poate fi diagnosticată incidental [13,16], cel mai frecvent TRP sunt

diagnosticate la o dimensiune mai mare de 10 cm a tumorii[14,15]. Conform datelor literaturii pacienții cu TRP prezintă următoarele simptome[19]:

Diagnosticul TRP

Având în vedere că semnele clinice de cele mai dese ori sunt secundare, caracteristice organelor pe care tumorile le invadează, diagnosticul TRP începe cu analize de laborator și metode de investigații pentru excluderea patologiei organului afectat. USG-ul cavității abdominale și spațiului retroperitoneal este metoda imagistică de start care poate să răspundă la următoarele întrebări:

- localizarea tumorii
- caracterul tumorii: tumoare nodulară sau multinodulară.
- dimensiunea
- caracterul regulat sau neregulat al marginilor tumorii (încapsulată sau nu),
- structura tumorii (chistică, solidă, mixtă),
- ecogenitatea (anechogenă, hipocogenă, izocogenă, hiperecogenă),
- prezența pediculului vascular,
- caracterul relației cu organele vecine.

În dependență de paternul histologic al tumorii, ultrasonografic fiecare tip de tumoră se caracterizează în felul său:

Tumorile provenite din țesut adipos de obicei sunt multinodulare. Lipomul se vizualizează cu contur cert, izocogen, structură solidă uniformă, de obicei cu capsulă hiperecogenă, în regim Doppler, pediculul vascular nu se determină. În formele maligne, tumora se vizualizează cu margini neregulate, hiperecogenă. În structura tumorii maligne se identifică artere unice sau vascularizație colaterală. Formele recidivante devin tot mai neomogene, cu diferit grad de ecogenitate. Este posibilă identificarea zonelor de distracție.

Tabelul 2

Manifestările clinice ale TRP

| Simptom | Pinson C.W. (în %) | Столяров В.И. (în %) | Вашакмадзе Л.Ф. (în %) |
|--|--------------------|----------------------|------------------------|
| Dureri abdominale | 69 | 69 | 69 |
| Dureri lombare | 30 | 31 | 30 |
| Dureri în membrele inf. Edemul acestora | 15 | 8 | 8-15 |
| Pierdere ponderală | 55 | 32 | 32-35 |
| Distensie abdominală | 35 | 11 | 11-35 |
| Dereglări funcționale intestinale | 27 | 26 | 46 |
| Febră | 12 | 11 | 17 |
| Dereglări de urinare | 12 | 14 | 10-14 |

Odată cu fiecare recidivă apar tot mai multe vase în structura tumorii.

Tumorile provenite din țesut muscular neted sunt uni- sau multinodulare de cele mai deseori sferice, cu contur regulat. Forma benignă, are structură omogenă, hipo- sau izoecogenă cu capsulă bine evidențiată. Vascularizația tumorii este identificată la o dimensiune a tumorii mai mare de 5 cm în Dm. În cazul formelor maligne, tumora se prezintă cu formă neregulată, cu contur neclar. Structura tumorii prezintă o structură neomogenă cu diferit grad de ecogenitate, cu zone de destrucție. Tumorile sunt bine vascularizate cu rețea colaterală bine dezvoltată. Cu fiecare recidivă, tumorile devin hipoecogene, iar circulația sanguină intratumorală mai abundentă.

Tumorile provenite din țesut limfatic - Limfangi-omul reprezintă de cele mai dese ori formațiune nodulară mono- sau polilobulară, cu contur regulat bine delimitat. Poate fi evidențiată capsula. Structura tumorii poate fi atât omogenă cât și heterogenă, masa tumorii fiind alcătuită din mai multe camere lichidiene, septurile fiind bine evidențiate. La examenul Doppler, rețeaua de vascularizare în capsulă, septuri sau părțile solide ale tumorii absente.

Limfomul poate să se prezinte ca formațiune mono- sau multinodulară formă sferică cu contur clar, regulat, foarte rar se poate identifica capsula. Structura tumorii este neomogenă cu consistență semisolidă sau solidă. Vascularizație la examenul Doppler de obicei nu se determină.

Tumorile provenite din țesut nervos - reprezintă formațiune nodulară unică cu margini și contur regulat. Este posibilă și prezența capsulei. Tumora poate fi cu structură atât omogenă cât și neomogenă, cu ecogenitate joasă sau medie. În ceea ce privește vascularizația, este prezentă ca și la leiomiome, la dimensiunile tumorii mai mari de 5 cm în Dm.

Chisturile și formațiunile chistice, ca formațiuni de volum, sunt tumori nodulare unice cu contur și margini regulate și capsulă bine diferențiată. Pot avea structură omogenă sau neomogenă în dependență de conținutul formațiunii. Vascularizația este absentă. Chistadenomul sau chisadenosarcomul comparativ cu chistul simplu poate fi unic sau multiplu, dar ca și în cazul chisturilor cu margini regulate și capsulă. Structura, de obicei, este neomogenă, iar vascularizația este absentă în formele benigne și din abundentă în capsulă sau septuri în formele maligne [19,22].

În baza datelor sus-menționate putem afirma că USG abdominală și al SRP, atât în regim standard, în regim Doppler sau cu reconstrucție tridimensională permite stabilirea unui diagnostic de TRP, oferă date preventive despre implicarea organelor din vecinătate sau caracterul benign/malig al tumorii. Astfel, USG

poate fi utilizată ca metodă imagistică de screening, dar nicidecum pentru programarea volumului și tacticii de tratament chirurgical.

În aceste condiții pentru diagnosticul de certitudine a TRP sunt necesare metode imagistice cu sensibilitate și specificitate sporită care să permită elucidarea diagnosticului și oferirea unei imagini cât mai reale pentru programarea și planificarea volumului operator. În această ordine de idei, Tomografia Computerizată (TC) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) prin capacitățile tehnice de determinare a densității tisulare, epicentrului formațiunii, sunt mai utile și mai precise în diagnosticul TRP comparativ cu USG-ul. Semiologia imagistică este complexă și poate genera răspuns la întrebări ce țin de: localizarea exactă a tumorii, gradul de implicare a organelor adiacente și natura tumorii.

Topografierea exactă a TRP se face prin racordarea tumorii la cele 2 planuri anatomice: cranio-caudal și antero-posterior.

Orice dislocare a organelor atât retroperitoneale cât și intraperitoneale în plan cranio-caudal (deplasarea spre anterior a rinichilor, suprarenalelor, splinei, intestinului subțire, colonului, deformarea mușchilor psoas, schimbarea traiectului sau comprimarea vaselor SRP) servește indiciu despre localizarea tumorii în spațiul retroperitoneal [19,23,24].

Pentru determinarea gradului de implicare a organelor retroperitoneale în proces, este necesară analiza semnelor imagistice [23,24,25].







În afară de semiologia imagistică caracteristică relațiilor de vecinătate tumoare-organ, un șir de semne vorbesc despre diagnosticul specific al tumorii. Prin urmare:

- prezența calcinatelor intratumorale sunt caracteristice pentru ganglioneurom sau fibrosarcom;
- densitatea formațiunii caracteristică țesutului adipos, structura omogenă este caracteristică pentru lipom, în cazul structurii heterogene este vorba despre liposarcom.
- zonele de necroză intratumorală, vorbește despre gradul înalt de malignitate a tumorii, ex. Leiomi-osarcom.
- hipervascularizarea tumorii este la fel un semn de malignitate, însă poate fi caracteristică și formațiunilor de volum de proveniență vasculară, ex. hemangiom sau hemangiopericitom.
- ariile de omogenitate redusă și densitate diferită este caracteristică pentru neurofibrom.

RMN, la moment este principala metodă imagistică pentru examinarea țesuturilor moi. Cu toate avantajele ei, RMN, nu este capabilă să furnizeze informații specifice de fiecare dată. Prezența unui patern histologic anume, poate fi sugerată prin evaluarea ca-

Tabelul 3

Semiologia CT caracteristică pentru TRP

| Semnul | Descrierea semnului | Imagine |
|--|---|---|
| Semnul umărului | De fiecare parte a leziunii sau tumorii se determină o "limbă" de țesut care provine din organul implicat în focar, care mărturisește de apartenența tumorii la acest organ (ex. în chisturile renale). Absența semnului umărului confirmă natura independentă a masei în raport cu organul adiacent. |  |
| Semnul represiunii | Aceasta corespunde unei deformări a unui organ flexibil (tractul digestiv, vena cavă inferioară) ca urmare a compresiei din partea unei formațiuni dure fără invazia organului comprimat. |  |
| "Disparația organului"/organul fantomă | Atunci când o leziune se dezvoltă dintr-un organ mic, astfel după creșterea formațiunii organul dat nu mai poate fi detectabil |  |
| Semnul de organ încorporat | când o parte a unui organ cavitat apare încorporată în tumoare |  |
| Semnul arterei de alimentație | Tumora are pedicul vascular propriu. |  |
| Semnul invadării de organ | Tumora "concrește" cu organul, independența tumorii de organ este incertă |  |

racteristicilor semnalului (intensitatea și intensificarea) înregistrat. Un avantaj deosebit față de celelalte metode de diagnostic, RMN-ul capătă la administrarea substanței de contrast.

Analizând semnalele RMN după administrarea substanței de contrast, se disting 4 tipuri de intensificare a semnalului:

1. fără intensificarea semnalului – este caracteristic pentru formațiunile tumorale benigne;
2. intensificare precoce a semnalului pe o perioadă scurtă – este caracteristică pentru formațiunile tumorale benigne sau pentru maladia Castelman;
3. Intensificare precoce cu menținere în platou – este caracteristică pentru formațiunile tumorale maligne;
4. intensificarea întârziată a semnalului – este caracteristică pentru unele formațiuni benigne sau pentru formațiunile tumorale maligne cu component mixoid (ex. leiomiiosarcomul sau liposarcomul mixoid).

Un alt grup de semne caracteristice pentru un anumit patern histologic detectabile la RMN sunt [24,25]:

- Semnul țintei: zona centrală cu semnal de intensitate joasă sau intermediară, înconjurată de un halou cu semnal de intensitate mare în T2. Acestea corespund țesutului fibros central și țesutului mixoid din jur. Semnul dat este caracteristic pentru neurofibrom sau schwanom.

- Semnul bolului cu fructe: un mozaic din semnale de diferită intensitate: mică, intermediară și înaltă în faza T2. Se datorează combinării componentelor solide, degenerării chistice, hemoragiei, stromei mixoide și țesutului fibros. Acest lucru este adesea observat în fibrohistiocitomul malign, sarcomul sinovial sau sarcomul lui Ewing.

- Semnul panglicii: o structură liniară sau curbilinară care reprezintă semnal hipointens în T2. Aceasta corespunde unei benzi de celule Schwann și fibre de colagen în masă. Este frecvent observată în gangliomul și neurofibrom.

- Semnul "flow void"/lipsa semnalului – acest lucru este adesea observat la hemangiopericytom, hemangiomul arteriovenos și sarcomul alveolar al țesuturilor moi.

- Semnul "pistruiilor" – reprezintă zonele de intensitate sporită care apare în faza T1, după administrarea substanței de contrast. Corespunde structurilor septate, ex. leiomiiosarcom și rbdomiosarcom.

Concluzii

Cu toate avantajele diagnostice oferite de metodele imagistice descrise mai sus, uneori este greu de determinat paternul histologic al tumorii sau tipul tumorii benign/malign, semnele imagistice fiind doar indicii indirecte care permite stabilirea diagnosticului. În aceste condiții, diagnosticul final se poate pune cu

exactitate doar după examenul histologic al tumorii. Mostra histologică pentru examinare se poate obține prin punctii ghidate sau după înlăturarea piesei operatorii.

Incidența mică, polimorfismul clinic, histologic precum și particularitățile anatomice ale spațiului în care se dezvoltă tumorile, în pofida progreselor obținute pe plan diagnostic al TRP, pune la grea încercare chiar și pe cei mai versați chirurghi și oncologi. [6]. În acest context, cercetările științifice axate pe problema de diagnostic și tratament al TRP, rămâne a fi actuală și în prezent.

Bibliografie

1. Vasile I., Vilcea D., Nemeș R., Curcă T., Pașalega M., Calotă F., Paraliu T., Meșină C., Mogoș D. *Chirurgia*, 100(1), p. 27-33.
2. Popovici A. *Tumori primitive retroperitoneale*. Tratat de Patologie Chirurgicală, Editura Medicală, București, 2001, vol. 2, p. 1814-1826.
3. Setlacec D., Proca E., Popa C. *Tumorile retroperitoneale primitive*. Editura Medicală, București, 1986.
4. Hoover H.C. *Retroperitoneal neoplasms*. Oxford Textbook of Surgery on CD-ROM. 1995 and Electronic Publishing B.V. Rotterdam, The Netherlands and Oxford University Press, 1995, p. 1335-1338.
5. Ingu A., Watanabe, A., Ichimiya, Y., Saito T., Abe T. *Retroperitoneal bronchogenic cyst: a case report*. *Chest*, 2002, p. 121:1357.
6. Mischian D., Bână M., Dinu M., Vlasin G. *Tumori retroperitoneale - experienta Clinicii Urologie a Spitalului Militar Central*. *Chirurgia*, 2002, 97, p. 139.
7. Bennis N., Soualy K. *Tumeurs rétroperitoneales primitives de l'adulte : à propos de 11 cas*. *Ann Urol*. 2003, 37, p. 252. [http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4401\(03\)00098-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4401(03)00098-6). [PubMed].
8. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Савицкая Л.К. К вопросу о профилактике кровотечений у женщин с забрюшинными опухолями таза путем эмболизации внутренних подвздошных артерий. *Акушерство и гинекология*, 1992, 2, с. 57-61.
9. Бабаджанян С. С. Клиника и диагностика первичных внеорганных забрюшинных опухолей таза. Автореферат дисс. к.м.н., Москва, 1978.
10. Бачиашвили А. К. Комплексная диагностика, лечение и прогноз неорганных опухолей забрюшинного пространства. Дисс. док. мед. наук, Москва, 1988.
11. Singer A.J., Andres K.H. *Nejrilemoma of the kidney*. *Urology*. 1996, 47, p. 575. [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)80500-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80500-7). [PubMed].
12. Gatcombe H.G., Assikis V., Kooby D. et al. *Primary retroperitoneal teratomas: A review of the literature*. *J Surg Oncol*. 2004, 86, p. 107– 3. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.20043>. [PubMed].
13. Windham T.C., Pisters P.W. *Retroperitoneal sarcomas*. *Cancer Control*. 2005, 12, p. 36–43. [PubMed].
14. Fang Lee, Tung-Sun Huang, Xin-Yi Ng, Wen-

Chin Ko, Chien-Liang Liu, Jiunn-Chang Lin. *Surgical management of primary retroperitoneal tumors – Analysis of a single center experience*, Journal of Cancer Research and Practice, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.01.001>[Scienedirect];

15. Zheng-jun Cheng, Qian Cheng, Jian-ping Gong, Chan Qiu, Da-xing Li. *Surgical Treatment of Huge Primary Retroperitoneal Tumor: A Report of 14 Cases*. American Journal of Cancer Prevention, 2016, 4(4), p. 64-69.

16. Adil Aitsakel, Hachem Elsayegh, Lounis Benslimane, Yassine Nouini. *Tumeurs rétro-péritonéales primitives: Profils diagnostique, thérapeutique et anatomopathologique*. Can Urol Assoc J., 2015, 9(11-12).

17. Rasulov R.I., Dvornichenko V. V., Muratov A.A., Songolov G.I., Mozgunov D. V. Неорганные забрюшинные опухоли: прошлое и настоящее. Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2015, 7, с. 5–14.

18. Зубков Р.А., Расулов Р.И. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей. 2009, 2(32), с. 6–10.

19. Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V. *Current clinical aspects, diagnosis and treatment of nonorganic retroperitoneal tumors*. Oncosurgery, 2011, 3, p. 44–54.

20. Новикова И.А., Ульянова Е.П., Селютин О.Н.,

Алиев Т.А., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В. *DNA-cytometric characteristics of primary soft tissue sarcomas*. Kazan meditsinskiy zhurnal, 2017, 98(4), p. 509–13.

<http://journals.eco-vector.com/index.php/kazanmedj/article/view/6864>

21. Степанова Ю.А. Комплексная ультразвуковая диагностика неорганных забрюшинных образований. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014, 2(1607–0771), p. 27–40.

22. Merran S., Karila-Cohen P., Vieillefond A. *Tumeurs rétro-péritonéales primitives de l'adulte*. J Radiol, 2004, 85(2), p. 252–64. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0221036304975762>

23. Carbognin G., Pinali L. *Retroperitoneal Tumors*. 2005, 78(4), p. 619–43. https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-26664-X_27#citeas

24. Nishino M., Hayakawa K., Minami M., Yamamoto A., Ueda H., Takasu K. *Primary Retroperitoneal Neoplasms: CT and MR Imaging Findings with Anatomic and Pathologic Diagnostic Clues*. Radiographics, 2003, 23(1), p. 45–57. <http://radiographics.rsna.org/content/23/1/45%5Cnhttp://radiographics.rsna.com/content/23/1/45.full%5Cnhttp://radiographics.rsna.org/content/23/1/45.full.pdf>

CANCERUL GLANDEI MAMARE – MALADIA ÎNTREGII CIVILIZAȚII

Sofroni Larisa – dr. hab. șt. med., profesor cercetător

IMSP Institutul Oncologic

sofronilarisa@yandex.ru

Rezumat

Cancerul glandei mamare (CGM) actualmente reprezintă cea mai frecventă formă de neoplazii la femei, constituind o problemă majoră cu impact global, cauzată de morbiditate și mortalitate înaltă. Acest articol cuprinde situația epidemiologică a cancerului glandei mamare atât în Republica Moldova, cât și în lume. Astfel, creșterea continuă a incidenței tumorilor maligne ale glandelor mamare favorizează studierea lor sub diverse aspecte. Elucidarea aspectelor epidemiologice ale cancerului mamar s-a bazat pe identificarea incidenței și ponderii în structura generală a tumorilor maligne. Cancerul mamar continuă să fie o problemă de mare actualitate în oncologie deoarece, pe de o parte, frecvența morbidității prin această localizare se menține la un nivel foarte ridicat, iar pe de altă parte, au apărut modalități de reducere a mortalității.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, morbiditate, mortalitate, depistare precoce.

Summary. Breast cancer – the disease of the whole civilization.

Breast cancer is currently the most common form of women's cancer and is a major global problem caused by high morbidity and mortality. This article encompasses the epidemiological situation of breast cancer both in the Republic of Moldova and in the world. The continuous increase in incidence of malignant tumors of breast favors their study in various aspects. Elucidation of the epidemiological aspects of breast cancer was based on the identification of incidence and weight in the general structure of malignant tumors. Breast cancer continues to be a topical issue in oncology because, from one hand, the incidence of morbidity through this localization is still very high and, on the other hand, there have been found ways of reducing mortality.

Key words: breast cancer, morbidity, mortality, early detection.

Резюме. Рак молочной железы - болезнь всей цивилизации

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время является наиболее распространенной формой рака у женщин и является основной глобальной проблемой, вызванной высокой заболеваемостью и смертностью. В этой статье представлены данные о эпидемиологической ситуации по поводу рака молочной железы как в Республике

Молдова, так и в мире. Таким образом, непрерывное увеличение числа злокачественных опухолей молочных желез способствует их изучению в различных аспектах. Занимая лидирующую позицию в общей структуре злокачественных опухолей, РМЖ продолжает оставаться серьезной проблемой в онкологии, поскольку, с одной стороны, заболеваемость этой локализации растет, а с другой стороны, появляются новые возможности снижения смертности.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность ранее выявление.

Introducere

Evaluarea unei probleme atât de complexe, cum este cancerul mamar, are un caracter multidimensional și atrage atenția atât prin frecvență majorată, cât și prin gravitatea sa. De etiologie multifactorială, CGM se caracterizează printr-o mare pluri diversificație, cel mai important aspect din toate fiind legat de faptul, că agresiunea cancerigenă pare fi în concordanță cu progresul civilizației.

Devenind o problemă obsedantă a lumii moderne, evoluția acestuia este imprezvizibilă și misterioasă, culegându-și victimele în mod cinic și perfid. Statisticile confirmă întru totul această realitate. Cu cât o țară se află la o altitudine mai înaltă din punct de vedere al dezvoltării generale, cu atât mai semnificativă este escaladarea cancerului în țara respectivă.

Cancerul glandei mamare este cel mai frecvent tip de cancer în rândul femeilor la nivel mondial și constituie 30% dintre toate neoplaziile feminine.

Conform datelor OMS în lume sunt diagnosticate anual peste 1,7 mln. de cazuri noi de cancer mamar, decedează în jur de 520.000 de femei- câte o femeie în fiecare minut. Cancerul mamar poate apărea și la bărbați, anual în lume se înregistrează în jur de 2.000 pacienți cu această patologie.

Statistica CGM în lume

- În SUA indicele morbidității prin CGM alcătuiește 300.000 cazuri;
- În Europa – 458.000 cazuri.
- În Federația Rusă -57.241 de cazuri de CGM primar depistat;
- În Bielorusia anual se înregistrează în jur de 4.000 cazuri;
- În Ucraina stau la evidență 137. 987 paciente cu cancer mamar;
- România se află la mijlocul acestui spectru cu un număr estimat de peste 33.000, constituind o treime din toate cancerele la femei.

Morbiditatea prin CGM în Republica Moldova

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova cancerul mamar ocupă primul loc în structura mor-

bidității prin tumori maligne la femei, reprezentând 22% din morbiditatea oncologică anuală. În țara noastră se află la evidență cu CGM în total 9137 paciente, ce constituie 495,57 ‰. Se estimează că 1 din 9 femei pe parcursul vieții vor fi afectate de această groaznică maladie.

Conform datelor statistice prezentate de Cancer Regstru al IMSP Institutul Oncologic, numărul pacienților luate la evidență în ultimii doi a fost cel mai mare: în 2017- 1118 (60,1 ‰) și în 2016 – 1170 paciente (63,4 ‰), (tab. 1)

Tabelul 1.

Incidența tumorilor maligne ale glandei mamare RM (2010 – 2017)

| Anii | Incidența CGM | |
|------|---------------|------|
| | n.a. | ‰ |
| 2010 | 834 | 45,0 |
| 2011 | 895 | 48,2 |
| 2012 | 871 | 46,9 |
| 2013 | 969 | 52,5 |
| 2014 | 933 | 50,5 |
| 2015 | 1013 | 54,9 |
| 2016 | 1170 | 63,4 |
| 2017 | 1118 | 60,6 |

N.B. Aici și mai departe indicii sunt calculați la 100.000 populație feminină.

Conform datelor literaturii, riscul apariției cancerului mamar crește odată cu vârsta. Se înregistrează o creștere rapidă a cancerului mamar odată cu instalarea menopauzei. Pentru pacientele din țara noastră, picul maladiei revine perioadei de vârstă cuprinsă între 50 și 69 de ani. În acest interval de vârstă au fost înregistrate 63,1% paciente. Cu părere de rău, cancerul mamar poate afecta și femeile tinere. Mai mult de 20% de femei se adresează anual anume în intervalul de vârstă de la 30 la 50 de ani, (tab. 2.)

Tabelul 2.

**Depistarea tumorilor maligne ale glandei mamare
conform grupelor de vârstă (%)**

| Grupele de vârstă | Anii | | | | | | |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
| 0-17 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| 18-29 | 0.8 | 0.9 | 1.4 | 1.0 | 0.7 | 0.5 | 0.3 |
| 30-39 | 4.9 | 6.3 | 5.6 | 4.7 | 4.6 | 6.2 | 6.0 |
| 40-49 | 16.7 | 16.1 | 15.5 | 13.2 | 14.7 | 13.3 | 15.1 |
| 50-59 | 32.4 | 30.2 | 28.5 | 29.5 | 28.7 | 30.0 | 28.5 |
| 60-69 | 27.7 | 28.0 | 28.6 | 29.5 | 32.3 | 32.5 | 34.6 |
| 70 și mai mult | 17.5 | 18.5 | 19.4 | 22.1 | 18.9 | 16.2 | 15.5 |

Operațiunile privind depistarea precoce a cancerului mamar permit de a diagnostica maladia înainte de a avea manifestări clinice sau în stadii incipiente, atunci când procentul de vindecare completă este foarte ridicat.

Cancerul mamar depistat precoce este curabil, pe când depistat tardiv prelungește doar durata vieții și îmbunătățește calitatea ei. Conform statisticilor, în Republica Moldova numărul pacientelor depistate în stadiul I al maladii nu depășește 15- 16%, în stadiul II al maladii la fel rezultatele sunt destul de modeste 19 – 20%. Dar trebuie sa remarcăm, că în ultimii ani avem o ameliorare a situației, deoarece cu 10 ani în urmă adresarea în stadiul I era de numai 8% paciente. Sporirea numărului pacientelor depistate în stadiile incipiente - I și II al maladii - se poate lămuri și prin faptul că în perioada anilor 2010- 2014 s-a efectuat screeningul mamografic în câteva raioane ale republicii: Anenii-Noi, Ștefan-Vodă, Strășeni, Florești, Cimișlia, Soroca și Orhei.

Cu părere de rău, practic fiecare a doua pacientă se adresează în legătură cu neoplazii mamare în stadiile avansate ale maladii – stadiul III și IV. În anul 2015 stadiul III-IV a maladii a constituit 42,7% , în 2016- 45,1%, iar în 2017- 43,7% cazuri.(tab.3)

Tabelul 3.

**Repartizarea pacientelor cu cancer mamar conform răspândirii procesului
(2015 - 2017)**

| Stadiul maladii | 2015 | 2016 | 2017 |
|-----------------|------|------|------|
| Stadiul I | 15,8 | 15,2 | 16,8 |
| Stadiul II | 19,4 | 21,8 | 19,9 |
| Stadiul III | 19,4 | 22,4 | 20,4 |
| Stadiul IV | 23,3 | 22,7 | 23,3 |
| Fără stadiu | 22,1 | 17,9 | 19,6 |

Dacă ne referim la depistarea cancerului mamar în raioanele/municipiile republicii, atunci în municipiul Chișinău în anul 2017 s-au depistat 339 cazuri, dintre care în stadii avansate - 102 paciente. În municipiul Bălți – 48 paciente, 17 dintre care cu stadiul III și IV al maladii.

În raionul Căușeni au fost înregistrate 39 paciente, 10 din ele - cu stadiul avansat al maladii. În raioanele Cahul, Hâncești, Ungheni și Florești au fost luate la evidență 34, 32, 31 și, respectiv, 30 paciente cu cancer al glandei mamare. În celelalte raioane ale republicii numărul pacientelor cu cancerul mamar a fost mai mic, (tab. 4).

După cum am menționat, numărul pacientelor care se adresează în stadiile avansate ale maladii este impunător, situație explicabilă, pe de o parte, prin educația oncologică insuficientă a populației, iar, pe de altă parte, prin neaplicarea măsurilor de depistare precoce prin screening a acestei localizări, așa cum este prevăzut în toate programele de luptă contra cancerului din lume. În plus medicii, indiferent de specialitatea lor, nu fac o examinare clinică sistematică a glandelor mamare, mai ales la femeile din grupurile cu factori de risc înalt. Se mai poate adăuga, că în multe cazuri strategia terapeutică este insuficient fundamentată științific, uneori se folosesc tratamente neconvenționale de către persoane total neavizate, fapt ce se reflectă în rezultatele terapeutice insuficiente, cu grele consecințe economice și etic-umane.

Mortalitatea prin cancerul glandei mamare

În pofida faptului, că la ora actuală există multiple variante de tratament adaptate la caracteristicile tumorii (terapii personalizate), mortalitatea se menține în continuare ridicată. Cancerul mamar este principala cauză de deces prin tumori maligne a femeilor din țările dezvoltate.

Tabelul 4.

Depistarea cancerului glandei mamare în județele și raioanele republicii, (2017)

| Raion/ municipiu | I st. N. abs | II st. N. abs | III st. N. abs | IV st. N. abs | Fără stadiu | Total N. abs |
|------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-------------|-----------------|
| mun. Bălți | 5 | 25 | 12 | 5 | 1 | 48 |
| mun. Bender | 3 | 13 | 4 | 1 | | 21 |
| mun. Chișinău | 64 | 170 | 73 | 29 | 3 | 339 |
| r. Anenii-Noi | 3 | 15 | 6 | 3 | 1 | 28 |
| r. Basarabeasca | | 4 | 4 | 2 | | 10 |
| r. Briceni | 4 | 11 | 5 | 3 | | 23 |
| r. Cahul | 5 | 16 | 7 | 5 | 1 | 34 |
| r. Călărași | 1 | 10 | 4 | 2 | | 17 |
| r. Cantemir | 3 | 10 | 7 | | | 20 |
| r. Căușeni | 6 | 21 | 9 | 1 | 2 | 39 |
| r. Cimișlia | 3 | 8 | 2 | | | 13 |
| r. Criuleni | 3 | 9 | 8 | 1 | 1 | 22 |
| r. Dondușeni | 1 | 5 | 3 | 1 | | 10 |
| r. Drochia | 1 | 9 | 4 | 1 | | 15 |
| r. Dubăsari | 3 | 16 | 2 | | | 21 |
| r. Edineț | 4 | 13 | 8 | 3 | | 28 |
| r. Fălești | 3 | 12 | 7 | 2 | | 24 |
| r. Florești | 3 | 15 | 8 | 3 | 1 | 30 |
| r. Glodeni | | 9 | 7 | 3 | | 19 |
| r. Hîncești | 2 | 16 | 9 | 4 | 1 | 32 |
| r. Ialoveni | 1 | 9 | 7 | 1 | | 18 |
| r. Leova | 3 | 10 | 6 | 2 | | 21 |
| r. Nisporeni | 1 | 8 | 8 | 3 | | 20 |
| r. Ocnîța | 2 | 8 | 4 | 4 | | 18 |
| r. Orhei | 1 | 15 | 8 | 2 | 1 | 27 |
| r. Rezina | 3 | 7 | 5 | | | 15 |
| r. Rîșcani | 1 | 8 | 8 | 3 | | 20 |
| r. Sîngerei | 1 | 10 | 6 | 4 | | 21 |
| r. Șoldănești | | 8 | 4 | | | 12 |
| r. Soroca | 6 | 12 | 3 | | | 21 |
| r. Stefan Vodă | 2 | 10 | 1 | 1 | | 14 |
| r. Strășeni | 5 | 14 | 4 | 3 | | 26 |
| r. Taraclia | 4 | 4 | 4 | 1 | | 13 |
| r. Telenești | 1 | 6 | 1 | 2 | | 10 |
| r. Ungheni | 2 | 17 | 8 | 4 | | 31 |
| UTA Găgăuzia | 4 | 30 | 18 | 7 | | 59 |
| UTA Transnistria | 3 | 38 | 15 | 4 | | 60 |
| Total | 157 | 621 | 299 | 110 | 12 | 1199 |

Mortalitatea prin cancerul mamar în lume

- În Rusia în ultimul an au decedat 22,6 mii femei;
- În România mortalitatea cauzată de CGM este de 36%, depășind media mondială de 31 la sută și cea europeană - de 29 la sută;
- Potrivit celui mai nou studiu realizat de Societatea Americană de Cancer în SUA din 1989 până în 2015 mortalitatea a scăzut cu aproximativ 40%. Datele statistice arată că tendința se va menține în perioada următoare datorită screening-ului și terapiei țintite a cancerului mamar. Se estimează că au fost prevenite 322.600 de decese în perioada studiată.

Mortalitatea prin cancerul mamar în RM

Mortalitatea prin cancer mamar în Republica Moldova ocupă locul III în structura mortalității prin tumori maligne, constituind 20,2% din numărul total de femei decedate de cancer.

Conform statisticilor, anual decedează de această maladie circa 500 femei. Cu părere de rău, numărul deceselor prin cancerul mamar este în creștere, constituind cifre destul de impunătoare. Dacă în anul 2010 au decedat 469 paciente (25,3‰), atunci în anul 2017 numărul decedatelor a ajuns la 505 persoane – 27,4‰ (tab. 5).

Tabelul 5.

Mortalitatea prin cancer mamar în Republica Moldova (2010- 2017)

| Anii | Mortalitatea prin CGM | |
|------|-----------------------|------|
| | n.a. | ‰ |
| 2010 | 469 | 25,3 |
| 2011 | 475 | 25,6 |
| 2012 | 486 | 26,2 |
| 2013 | 525 | 28,3 |
| 2014 | 624 | 32,2 |
| 2015 | 678 | 36,7 |
| 2016 | 673 | 36,4 |
| 2017 | 505 | 27,4 |

Fără discuții, că indicii înalți ai mortalității sunt determinați preponderent de adresarea pacientelor în stadiile tardive ale maladii.

Este demonstrat, că supraviețuirea pacientelor afectate de această maladie e în corelație directă cu diagnosticul precoce și cu eficacitatea tratamentului administrat. Ne cătând la faptul eficacității tratamen-

tului multidisciplinar al cancerului de sân, statisticile supraviețuirii acestor paciente lasă de dorit. Practic supraviețuiesc mai mult de 5 ani în jur de 50% paciente, dar în ultimii ani avem o dinamică ușor pozitivă în privința supraviețuirii la 5 ani. Dacă în anul 2010 au supraviețuit 48,8% paciente, apoi în 2017 rata supraviețuirii a atins cifra de 52,6%, (tab. 6).

Tabelul 6.

Supraviețuirea la 5 ani a pacientelor cu cancer mamar (2010- 2017)

| Anii | Supraviețuirea la 5 ani, (n.a, %) | |
|------|-----------------------------------|------|
| 2010 | 4138 | 48,8 |
| 2011 | 4486 | 50,9 |
| 2012 | 4675 | 50,8 |
| 2013 | 4723 | 52,0 |
| 2014 | 5056 | 54,9 |
| 2015 | 4405 | 45,8 |
| 2016 | 4533 | 51,8 |
| 2017 | 4757 | 52,6 |

Din cele relatate anterior, situația în ceea ce privește cancerul mamar poate fi considerată dramatică, deoarece practic fiecare a treia pacientă este diagnosticată în stadii avansate (III și IV) și, prin urmare, costurile terapeutice sunt ridicate iar rezultatele mai puțin satisfăcătoare.

Acest semnal de alarmă ne îndreptățește să susținem elaborarea unui program screening de prevenție și depistare precoce pentru cancerul glandei mamare.

Datele reflectate sunt un argument important pentru ameliorarea situației actuale ce ține de neoplaziile glandelor mamare.

Cauzele indiciilor înalți ai mortalității în RM se pot explica prin:

- Situația economico- financiară precară;
- Rata înaltă a migrării populației peste hotarele țării;
- educația oncologică insuficientă a populației,
- numărul impunător al pacientelor care se adresează în stadiile avansate ale maladii;
- medicii, indiferent de specialitatea lor, nu tot timpul fac o examinare clinică sistematică a glandelor mamare, mai ales la femeile din grupurile cu factori de risc înalt;
- lipsa screening-ului pentru depistare precoce a CGM, cum este prevăzut în lume, etc.

Bibliografie

1. Datele statistice din Cancer Regstru Național al IMSP Institutul Oncologic.
2. National Cancer Institute - Breast cancer 2017 (PDQ®): Treatment. Health Professional Version, 2016.
3. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и стран СНГ. Вестник российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина, РАМН, 2017.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE LUPUSULUI ERITEMATOS SISTEMIC PRECOCE

Garabajiu Maria - doctorand

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Caracteristicile clinico-evolutive ale lupusului eritematos sistemic au suport pentru stabilirea diagnosticului chiar în primii ani de boală. Lupusul precoce are particularitățile sale de evoluție: maladia este mai activă, pacienții tind să diminueze starea lor generală, dar și complicațiile bolii sunt mai puține. Rezultatele obținute ne-ar permite un management eficient precoce la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: lupus eritematos sistemic, precoce, evoluție.

Summary. Clinical and evolutive features of early systemic lupus erythematosus.

Clinical and evolutive features of systemic lupus erythematosus have support for diagnosis even in the early years of the disease. Early lupus has its particularities of evolution: disease is more active, patients tend to diminish their general condition, but the complications of the disease are fewer. The obtained results would allow efficient management early in these patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, early, evolution.

Резюме. Клинико-эволюционные особенности ранней системной красной волчанки.

Клинико-эволюционные особенности системной красной волчанки являются опорой в установлении диагноза даже в первые годы болезни. Ранняя волчанка имеет свои особенности эволюции: болезнь более активна, пациенты склонны недооценивать их общее состояние, но осложнений заболевания меньше. Полученные результаты могут способствовать эффективному менеджменту этих пациентов на ранних этапах.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ранняя, эволюция

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimuna polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imuno-reglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Afectează oamenii de diferită vârstă, rasa, origine, sex, cu predilecție la femeile de vârsta fertilă, în 83-97% cazuri. Vârsta medie de debut a lupusului variază între 25.7-34.5 ani [1]. Lupusul este maladie cu afectare multiorganica, diagnosticul fiind bazat pe tabloul clinic și susținut de profilul imunologic. Manifestările care se sesizează în timpul instalării și evoluției LES sunt diverse. În ultimele decade, prin dezvoltarea strategiilor de diagnostic și tratament, supraviețuirea pacienților cu LES s-a îmbunătățit semnificativ. Povara maladii este determinată de severitatea procesului autoimun și afectarea organica cauzată de maladia însuși, comorbidități-

le asociate sau tratamentul administrat. Principiile de tratament treat-to-target promovate în ultimii ani au drept scop diminuarea activității maladii până la obținerea remisiei, dar și prevenirea complicațiilor maladii, astfel menținând calitatea vieții pacienților. În literatura contemporană, unele cercetări sugerează că diagnosticul și tratamentul precoce pot fi asociate cu rate mai mici de exacerbări, utilizarea mai eficientă a resurselor de asistență medicală, precum și costuri mai mici. Conform datelor de literatura recentă, maladia precoce este denumită cea, de la debutul ei până la 2 ani, [BA. Pons Estel, GLADEL cohort, M. Urowitz, SLICC inception cohort] în studii mai vechi, aceasta perioada a fost considerată până la 5 ani [G. Alarcon, LUMINA cohort]. Astfel lupusul instalat până la 2 ani este definit ca lupus precoce [2,3,4].

Studiul propus are scop de a evalua pacienții cu

lupus precoce comparativ cu LES tardiv, prin aprecierea semnelor socio-demografice și clinice la etapa timpurie a bolii.

Material și metode

Am dezvoltat un studiu descriptiv, transversal, efectuat pe un eșantion de pacienți cu diagnosticul de lupus eritematos sistemic veridic. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți adulți, care au întrunit criteriile de clasificare SLICC, 2012 și care și-au exprimat acordul informat de a participa în cercetare. Din studiu au fost excluși pacienții cu alte patologii autoimune.

Studiul s-a desfășurat la Departamentul Medicină Internă, Catedra Medicină Internă-Semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, secția IV, în perioada ianuarie 2016 – ianuarie 2018.

Pacienții au fost examinați prin cercetări generale și speciale. Cercetările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard și cercetări paraclinice așa ca analiza generală a sângelui și urinei, marcheri imunologic - anticorpii antinucleari ANA, anti-ADN dublu catenar, fracțiile complementului C3 și C4. Cercetările speciale au inclus aplicarea instrumentelor clinice moderne pentru aprecierea activității bolii (Indicele Activității LES, SLEDAI-2K și Măsurarea Activității Lupusului Sistemic, SLAM), evaluarea globală a maladiei de către pacient și medic (Patient Global Assessment - PGA și Physician Global Assessment - PhGA). Lezarea organică ireversibilă a fost apreciată prin SLICC/ACR Indexul Lezării, (Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology Damage Index) [5]. Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată

prin utilizarea programelor Microsoft Excel și MedCalc. Avizul comitetului de etica a fost obținut la ședința Comitetului de Etica a USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 67 din 16.06.2016.

Rezultate

În cercetare au fost incluși 86 pacienți consecutivi cu lupus eritematos sistemic, care au fost divizați în două loturi de studiu. Lotul 1- L₁ a inclus 34 de pacienți cu lupus precoce – durata maladiei până la doi ani, lotul 2 - L₂- 52 de pacienți cu lupus tardiv. Am analizat comparativ ambele loturi pentru a evidenția caracteristicile clinico-staturale a acestor pacienți (tab.1)

Analiza datelor din tabel relevă repartizarea omogenă a pacienților ca distribuție pe criterii, cu predominarea sexului feminin. Conform mediului de reședință s-a evidențiat predominarea locuitorilor mediului urban în L₂. Concomitent am apreciat prezența dizabilității în loturile de studiu, numărul lor cu dizabilitate a predominat în lotul doi – 86.6% (p<0.05). Am urmărit instalarea dizabilității la pacienții cu lupus până la 12 luni de boală și s-a constatat la 28(32.6%) pacienți, 13-24 luni - 13(15.1%), 25-60 luni –8(9.3%), după 61 luni – 8 (9.3%) pe când 29(33.7%) nu au avut semne de dizabilitate (fig. 1). Din datele înserate în figură 1 este evident, că dizabilitate în primii ani de boală au obținut circa jumătate din pacienți incluși în studiu.

Activitatea maladiei pacienților din studiu a fost apreciată prin indicii SLAM și SLEDAI-2K. Analiza marcherilor imunologici a relevat că cel mai frecvent criteriu a fost anti-ADN dublu catenar în ambele grupe (88.2% și 96.1%), urmat de ANA (75.0 și 79.0%), titlurile scăzute ale fracțiilor complementului C3 și C4 fiind în 61.0% și 29.4% pentru L₁ versus 39.2% și 27.4% pentru L₂. Constatăm că atât în stadiile pre-

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților din loturile L₁ și L₂

| Parametrii evaluați | L ₁ (Nr=34) | L ₂ (Nr=52) | p |
|---|------------------------|------------------------|--------|
| Sex (Nr, %), Femei | 33 (97.1) | 50 (96.2) | |
| Bărbați | 1 (2.9) | 2 (3.8) | |
| Mediul de trai(Nr, %), Rural | 17 (50.0) | 22 (42.3) | |
| Urban | 17 (50.0) | 30 (57.7) | |
| Vârsta medie (M±SD, ani) | 39.02±14.79 | 44.76±11.99 | >0.05 |
| Vârsta medie la debutul bolii (M±SD, ani) | 37.94±14.66 | 31.14±11.79 | <0.05 |
| T-T0 timpul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului, (M±SD, luni) | 11.75±14.20 | 8.67±10.98 | >0.05 |
| Durata bolii (M±SD, luni) | 11.83±8.64 | 161.46±90.61 | <0.001 |
| Numărul cumulativ de criterii SLICC | 7.29±2.11 | 7.88±1.81 | >0.05 |

cocce ale LES, cât perioada de stare a bolii, prezența anti-AND și ANA a fost ondulantă, asociată cu limfopenie.

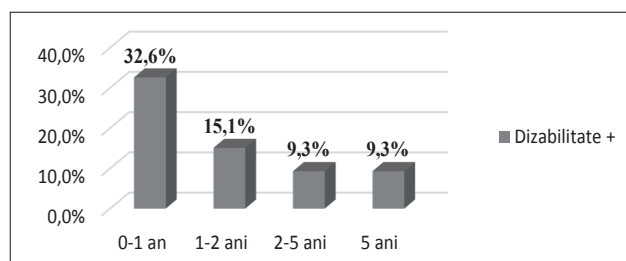


Fig. 1. Frecvența acordării dizabilității în dependență de durata maladiei

Am continuat cercetare prin evaluarea pacienților prin instrumente clinice validate în reumatologie. Analiza instrumentelor clinice aplicate pentru aprecierea stării generale a pacientului, activității maladiei și lezării organice este prezentată în tab. 2.

Datele din tabel relevă că activitatea maladiei apreciată prin SLEDAI este semnificativ mai mare în grupul pacienților cu boala precoce ($p < 0.05$). Aprecierea stării globale de către pacient, dar și medic a fost mai accentuată la pacienții cu durata mai mare a maladiei. De notat că PGA și PhGA au corelație puternică, statistic semnificativă în ambele loturi (L_1 : $r = 0.861$, $p < 0.0001$, L_2 : $r = 0.776$, $p < 0.0001$). În continuarea ideii am fost interesați să analizăm legătura dintre indicii activității maladiei SLAM și SLEDAI, care a notat o corelație strânsă statistic semnificativă în ambele loturi de studiu (L_1 : $r = 0.768$, $p < 0.0001$, L_2 : $r = 0.734$, $p < 0.0001$). Compararea indicilor PGA și PhGA cu indicii activității maladiei au evidențiat corelarea moderată a indicelui SLAM cu PGA (L_1 : $r = 0.484$, $p = 0.003$, L_2 : $r = 0.396$, $p = 0.003$) și PhGA (L_1 : $r = 0.529$, $p = 0.001$, L_2 : $r = 0.593$, $p < 0.0001$) statistic semnificativă în ambele loturi. De menționat că, SLEDAI a corelat numai cu PhGA în ambele loturi.

Am considerat oportun evaluarea activității maladiei la diferite etape ale evoluției bolii. Am comparat rezultatele indicilor SLAM și SLEDAI în grupele 0-24 luni, 25-60, 61-121 și peste 121 luni (puncte).

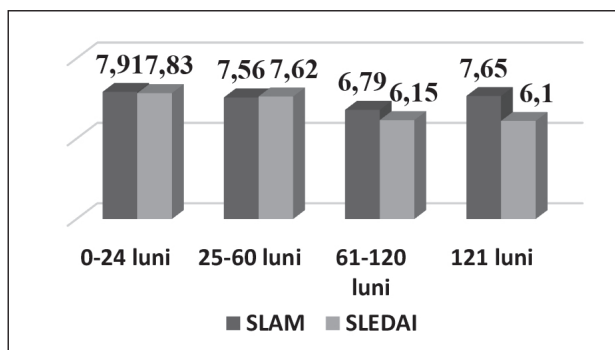


Fig. 2. Activitatea medie a LES în dependență de durata maladiei.

Din figură desprindem că activitatea maladiei are tendința spre scădere cu timpul, cea mai înaltă activitatea bolii fiind în anul 1 și 2 de boală, conform SLEDAI, iar indicele SLAM nu demonstrează diferențe semnificative.

În cele ce urmează am analizat corelația între indicii lezării organice ireversibile, apreciată, conform definiției, după 6 luni de la debutul bolii, la pacienții din ambele loturi. Lotul 1 a fost caracterizat prin indicii lezării jos, reprezentat de numai 0-1 puncte, la numai 9 (23,5%) pacienți. Pacienții, 29 (54,7%), din lotul cu durata maladiei peste 2 ani, au avut indicii lezării organice mai mare, până la 5 puncte. Compararea PGA și PhGA cu SLICC/ACR IL în ambele loturi a arătat corelația moderată statistic semnificativă a indicelui lezării organice cu PhGA ($r = 0.429$, $p = 0.001$) în L_2 .

Discuții

LES este o maladie a țesutului conjunctiv cu afectarea mai multor sisteme și organe și cu impact asupra vieții pacienților. Manifestările maladiei la debutul ei și în primii ani de dezvoltare sunt relevante pentru stabilirea diagnosticului și începerea tratamentului optimal, ce poate influența evoluția ulterioară a maladiei.

Prezentul studiu a evaluat caracteristicile complexe ale maladiei în primii ani de boală și manifestările ulterioare. Caracteristica generală a maladiei este si-

Tabelul 2.

Caracteristicile clinice ale maladiei la pacienții din L_1 și L_2

| Parametrii evaluați | L_1 (Nr=34) | L_2 (Nr=52) | p |
|--------------------------|---------------|---------------|--------|
| SLEDAI-2K (M±SD, puncte) | 7.83±4.01 | 5.71±4.24 | <0.05 |
| SLAM (M±SD, puncte) | 7.91±4.4 | 7.46±4.13 | >0.05 |
| PGA (M±SD, puncte) | 45.88±19.18 | 48,3±23,78 | >0.05 |
| PhGA (M±SD, puncte) | 47.55±19.33 | 48.71±19.45 | >0.05 |
| SLICC/ACR (M±SD, mm) | 0.26±0.44 | 1.21±1.41 | <0.001 |

milară a celei prezentate în literatura de specialitate pentru populația europeană, de rasă albă [1,3,6]. Ambele loturi studiate au fost omogene pe criterii, etnie fiind caucazieni, distribuție gender a evidențiat predominarea femeilor în ambele loturi de studiu. Predominarea vârstei la debut între 30 și 40 ani este aceeași cu datele prezentate în literatura [1].

O altă latură a studiului a fost aprecierea activității maladiei la pacienții noștri în diferite etape ale bolii. Datele obținute arată că, activitatea maladiei la pacienții cu lupus precoce a fost semnificativ mai înaltă ($p < 0.05$), ce poate fi explicat prin debutul maladiei cu semne ce respectă criteriile bolii. Compararea parametrilor din datele instrumentelor clinice (SLEDAI, SLAM-2K, PGA, PhGA) în grupuri a evidențiat că starea globală a pacienților din ambele grupe este semnificativ mai înaltă apreciată de către medic la pacienții precoce ($r = 0.43$, $p < 0.05$), ce poate fi explicat prin subaprecierea stării sale generale de către acești pacienți la debutul bolii. Compararea indicilor de activitate și PGA/PhGA a avut rezultate similare cu cele din literatură, arătând sensibilitate mai înaltă a indicelui SLAM decât SLEDAI-2K. Corelarea SLEDAI numai cu PhGA în ambele loturi este probabil din cauza prezenței compartimentelor subiective, așa ca fatigabilitate, cefalee, disfuncție cognitivă (depresie, psihoze) și artralgiile în componența indicelui SLAM [7]. Altă explicație ar putea fi - aprecierea rectificată a simptomelor maladiei de către medic, încât pacienții tind să diminueze gravitatea stării lor de sănătate, nefiind adaptați la nouă lor stare.

Corelarea indicelui lezării organice în ambele grupe cu activitatea maladiei a evidențiat prezența corelației statistice semnificative cu PhGA în grupul pacienților cu lupus tardiv ($r = 0.429$, $p = 0.001$), în plus, corelarea puternică ($p < 0.001$) a indicelui SLICC/ACR între grupe explică apariția mai multor complicații ale maladiei peste timp (prezența mai multor leziuni în grupul pacienților cu LES tardiv).

Concluzii

A fost stabilit că, activitatea maladiei este mai înaltă la pacienții cu lupus precoce. A fost identificată corelația semnificativă a indicilor activității a maladiei (PGA, PhGA, SLEDAI, SLAM) în grupuri, notabil, că SLEDAI a corelat cu PhGA în ambele loturi. Pe durata evoluției bolii pacienții dezvoltă lezarea organică ireversibilă. Pacienții cu lupus au nevoie de acordarea gradului de dizabilitate din primii ani de boală din cauza activității ei, și mai târziu – apariției lezării organice ireversibile.

Bibliografie

1. Cervera R. *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients*. Medicine, 2003, 82(5), pp. 299-308.
2. Pons-Estel B.A. *The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics"*. Medicine, 2004, 83, pp. 1-17.
3. Urowitz M. *Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res, 2014, 6(9), pp. 1374-1379.
4. Alarco'n G. *Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups. XIX. Natural History of the Accrual of the American College of Rheumatology Criteria Prior to the Occurrence of Criteria Diagnosis*. Arthritis Care Res, 2004, 51(4), pp. 609-615.
5. Romero-Diaz J. *Measures of adult systemic lupus erythematosus*. Arthritis Care Res, 2011, 63(11), pp. 37-46.
6. Santos M. J. *Characterization of a Portuguese population with systemic lupus erythematosus* [in Portuguese]. Acta Reumatol Port, 2007, 32, pp. 153-161.
7. Fatemi A. *Sensitivity analyses of four systemic lupus erythematosus disease activity indices in predicting the treatment changes in consecutive visits: a longitudinal study*. Clinical Rheumatology, 2017. doi: 10.1007/s10067-017-3949-2.

ASPECTE ETIOPATOGENETICE ȘI MORFOLOGICE ALE CANCERULUI GASTRIC TIP DIFUZ

Gherasim Mihaela - cercetător științific, doctorand
Institutul Oncologic din Moldova

Rezumat

Cancerul gastric (CG) tip difuz constituie 32% din toate tipurile de cancer gastric. Carcinoamele de tip difuz constau din celule cu coezivitate slabă care infiltrează difuz peretele gastric și formează puține structuri glandulare sau chiar deloc. Tipul difuz are o evoluție mai malignă și un prognostic mai nefavorabil decât tipul intestinal, se întâlnește la pacienții mai tineri și se poate dezvolta în orice regiune a stomacului însă afectează mai frecvent cardia. Macroscopic acesta se manifestă predominant prin linitis plastica cu o infiltrare difuză a peretelui gastric. La nivel molecular în lanțul etiopatogenetic s-au determinat: pierderea funcției E-cadherinei prin deleții sau mutații în gena CDH1, instabilitate microsatelită (MSI), mutații ale genelor FGFR2F și RHOA, amplificarea genelor MDM2 și MET.

Cuvinte-cheie: cancer gastric tip difuz, lanț etiopatogenetic.

Summary. Etiopathogenetic and morphological aspects of diffuse-type gastric cancer.

Diffuse-type gastric cancer (GC) accounts for 32% of all gastric cancers. Diffuse-type carcinomas consist of poorly cohesive cells that diffusely infiltrate the gastric wall and form little or no glandular structures. The diffuse-type CG has a more malignant evolution and a less favorable prognosis than the intestinal type, it occurs in younger patients and can develop in any region of the stomach but affects more frequently the cardia. Macroscopically it manifests predominantly by linitis plastica with diffuse infiltration of the gastric wall. At molecular level, in the etiopathogenetic chain it was determined: loss of E-cadherin function by deletions or mutations in the CDH1 gene, microsatellite instability (MSI), mutations of the FGFR2F and RHOA genes, amplification of the MDM2 and MET genes.

Key words: diffuse-type gastric cancer, the etiopathogenetic chain.

Резюме. Этиопатогенетические и морфологические аспекты рака желудка диффузного типа.

Диффузный рак желудка (РЖ) составляет 32% всех раковых заболеваний желудка. Диффузные карциномы состоят из слабосвязанных клеток, которые диффузно проникают в стенку желудка и образуют небольшие железистые или совсем нежелезистые структуры. Диффузный тип РЖ имеет более злокачественную эволюцию и менее благоприятный прогноз, чем кишечный тип, он встречается у более молодых пациентов и может развиваться в любом отделе желудка, но чаще затрагивает кардию. Макроскопически он проявляется преимущественно как "linitis plastica" с диффузной инфильтрацией стенки желудка. На молекулярном уровне в этиопатогенетической цепи отмечается: потеря функции E-кадгерина, делециями или мутациями в гене CDH1, микросателлитной нестабильностью (MSI), мутациями генов FGFR2F и RHOA, амплификацию генов MDM2 и MET.

Ключевые слова: диффузный рак желудка, этиопатогенетическая цепь.

Introducere

Cancerul gastric (CG) ocupă locul cinci în lume în structura oncologică și locul trei, după cancerul pulmonar și hepatic în mortalitate. Anual în lume circa 1 milion de oameni sunt diagnosticați cu cancer gastric [1].

Au fost propuse mai multe clasificări histologice, în special, cu scop de prognostic. Una din clasificări utilizată la nivel internațional este cea propusă de Laurén în 1965 în care tipul intestinal și tipul difuz sunt principalele două subtipuri histologice, iar tipul nedeterminat, prezintă o a treia variantă mai rar întâlnită. Acest sistem de clasificare este important în alegerea tacticii de tratament chirurgical și ar putea facilita înțelegerea diferitor mecanisme moleculare de tumorigeneză [2]. Frecvențele relative sunt de aproximativ 54% pentru tipul intestinal, 32% pentru tipul difuz și 15% pentru tipul nedeterminat. Deși în ultimii ani are

loc o diminuare a incidenței cancerului gastric, dar, totodată conform structurii histologice, se constată o creștere a incidenței subtipului difuz față de cel intestinal.

Carcinoamele gastrice de tip difuz constau din celule cu coezivitate slabă care infiltrează difuz peretele gastric și formează puține structuri glandulare sau chiar deloc. Celulele au, de obicei, formă rotundă și dimensiuni mici, sunt aranjate în mod solitar sau sunt adunate în structuri reticulare dispuse în fâșii. Aceste tumori sunt asemănătoare cu carcinomul cu celule "în inel cu pecete" din clasificarea OMS. Rata mitozelor este mai joasă în cancerule de tip difuz decât în cele de tip intestinal. Pot fi prezente cantități mici de mucină. Desmoplazia este mai pronunțată iar asocierea inflamației mai puțin evidentă în tipul difuz decât în cel intestinal [3].

Tipul difuz de CG are o evoluție mai malignă și un

prognostic mai nefavorabil decât tipul intestinal, se întâlneşte la pacienţii mai tineri şi se poate dezvolta în orice regiune a stomacului însă afectează mai frecvent cardia [4].

Cele 2 tipuri de CG au caracteristici clinico-morfologice diferite: tipul difuz de CG se extinde mai frecvent pe cale limfatică la peritoneu şi pleură în timp ce tipul intestinal are o tendinţă de creştere mai superficială, atinge dimensiuni mult mai mari până ajunge să penetreze seroasa, prezintă mai frecvent invazie vasculară, cu metastazare hepatică şi pulmonară.

Etiologia CG de tip difuz este puţin cunoscută. Studiile epidemiologice nu înregistrează corelarea tipului difuz cu infecţia *H pylori*, cum este cazul în tipul intestinal, acesta dezvoltându-se mai des de novo şi/sau datorită unei predispoziţii genetice. Se presupune că acesta se dezvoltă într-o mucoasă normală care conţine un număr mai mare de celule slab diferenţiate decât cel de tip intestinal, însă nu implică un lanţ carcinogenic specific (echivalent "cascadei" Correa din tipul intestinal). Principalele schimbări moleculare observate în CG tip difuz au fost: pierderea funcţiei E-cadherinei prin deleţii sau mutaţii în gena CDH1, instabilitate microsatelită (MSI), mutaţii ale genelor FGFR2F şi RHOA, amplificarea genelor MDM2 şi MET, [5, 6].

O particularitate moleculară şi genetică a CG tip difuz faţă de tipul intestinal constă în deficienţa adeziunii intercelulare cauzată de inactivarea genetică sau epigenetică şi scăderea expresiei genei CDH1 care codifică o proteină de 120-kDa – E-cadherina. E-cadherina face parte din familia de glicoproteine transmembranare expresate în ţesutul epitelial şi este responsabilă de adeziunea intercelulară dependentă de calciu. E-cadherina este esenţială pentru stabilirea şi menţinerea epiteliului polarizat şi diferenţiat prin intermediul complexelor de adeziune intercelulară [7]. Aceasta este considerată un supresor al invaziei iar dereglarea expresiei sale este des întâlnită în cazurile de CG difuz sporadic avansat. Reducerea expresiei E-cadherinei de asemenea este corelată cu capacitatea infiltrativă şi metastatică a tumorii, fapt ce se consideră a fi datorat ruperii complexului cadherină-catenină cu pierderea, în consecinţă, a adeziunii celulare şi cu creşterea motilităţii celulare [8].

Aproximativ 50% din cazurile de CG tip difuz prezintă această mutaţie sau inactivare a genei [9]. Alterări ale genei CDH1 pot fi întâlnite în stadiul incipient de dezvoltare a CG tip difuz iar pierderea expresiei E-cadherinei se observă în carcinoamele invazive şi „in situ”. În modelul propus de Carneiro et al., dezvoltarea CG tip difuz la purtătorii de mutaţii

ale E-cadherinei are ca leziune precursoră un carcinom cu celule "în inel cu pecete" in situ cu extindere pagetoidă a acestor celule.

În stadiul incipient al CG ereditar, alela CDH1 "wild type" este supresată sau pierdută în celulele tumorale în urma așa-numitului "second hit" cauzat de hipermetilarea promoter-ului genei CDH1 în cel puțin 50% de cazuri. Metilarea promoterului este de asemenea parte a mecanismului major ce stă la baza expresiei scăzute a E-cadherinei în tipul difuz sporadic de CG.

Instabilitatea cromozomială în CG tip difuz include adaosuri la 12q, 13q şi pierderi la 4q, 15q, 16q şi 17p.

Tipul difuz de asemenea este asociat cu alterări sau mutaţii în alte gene sau produse ale genelor cum ar fi protooncogena MET ce codifică receptorul factorului de creştere al hepatocitului (HGFR), numit şi c-met. HGF (factorul de creştere a hepatocitului) şi receptorul său c-met reprezintă mediatorii pentru multiple procese biologice cum ar fi mitoza (proliferare, invazie), morfogeneza, mitogeneza şi angiogeneza. Aceştia joacă un rol important în dezvoltarea embrionară dar sunt active şi la vârsta adultă. Expresia c-met este mai sporită în tipul difuz de CG comparativ cu tipul intestinal, dar în afară de unele corelaţii cu caracteristicile clinico-histologice, rolul său ca marker de prognostic rămâne neclar. Se presupune că hiperexpresia MET reprezintă un eveniment foarte precoce în tumorigeneza cancerului gastric [10, 11].

În tipul difuz în special, se observă mutaţii ale RHOA (Ras homolog gene family, member A). S-a determinat prezenţa a aproximativ 13 tipuri de astfel de mutaţii la pacienţii cu CG tip difuz în timp ce la pacienţii cu CG tip intestinal mutaţii ale RHOA nu au fost depistate. Această genă codifică o Rho GTPază de 21kDa, localizată în citoplasmă. Aceasta exercită diverse funcţii, jucând un rol în organizarea actinei, motilitatea şi polaritatea celulară, reglarea transcripţiei şi desfăşurarea ciclului celular. Aceste mutaţii din cadrul tipului difuz de CG sugerează o pierdere de funcţie ce rezultă în dereglarea interacţiunii RhoA cu proteinele efectoare "în aval" şi respectiv a semnalizării intracelulare. Tumorile ce prezintă astfel de mutaţii se caracterizează printr-o diferenţiere joasă şi sunt localizate mai des la nivelul corpului şi regiunii antrale. Consecinţa funcţională a mutaţiei RhoA este rezistenţa la anoikis - mecanismul de moarte celulară programată a celulelor care se detaşează de la matricele extracelulare. Acest fenotip celular este considerat o proprietate importantă în cancerul tip difuz, ce contribuie la creşterea şi progresarea acestuia [12].

Asocierea tipului difuz cu sindroamele de predispoziţie ereditară a CG este deja bine stabilită. Cance-

rul gastric difuz ereditar (HDGC) este unul din aceste sindroame ce se caracterizează printr-un risc crescut pe parcursul vieții pentru cancer gastric și cancer mamar [13]. Acesta are transmitere autosomal dominantă. Diagnosticul de HDGC se stabilește prin prezența unuia din următoarele criterii: (1) familii cu 2 sau mai mulți pacienți cu cancer gastric la orice vârstă, la unul dintre aceștia fiind confirmat cancer gastric tip difuz; (2) indivizi cu cancer gastric tip difuz până la vârsta de 40 de ani; (3) familii în care s-a stabilit diagnosticul atât de CG tip difuz cât și de cancer mamar lobular (unul din diagnostic stabilit până la 50 de ani) [14]. Vârsta medie de apariție a HDGC este de 38 de ani. Riscul cumulativ de apariție a CG tip difuz la purtătorii de mutații CDH1 până la vârsta de 80 de ani este de 70% la bărbați și 56% la femei [15].

Ca și în CG tip difuz sporadic, HDGC se manifestă predominant prin linitis plastica cu o infiltrare difuză a peretelui gastric. Microscopic se caracterizează, într-o mare măsură, sau exclusiv prin prezența celulelor "în inel cu pecete", mai des însă aceste tumori sunt compuse dintr-un infiltrat pleomorf cu o cantitate mică sau fără celulele "în inel cu pecete" clasice (carcinom slab coeziv). Într-un număr mai mic de cazuri, celulele tumorale sunt aranjate în grupuri mici, uneori rozete sau structuri glandulare. Este prezent un component de mucină extracelulară, în care plutesc celulele canceroase. Deși nu sunt elemente histologice specifice care ar indica natura ereditară a tumorii, leziunile "in situ" și răspândirea pagetoidă a celulelor "în inel cu pecete" din mucoasa normală adiacentă pot servi ca indicatori importanți ai diagnosticului [14].

Cancerul gastric de tip difuz rămâne o problemă neelucidată până la sfârșit. Dacă în tipul intestinal a fost studiată detaliat etiopatogeneza pe baza căreia au fost stabilite grupe de pacienți cu risc înalt de dezvoltare a acestui subtip, în cancerul de tip difuz în această privință rămân multe necunoscute. Un studiu complex al diferitelor mecanisme oncogenetice este imperativ, pentru a identifica eventualii markeri imunogenetici ce ar servi la stratificarea grupurilor populaționale de risc într-un cancer ce tinde să afecteze persoanele mai tinere și a cărui incidență are tendință de creștere în ultimii ani.

Bibliografie

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Lauren P. *The two histological main types of gastric cancer: diffuse and so-called intestinal type carcinoma*. Acta Pathol Microbiol Scand, 1965, 64, p. 331-49.
3. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. World Health Or-

ganization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. *Tumours of the Digestive System*. IARC Press, Lyon, 2000. ISBN-10 9283224108.

4. Gomceli I., Demiriz B., Tez M. *Gastric carcinogenesis*. World J Gastroenterol, 2012, pp. 5164-5170.

5. Lee Y.S., Cho Y.S., Lee G.K., Lee S., Kim Y.W., Jho S., Kim H.M., Hong S.H., Hwang J.A., Kim S.Y., Hong D., Choi I.J., Kim B.C. et al. *Genomic profile analysis of diffuse-type gastric cancers*. Genome Biol., 2014, 15(4), p. R55.

6. Kakiuchi M., Nishizawa T., Ueda H., Gotoh K., Tanaka A., Hayashi A., Yamamoto S., Tatsuno K., Katoh H., Watanabe Y., Ichimura T., Ushiku T., Funahashi S. et al. *Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma*. Nat Genet., 2014, 46(6), p. 583-587.

7. Shore E.M., Nelson W.J. *Biosynthesis of the cell adhesion molecule uvomorulin (E-cadherin) in Madin-Darby canine kidney epithelial cells*. J Biol Chem, 1991, 266, p. 19672-80.

8. Van Aken E., De Wever O., Correia da Rocha A., Mareel M. *Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer*. Virchows Arch, 2001, 439, p. 725-51.

9. Berx G., Becker K.F., Höfler H., van Roy F. *Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene*. Hum Mutat, 1998, 12, p. 226-237. [PMID: 9744472 DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998) 12:4<226::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D]

10. Birchmeier C., Birchmeier W., Gherardi E., Vande Woude G.F. *Met, metastasis, motility and more*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4, p. 915-25.

11. Rosario M., Birchmeier W. *How to make tubes: signaling by the Met receptor tyrosine kinase*. Trends Cell Biol, 2003, 13, p. 328-335.

12. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C., Deng S., Chu K.M., Law S. et al. *Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer*. NatGenet., 2014, 46, p. 573-82.

13. MIM number 137215: *Gastric cancer, hereditary diffuse*. HDGC. Online Mendelian Inheritance in Man. Available at <http://omim.org/entry/137215>, 2013.

14. *Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers*.

15. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Almeida Santos T., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveria C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G. *Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond*. JAMA Oncol, 2015. doi:10.1001/jamaoncol.2014.168

PARTICULARITĂȚILE MATERNO-FETALE ÎN DIFERITE ANOMALII ALE CORDONULUI OMBILICAL

Alina Alsatou - doctorandă

USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2

tel.: 069744937, linka-05@mail.ru

Rezumat

Starea intrauterină a fătului depinde în mare parte de particularitățile de dezvoltare a cordonului ombilical. Patologia cordonului ombilical reprezintă o problemă importantă a obstetricii contemporane, prin prisma morbidității și mortalității perinatale. Frecvența acesteia în populație variază între 4,8-38,4%, fiind cauza mortalității perinatale în 75% cazuri reprezentate de hipoxia fătului, asfixia nou-născutului și trauma cranio-cerebrală hipoxică. Diagnosticarea adecvată și la timp a anomaliilor cordonului ombilical va permite de modificat în mod corespunzător tactica de conduită a sarcinii și nașterii.

Rezultatele cercetărilor prezentate confirm actualitatea și relevanța studierii patologiei cordonului ombilical pentru prognozarea și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Cuvinte-cheie: cordon ombilical, anomalii, rezultate perinatale.

Summary. Materno-fetal particularities in different abnormalities of umbilical cord

Various abnormalities of the umbilicus can change the normal course of cord separation and may be associated with significant morbidities and mortalities if left unrecognized and uncorrected. Its frequency in the population varies between 4.8 to 38.4%, being the cause of perinatal mortality in 75% of cases represented by fetal hypoxia, asphyxia of the newborn and the cerebral hypoxia-ischemia. Adequate and timely diagnosis of umbilical cord abnormalities can appropriately change the tactics of pregnancy and childbirth. The study of all aspects of this problem is relevant and has serious scientific and practical significance.

Key words: umbilical cord, abnormalities, perinatal outcomes.

Резюме. Материнско-плодовые особенности при различных аномалиях пуповины

Внутриутробное существование плода во многом зависит от особенностей развития пуповины. Патология пуповины является важной проблемой современного акушерства с точки зрения перинатальной заболеваемости и смертности. Частота развития патологии пуповины колеблется в пределах от 4,8 до 38,4% и может быть причиной перинатальной смертности в 75% случаев, возникшей в результате гипоксии плода, асфиксии новорожденного и гипоксической черепно-мозговой травмы. Адекватная и своевременная диагностика аномалий пуповины позволяет соответствующим образом изменить тактику ведения беременности и родов. Изучение всех вышеизложенных аспектов данной проблемы является актуальным и имеет серьезное научное и практическое значение.

Ключевые слова: пуповина, аномалии, перинатальные исходы.

Introducere

Starea fătului și sănătatea nou-născutului sunt determinate de condițiile creșterii și dezvoltării intrauterine, cât și de caracterul interrelațiilor cu organismul matern [51], care are loc prin intermediul anexelor fetale. Prezintă un interes major studierea cordonului ombilical, care constituie legătură unică dintre făt și placentă, care conține două artere și o venă acoperite cu gelatina Wharton cu dispoziție spiralată, lipsit de inervație, asigurând aprovizionarea produsului de concepere cu substanțe necesare pentru creșterea și dezvoltarea lui.

După datele de literatură, frecvența patologiei cordonului ombilical în populație variază între 4,8-38,4% [5,13,43], care include, în cea mai mare parte, anomaliile de dezvoltare a acestuia, cum ar fi *anomalii vasculare* (artera ombilicală unică și/sau hipoplazia ei, vase ombilicale supranumerate), *anomalii de lungime* (lung/scurt), *de diametru* (subțire/gros) și *anomalii de inserție* (marginală sau velamentoasă)

[33,50]. Sebire și coaut. au prezentat legătură dintre anomaliile ombilicale și rezultatele perinatale patologice posibile în baza unei revizuirii a mai multor rapoarte [41].

După datele unor autori [46,51], cauzele mortalității perinatale în 75% cazuri sunt reprezentate de hipoxia fătului, asfixia nou-născutului și trauma cranio-cerebrală hipoxică, determinate de patologia ombilicală. Conform datelor altor autori [6, 25], patologia cordonului ombilical determină morbiditatea și mortalitatea perinatală în 21-65%, cele mai importante fiind: restricția de creștere intrauterină a fătului, distresul fetal, asfixia, moartea intrauterină a fătului, anomalii congenitale fetale. Deci, un moment important în patologia cordonului ombilical este studierea lui minuțioasă, în scopul îmbunătățirii indicilor perinatali.

Dintre anomaliile vasculare, un mare interes îl prezintă artera ombilicală unică (AOU), care este o malformație caracterizată prin prezența unei vene

ombilicale și absenței uneia dintre arterele acestuia [27,43]. Incidența acestei patologii este de aproximativ 0,5%–1% [2] cu rata mai mare la feții aneuploidi 9%-11% [12]. Totuși, cauza exactă a apariției acestei anomalii nu este încă pe deplin cunoscută, iar cea mai pe larg acceptată ipoteză o reprezintă agenezia primară sau atrofia ulterioară a unei artere ombilicale [10, 42, 44]. În literatură s-a constatat o asociere dintre AOU și un risc crescut de defecte fetale și anomalii cromozomiale [12]. Pe baza unui raport al Societății Spaniole de Obstetrică și Ginecologie, mai mult de 90% din cazuri prezintă o anomalie izolată [21]. Artera ombilicală unică izolată (AOUi) este definită dacă nu apare nici o anomalie suplimentară cromozomială sau structurală [4,43]. O meta-analiză efectuată în 2013 a evaluat legătura dintre AOUi și complicațiile perinatale (restricția de creștere a fătului, mortalitate perinatală) și a demonstrate lipsa unei asocieri semnificative [44]. Cu toate acestea, alte studii au demonstrate o contradicție și confirm că fetușii cu AOUi sunt considerați cu risc sporit pentru apariția unor complicații perinatale, cum ar fi: nașterea prematură [22], restricția de creștere intrauterină [5], mortalitatea perinatală [25]. O meta-analiză efectuată recent în a. 2016 a susținut autorii precedenți și a demonstrat o corelație semnificativă dintre această anomalie și complicațiile perinatale, cum ar fi oligohidramniosul, polihidramniosul, făt mic pentru vârsta de gestație, diabetul zaharat gestațional, mortalitatea perinatală [47]. Astfel, incidența acestor patologii perinatale a fost corelată cu AOUi și ea poate crește riscul acestor complicații [2].

Se consideră că vasele supranumerate ale cordonului ombilical se întâlnesc mai rar în comparație cu artera ombilicală unică. Apariția acestora poate cauza distresul fetal intrauterin, prezentând un risc de hipoxie intrauterină [31].

Astfel, rezultatele acestor studii ne sugerează că gravidele la care este prezentă anomalia vaselor cordonului ombilical necesită o atenție sporită și supraveghere pe parcursul sarcinii.

Balkawade N. și coaut. au demonstrat că incidența rezultatelor perinatale patologice se modifică direct proporțional cu lungimea cordonului ombilical ($p < 0.001$) [3]. În acest studiu s-a constatat că lungimea cordonului ombilical nu a variat în funcție de greutatea, talia și sexul copilului, dar au asociat cordonul anatomic excesiv de scurt cu un risc crescut de prelungirea perioadei a II de naștere, ruptura ombilicului, de colarea anormală a placentei, inversia uterină și hernia cordonului, care provoacă starea intrauterină nesatisfăcătoare a fătului [3]. Yamamoto Y. și coaut. contrazic și în studiul său au demonstrat că primiparitatea, IMC redus, sexul feminin la făt,

greutatea mică la naștere a fătului și a placentei au fost direct corelate cu lungimea scurtă a ombilicului [49]. Date similare au fost afișate într-un studiu retrospectiv efectuat în Washington [48]. Într-o cercetare efectuată în Finlanda, cordonul scurt la fel au fost asociate cu greutatea mică la naștere, primiparitatea, nou-născuți de gen feminin și vârsta maternă avansată [18]. De asemenea, s-au observat anumite dereglări de ritm cardiac (bradicardie, decelerații) la copiii născuți la termen cu cordon anatomic scurt [1, 11]. Alți autori au demonstrat că această anomalie a fost prezentă la doar 6% din nașterile la termen, asociate cu retard mental și motoric la copii în viitor [28]. Astfel, s-a constatat că, cu cât cordonul ombilical este mai scurt, cu atât riscul apariției complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii e mai mare.

Ca să înțelegem legătura dintre cordonul ombilical scurt și rezultatele perinatale nefavorabile trebuie să analizăm mecanismul creșterii cordonului ombilical. În mod normal, tensiunea aplicată asupra cordonului stimulează creșterea lui. Miller cu colegii săi [26] au propus așa-zisa ipoteză "stretch", care constată că creșterea cordonului ombilical este mai accelerată în al doilea trimestru, atunci când activitatea fetală și volumul lichidului amniotic sunt la cel mai înalt nivel. Mai mult, studiile efectuate pe animale sugerează că expunerea la substanțele, care diminuează mișcarea fetală în uter, cum ar fi atenolol, etanol și curarele sunt asociate cu prezența de cordon ombilical scurt [7]. De asemenea, este cunoscut faptul că masa placentei influențează asupra lungimea cordonului ombilical [30, 39]. Toate aceste rezultate obținute ne vorbesc despre originea de dezvoltare a cordonelor scurte. Cu toate acestea, recent, au fost prezentate dovezi împotriva acestei teorii, unde se demonstrează creșterea liniară a ombilicului pe parcursul sarcinii și astfel susține o origine multifactorială a apariției cordonelor scurte [18].

În ceea ce privește cordonul ombilical excesiv de lungi, în unele studii s-au raportat complicații legate de prolabarea și procidența acesteia, formarea nodurilor, circularelor, torsiunii, ceea ce duce la asfixia intranatală a fătului [29].

Astfel, cazurile care aveau lungimea cordonului ombilical anormală (lungă sau scurtă) au dus la creșterea incidenței intervențiilor chirurgicale, complicațiilor intrapartum, dereglărilor de ritm cardiac și la asfixie în naștere [30]. Cu toate acestea, în prezent nu există o definiție pe larg acceptată a unei lungimi normale a cordonului ombilical și nu este clar stabilită etiopatogeneza acestei anomalii, totuși rezultatele studiilor ne demonstrează importanța cunoașterii lungimii acestuia pentru practica obstetricală.

Un interes major o reprezintă studiul gelatinei

Wharton, care permite ca cordonul să fie mai rezistent la torsiune, întindere și comprimare. Cordonul ombilical subțire/hipoplaziat este o anomalie care se caracterizează prin reducerea sau absența completă a gelatinei Wharton. Într-un raport efectuat de Samuel Pike Hall, a fost relatată convingerea autorului că absența sau reducerea gelatinei Wharton ar putea fi responsabilă pentru multe decese intrauterine de cauză necunoscută și că acestei patologii i se atribuie prea puțină semnificație în practica clinică cotidiană [20].

Raio și colegii descriu în continuare o creștere a grosimii cordonului ombilical până la 33 și 34 de săptămâni de gestație ajungând la un diametru maxim de 16,72 mm și o scădere ulterioară până la 15,59 mm la termen [35]. De asemenea, Weissman și coaut. descriu schimbările ce au loc în cordonul ombilical pe parcursul sarcinii, utilizând nomograme, observând un diametru maxim a acestuia de până la 18 mm între 38-39 săptămâna de sarcină [45]. Acești autori au calculat diametrul cordonului ombilical în plan longitudinal, în timp ce Raio cu coaut. – în plan transversal. Ambele publicații recomandă să se efectueze măsurări cât mai aproape posibil de inserția abdominală fetală a cordonului ombilical.

Raio și colab. au concluzionat că feteșii cu cordon ombilical subțiri prezintă un risc crescut de dezvoltare sub celui de-al 10-lea percentil (făt mic pentru vârsta de gestație sau restricția de creștere intrauterină) și mai des manifestau semne de disstres la naștere [35]. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că cordonul ombilical hipoplaziat nu duce întotdeauna spre complicații. Multe sarcini rămân necomPLICATE după un examen ultrasonografic și ar trebui căutate criterii suplimentare pentru a identifica factorii de risc. De exemplu, în conformitate cu Ghezzi și coaut., cel mai puternic predictor al rezultatelor perinatale nesatisfăcătoare este suprafața secțiunii transversale a venei ombilicale, adică diametrul venei în raport cu diametrul cordonului ombilical. Acești autori au demonstrat că, când aria venei ombilicale este sub a 10-lea percentil, atunci crește riscul de deces perinatal și necesitatea terapiei intensive în perioada neonatală [19].

Studiul recent a arătat interrelația dintre cordonul hipoplaziat și lichidul amniotic redus secundar în rezultatul ruperii membranelor amniotice, care reprezintă cel mai probabil factor responsabil în perfuzia fetală redusă, care la rândul ei poate produce decelerații recurente pe CTG, determinând nașterea urgentă [37].

Următoarea anomalie de dezvoltare, care necesită o atenție deosebită este inserția anormală a cordonului ombilical (excentrică marginală sau velamentoasă), care poate fi recunoscută încă de la 11-14 săp-

tămâni de gestație [40] și asociată cu risc crescut de apariția rezultatelor materne și perinatale patologice. Etiopatogeneza acestei anomalii nu este bine studiată și se bazează pe 3 teorii: 1) polarității blastocistului; 2) trofotropismul/migrația placentară; 3) dezvoltare patologică/micșorarea ramificației vaselor corionice [38]. Se menționează că aproximativ în 7% cazuri cordonul ombilical se inserează la marginea placentară și 1% - în membranele acesteia [24].

Studiile anterioare privind inserția membranoasă și marginală a cordonului ombilical au raportat o varietate de afecțiuni asociate, inclusiv placenta preavia, decolarea de placenta, nașterea prematură, greutatea mică la naștere, restricția de creștere, anomalii congenitale, moartea antenatală, rata crescută a operației cezariene de urgență, scorurile Apgar scăzute și vasculopatia trombotică fetală [34,36]. Unele dintre aceste asociații pot fi cauzate mai mult de fluxul sangvin fetal perturbat prin vasele corionic-ombilicale neprotejate, decât de inserția excentrică a cordonului. Esakoff T. și Linehan L. susțin autorii precedenți și stabilesc că în sarcinile cu inserție patologică a cordonului ombilical crește riscul de preeclampsie, dezlipire de placenta, placenta preavia, deces fetal, precum și riscul complicațiilor materne în a III-a perioada de naștere [16,23]. Conform Ebbing și coaut. sarcina asociată cu această anomalie prezintă un risc crescut de rupere prenatală, prematură a membranelor amniotice, naștere prematură și prezența de cordon scurt, ceea ce explică patogenia comună a funcției alterate a membranelor, cordonului ombilical și placentei [14,15]. Chan J. cu coaut. menționează că inserția non-centrică a cordonului ombilical este asociată cu greutatea mică a placentei, micșorarea ramificației vaselor corionice și scăderea numărului de lobuli placentari [9]. Deci, cea mai importantă asociere clinică este prevalența semnificativă a acesteia în nașterile cu grad avansat de prematuritate, care este cauza principală a morbidității și mortalității perinatale.

Parets S. cu coaut. menționează că factorii genetici atât materni cât și fetalii, la fel, pot influența la dezvoltarea unei unități patologice din complexul placenta-cordon-membrane [32]. Ulterior cercetările ce vor fi efectuate, vor putea descoperi anomaliile genetice sau epigenetice, care ar explica mai bine această asociere la nivel mecanic [8,17].

Reieșind din cele expuse, se poate menționa că patologia cordonului ombilical reprezintă o problemă importantă a obstetricii, prin prisma morbidității și mortalității perinatale. Detectarea schimbărilor structurale, în termene de gestație precoce, oferă posibilitatea identificării prognosticului obstetrical, care

poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor perinatale, precum și să ofere posibilitatea de a prognoza și preveni consecințele sănătății la distanță.

Bibliografie

1. Aibar L., Puertas A., Valverde M., Carrillo M. P. et al. *Fetal sex and perinatal outcomes*. J Perinat Med, 2012, 40(3), pp. 271–276.
2. Ashwal E., Melamed N., Hirsch L. et al. *The impact of isolated single umbilical artery on labor and delivery outcome*. Prenat Diagn, 2014, 34, pp. 581–85.
3. Balkawade Nilesh Umesh, Shinde Mangala Ashok. *Study of Length of Umbilical Cord and Fetal Outcome: A Study of 1,000 Deliveries*. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, 2012, 62(5), pp. 520–525.
4. Baron J., Weintraub A. Y., Sciaky Y. et al. *Umbilical artery blood flows among pregnancies with single umbilical artery: A prospective case-control study*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(15), pp. 1803–5.
5. Burshtein S., Levy A., Holcberg G. et al. *Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality?* Arch Gynecol Obstet, 2011, 283, pp. 191–94.
6. Caldas L. M., Liao A., Carvalho M. H. et al. *Should fetal growth be a matter of concern in isolated single umbilical artery?* Rev Assoc Med Bras, 2014, 60, pp. 125–30.
7. Calvano C. J., Hoar R. M., Mankes R. F. et al. *Experimental study of umbilical cord length as a marker of fetal alcohol syndrome*. Teratology, 2000, 61, pp. 184–188.
8. Capece A., Vasieva O., Meher S., Alfirevic Z., Alfirevic A. *Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes*. PLoS ONE, 2014, 9, pp. e108578.
9. Chan J. S., Baergen R. N. *Gross umbilical cord complications are associated with placental lesions of circulatory stasis and fetal hypoxia*. Pediatr Dev Pathol, 2012, 15, pp. 487–494.
10. Chetty-John S., Zhang J., Chen Z. et al. *Long-term physical and neurologic development in newborn infants with isolated single umbilical artery*. Am J ObstetGynecol, 2010, 203(368), pp. e1-7.
11. Collins J. H., Collins C. L., Collins C. C. *Silent risk - Issues about the Human Umbilical Cord. Umbilical cord accidents*. <http://www.preginst.com/pucp.html>. 2013.
12. Dagklis T., Defigueiredo D., Staboulidou I. et al. *Isolated single umbilical artery and fetal karyotype*. Ultrasound ObstetGynecol, 2010, 36, pp. 291–95.
13. Dogan S., Özyüncü Ö., Atak Z., Turgal M. *Perinatal outcome in cases of isolated single umbilical artery and its effects on neonatal cord blood gas indices*. J Obstet Gynaecol, 2014, 34, pp. 576–79.
14. Ebbing C., Johnsen S. L., Albrechtsen S., Sunde I. D., Vekseth C., Rasmussen S. *Velamentous or marginal cord insertion and the risk of spontaneous preterm birth, prelabor rupture of the membranes, and anomalous cord length, a populationbased study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2017, 96, pp. 78–85.
15. Ebbing C., Kiserud T., Johnsen S. L., Albrechtsen S., Rasmussen S. *Third stage of labor risks in velamentous and marginal cord insertion: a population-based study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94, pp. 878–83.
16. Esakoff T. F., Cheng Y. W., Snowden J. M., Tran S. H., Shaffer B. L., Caughey A. B. *Velamentous cord insertion: is it associated with adverse perinatal outcomes?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28, pp. 409–12.
17. Fernando F., Keijser R., Henneman P., AM vdK-K, Mannens M. M., Van der Post J. A. et al. *The idiopathic preterm delivery methylation profile in umbilical cord blood DNA*. BMC Genomics, 2015, 16, pp. 736.
18. Georgiadis L., Keski-Nisula L., Harju M. et al. *Umbilical cord length in singleton gestations: a Finnish population-based retrospective register study*. Placenta, 2014, 35, pp. 275–280.
19. Ghezzi F., Raio L., Gunter Duwe D. et al. *Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord*. J Clin Ultrasound, 2005, 33, pp. 18-23.
20. Hall S. P. *The thin-cord syndrome. A review with a report of two cases*. Obstet Gynecol, 1961, 18, pp. 507-509.
21. Hildebrand E., Selbing A., Blomberg M. *Comparison of first and second trimester ultrasound screening for fetal anomalies in the southeast region of Sweden*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(11), pp. 1412–19.
22. Khalil M. I., Sagr E. R., Elrifaei R. M. et al. *Outcomes of an isolated single umbilical artery in singleton pregnancy: a large study from the Middle East and Gulf region*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 171(2), pp. 277–80.
23. Linehan L. A., Walsh J., Morris A., Kenny L., O'Donoghue K., Dempsey E. et al. *Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2016, 16, pp. 25.
24. Luo G., Redline R. W. *Peripheral Insertion of Umbilical Cord*. Pediatric and Developmental Pathology, 2013, 16, pp. 399–404.
25. Mailath-Pokorny M., Worda K., Schmid M. et al. *Isolated single umbilical artery: Evaluating the risk of adverse pregnancy outcome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 184, pp. 80–83.
26. Miller M. E., Jones M. C., Smith D. W. *Tension: the basis of umbilical cord growth*. J Pediatr, 1982, 101, pp. 844.
27. Murphy-Kaulbeck L., Dodds L., Joseph K. S., Van den Hof M. *Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes*. Obstet Gynecol, 2010, 116, pp. 843–50.
28. Olaya-C M., Bernal J. E. *Umbilical cord abnormalities infetal and neonatal autopsies in Bogota*. J Perinat Med, 2014, 20(1), pp. 22-7.

29. Olaya-C M., Bernal J. E. *Clinical associations to abnormal umbilical cord length in Latin American newborns*. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine, 2015, 8, pp. 251–256.
30. Olaya-C M., Silva J. L., Bernal J. E. *Implementation of a simple method to measure total umbilical cord length*. J Neonatal Perinatal Med, 2014, 7(4), pp. 269–72.
31. Paladi Gh., Tabuica U. *Fiziologia și patologia cordonului ombilical*, p.102–110.
32. Parets S. E., Conneely K. N., Kilaru V., Menon R., Smith A. K. *DNA methylation provides insight into intergenerational risk for preterm birth in African Americans*. Epigenetics, 2015, 10, pp. 784–92.
33. Patil N. S., Kulkarni S. R., Lohitashwa R. *Umbilical cord coiling in-dexand perinatal outcome*. J Clin DiagnRes, 2013, 7, pp. 1675–1677.
34. Pinar H., Carpenter M. *Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth*. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53, pp. 656–672.
35. Raio L., Ghezzi F., Di Naro E. et al. *Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses*. J Ultrasound Med, 2003, 22, pp. 1341–1347.
36. Raisanen S., Georgiadis L., Harju M., Keski-Nisula L., Heinonen S. *Risk factors and adverse pregnancy outcomes among births affected by velamentous umbilical cord insertion: a retrospective populationbased register study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 165, pp. 231–234
37. Rippinger N., Elsässer M., Sinn P. et al. *Lean Umbilical Cord - a Case Report*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016, 76(11), pp. 1186–1188.
38. Salafia C. M., Yampolsky M., Shlakhter A., Mandel D. H., Schwartz N. *Variety in placental shape: when does it originate?* Placenta, 2012, 33, pp. 164–170.
39. Salavati N., Sovio U., Mayo R. P., Charnock-Jones D. S., Smith G. C. *The relationship between human placental morphometry and ultrasonic measurements of utero-placental blood flow and fetal growth*. Placenta, 2016, 38, pp. 41–48.
40. Schwartz N., Mandel D., Shlakhter O. et al. *Placental morphologic features and chorionic surface vasculature at term are highly correlated with 3-dimensional sonographic measurements at 11 to 14 weeks*. J Ultrasound Med, 2011, 30, pp. 1171–1178.
41. Sebire N. J. *Pathophysiological significance of abnormal umbilical cord coiling index*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007, 30, pp. 804–806.
42. Su E. J. *Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry*. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213, pp. S123–S130.
43. Tulek F., Kahraman A., Taskin S. et al. *Determination of risk factors and perinatal outcomes of singleton pregnancies complicated by isolated single umbilical artery in Turkish population*. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2015, 16, pp. 21–24.
44. Voskamp B. J., Fleurke-Rozema H., Oude-Rengerink K. et al. *Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: Systematic review and meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013, 42, pp. 622–28.
45. Weissman A., Jakobi P., Bronshtein M. et al. *Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies*. J Ultrasound Med, 2014, 13, pp. 11–14.
46. Westover T., Gurman E. R., Shen-Schwartz S. *Prenatal diagnosis of an unusual nuchal cord complication in monoamniotic twins*. Obstet. Gynecol., 1994, 84(4), pp. 689–691.
47. Xu Yajuan, Ren Lidan, Zhai Shanshan et al. *Meta-analysis of single umbilical artery and perinatal outcomes*. Med Sci Monit, 2016, 22, pp. 1451–1459.
48. Yadav B. B., Kurdukar D. V., Darade R. V., Mahadar N. A. *Correlation of umbilical cord length with foetal and maternal outcome*. JEMDS, 2013, 2, pp. 412–417.
49. Yamamotoa Y., Aokia S., Mari S. Obab et al. *Relationship Between Short Umbilical Cord Length and Adverse Pregnancy Outcomes*. Fetal and Pediatric Pathology, 2016, 35(2), pp. 81–87.
50. Гагаев Ч. Г., Ермакова О. А., Орлова Ю. В., Пронина Е. С., Тежаева М. Б. *Тошчая пуповина: клиническое значение, возможности диагностики*. Сибирский медицинский журнал, 2010, 25(4), выпуск 2, с. 133–134.
51. Коган Я. Э. *Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях*. Практическая медицина, 2016, 1(93), с. 22–25.
52. Фадеева Т. Ю. *Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития*. Педиатрия, 2012, с. 25–28.

REALIZĂRI NOI ÎN ONCOLOGIA MEDICALĂ PREZENTATE LA CONGRESUL ASCO 2018

Bulat Iurie - dr. hab. șt. med., profesor cercetător, Departamentul Chimioterapie, IMSP Institutul Oncologic din Moldova

Rezumat

În reviu este expusă analiza unui șir de lucrări prezentate la Congresul ASCO2018, care din punctul nostru de vedere au o importanță științifică deosebită, iar o parte din ele prezintă interes prin capacitatea sa de a modifica standardele existente în tratamentul unor tumori maligne. Aceasta se referă la tratamentul adjuvant al cancerului mamar HER- și HER2+, tratamentul cancerului mamar metastatic cu receptori hormonalni pozitivi și HER2 negativ, tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar triplu negativ, tratamentul combinat al canceromatozei peritoneale de origine colorectală, tratamentul combinat al cancerului rectal local avansat, rolul nefrectomiei citoreductive în cancerul renal metastatic, tratamentul adjuvant al cancerului pancreatic.

Cuvinte-cheie: tratament adjuvant, cancer mamar, cancer mamar metastatic, tratament neoadjuvant, cancer mamar triplu negativ, tratament combinat, canceromatoză peritoneală, cancer rectal, nefrectomie citoreductivă, cancer renal, cancer pancreatic.

Summary. New advances in medical oncology presented at ASCO2018

An analysis of several presentation of special scientific interest from ASCO2018 is presented in this review. A part of these communications is interesting through their capacity to change current standards for treatment of some malignant tumors. This is referred to adjuvant treatment of HER2 negative and HER2 positive breast cancers, treatment of metastatic breast cancer with positive hormonal receptors and HER2 negative tumors, neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer, combined treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origine, combined treatment of locally advanced rectal cancer, cytoreductive nefrectomy in metastatic renal cell carcinoma, adjuvant treatment of pancreatic cancer.

Key-words: adjuvant treatment, breast cancer, metastatic breast cancer, neoadjuvant treatment, triple negative breast cancer, combined treatment, peritoneal carcinomatosis, rectal cancer, cytoreductive nefrectomy, renal cell cancer, pancreatic cancer.

Резюме. Новые достижения в медицинской онкологии представленные на ASCO2018

В обзоре представлен анализ ряда работ представленных на Конгрессе ASCO2018, которые, с нашей точки зрения, имеют значительный научный интерес, а часть из них могут иметь и практическое значение в изменении существующих стандартов лечения некоторых злокачественных опухолей. Это относится к адьювантному лечению HER2 отрицательного и HER2 положительного рака молочной железы, лечению метастатического рака молочной железы с положительными гормональными рецепторами и отрицательным HER2, неoadьювантному лечению тройного негативного рака молочной железы, комбинированному лечению перитонеального канцероматоза коло-ректального происхождения, комбинированному лечению местно-распространенного рака прямой кишки, циторедуктивной нефрэктомии при метастатическом почечноклеточном раке, адьювантному лечению рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: адьювантное лечение, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, неoadьювантное лечение, тройной негативный рак молочной железы, комбинированное лечение, перитонеальный канцероматоз, рак прямой кишки, циторедуктивная нефрэктомия, почечноклеточный рак, рак поджелудочной железы.

Introducere

Congresul 54 anual al Societății Americane de Oncologie clinică a avut loc în perioada 1-5 iunie în orașul Chicago (SUA). Acest eveniment de anvergură mondială, de facto cel mai mare din lume în domeniul oncologiei, s-a desfășurat sub genericul *Delivering Discoveries: Expanding the Reach of Precision Medicine*, ceea ce subînțelege oferirea descoperirilor științifice prin lărgirea implementării realizărilor medicinale de precizie. La lucrările acestui Congres au luat parte cca 40000 participanți din toată lumea.

În cadrul ședințelor Congresului au fost abordate cele mai diverse probleme din diferite domenii ale oncologiei contemporane: științele fundamentale și cancerogeneza, epidemiologia și profilaxia cancerului, oncogenetica, screening-ul și diagnosticul, tratamentul contemporan al tumorilor maligne (terapiile țintite, imunoterapia, terapia combinată ș. a.), oncopediatria, îngrijirile paliative, studiile clinice actuale, aspecte sociale și de organizare a serviciului oncologic ș. a.

În acest reviu sunt descrise rezultatele obținute în

cadruul unui șir de studii prezentate la Congres, care au avut cea mai considerabilă rezonanță științifică în oncologia medicală și pot contribui la modificarea în viitorul apropiat a standardelor actuale de tratament al diferitor tumori maligne pentru ameliorarea rezultatelor lui.

Cancerul mamar

Se consideră, că tratamentul adjuvant al cancerului mamar cu receptorii hormonali pozitivi, HER2 negativ și fără afectarea ganglionilor limfatici axilari (N0) este bine elaborat. Pe lângă hormonoterapie profilactică, un număr considerabil de pacienți, în prezența factorilor de risc, administrează chimioterapie postoperatorie. Testul Oncotype DX Recurrence Score, destinat pentru determinarea expresiei a 21 gene, este prognostic pentru apariția metastazelor la distanță: dacă scorul este în limita 0-10, riscul de avansare este inferior pe fon de numai hormonoterapie, iar dacă scorul este de 26 și mai mult, riscul este considerabil și pacienții vor beneficia de chimioterapie. Joseph A. Sparano et al. au prezentat datele unui studiu (TAILORx) prospectiv, randomizat, în care au fost comparate hormonoterapia și chimiohormonoterapia la pacienți cu scorul de recurență mediu – 11-25. În studiu au fost incluse paciențele în vârstă de 18-75 ani, cu tumori cu receptori hormonali pozitivi, HER2 negative, N0, dimensiuni 1,1-5,0 cm (sau 0,6-1,0 cm și grad intermediar sau înalt), dispuse să accepte chimioterapie sau randomizarea conform riscului de avansare (recurență). Paciențele cu risc mediu de recurență (11-25) au fost randomizate pentru hormonoterapie sau chimiohormonoterapie. Obiectivul principal al studiului a fost determinarea supraviețuirii fără boală (iDFS) și cercetarea avea scopul să demonstreze noninferioritatea pentru hormonoterapie prin nedepășirea indicelui hazard ratio de 1,322 pentru omiterea chimioterapiei. Analiza finală a fost planificată după 835 evenimente iDFS. În total în perioada 04.07.2006-10.06.2010 au fost înrolate 10253 pacienți. 836 evenimente iDFS au fost înregistrate la media de supraveghere de 90 luni. Hormonoterapia s-a dovedit a fi noninferioară chimiohormonoterapiei cu referință la iDFS (HR-1,08, p=0,26), intervalul de recurență la distanță (DRFI)(HR-1,03, p=0,80), intervalul liber de recurență (RFI)(1,12, p=0,28) și supraviețuirea generală (OS) (HR-0,97, p=0,80). La 9 ani au fost înregistrate date similare ale iDFS, DRFI, RFI și OS. Analiza comparativă a fost semnificativă pentru vârstă (iDFS p=0,03; RFI p=0,02) și nu pentru perioada de menopauză, dimensiunile tumorii, gradul de diferențiere sau scorul de recurență. Datele obținute demonstrează, că la femeile cu tumori receptor pozitive, HER2 negative, N0 și scorul de recurență

11-25 hormonoterapia adjuvantă nu este inferioară după eficacitate față de chimiohormonoterapie (1).

Este bine cunoscut faptul, că preparatul Trastuzumab ameliorează semnificativ rezultatele tratamentului adjuvant la paciențele cu cancer mamar HER2 pozitiv fiind administrat timp de 12 luni. O durată mai scurtă de administrare a acestui preparat poate rezulta în reducerea toxicității și costului tratamentului, dar până în prezent nu există studii, care ar fi demonstrat noninferioritatea administrării de durată redusă comparativ cu metoda aprobată. Helena Margaret Earl et al. au comunicat rezultatele studiului PERSEPHONE, un studiu randomizat de fază III destinat să compare 6 vs 12 luni de Trastuzumab - cea mai largă cercetare de noninferioritate la nivel internațional. Stratificarea a fost efectuată în funcție de conținutul receptorilor de estrogeni, tipul chimioterapiei și timpul de administrare a chimioterapiei și Trastuzumabului. Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără boală (DFS) de la stabilirea diagnosticului (timpul până la prima recidivă sau decesul de la oricare cauză). Noninferioritatea a fost definită ca fiind "nu mai rea de 3%" (nu mai mare de 3%) față de brațul de 12 luni la atingerea DFS de 4 ani de 80% de pacienți. Analiza definitivă planificată prevedea 500 de evenimente. În perioada 10.2007-07.2015 în 152 centre din Marea Britanie au fost randomizate 4089 pacienți. 69% din ele au fost ER pozitive, chimioterapia în 41% cazuri a fost bazată pe antracicline (A), în 49% cazuri – pe A și taxani (T), în 10% cazuri pe T; chimioterapia adjuvantă a fost efectuată la 85% pacienți; Trastuzumabul a fost administrat secvențial în 54% cazuri. La mediana de supraveghere de 4,9 ani au fost înregistrate 319 (8%) decesuri și 500 (12%) evenimente DFS. Cu rata DFS de 89% la 4 ani în ambele brațe indicele HR de noninferioritate a fost stabilit la limita de 1,29. Indicele HR calculat a fost de 1,05, demonstrând noninferioritatea (<1,29) în brațul de 6 luni (p=0,01). Rezultate similare au fost obținute și pentru OS. Concomitent s-a redus toxicitatea cardiacă: în brațul de 6 luni tratamentul a fost stopat la 4% din pacienți, iar în brațul de 12 luni - la 8% (p<0,0001). Autorii fac concluzia, că studiul PERSEPHONE a demonstrat, că 6 luni de tratament adjuvant cu Trastuzumab nu este inferior tratamentului de 12 luni (cu limita de noninferioritate de 3%). Având în vedere toxicitatea cardiacă și alte tipuri de toxicitate pe parcursul lunilor 7-12 de tratament, datele obținute pledează pentru reducerea duratei de tratament standard cu Trastuzumab până la 6 luni (2).

Denosumab (Dmab) reprezintă un inhibitor al ligandului RANK aprobat pentru managementul osteoporozei induse de tratamentul cancerului mamar incipient și prevenirea afectării osoase asociate cu boala metastatică. Datele preclinice au sugerat, că Dmab

poate preîntâmpina dezvoltarea metastazelor osoase. Robert E. Coleman et al. au prezentat datele trialului, care a evaluat asocierea Dmab cu terapia (neo)adjuvantă la pacientele cu cancer mamar incipient de risc sporit. Au fost randomizate 4509 paciente (93,5% cu ganglionii limfatici regionali afectați (N0)) din 407 centre clinice, care au administrat terapie loco-regională și (neo)adjuvantă plus Dmab 120 mg s.c. sau Placebo (P) lunar primele 6 luni, apoi fiecare 3 luni până la 5 ani. Anual au fost efectuate scintigrafia oaselor și tomografia computerizată. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea liberă de metastaze osoase (BMFS). Obiectivele secundare au fost: DFS, DFS la femeile în menopauză (PM), OS și siguranța tratamentului. Unele caracteristici ale pacientelor incluse au fost: vârsta medie - 51 ani, ER+ - 77%, HER2+ - 20%, cnioterapie cu antracicline și/sau taxani - în 95,9% cazuri. Nu a fost observat nici un beneficiu de la asocierea Dmab prin analiza efectuată la o supraveghere medie de 67 luni (cel puțin 5 ani de tratament pentru toate pacientele incluse). Hazard ratio pentru BMFS a fost 0,97 ($p=0,70$), pentru DFS - 1,04 ($p=0,57$). OS a fost similară în ambele grupuri (HR - 1,03). Dmab nu a ameliorat BMFS, DFS și OS în grupul de paciente PM. Analiza exploratorie a timpului până la apariția metastazelor osoase ca prima recurență sugerează beneficiu de la includerea Dmab (HR-0,76). Timpul de apariție a fracturilor osoase până la înregistrarea recurenței osoase a fost redus în grupul cu Dmab (HR-0,76). 5,4% paciente cu Dmab și 0,2% cu P au dezvoltat osteonecroză. 0,4% din pacientele cu Dmab au avut fracturi femurale atipice. În baza celor expuse, autorii fac concluzia, că Dmab fiind administrat cu scop adjuvant nu reduce recurențele cancerului mamar sau decesele la pacientele cu cancer mamar incipient după tratamentul optimal loco-regional și terapia sistemică adjuvantă standard (3).

Combinarea Ribociclib (RIB) + Letrozole prelungeste semnificativ supraviețuirea fără avansare (PFS) la femeile în postmenopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-. Dennis J. Slamon et al. au prezentat rezultatele studiului MONALEESA-3 - un studiu de fază III randomizat, dublu-orb, placebo controlat, în care a fost investigată combinarea RIB + Fulvestrant (FUL) la paciente cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, netratate anterior sau care au administrat doar o linie de tratament endocrin pentru boala avansată. Pacientele în menopauză cu cancer mamar avansat HR+ și HER2- au fost randomizate în proporție 2:1 (stratificate după prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare și hormonoterapia anterioară) pentru RIB 600 mg/zi 3 săptămâni cu repaus de o săptămână + FUL 500 mg sau placebo (P) +FUL. Obiectivul primar a fost DFS apreciată de in-

vestigator. Obiectivele secundare: OS, rata generală a răspunsurilor (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și siguranța tratamentului. Au fost înrolate 726 paciente. Durata medie de la randomizare până la evaluare a fost de 20,4 luni. Obiectivul primar a fost realizat: PFS s-a ameliorat semnificativ în brațul cu RIB vs brațul cu P (HR - 0,593, $p=4,10 \times 10^{-7}$), PFS medie fiind de 20,5 luni vs 12,8 luni. Printre pacientele cu boala inițial măsurabilă ORR a fost de 41% vs 29% respectiv. CBR a fost 69% vs 60% ($p=0,015$). Cele mai frecvente efecte adverse înregistrate au fost: neutropenia (70% vs 2%), greața (45% vs 28%), fatigabilitatea (31% vs 33%). În brațul cu RIB neutropenia de grad 3/4 a fost în 47%/7% cazuri vs 0%/0% în brațul cu P. Mărirea indicilor ALT și AST de grad 3/4 a fost în 7%/2% vs 1%/0% și 5%/1% vs 1%/0% cazuri respectiv. Mărirea intervalului QTcF mai mult de 480 ms a fost înregistrată la 6% și 3% din paciente respectiv. Ca rezultat a fost făcută concluzia, că RIB + FUL vs P + FUL a ameliorat semnificativ PFS și a demonstrat un profil de siguranță acceptabil la femeile în menopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, care nu au administrat anterior hormonoterapie sau au administrat doar o linie de acest tip de tratament pentru boala metastatică. Prin urmare, RIB + FUL poate fi o opțiune de tratament standard pentru această populație de paciente (4).

Taselisib reprezintă un inhibitor selectiv PI3K, care a demonstrat activitate în liniile celulare de cancer mamar PIK3CA-mutante și răspunsuri parțiale confirmate la pacientele cu cancer mamar PIK3CA-mutante în monoterapie sau în combinație cu FUL. Jose Baselga et al. au evaluat combinarea Taselisib + FUL la pacientele cu cancer mamar local avansat sau metastatic ER+, HER2-, PIK3CA-mutante în cadrul SANDPIPER - un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, P-controlat. Paciente în menopauză cu boală recurentă sau avansare la distanță pe fon de sau după administrarea unui inhibitor de aromatază au fost randomizate în proporție 2:1 pentru Taselisib 4 mg zilnic sau P + FUL (500 mg). Factorii de stratificare: boala viscerală, sensibilitatea endocrină, regiunea geografică. Obiectivul primar a fost PFS determinată de investigator (INV-PFS). Obiectivele secundare: ORR, OS, CBR, durata răspunsurilor obiective (DoR) și BICR-PFS - PFS determinată centralizat independent în mod orb. Au fost randomizate 516 paciente. Taselisib + FUL a ameliorat semnificativ INV-PFS - 7,4 vs 5,4 luni (HR - 0,70), fapt confirmat prin BICR-PFS (HR - 0,66) ($p=0,0037$). ORR a alcătuit 28,0% vs 11,9% ($p=0,0002$). CBR a fost de 51,5% vs 37,3%, iar DoR - 8,7 vs 7,2 luni respectiv. Datele referitor la OS la moment sunt imature. Cele mai frecvent înregistrate efecte adverse de grad ≥ 3 în brațul Taselisib + FUL au

fost dairea (12%), hiperglicemia (10%), colita (3%) și stomatita (2%). Efectele adverse cauzate de Taselisib au stat la baza discontinuării tratamentului – 17% vs 2% în brațe, și reducerii dozelor – 37% vs 2% respectiv. În concluzie, Taselisib + FUL a ameliorat semnificativ PFS comparativ cu P + FUL la pacientele cu cancer mamare local avansate sau metastatice ER+, HER2-, PIK3CA-mutante, iar profilul de siguranță al combinării date corespunde celui raportat în studiile precedente (5).

Calea de transmitere a semnalelor PI3K/AKT este frecvent activată în cancerul mamar triplu negativ (CMTN). AZD5363 reprezintă o moleculă de dimensiuni mici inhibitoare ACT, cu o selectivitate înaltă, fiind administrată peroral. Peter Schmid et al. au prezentat rezultatele trialului PAKT, în cadrul căruia a fost investigată adăugarea AZD5363 la Paclitaxel în calitate de linia I de tratament al CMTN. PAKT s-a desfășurat în 42 instituții din 6 țări și este un studiu de faza II, dublu-orb, P-controlat, în care au fost recrutate paciente cu CMTN metastatic anterior netratate. Pacientele au fost randomizate în proporție 1:1 la Paclitaxel 90 mg/m² (1, 8, 15 zi) cu AZD5363 (400 mg 2 ori pe zi) sau P (zilele 2-5, 9-12, 16-19) fiecare 28 zile până la avansarea bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul primar a fost PFS. Obiectivele secundare: OS, PFS în subgrupul cu alterații PIK3CA/ACT1/PTEN, răspunsul și siguranța. În perioada 05.2014-06.2017 au fost randomizate 140 paciente (70 + 70). Supravegherea medie a durat 18,2 luni. PFS a alcătuit 5,9 luni vs 4,2 luni (HR = 0,75, p=0,06. OS a constituit 19,1 luni vs 12,6 luni (HR – 0,64, p=0,02). Rezultatele pentru subgrupul cu alterații PIK3CA/ACT1/PTEN vor fi prezentate în viitorul apropiat. Cele mai frecvente efecte adverse de grad ≥3 au fost diaree (12% vs 1%), infecțiile (4% vs 1%), neutropenia (3% vs 3%), rash-ul (4% vs 0) și fatigabilitatea (4% vs 0). Ca rezultat a fost făcută concluzia, că trialul și-a atins obiectivul primar, demonstrând, că adăugarea AZD5363 la linia I de tratament cu Paclitaxel rezultă în prelungirea semnificativă a indicilor PFS și OS. Aceste rezultate sugerează investigarea ulterioară a AZD5363 în tratamentul CMTN (6).

În prezent se întreprind multiple tentative de a ameliora rezultatele tratamentului CMTN, inclusiv intensificarea chimioterapiei neoadjuvante prin asocierea la această etapă a tratamentului combinat a compușilor de platină. Hong-Fei Gao et al. au evaluat eficacitatea chimioterapiei neoadjuvante bazate pe Carboplatin la paciente cu CMTN în cadrul unei meta-analize, care a inclus 1007 paciente din 6 trialuri clinice controlate, randomizate. Obiectivele principale au fost rata răspunsurilor patomorfologice complete (pCR) și toxicitatea hematologică. Chimio-

terapia bazată pe Carboplatin a adus la pCR în 53,3% cazuri, ceea ce a fost semnificativ superior față de chimioterapia fără Carboplatin – 37,8% (p<0,00001). În același timp, chimioterapia cu Carboplatin a fost asociată cu o frecvență mai înaltă a toxicității de grad 3/4 (anemia, neutropenia, trombocitopenia). Ca urmare a analizei efectuate, autorii au făcut concluzia, că chimioterapia neoadjuvantă cu includerea preparatului Carboplatin la pacientele cu CMTN rezultă în o mărire semnificativă a indicelui pCR cu prețul unei toxicități hematologice sporite (7).

Cancerul pulmonar nonmicrocelular (CPNMC)

În cadrul studiului KEYNOTE-024 a fost demonstrat, că Pembrolizumab (Pembro) ameliorează semnificativ PFS și OS în comparație cu chimioterapia (chemo) ca I linie de tratament a CPNMC metastatic fără alterații genetice targetabile și expresia PD-L1 cu scorul TPS ≥50%. Gilberto Lopes et al. în studiul KEYNOTE-042 au comparat Pembro vs chemo la pacienții cu un scor TPS mai inferior - ≥1%. Pacienții eligibili au fost randomizați în proporție 1:1 la ≤35 cicluri de Pembro 200 mg fiecare 3 săptămâni sau la discreția investigatorului la ≤6 cicluri de Paclitaxel + Carboplatin sau Pemetrexed + Carboplatin cu mentenanța opțională cu Pemetrexed (la pacienții cu morfologie nonsquamoasă). Randomizarea a fost stratificată în dependență de regiunea geografică, statutul ECOG, histologie scorul TPS (≥50% vs 1-49%). Obiectivul primar a fost OS la pacienții cu scorul TPS≥50%, ≥20% și ≥1%, iar diferențele de OS au fost evaluate folosind testul log-rank. Au fost randomizați 1274 pacienți (câte 637 în fiecare braț). După o perioadă medie de supraveghere de 12,8 luni 13,7% din pacienți încă administrau Pembro, iar 4,9% administrau mentenanța cu Pemetrexed. Pembro a ameliorat semnificativ OS la pacienții cu TPS≥50% (HR – 0,69), cu TPS≥20% (HR – 0,77) și cu TPS≥1% (HR – 0,81). Evenimentele adverse de grad 3-5 au fost mai puțin frecvente în brațul cu Pembro (17,8% vs 41%). Autorii menționează, că KEYNOTE-042 este primul studiu cu obiectivul primar de determinare a OS, care a demonstrat superioritatea Pembro față de chemo bazată pe preparatele de platină la pacienții anterior netratați cu CPNMC avansat sau metastatic fără alterații EGFR sau ALK și cu PD-L1 TPS ≥1%. Aceste date confirmă și potențial extind rolul monoterapiei cu Pembro în calitate de standard de tratament de linia I pentru CPNMC avansat sau metastatic cu expresia PD-L1 (8).

În mai 2017 în SUA Food and Drug Administration (FDA) a dispus aprobarea accelerată pentru Pembro + Pemetrexed & Carboplatin la pacienții anterior

netratați cu CPNMC nonscvamos avansat – singura indicație de I linie pentru imunoterapie + chimioterapie (IT + ChT) în cancerul pulmonar. Utilizând datele din studiul de fază II KEYNOTE-021, Joshua A. Roth et al. au estimat valoarea potențială a IT + ChT din perspectivele contribuabililor din SUA. Ca metodă de investigație a fost folosit un model de evaluare a cost-eficacității a IT + ChT vs Pemetrexed + Carboplatin (ChT) în stadiul IIIB/IV a CPNMC nonscvamos. De asemenea au fost aplicate datele referitor la costul medicamentelor și costul procedurilor pentru anul 2017. Au fost estimați anii de viață (LY), anii de viață ajustați la calitate (QALY) și costurile pe parcursul vieții. Calculele au demonstrat, că IO + ChT și ChT au rezultat în 2,23 și 1,43 LY, 1,20 și 0,77 QALY și 328640\$ și 147418\$ respectiv. Costul IO + ChT pentru LY și QALY obținuți a constituit 227149\$ și 422313\$ respectiv. Durata răspunsurilor la tratament a influențat esențial valoarea costului per QALY, care a variat simțitor în funcție de supraviețuire. Ca rezultat a fost făcută concluzia, că prima analiză de cost-eficacitate a IO + ChT în CPNMC nonscvamos nu a demonstrat cost-efectivitate pentru terapia bazată pe Pembro (<150000\$ per QALY), necăutând la OS de durată lungă. Reevaluarea valorii IT + ChT va fi efectuată în baza datelor studiului de fază III KEYNOTE-189 (9).

Cancerale colo-rectale

Pe parcursul ultimei decade au fost obținute rezultate promițătoare prin chirurgia citoreductivă (CRS) plus chimioterapia hipertermică intraperitoneală (HIPEC) la pacienții cu cancer colorectal și carcinomatoză peritoneală (PC), care sunt candidați pentru rezecție macroscopic completă. François Quenet et al. au prezentat datele studiului PRODIGE 7, care este un trial randomizat, multicentric, de fază III, fiind primul destinat să evalueze rolul specific al HIPEC după CRS în tratamentul PC de origine colorectală. Pacienții cu PC izolată și histologic confirmată, indicele de canceromatoză (PCI) ≤ 25 au fost eligibili. Randomizarea 1:1 a fost stratificată în funcție de centrul clinic, rezecția macroscopic completă (R0/1 vs R2) și chimioterapia sistemică neoadjuvantă. Pacienților li s-a aplicat CRS plus HIPEC cu Oxaliplatin sau numai CRS, în asociere cu chimioterapia sistemică. Obiectivul primar a fost OS. Obiectivele secundare – determinarea RFS și toxicitatea tratamentului. În perioada 02.2008-01.2014 au fost incluși 265 pacienți din 17 clinici: 132 în brațul fără HIPEC și 133 în brațul cu HIPEC. Mortalitatea postoperatorie generală a alcătuit 1,5%, fiind identică în ambele brațuri. Rata morbidității nu s-a deosebit statistic la 30 de zile. La 60 de zile morbiditatea de grad 3-5 a fost semnificativ

mai înaltă pentru HIPEC (24,1% vs 13,6%, $p=0,03$). După o medie de urmărire de 63,8 luni OS medie a fost 41,2 luni în brațul fără HIPEC și 41,7 luni în brațul cu HIPEC (HR=1,00, $p=0,995$). RFS medie a fost 11,1 luni în brațul fără HIPEC și 13,1 luni în brațul cu HIPEC (HR=0,90, $p=0,486$), iar rata RFS la un an a fost 46,1% vs 59% respectiv. În concluzie, management-ul terapeutic curativ al PC colorectale prin CRS a demonstrat rezultate de supraviețuire satisfăcătoare. Totodată, HIPEC cu Oxaliplatin nu a influențat OS (10).

Hans-Joachim Schmoll et al. au prezentat rezultatele trialului PETACC-6, în care s-a investigat rolul preparatului Oxaliplatin în combinație cu chimioradioterapia (CRT) preoperatorie bazată pe Capecitabine și Capecitabine postoperator în scopul ameliorării DFS în cancerul rectal local-avansat. În perioada 11.2008-09.2011 au fost incluși 1090 pacienți cu adenocarcinom rectal cu înălțimea până la 12 cm, T3/4 sau N+, fără evidență de boală metastatică și considerați la moment sau pe viitor rezectabili. Ei au administrat 5 săptămâni CRT preoperatorie cu Capecitabine, urmată de 6 cicluri adjuvantă cu Capecitabine fără (brațul 1) sau cu Oxaliplatin (brațul 2) (până și după chirurgie). La o perioadă medie de urmărire de 68 luni au fost înregistrate 157 vs 156 evenimente DFS și 97 vs 109 decese în brațele 1 și 2 respectiv. În fiecare braț câte 58 pacienți au decedat pe motiv de avansare. Nu este diferență între brațe în DFS (HR – 1,02, $p=0,835$) și OS (HR - 1,17, $p=0,252$). DFS de 5 ani este de 71,3% vs 70,5%, iar OS de 5 ani – 83,1% vs 80,1%. Nu a fost stabilită o heterogenitate substanțială a rezultatelor DFS în funcție de factorii de stratificare cu excepția subgrupurilor de pacienți de origine negermană (N=357) vs pacienții germani (N=737) ($p=0,02$). HR ajustat a fost 1,27 ($p=0,091$) în defavoarea Oxaliplatinului la pacienții germani, iar HR ajustat a fost 0,65 ($p=0,033$) în favoarea Oxaliplatinului la pacienții negermani. În concluzie, rezultatele de durată lungă confirmă, că asocierea Oxaliplatinului la Capecitabine + Radioterapie nu ameliorază DFS sau OS la populația dată de pacienți. Alți factori de prognostic productivi vor fi definitivați prin analiza multivariată și raportați ulterior (11).

Melanomul malign

Studiul KEYNOTE-006 (NCT01866319) a stabilit superioritatea Pembro față de Ipilimumab (Ipi) în tratamentul melanomului avansat. Georgina V. Long et al. au prezentat rezultatele înregistrate la 4 ani cu date de durată lungă pentru pacienții, care au completat 2 ani de tratament cu Pembro și datele pentru ciclul al doilea (după avansarea procesului). 834 pacienți au fost randomizați în proporție 1:1:1 pentru a

primi Pembro 10 mg/kg fiecare 2 săptămâni, Pembro 10 mg/kg fiecare 3 săptămâni sau Ipi 3mg/kg fiecare 3 săptămâni în număr de 4 doze. Tratamentul a continuat până la 2 ani sau avansarea procesului sau toxicitate intolerabilă. Obiectivele primare au fost OS și ORR. După avansarea procesului pacienții eligibili puteau continua încă un an de Pembro. La o medie de supraveghere de 45,9 luni OS de 4 ani a fost de 42% în brațele cu Pembro și 34% în brațul cu Ipi; ORR a fost de 42% și 17% respectiv. 62% și 59% de pacienți au demonstrat răspunsuri cu durata de peste 42 luni. Printre pacienții netratați anterior OS de 4 ani a constituit 44% și 36% respectiv, iar ORR – 47% și 17%. Din 556 pacienți, care au administrat Pembro, 103 (19%) au completat tratamentul de 2 ani specificat în protocol, iar printre ei au fost înregistrate 28 regresii complete, 65 parțiale și 10 stabilizări; după o perioadă medie de supraveghere de 20,3 luni 89 (86%) din acești pacienți nu au avansat. 8 pacienți din 14, care au avansat, au administrat ciclul doi de Pembro, dar 3 din ei au continuat tratamentul (cauzele - avansare, pneumonie interstițială, infecție). Durata medie a ciclului doi de Pembro a fost de 9,7 luni, a fost atinsă o regresie completă, o regresie parțială, 5 stabilizări și o avansare de proces. 5 din acești pacienți au avut efecte adverse cauzate de tratament (complicații de grad 3-5 nu au fost). În rezultatul celor expuse, au fost făcute următoarele concluzii: Pembro induce efecte de durată la pacienții cu melanom avansat netratați și tratați anterior; din pacienții, care au completat tratamentul de 2 ani cu Pembro 86% au fost fără avansare la termenul de 20 luni; tratamentul cu Pembro este tolerat satisfăcător și poate fi eficient fiind administrat după avansare în continuare ca al doilea ciclu (12).

În raportul inițial al rezultatelor obținute în studiul CheckMate 238, la perioadă minimală de supraveghere de 18 luni, Nivolumab (Nivo) a demonstrat o supraviețuire liberă de recurență (RFS) semnificativ mai lungă decât Ipi la pacienții cu melanom rezectat de stadiu III-IV. Jeffrey S. Weber et al. au raportat datele despre eficiență din acest studiu de fază III la o perioadă de supraveghere mai mare cu 6 luni. Au fost randomizați 906 pacienți în proporție 1:1 pentru Nivo 3 mg/kg fiecare 2 săptămâni (N=453) sau Ipi 10 mg/kg fiecare 3 săptămâni 4 doze apoi fiecare 12 săptămâni (N=453) până la un an sau recurență sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal a fost RFS, iar la pacienții cu stadiu III un obiectiv exploratoriu a fost supraviețuirea liberă de metastaze la distanță (DMFS). La o supraveghere minimală de 24 luni RFS a continuat să fie semnificativ mai lungă pentru Nivo vs Ipi (HR – 0,66; p<0,0001), fiind însoțită de 171/453 și 221/453 evenimente respectiv. Ratele de RFS la 24 luni au fost de asemenea superioare pen-

tru Nivo vs Ipi în subgrupuri în funcție de stadiu, expresia PD-L1 și statutul de mutații BRAF. DMFS la fel a continuat să fie semnificativ mai mare pentru Nivo, constituind la 24 luni 70,5% și 63,7% respectiv (HR – 0,76; p=0,034). În concluzie, la o perioadă mai considerabilă de supraveghere, Nivo a demonstrat o superioritate constantă de eficacitate vs Ipi la pacienții cu melanom de stadiu III/IV rezectat indiferent de stadiul bolii, expresia PD-L1 sau statutul mutațiilor BRAF (13).

Cancerul renal

Nefrectomia citoreductivă (CN) a fost un standard al tratamentului cancerului renal metastatic (mRCC) pe parcursul ultimilor două decenii, ceea ce a fost demonstrat în cadrul studiilor clinice randomizate și studiilor largi retrospective. Totodată, eficacitatea terapiilor target reprezintă o provocare pentru acest standard. Arnaud Mejean et al. au prezentat datele studiului randomizat de fază III CARMENA, care a fost destinat să răspundă la întrebarea dacă NC trebuie să fie efectuată în continuare înainte de tratamentul cu Sunitinib. Pacienții cu mRCC sincron, prevăzuți pentru CN, au fost înrolați după confirmarea histologiei clarocelulare prin biopsie, dacă statusul de performanță era 0-1, lipseau metastaze cerebrale simptomatice, funcția altor organe era acceptabilă și era indicată terapia cu Sunitinib. Randomizarea a fost efectuată în proporție 1:1 - CN urmată de Sunitinib (brațul A) sau numai Sunitinib (brațul B), iar stratificarea – conform grupelor de risc MSKCC. În brațul A Sunitinib era administrat începând cu săptămâna 4-6. Obiectivul primar a fost OS. În perioada 09/09-09/17 au fost incluși 450 pacienți, 226 și 224 în brațele A și B respectiv. La momentul analizei cu o medie de urmărire de 50,9 luni, au fost înregistrate 326 decese. OS nu a fost inferioară în brațul B în general și în grupurile de risc conform MSKCC. Nu a fost observată vreo diferență în rata răspunsurilor și PFS. Siguranța tratamentului cu Sunitinib a fost identică în ambele brațuri. Autorii au făcut concluzia, că numai Sunitinib nu este inferior față de CN urmată de Sunitinib în mRCC sincron indiferent de grupurile de risc MSKCC (intermediar și înalt). CN nu trebuie mai mult considerată drept standard de tratament atunci când este indicat tratamentul medical (14).

În prezent există date limitate referitor la impactul clinic al liniei I de monoterapie cu inhibitori PD-1 la pacienții cu cancer renal clarocelular avansat (accRCC). KEYNOTE-427 (NCT02853344) este un studiu de fază II, deschis, cu 2 cohorte, care evaluează eficacitatea și siguranța Pembro în calitate de linia I în accRCC și anccRCC. David F. McDermott et al. au prezentat rezultatele înregistrate în cohorta A a acestui studiu, care include pacienți cu accRCC.

Eligibili au fost considerați pacienții cu accRCC histologic confirmat, fără terapie sistemică anterioară, boală măsurabilă conform RECIST v1.1 și statutul de performanță Karnofsky $\geq 70\%$. Pembro 200 mg a fost administrat intravenos fiecare 3 săptămâni timp de 2 ani sau până la avansarea bolii, toxicitate inacceptabilă sau decizia de excludere a pacientului. Obiectivul primar a fost ORR conform criteriilor RECIST v1.1. Obiective adiționale: durata răspunsurilor, siguranța, determinarea biomarkerilor asociați cu răspunsul. La data analizei efectuate (06.10.2017) media duratei de urmărire a alcătuit 7,2 luni. Au fost înrolați 110 pacienți, din ei 107 sunt incluși pentru analiza eficacității. ORR a fost de 33,6%, inclusiv un răspuns complet (0,9%) și 35 (32,7%) parțiale. ORR la pacienții cu risc inferior și risc intermediar/înalt a fost de 27,5% și 37,3% respectiv. Durata medie a răspunsurilor nu a fost atinsă. 73,6% din pacienți au avut efecte adverse relateate tratamentului; cele mai frecvente din ele au fost fatigabilitatea (23,6%), pruritul (21,8%), diareea (16,4%), rash-ul (13,6%) și artralgia (11,8%). La 18,2% din pacienți a fost înregistrată toxicitate de grad 3-5, iar într-un caz s-a dezvoltat pneumonită de grad 5. În concluzie, monoterapia cu Pembro a demonstrat o eficacitate promițătoare și toleranță acceptabilă la pacienții cu accRCC. Datele referitor la biomarkerii tisulari asociați cu răspunsul vor fi prezentate ulterior (15).

Cancerul de prostată

Eficacitatea inhibiției PD-1 nu este demonstrată pe scară largă în studiile dedicate cancerului de prostată castrat rezistent (mCRPC). Pembro a demonstrat preliminar o activitate antitumorală în mCRPC PD-L1 pozitiv în studiul KEYNOTE-028 (n = 23). Johann S. De Bono et al. au prezentat rezultatele obținute în cohortele 1-3 (n=258) din studiul de fază II KEYNOTE-199, în care este evaluată monoterapia cu Pembro în mCRPC refracter la Docetaxel. În cohorta 1 (C1) și cohorta 2 (C2) au fost înrolați pacienți cu boală măsurabilă conform RECIST PD-L1+ și PD-L1- respectiv. În C3 au fost înrolați pacienți cu boală nemăsurabilă predominant cu afectare osoasă. Pacienții au avut statutul ECOG 0-2, au administrat ≥ 1 din terapiile endocrine noi și 1-2 chimioterapii cu Docetaxel. Pembro 200 mg a fost administrat fiecare 3 săptămâni până la avansare sau toxicitate intolerabilă. Obiectivul primar a fost ORR după RECIST v1.1 în C1 și C2 separat și combinat. Obiectivele secundare au inclus DCR (CR + PR + SD) după mRECIST și siguranța. 131 pacienți au fost incluși în C1, 67 în C2 și 60 în C3. Durata medie de supraveghere a constituit 8,1 luni, 7,9 luni

și 11,8 luni respectiv. Activitate antitumorală a fost observată în toate cohortele. DCR cu durată ≥ 6 luni a fost la 11% din pacienți. ORR a fost numeric mai mare la pacienții cu mutații somatice BRCA1/2 sau ATM – 12%. Rata efectelor adverse de grad 3-5 a fost de 13% în C1, 12% în C2 și 17% în C3. În concluzie, Pembro a demonstrat activitate antitumorală și control al bolii cu o siguranță acceptabilă la pacienții cu mCRPC refracter la Docetaxel, indiferent de statutul PD-L1 la pacienții cu boală măsurabilă și nemăsurabilă conform RECIST. Aceste date sugerează evaluarea ulterioară a preparatului dat în mCRPC (16).

Cancerul pancreatic

Combinarea FOLFIRINOX este mai eficientă decât Gemcitabine (Gem) ca I linie de tratament în cancerul pancreatic metastatic la pacienții cu statut de performanță bun. Thierry Conroy et al. au evaluat beneficiul mFOLFIRINOX în set adjuvant în cadrul trialului de fază III, multicentric, randomizat PRODIGE 24/CCTG PA.6. Au fost eligibili pacienți cu: vârsta 18-79 ani, adenocarcinom ductal pancreatic confirmat histologic, 21-84 zile după R0 sau R1, WHO PS ≤ 1 , funcțiile hematologică și renală adecvată și fără ischemie cardiacă. În brațul A pacienții au administrat Gem în zilele 1, 8, 15 fiecare 28 zile 6 cicluri. În brațul B s-a administrat mFOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 150 mg/m² ziua 1 și 5-FU 2.4 g/m² 46 ore) fiecare 14 zile 12 cicluri. Obiectivul primar a fost DFS. Obiectivele secundare – OS, MFS și efectele adverse. În perioada 04.2012-10.2016 în 77 centre clinice au fost înrolați 493 pacienți, 246 și 247 în brațele A și B respectiv. La o perioadă medie de supraveghere de 30,5 luni, DFS medie a constituit 12,8 luni vs 21,6 luni (HR=0,59). OS a fost de 34,8 luni vs 54,4 luni (HR=0,66). MFS a alcătuit 17,7 luni vs 30,4 luni (HR=0,59). Efecte adverse de grad 3-4 au fost raportate în 51,1% vs 75,5% cazuri, inclusiv 12% de grad 4 în fiecare braț. În concluzie, tratamentul adjuvant cu mFOLFIRINOX ameliorează semnificativ DFS, MFS și OS comparativ cu Gem și este suportat relativ satisfăcător (17).

Mai sus a fost prezentată analiza doar a unui număr foarte mic de prezentări (comunicări) publicate la ASCO2018 din numărul total de peste 6200 din domeniul respectiv. Mai concret, am analizat destul de minuțios 17 lucrări de o importanță științifică deosebită dedicate tratamentului medical contemporan a 7 localizări de afectare neoplazică. Reieșind din cele expuse, pe lângă concluziile științifice făcute de autori în lucrările menționate mai sus, pot fi făcute și concluzii, care pot avea o importanță practică pentru pacienții oncologici din Republica Moldova și anume:

- Pacientele cu tumori mamare receptor pozitive, HER2 negative, N0 și scorul de recurență 11-25 conform testului Oncotype DX pot beneficia de numai hormonoterapia adjuvantă, care nu este inferioară după eficacitate față de chimiohormonoterapie.

- Durata tratamentului adjuvant cu Trastuzumab la pacientele cu cancer mamar HER2 pozitiv poate fi revăzută și poate fi considerată reducerea duratei de tratament standard de 12 luni până la 6 luni.

- Denosumab, fiind administrat cu scop adjuvant, nu reduce recurențele cancerului mamar sau decese la pacientele cu cancer mamar incipient după tratamentul optimal locoregional și terapia sistemică adjuvantă standard.

- Combinarea Ribociclib + Fulvestrant poate fi o opțiune de tratament standard pentru pacientele în menopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, care nu au administrat anterior hormonoterapie sau au administrat doar o linie de acest tip de tratament pentru boala metastatică.

- Chimioterapia neoadjuvantă cu includerea preparatului Carboplatin la pacientele cu cancer mamar triplu negativ rezultă în o mărire semnificativă a indicelui pCR cu prețul unei toxicități hematologice sporite.

- Management-ul terapeutic curativ al canceromatozei peritoneale colorectale prin chirurgia citoreductivă în asociere cu chimioterapia sistemică a demonstrat rezultate de supraviețuire satisfăcătoare.

- Asocierea Oxaliplatinului până la și după chirurgie la Capecitabine + Radioterapie preoperator și Capecitabine postoperator nu ameliorează DFS sau OS în cancerul rectal local-avansat.

- Numai terapia cu Sunitinib nu este inferioară față de nefrectomia citoreductivă urmată de Sunitinib în cancerul renal metastatic sincron indiferent de grupurile de risc. Nefrectomia citoreductivă nu trebuie mai mult considerată drept standard de tratament atunci când este indicat tratamentul medical.

- Tratamentul adjuvant cu mFOLFIRINOX ameliorează semnificativ DFS, MFS și OS comparativ cu Gem și este suportat relativ satisfăcător de către pacienții cu cancer pancreatic.

Bibliografie:

1. Joseph A. Sparano, Robert James Gray, William C. Wood et al. *TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score*. Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA1).

2. Helena Margaret Earl, Louise Hiller, Anne-Laure Vallier et al. *PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 pos-*

itive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 506).

3. Robert E. Coleman, Dianne Finkelstein, Carlos H. Barrios et al. *Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 501).

4. Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen K. L. Chia et al. *Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 1000).

5. Jose Baselga, Susan Faye Dent, Javier Cortés et al. *Phase III study of taselelisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA1006).

6. Peter Schmid, Jacinta Abraham, Stephen Chan et al. *AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 1007).

7. Hong-Fei Gao, Ci-Qiu Yang, Teng Zhu et al. *Effect of carboplatin on pathologic complete remission rate and hematotoxicity incidence in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: A meta-analysis*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr e12638).

8. Gilberto Lopes, Yi-Long Wu, Iveta Kudaba et al. *Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA4).

9. Joshua A. Roth, Trung Nguyen, Bernardo H. L. Goulart. *The potential cost-effectiveness of first-line immunotherapy + chemotherapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 6612).

10. François Quenet, Dominique Elias, Lise Roca et al. *A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA3503).

11. Hans-Joachim Schmoll, Karin Haustermans, Timothy Jay Price et al. *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 3500).

12. Georgina V. Long, Jacob Schachter, Antoni Ribas et al. *4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 9503).

13. Jeffrey S. Weber, Mario Mandalà, Michele Del Vecchio et al. *Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 9502).

14. Arnaud Mejean, Bernard Escudier, Simon Thezenas et al. *CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA3).

15. David F. McDermott, Jae-Lyun Lee, Cezary Szczylik et al. *Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ac-*

cRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 4500).

16. Johann S. De Bono, Jeffrey CH Goh, Kristiina Ojamaa et al. *KEYNOTE-199: Pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 5007).

17. Thierry Conroy, Pascal Hammel, Mohamed Hebbar et al. *Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA4001).

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПОКРОВНОГО СТЫКОВОГО ЭПИТЕЛИЯ И КАРЦИНОМ НОСОГЛОТКИ

Богданская Н.И. - дхмн, Дойкова Н.Г. – дмн.
Институт Онкологии, Кишинев, Р. Молдова

n.doikova@mail.ru

Rezumat. Particularitățile imunohistochemice fenotipului epiteliului de acoperire de tip joncțional și carcinoamelor a nasofaringelui

Studiul histologic și imunohistochimic a epiteliului de acoperire a nasofaringelui a depistat existența zonelor de joncțiune pe locul tranziției epiteliului pseudounistratificat prizmatic în cel de tip pluristratificat pavimentos la margina cu organele vecine, precum și în nasofaringele proprioizis.

Particularitățile epiteliului joncțional constă în multitudinea tipurilor lui (pluristratificat ciliar, pluristratificat cilindric, pluristratificat cubic), în care exista trăsăturile epiteliilor pluristratificat pavimentos și pseudounistratificat prizmatic.

Studiul carcinoamelor scuamocelulare slab diferențiate și nediferențiate a arătat că după parametre imunohistochemice ei corespund unui epiteliu joncțional, diferența existând în grad de expresia diferitelor citokeratine.

Cuvintele-cheie: nasofaringe, zone joncționale. Imunohistochimie, carcinoma.

Summary. Features of immunohistochemical phenotype of a junctional epithelium and nasopharynx carcinomas

Histological and immunohistochemical study of a nasopharynx's epithelium showed existence of junctional zones at transition from pseudostratified prismatic epithelium to stratified squamous at the border with neighboring organs as well as in nasopharynx itself.

Particularity of junctional epithelium is represented by the variety of its types (ciliary stratified, stratified columnar, stratified cubic), in which are present features of both stratified squamous epithelium and pseudostratified prismatic epithelium.

The study of low differentiated squamocellular carcinomas and the non-differentiated ones showed that by immunohistochemical features they are identical to epithelium of the junctional zones, the only difference being in the expression of various cytokeratins.

Key words: nasopharynx, junctional zones, immunohistochemistry, carcinomas.

Резюме. Особенности иммуногистохимического фенотипа покровного стыкового эпителия и карцином носоглотки

Гистологическое и иммуногистохимическое изучение покровного эпителия носоглотки выявило присутствие стыковых зон при переходе однослойного многорядного призматического мерцательного эпителия носоглотки в многослойный плоский, как на границе с соседними органами, так и в самой носоглотке.

Особенность стыкового эпителия заключается в многообразии его типов (многослойный мерцательный, многослойный цилиндрический, многослойный кубический), в которых присутствуют признаки как многослойного плоского, так и многорядного призматического мерцательного эпителиев.

Исследование низкодифференцированных плоскоклеточных и недифференцированных карцином показало, что по иммуногистохимическим параметрам они соответствуют эпителию стыковых зон, отличаясь выраженностью экспрессии разных цитокератинов.

Ключевые слова: носоглотка, стыковые зоны, иммуногистохимия, карцинома

Введение

Носоглотка является составной частью глотки, отделы которой выстланы разными типами покровного эпителия. В слизистой носоглотки присутствует однослойный многорядный призматический мерцательный эпителий, а в слизистой рото- и гортаноглотки многослойный плоский неороговевающий. В зонах стыковки однослойного и многослойного эпителиев формируется своеобразный эпителий, названный нами «стыковым» [1]. Морфоиммуногистохимические особенности стыкового эпителия, а также карцином этой локализации недостаточно определены [2,3,4,5,6,].

В настоящем исследовании изучались гистологические и иммуно-гистохимические характеристики покровного эпителия стыковых зон носоглотки и карцином этой области.

Материал и методы

Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое изучение покровного эпителия слизистой носоглотки в том числе стыковых зон у 20 человек разного возраста (от 13 до 62 лет).

У 45 больных были изучены гистологические особенности карцином носоглотки, из которых у 20 больных опухоли исследовались иммуногистохимически.

Объектом исследования служили биоптаты, полученные при фиброскопии носоглотки из разных зон нормальной слизистой и опухолей.

Полученные биоптаты фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также альциановым синим на слизь.

Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием моноклональных антител к цитокератинам 5/6, 7, 8, 17 (Clone E3, IR620 RTU FLEX), 18 (Clone DC10, IR618 RTU FLEX), 19 (Clone RCK 108, IR615 RTU FLEX), 20 (Clone Ks20.8), панцитокератину clone AE1/AE3 (который взаимодействует с цитокератинами 2, 4,5,6,8,9,10,14,15,16,19) по стандартной методике в соответствии с протоколом. В ряде случаев при необходимости дифференциальной диагностики недифференцированного рака от лимфомы дополнительно были использованы антитела к CD45 и CD 20.

Результаты исследования

Слизистая носоглотки преимущественно выстлана однослойным многорядным призматическим мерцательным эпителием. В области стыковки этого эпителия с многослойным плоским эпителием соседних областей формируется стыковая зона, наиболее четко прослеживаемая в области мягкого неба и язычка.

Было обнаружено, что покровный эпителий стыковых зон имеет черты как многослойного, так и однослойного многорядного призматического мерцательного эпителия. Многорядный призматический мерцательный эпителий переходит в многослойный мерцательный или многослойный цилиндрический, где базальная часть представлена многослойно расположенными клетками, а на поверхности видны мерцательные или цилиндрические, а иногда муцинсодержащие клетки. Далее эпителиальный пласт переходит в многослойный кубический эпителий, где весь пласт представлен многослойно расположенными клетками, преимущественно кубической формы. Однако на поверхности и в глубине местами сохраняются островки мерцательных клеток. Постепенно многослойный кубический эпителий переходит в многослойный плоский.

При изучении биоптатов из слизистой носоглотки обнаружено, что во всех исследованных возрастных категориях в различных отделах носоглотки также встречаются разные типы эпителия: многорядный призматический мерцательный, многослойный плоский и промежуточные типы между ними (многослойный мерцательный, многослойный цилиндрический, многослойный кубический), аналогичные по характеру и развитию эпителию, выявленному в «стыковых» зонах носоглотки.

Таким образом, как в «стыковых» зонах, так и в самой слизистой носоглотки происходит процесс метаплазии многорядного призматического мерцательного эпителия в многослойный плоский. Этот метапластический процесс происходит стадийно и может быть завершённым, то есть с образованием зрелого многослойного плоского эпителия, а может быть незавершённым, зафиксированным на любом из вышеперечисленных типов эпителия. Распространённость метапластического процесса также может быть различной:

от мелких очагов до образования значительного пласта метапластического многослойного эпителия.

Иммуногистохимически выявлены следующие особенности разных типов покровного эпителия носоглотки и стыковых зон.

Во всех типах эпителия выявлен панцитокератин (clone AE1/AE3).

Цитокератин 20 не определялся во всех типах эпителия, наблюдаемых в носоглотке, а также в стыковой зоне.

Цитокератин 19 обнаруживался в базальных клетках многослойного плоского эпителия. В многорядном призматическом эпителии отмечалась положительная экспрессия, иногда во всех типах клеток. В стыковой зоне окрашивались преимущественно поверхностные клетки.

Цитокератин 18 не обнаружен в клетках многослойного плоского эпителия. В многорядном призматическом эпителии отмечена положительная реакция во всех клетках. В стыковом эпителии экспрессия выявлена преимущественно в поверхностных клетках.

Цитокератин 17 обнаруживался в отдельных базальных клетках многослойного плоского и многорядного призматического эпителия. В стыковом эпителии слабовыраженная экспрессия отмечалась в отдельных клетках.

Цитокератин 8 не обнаружен в клетках многослойного плоского эпителия. Выявлялся в большинстве клеток многорядного призматического эпителия. В стыковом эпителии присутствовал преимущественно в поверхностных клетках.

Цитокератин 7 слабо выражен в отдельных базальных клетках многослойного плоского эпителия. В многорядном призматическом эпителии и в стыковом эпителии окрашивание отмечалось преимущественно в поверхностных участках.

Цитокератин 5/6 – в многослойном плоском эпителии обнаруживалась выраженная экспрессия. В многорядном призматическом и стыковом эпителии выявлялась умеренная экспрессия, в основном в базальном эпителии.

Морфо-иммуногистохимическое исследование разных типов эпителия носоглотки показало, что многослойный плоский, многорядный призматический мерцательный и стыковой эпителии отличаются не только гистологическими, но и иммуногистохимическими признаками. Полученные данные способствуют более точному определению характера гистогенеза карцином носоглотки.

Из 45 исследованных больных раков носоглотки было 31 мужчина и 14 женщин. Средний

возраст их составлял 50,3 лет. В изученной группе преобладали мужчины.

Гистологически были выявлены карциномы разных форм и степени дифференцировки. Преобладали плоскоклеточные раки (21 случай), преимущественно слабой дифференцировки (18 случаев), и недифференцированные карциномы (21 случай).

В зависимости от характера преобладающих опухолевых клеток в недифференцированных карциномах были выделены следующие типы: пузырчатый, веретенчатый, мелкоклеточный. В некоторых случаях наблюдалось сочетание разных опухолевых клеток, чаще пузырчатых и веретенчатых. В низкодифференцированных плоскоклеточных раках нередко наблюдались участки с веретенообразными клетками. В двух случаях обнаруживалась сосочковая аденокарцинома и аденокистозный рак.

При иммуногистохимическом исследовании во всех плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных карциномах присутствовали цитокератины, характерные как для многослойного, так и для многорядного призматического мерцательного эпителия, что имеет место в стыковом эпителии.

Отмечалась выраженная экспрессия панцитокератина AE1/AE3, что подтверждает их эпителиальную природу. Также наблюдалась положительная экспрессия к цитокератинам 5/6,8,18,19, что свидетельствует о присутствии в опухолевых клетках цитокератинов, характерных как для многослойного плоского, так и для многорядного мерцательного призматического эпителия. Наиболее активно проявляли себя маркеры на цитокератины 5/6, характерные для плоскоклеточных карцином, и на цитокератин 8, выявляемого в простом и сложном эпителиях. Слабая частичная экспрессия цитокератина 17 иногда присутствовала в отдельных опухолевых клетках. Отрицательная реакция отмечалась на цитокератины 7, 20.

Заключение

Носоглотка является одним из органов, в покровном эпителии слизистой которых существуют зоны, где стыкуются однослойный и многослойный эпителии. В зонах стыка формируется своеобразный эпителий, названный нами стыковым. Стыковые зоны существуют в области перехода многорядного призматического мерцательного эпителия носоглотки в многослойный плоский неороговевающий эпителий соседних органов

(ротоглотки, ротовой полости), а также возникают в самой слизистой носоглотки в процессе плоскоклеточной метаплазии изначально многорядного призматического мерцательного эпителия.

Особенность стыкового эпителия заключается в многообразии типов покровного эпителия (многослойный мерцательный, многослойный цилиндрический, многослойный кубический).

Иммуногистохимическое исследование, проведенное с использованием антител к разнообразным цитокератинам 5/6,7,8,17,18,19,20 и панци-токератину клон AE1/AE3 позволило определить, что в стыковом эпителии сочетаются признаки как многорядного призматического мерцательно-го, так и многослойного плоского эпителия.

В большинстве случаев исследованные плоскоклеточные низкодифференцированные и недифференцированные карциномы носоглотки по иммуногистохимическим признакам соответствовали эпителию стыковых зон, то есть имели признаки однослойного и многослойного плоского эпителиев, отличаясь по выраженности экспрессии разных цитокератинов. Определение гистогенеза карцином носоглотки позволит уточнить прогноз и тактику лечения.

Библиография

1. Чёрный А.П., Яковлева И.А., Богданская Н.И., Яковлева Н.И. Концепция о стыковых эпителиальных зонах. *Actualitati in diagnosticul si tratament contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei*. Simpozion National dedicat memoriei prof. I.Bohman. Ştiinţa, 2008, p. 42-43
2. Chapman-Fredricks J., Jorda M., Gomez-Fernandez C. *A limited immunohistochemical panel helps differentiate small cell epithelial malignancies of the sinonasal cavity and nasopharynx*. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2009, 17(3), p. 207-10.
3. Huang S., Li S., Peng T., Wu T., Song P., Zhou X. *Detection of cytokeratin18 and cytokeratin19 gene expression in blood and tumor tissue of nasopharyngeal carcinoma patients by RT-PCR* Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2015, 29(2), p. 111-3, 116.
4. Ahmed H.G., Abdul Gader Suliman R.S., Abd El Aziz M.S., Alshammari F.D. *Immunohistochemical expression of cytokeratins and epithelial membrane protein 2 in nasopharyngeal carcinoma and its potential implications*. Asian Pac J Cancer Prev., 2015, 16(2), p. 653-6.
5. Vazquez A., Khan M.N., Govindaraj S., Baredes S., Eloy J.A. *Nasopharyngeal squamous cell carcinoma: a comparative analysis of keratinizing and nonkeratinizing subtypes*. Int Forum Allergy Rhinol., 2014, 4(8), p. 675-83.
6. Owusu-Afriyie O., Owiredu W.K., Owusu-Dankwah K., Larsen-Reindorf R., Donkor P., Acheampong E., Quayson S. *Expression of immunohistochemical markers in non-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma in Ghana*. PLoS One, 2018, 13(8).

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Забунов Александр, Марта Клечкова, Лилиан Анточ,
Анжела Мунтян, Светлана Сидорова
МСПУ Институт Онкологии, Кишинэу, Республика Молдова

Rezumat. Rezultatele nemijlocite ale chimioterapie neoadjuvantă a metastazelor hepatice neresectabile în cancerul colorectal.

În studiu au fost incluși 47 pacienți cu cancer colorectal metastatic (mCCR). Efecte obiective după tratament neoadjuvant au fost obținute la 15(32%) pacienți. Stabilizarea procesului tumoral - 19 (40,4%) pacienți. Toxicitatea schemelor a fost moderată. La 9(19,1%) pacienți s-a efectuat rezecția ficatului. Tratamentul neoadjuvant al pacienților cu metastaze hepatice neresectabile colorectale reprezintă o strategie rațională ce va permite de a mări numărul de cazuri de aplicare a rezecțiilor hepatice radicale.

Cuvinte cheie: cancer colorectal, chimioterapie neoadjuvantă, metastaze hepatice neresectabile.

Summary. Neoadjuvant chemotherapy of patients with nonresectable liver metastases of colorectal cancer: short-term results.

The study included 47 patients with nonresectable liver metastases of colorectal cancer (mCCR). Objective response to neoadjuvant chemotherapy was observed in 15 (32%) pts. 19 (40,4%) patients had stable disease. Toxicity of schemes

was moderate. At 9(19,1%) patients after applying neoadjuvant treatment was performed liver resection. Treatment neoadjuvant of patients with resectable liver metastases of colorectal cancer represents a rational strategy that allows you to control the percentage of tumor and increase metastases resectability of these patients.

Key words: colorectal cancer, neoadjuvant chemotherapy, nonresectable liver metastases.

Резюме. Непосредственные результаты неoadъювантной химиотерапии у больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени.

Изучена непосредственная эффективность и токсичность неoadъювантной химиотерапии у 47 больных колоректальным раком с метастазами в печень. Общая эффективность всех используемых режимов химиотерапии составила 32%. Стабилизация опухолевого процесса отмечена - у 40,4% (19) больных. Резекции печени удалось выполнить у 9(19,1%) больных. Профиль безопасности изученных комбинаций был приемлемым. Благодаря активному применению современных режимов химиотерапии, у ряда пациентов КРР с нерезектабельными метастазами в печень можно достичь регрессии опухоли до резектабельного состояния и тем самым повысить перспективы на длительную выживаемость.

Ключевые слова: колоректальный рак, неoadъювантная химиотерапия, нерезектабельные метастазы в печени.

Актуальность

Для колоректального рака (КРР) характерны высокие темпы роста заболеваемости и смертности, сохраняющиеся на протяжении последних десятилетий [9, 16]. По данным GLOBOCAN КРР в 2012 году в мировой структуре заболеваемости занял 3-ю позицию, составляя 9,75%, а абсолютное число заболевших достигло 1,4 миллиона человек. КРР является третьим наиболее распространенным видом рака среди мужчин (746298 случаев, 10% от общего количества онкопатологии) и вторым среди женщин после рака молочной железы (614304 случаев, 9,2% от общего количества) по всему миру. Почти 55% случаев заболеваемости приходится на экономически развитые страны. В мире, в целом, заболеваемость КРР неодинакова. Так, самая высокая заболеваемость зарегистрирована в Австралии /Новой Зеландии (44,8 и 32,2 на 100 тыс. у мужчин и женщин соответственно) и самая низкая в Западной Африке (4,5 и 3,8 на 100 тыс.). В мире зарегистрировано 693 тысячи летальных исходов от КРР в 2012 году, что составляет 8,5% от общей онкологической смертности. Однако, важно отметить, что смертность в развитых странах от КРР ниже (8,5%) чем в менее развитых странах (52%), что отражает более высокий уровень выживаемости в этих регионах. Несмотря на столь существенную зависимость показателей смертности от экономического статуса регионов, КРР по уровню смертности занимает 4-ое место в мировой структуре онкологической смертности [8]. В Молдове поводом для повышенного интереса к лечению данной патологии с одной стороны является неуклонный рост заболеваемости КРР (в структуре онкологической заболеваемости КРР занимает 1-е место-12,7%), а с другой - высокая частота запу-

щенности опухолевого процесса (60%) и отсутствие улучшения отдаленных результатов. Более чем у 50% больных с КРР после проведенного хирургического лечения появляются метастазы, при этом у ¼ больных уже на момент постановки диагноза обнаруживаются отдаленные метастазы, которые часто (25%-30%) локализируются в печени. В ряде случаев бывает эффективным хирургическое удаление метастазов, 5-летняя выживаемость после которого составляет 28%-39% [1, 7, 13]. У большинства пациентов (80-90%) КРР метастазы в печени расцениваются как нерезектабельные, поэтому основной целью лечения становится достижение резектабельности [1]. В течение длительного времени больные с нерезектабельными метастазами в печень получали только паллиативную химиотерапию. Однако, ряд ретроспективных исследований показывает, что лечение 5-фторурацилом в комбинации с оксалиплатином или иринотеканом уменьшает размер метастазов, что позволяет провести радикальную операцию у 12,5-28% больных [2, 4] с повышением 5-летней выживаемости до 33-50% [4, 14]. Эти данные подтверждаются исследованиями с использованием неoadъювантной химиотерапии по схемам FOLFOX (оксалиплатин, 5-фторурацил и фолиат кальция) и FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил и фолиат кальция) [3, 12]. Задачей медикаментозной терапии нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень является увеличение частоты ответа опухоли на химиотерапию с целью максимально повысить частоту радикальных резекций

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных колоректальным раком с нерезектабельными метастазами в печени путем использования неoadъювантной (индукционной) химиотерапии.

Материал и методы

В период с января 2015 по июнь 2017 в настоящее исследование включено 47 больных (мужчины-26, женщины-21) в возрасте 23-76 лет с гистологически подтвержденным КРР, с нерезектабельными измеряемыми метастазами в печень, в отсутствие метастазов в другие органы, состояние по шкале ECOG 0-2, адекватной функцией костного мозга, печени и почек, с отсутствием поражения головного мозга. На момент включения в исследование у всех больных было выполнено хирургическое удаление первичной опухоли. У 15 (31,9%) пациентов метастазы в печени были выявлены после резекции кишки в сроки от 6 до 69 месяцев (в среднем-19,6). У 32(69,1%) больных определялись синхронные метастазы в печени. По результатам морфологического исследования преобладала умеренно дифференцированная аденокарцинома (46,8%). В большинстве случаев (59,6%) отмечено билобарное поражение печени. Размеры метастазов варьировали от 16 мм до 117 мм, а число метастазов от 2 до 8 (в среднем 3,6). Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы для получения химиотерапии. Режим первой линии химиотерапии базировался на использовании фторпиримидинов (5-FU, капецитабин) и оксалиплатина или иринотекана, количество циклов -4-6. В обеих группах пациенты получили 5-фторурацил (инфузионно или болюсно) или капецитабин (перорально)- по выбору исследователя. При достижении частичной регрессии или стабилизации опухолевого процесса решался вопрос о применении хирургического лечения. В случае резекции R0 или R1 дополнительно проводили еще 4 цикла по этой же схеме. У пациентов с прогрессированием заболевания применяли режимы 2-й линии химиотерапии, которые базировались на использовании фторпиримидинов; выбор второго препарата во 2-ой линии терапии определялся режимом 1-ой линии лечения (при применении в 1-ой линии оксалиплатина- во 2-ой линии назначали иринотекан и наоборот). Опухолевые маркеры (РЭА,СА-19-9) были изучены у 44(93,6%) из 47 больных. Во всех случаях использовали общепринятые препараты сопровождения (антиэметики, кортикостероиды и т.д.). Оценку распространенности опухолевого процесса, объективного ответа, токсических проявлений осуществляли на основании объективных данных, результатов лабораторных, рентгенологических, эндоскопических, ультразвуковых методов исследования и компьютерной томографии (обязательно для всех пациентов до и после окончания), исследование

онкомаркеров (СЕА,СА19-9). Режимы химиотерапии с включением оксалиплатина и фторпиримидинов ("XELOX", "NordicFLOX", "mFOLFOX,") проведены 40 больным. Семеро больных получили неoadьювантную химиотерапию с включением иринотекана и фторпиримидинов ("XELIRI", FOLFIRINordic"). Кроме того, у 2 больных к двухкомпонентным режимам химиотерапии ("XELIRI", XELOX") добавляли бевацизумаб по 7,5мг/кг внутривенно капельно, каждые 3 недели.

Количество проведенных циклов- 205 (в среднем- 4,4). Результаты лечения оценивали согласно критериям RECIST (Response Evolution Criteria in Solid Tumors, v.1.1, 2009), токсичность в соответствии с критериями CTCNCIC (Common Toxicity Criteria National Cancer Institute of Canada, v.3.0).

Результаты

Эффективность терапии и токсичность оценены у 47 пациентов. Непосредственные результаты неoadьювантной химиотерапии, в зависимости от используемых режимов лечения, представлены в таблице №1. Общая эффективность всех используемых режимов химиотерапии составила 32%. При этом полная регрессия (ПР) наблюдалась в 4,3% (2/47) случаев, частичный регресс опухоли (ЧР) был зафиксирован в 27,6%(13/47) случаев. Стабилизация опухолевого процесса отмечена - у 40,4%(19/47) больных. Лечение было неэффективным у 13(27,6%) больных.

У 8 из 13 пациентов с прогрессированием заболевания был применен режим 2-й линии химиотерапии.(XELOXn=1, XELIRIn=7). Во всех случаях объективного эффекта не было получено. Пятеро пациентов по различным причинам отказались от проведения дальнейшего лечения.

Таблица 1

Эффективность неoadьювантной химиотерапии мКРР

| Показатель | Режимы на основе оксалиплатина | Режимы на основе иринотекана | Всего |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------|
| №г больных | 40 | 7 | 47 |
| Полная регрессия (ПР) | 2 | - | 2 (4,3%) |
| Частичная регрессия (ЧР) | 12 | 1 | 13(27,7%) |
| Стабилизация | 15 | 4 | 19(40,4%) |
| Прогрессирование | 11 | 2 | 13(27,3%) |

После проведения 4-6 курсов неoadьювантной химиотерапии (XELOX, FOLFIRI) резекции пече-

ниудалось выполнить у 9(19,1%) больных, у одного пациента операция ограничилась эксплоративной лапаротомией. Из циторедуктивных операций чаще была произведена атипичная резекция печени (n=7) и только в 2 случаях была выполнена анатомическая резекция печени (правосторонняя гемигепатэктомия). Необходимо также отметить, что еще один больной перенес стереотаксическую радиотерапию ("Cyberknife") на область печеночных метастазов. Во всех случаях послеоперационный период протекал без осложнений, функция печени была адекватной. У 6 больных через 2-23 месяцев наблюдения и лечения отмечено развитие метастазов в оставшейся доли печени, что потребовало возобновления химиотерапии. У одного больного диагностированы внепеченочные метастазы (множественные метастазы в легкие).

У 2 пациентов через 20 и 23 месяцев после первичной резекции печени соответственно была выполнена повторная резекция печеночных метастазов с хорошим клиническим эффектом. У одной пациентки была выполнена химиоэмболизация печеночной артерии(2 сеанса) и воротной вены с использованием моксалиплатина.

Повышенный уровень РЭА (выше 5 нг/мл) до лечения наблюдали у 27 больных. Снижение уровня РЭА, включая его нормализацию, на фоне химиотерапии, отмечено у 12 больных с объективным эффектом. Снижение маркера в этой группе больных чаще сопровождало частичную регрессию метастазов по сравнению со стабилизацией болезни (80% против 20,7%). Таким образом, при повышенном уровне РЭА его динамика достоверно отражает эффективность лечения.

Токсичность. Побочные эффекты были изучены в период проведения 205 курсов химиотерапии и оказались умеренными. Гематологическая токсичность была представлена лейкопенией I-II степени у 5 (12,8%) больных, анемией I-II ст. у 11(28,2%), тромбоцитопенией II степени – у 1 больного. Имели место 2 эпизода миелотоксичности III степени. У одного пациента при использовании комбинации XELIRI + бевацизумаб, отмечалось обильное профузное кишечное кровотечение, что потребовало трансфузии компонентов крови и отмены бевацизумаба при дальнейшем лечении. Чаще отмечалась негематологическая токсичность, которая была представлена диареей I-II ст.- у 21 (53,8%), в том числе, у 3-х пациентов зафиксирована диарея III ст., что потребовало модификации схемы лечения. Тошнота, рвота I-II ст.- у 17(36,1%), повышение уровня билирубина, трансаминаз отмечено в 14,9% случаев. У 3-х пациентов были зарегистрированы признаки

мукозита, у 2-х - признаки ладонно-подошвенного синдрома. У 14(29,8%) больных отмечена периферическая сенсорная нейропатия I-II степени, что проявлялось покалыванием в области пальцев рук, без функциональных нарушений. Во всех случаях пациенты получали более 4 курсов химиотерапии с оксалиплатином. Алопеция зафиксирована в 23,4%, астения -25,5%, артралгия, головная боль - в 4,3% случаев.

Дискуссия

По данным различных авторов у 14-54% больных КРР встречаются изолированные метастазы в печени, из них у 30% пациентов выявляется поражение обеих долей печени. При невозможности выполнения резекций прогноз больных с метастазами КРР в печень неблагоприятен. Продолжительность жизни больных КРР с синхронными метастазами в печени без специфического лечения в среднем составляет 4,5 месяца, а при метакронном метастазировании - менее 1года с момента установления диагноза. [15]. В плане комбинированного лечения больных метастатическим КРР резекция печени является оптимальным объемом хирургического вмешательства. По статистике только 10-25% больных мКРР могут быть оперированы без предварительной химиотерапии[1,18]. Выполнению операций ограничивает ряд факторов - размеры, количество, локализация метастазов, функциональный резерв печени, наличие внепеченочных метастазов[1, 11, 13]. Неoadьювантная химиотерапия по данным современных рандомизированных исследований [6, 10]улучшает результаты лечения этой категории пациентов. Цель конверсионной химиотерапии заключается в достижении резектабельности. Так, AdamR.и соавторы [1] опубликовали данные по серии пациентов с исходно нерезектабельными метастазами в печени, в которой после оксалиплатинсодержащей химиотерапии в 13,6% удалось выполнить резекции. В другом французском исследовании конверсионная терапия в режиме FOLFOX позволило выполнить радикальную резекцию в 16% случаев, а безрецидивная выживаемость в группе резекций составила 36% [4]. Применение тройных комбинаций с включением иринотекана и оксалиплатина (FOLFOXIRI) у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени позволило достичь объективного эффекта в 71% , при этом в 27% случаев удалось выполнить резекцию печени в объеме R0 [17]. Однако, нельзя не упомянуть о более высокой токсичности данной схемы. Важно использовать все потенциальные возможности первой линии тера-

пии, чтобы добиться уменьшения размеров опухолевых очагов, поскольку подавляющее большинство резекций (84%) проводится после первой линии химиотерапии. Необходимо отметить, что добавление таргетной терапии, а именно, препаратов блокирующих EGFR, в качестве первой линии, увеличивает частоту объективных ответов по сравнению со стандартными схемами лечения мКРР без таргетной терапии (табл.2). В исследовании CELIM (Cetuximab in neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal Liver Metastases) неoadъювантную химиотерапию с цетуксимабом использовали для лечения первично нерезектабельных метастазов колоректального рака в печени, при этом в 34% случаев удалось выполнить радикальную резекцию печени [6]. Folprecht и соавторы [5] проанализировали ряд ранее проведенных исследований и показали, что при тщательном отборе радикальная резекция печени была проведена у 24-56% больных. В случае неизбирательного набора пациентов в программу оперативное лечение возможно лишь в 1-24% случаев. Авторы отмечают, что вероятность проведения радикальной резекции печени по поводу первично-нерезектабельного поражения органа напрямую зависит от возможности достижения объективного эффекта. Тем не менее, исходя из крупных перспективных рандомизированных исследований III фазы, оценивающих эффективность новых комбинаций, частота резекций (Ro) у пациентов с исходно нерезектабельными метастазами КРР в печени все еще остается низкой и колеблется от 2-12% (таб. 2). Необходимо отметить, что в эти исследования были включены, в том числе и пациенты с внепеченочными проявлениями.

В нашем исследовании объективный эффект, после использования двухкомпонентных режимов неoadъювантной химиотерапии был зафиксирован у 32% случаев. При этом частота выполненных резекций составила 19,1%, что демонстрирует целесообразность проведения конверсионной химиотерапии в сочетании с резекцией печени по поводу метастазов колоректального рака в печени. У 8 пациентов с прогрессированием заболевания после 1-ой линии лечения, использование 2-й линии химиотерапии (чаще всего режимы на основе иринотекана) не повысило шансы на успешную резекцию печени, что соответствует данным ранее проведенных исследований. Профиль безопасности изученных комбинаций был приемлемым. К настоящему моменту данные по безрецидивной и общей выживаемости пока не изучены.

Заключение

Таким образом, благодаря активному применению современных режимов химиотерапии, у ряда пациентов мКРР с нерезектабельными метастазами в печень можно достичь регрессии опухоли до резектабельного состояния и тем самым повысить перспективы на длительную выживаемость. Исследование продолжается. Последующее наблюдение за этими пациентами позволит проанализировать показатели отдаленной выживаемости, которые будут представлены позже.

Литература.

1. Adam R., Delvart V., Pascaletal. *Rescues urgency for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long term survival*. Ann Surg. 2004, 240(4), p. 644-57.

Таблица 2.

Частота резекций печени в крупных рандомизированных исследованиях III фазы, посвященных оценке эффективности новых комбинаций терапии при мКРР

| Исследование | Режим | Частота объективного эффекта (%) | Частота R0 резекции (%) |
|--------------|--|----------------------------------|-------------------------|
| CRYSTAL | FOLFIRI(n=350)vs цетуксимаб+ FOLFIRI(n=316) | 40 | 2 |
| | | 57 | 5 |
| OPUS | FOLFOX4(n=73)vs цетуксимаб+ FOLFOX4(n=68) | 37 | 4 |
| | | 61 | 12 |
| COIN | FOLFOX6(n=376)vs цетуксимаб+ FOLFOX6(n=362) | 57 | НД |
| | | 64 | НД |
| PRIME | FOLFOX4(n=331)vs панитумумаб+ FOLFOX4(n=325) | 48 | 7 |
| | | 57 | 8 |
| AVF2107g | ILF(n=67) vs бевацизумаб+ILF(n=75) | 37 | НД |
| | | 60 | НД |
| NO16966 | FOLFOX/XELOX(n=701) vs бевацизумаб+FOLFOX/XELOX (n=699) | 38 | 5 |
| | | 38 | 9 |

2. Adam R., Wicherts D.A., Haas R.J. et al. *Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there possibility of cure?* J Clin Oncol. 2009, 27(11), p. 1829-35.
3. Alberts S.R., Horvath W. L., Stenfeld W.C. et al. *Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: North Central Cancer Treatment Group phase II study.* J Clin Oncol., 2005, 23, p. 9243-49.
4. Bismuth H., Adam R., Levi F. et al. *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.* Ann. Surg., 1996, 224, p. 509-20.
5. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumor response and resection rates.* Ann. Oncol. 2005, 16(8), p. 1311-19.
6. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. *Tumor response and secondary respectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial.* Lancet, 2010, 11, p. 38-47.
7. Fong Y., Fortner J., Brennan M.F. et al. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999, p. 309-18.
8. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. *Global cancer statistics.* CA. Cancer J Clin. 2011, 61(2), p. 69-90.
9. Mogoanta S.S., Vasile J., Totolici B. *Colorectal cancer. Clinical and morphological aspects.* Rom. J Morphol. Embryol. 2014, 35(1), p. 103-10.
10. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. *Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): a randomized controlled trial.* Lancet, 2008, 371, p. 1007-16.
11. Popescu I., Alexandrescu S. *Hepatic metastasis of colorectal cancer-current therapeutic possibilities.* Chirurgia, Bucuresti, 2010, 105(2), p. 155-69.
12. Pozzo C., Basso M., Cassano A. et al. *Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients.* Ann. Oncol. 2004, 15, p. 933-39.
13. Sheele J., Stang R., Altendorf- Hofmann A., Paul M. *Resection of colorectal liver metastases.* World J Surg. 1995, 19, p. 59-71.
14. Simmonds P.S., Primrose J.H., Colquitt J.I. et al. *Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies.* Br J Cancer, 2006, 94, p. 982-99.
15. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. *A uniform residual tumor (R)classification: integration and the R classification and the circumferential margin status.* Cancer, 2009, 115(15), p. 3483-88.
16. World Health Organization International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence. Worldwide in 2012.-2014.
17. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. *Triterapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFORINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases.* Cancer Chemother. Pharmacol. 2008, 62(2), p. 1095-2011.
18. Патыотко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. Практическая медицина, 2005.

AMINELE BIOGENE ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE ALE CANCERULUI ENDOMETRIAL

**Sofroni Dumitru, Guțu Lilian, Casian Neonila, Ancuța Eugen, Tripac Irina,
Eșanu Nicolae, Halipli Silvia**

Rezumat

Cancerul endometrial, precum am demonstrat prin metode complexe moderne (aprecierea cantitativă a ARN-ului mesager, imunohistochimie, microscopie electronică), este o maladie în inițierea și progresia căreia un rol deosebit le revine aminelor biogene, în special serotoninei și sistemului serotoninergic. În 72% cazuri de cancer endometrial se apreciază o creștere semnificativă (de zeci de ori) a ARN-ului mesager pentru triptofanhidroxilaza 1, majoritatea cazurilor aparținând clinic variantei patogenetice hormonal-dependente. În cazurile de nivel redus al ARN-ului mesager pentru triptofanhidroxilaza 1 este crescută frecvența variantei autonome, hormonal-independente de dezvoltare a cancerului endometrial. Adenocarcinoamele endometriale cu nivel sporit de ARN mesager pentru triptofanhidroxilaza 1 sunt, de regulă, bine diferențiate, cu un nivel limitat de infiltrare a peretelui uterin, pe când carcinoamele cu nivel scăzut de ARN mesager pentru această enzimă manifestă particularități histologice care denotă comportament agresiv. Imunohistochimic se constată o corelație inversă dintre expresia receptorilor estrogenici și nivelul de triptofanhidroxilază 1 în parenchimul carcinomului endometrial, însă nivelul receptorilor progesteronici corelează nesemnificativ cu expresia enzimei respective.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, amine biogene, serotonină, indicii histologici de agresivitate, reactivitate vasculară.

Summary. Clinical and para-clinical findings of endometrial cancer with different expression level of biogenic amines

Endometrial cancer is the most common gynaecologic malignancy and accounts for 6% of all cancers in women occupying the 4-th place in the women's cancer morbidity. Despite the fact that endometrial cancer is well studied oncology pathology from pathogenetic point of view, the inefficacy of prophylaxis and curative undertaken measures at this moment, dictates to look for new evaluations of genesis aspects of this illness.

There were investigated 232 endometrial cancer patients and 54 patients with benign uterine tumors. The results obtained using Ribonuclease protection assay, demonstrated that in more than 70% of endometrial cancer patients the level of mRNA for Tryptophan hydroxylase-1 (Tph-1), the initial and rate-limiting enzyme in the biosynthesis of the serotonin, was increased from 2 to 100 folds. The genetic level was confirmed by immunohistochemistry using monoclonal antibody for Tph-1. The positive staining for this enzyme was detected in tumor cells, but not in adjacent parenchyma.

A high level of messenger RNA for Tph-1 is a feature of endometrial cancer samples characterized by histological findings that obviously will suggest a more favorable prognostic. Paradoxical, in the tissue with elevated level of Tph-1 the level of serotonin was conversely, lowered. On the other hand, the tumor tissue characterized by a low level of Tph-1 the coupling of monoclonal antibody for serotonin was increased. This study demonstrated role played by biogenic amines, especially by serotonin, in the pathogenic mechanisms and pro oncogenic changes in endometrial cancer genesis. The expression of mRNA level for Tph-1 in tandem with standard morphology investigation can be used for appreciation of endometrial cancer aggressiveness and cancer treatment management.

Key words: endometrial cancer, biogenic amines, serotonin, histology aggressiveness, vascular reactivity.

Резюме. Клинические и параклинические особенности рака эндометрия с различным уровнем экспрессии биоаминов

Рак эндометрия одно из самых распространенных онкогинекологических патологий и составляет 6% из общего числа данного заболевания встречаемого у женщин, занимая 4-ую позицию в женской онкологической заболеваемости. Несмотря на значительные достижения в изучении особенностей течения рака эндометрия, до сих пор остаётся много неясных дискуссионных аспектов.

Целью данной работы было установление взаимосвязей между вариантами патогенетического развития рака эндометрия и уровнем местного внутриматочного синтеза биогенных аминов, определяя их роль в установлении агрессивности рака тела матки. Для решения задач работы было обследовано 232 больных с раком эндометрия и 54 больных с доброкачественными опухолями матки.

На основании полученных результатов с применением метода от действия рибонуклеазы (Ribonuclease protection assay), иммуногистохимических реакции, электронно-микроскопических исследований было установлено, что в более чем 70% больных раком эндометрия имелось значительное увеличение (в 2-100 раза) уровня информационной РНК ответственной за синтез триптофагидроксилазы-1, первого фермента в цепочке синтеза серотонина. Следует отметить, что иммуногистохимическая реакция к антителам триптофагидроксилазы-1 была наиболее высока в раковых клетках и совершенно отсутствовала в не пораженной опухолевым процессом паренхиме. Оказалось, что опухоли с высоким уровнем фермента являются более высокодифференцированными и имеют наименьший потенциал роста и, наоборот, рак эндометрия с низким уровнем триптофагидроксилазы-1 имеет больше гистологических данных об агрессивности и неблагоприятный прогноз.

Данная работа показывает важную роль, которую играют биогенные амины, в особенности серотонин, в патогенетических механизмах и проонкогенных изменениях патогенеза рака эндометрия. Изучение уровня триптофагидроксилазы-1 в тандеме с данными гистологической агрессивности открывают перспективу новых путей понимания этиопатогенеза и лечения рака тела матки.

Ключевые слова: рак эндометрия, биогенные амины, серотонин, показатель гистологической агрессивности, сосудистая реактивность.

Actualitatea problemei

Cancerul endometrial este una dintre cele mai răspândite patologii ginecologice maligne și alcătuiește 6% din totalitatea cancerului întâlnit la femei, ocupând a 4-a poziție în morbiditatea oncologică feminină (Parker S. et al., 1997; Sherman M. et al., 2005).

Morbiditatea prin cancer endometrial în republica Moldova a alcătuit 8,5 la 100.000 populație în 2001 și respectiv 15,2 în 2005, cunoscând o creștere anuală continuă. În 2001 au fost depistate 160 cazuri de cancer endometrial, pe când în 2005 – 221 cazuri primar

depistate (Sănătate publică în Moldova. C.Ş.P.P.M.S. 2000-2005).

Factori de pronostic deja bine-stabiliți ai cancerului endometrial sunt: gradul de diferențiere histologică, adâncimea invaziei în miometru și răspândirea extraterină, inclusiv metastazele în nodulii limfatici retroperitoneali (Morrow C. et al., 1991; Yokoyama Y. et al., 1998; Berstein L. et al., 2003; Doherty J. et al., 2005). Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) oferă un sistem de stadializare chirurgicală care reflectă evoluția și pronosticul cancerului

endometrial (Creasman W. et al., 1990; Clark T. et al., 2006; Ferrandina G. et al., 2005). Stadializarea morfopatologică și chirurgicală a tumorilor este recomandată pentru a determina o metodă de tratament adecvată fiecărei paciente individual, deoarece acești factori de pronostic nu pot fi cercetați preoperator. Oricum, unele paciente sunt supuse unei stadializării incomplete din cauza obezității, vârstei, or altor probleme medicale (Calais G. et al., 1990; Clark T. et al., 2002; Emons J. et al., 2004). Iată de ce identificarea preoperatorie a pacientelor ce ar avea un risc majorat pentru o evoluție nefavorabilă poate fi utilă în luarea deciziei privitor manoperei chirurgicale și tratamentului adjuvant. În acest sens, cercetările recente subliniază importanța diferitor factori în pronosticul evoluției tumorii, atribuindu-le rolul de markeri tumorali.

Cercetările clinico-fundamentale efectuate pe parcursul ultimelor decenii au constatat cert prezența a două variante etiopatogenetice vizând apariția și evoluția cancerului endometrial (1987). Sofroni D. (1996) la un lot de 1378 cazuri a stabilit prezența variantei hormonal-dependente la 81,1% de paciente cu cancer endometrial și la 18,9 % a variantei autonome. Investigațiile legate de sistemul endocrin difuz la nivel uterin au pus în evidență o legătură specifică dintre morfologia și patogenia hiperplaziei atipice și cancerul endometrial. Sistemul endocrin difuz (SED) reprezintă o totalitate de celule endocrine, populând diverse organe, ce au capacitatea de a sintetiza amine biogene și hormoni polipeptidici în spațiul interstițial tisular (Launay J et al., 1983; Teodorescu I., 1989; Lutan V. și col., 2000; Swerdlow A. et al., 2005). S-a stabilit cu certitudine, că celulele SED captează din patul vascular circulant sanguin, sau sintetizează local, amine biogene (adrenalină, noradrenalină, serotonină, histamină etc.) și modulează, într-o manieră specifică paracrină, homeostazia și procesele metabolice în celulele parenchimului (Pearse A., 1969; Lutan V. și col., 2000; Toni R., 2004). Enzima Tph-1 participă în sinteza serotoninei circulatorii, iar pe calea Tph-2 rezultă serotonină de origine neurogenă, care este implicată în transmiterea sinaptică (Walther D. et al. 2003).

Ueda G. et al. (1982) lansează teoria existenței într-o formă latentă a celulelor APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, sinonim al SED) în celulele argirofile ale adenocarcinomului endometrial, iar activarea lor se produce în anumite condiții. Hiperplazia apudocitelor, inhibând procesele de mitoză celulară, duce la dezvoltarea variantei I hormono-dependente a cancerului endometrial cu manifestarea sindromului paraneoplazic endocrino-metabolic și influențează evoluția clinică a tumorii. S-a constatat, că endometrul normal conține 5-10 apudocite în câmpul

de vedere, iar în endometrul atrofic ele lipsesc, ceea ce denotă un nivel scăzut al proceselor metabolice din țesutul atrofiat. În cazul hiperplaziei glandulare celulele endocrine se decelează în 18% cazuri, în hiperplazia glandulară atipică – în 25%. În adenocarcinomul înalt diferențiat celulele endocrine se determină în 47%, iar în adenocarcinomul slab diferențiat scad până la 14-15% (Столярова Е., 1987).

Sivridis E. et al. (1984) afirmă că celulele secretoare de serotonină sau celulele argirofile sunt prezente substanțial în endometriul normal, în particular în faza de secreție a ciclului menstrual. Ele sunt de asemenea decelate în variate tipuri de hiperplazie endometrială și sunt depistate în mai mult de jumătate din carcinoamele endometriale.

În contextul celor expuse prezintă interes investigațiile orientate către elucidarea interrelațiilor locale, la nivel uterin, dintre aminele biogene, nivelul receptorilor estrogenici și progestironici în patogeneza cancerului endometrial.

Scopul lucrării constă în estimarea relațiilor dintre variantele patogenetice ale cancerului de corp uterin și aminele biogene sintetizate intrauterin, evaluând rolul lor în aprecierea preterapeutică a evoluției agresivității cancerului endometrial.

Obiectivele studiului:

1. Studiarea particularităților clinice și paraclinice ale evoluției cancerului endometrial în dependență de nivelul tisular al aminelor biogene.
2. Cercetarea nivelului ARN-ului mesager responsabil de sinteza triptofanhidroxilazei 1 în țesutul tumoral și paratumoral la paciente cu cancer endometrial.
3. Investigarea histologică a diferențierii și potențialului creșterii tumorale în cancerul endometrial în dependență de nivelul expresiei triptofanhidroxilazei 1 și aprecierea agresivității cancerului endometrial.
4. Estimarea relațiilor dintre expresia receptorilor estrogenici, progesteronici, nivelul ARN-ului mesager al triptofanhidroxilazei 1 și a serotoninei în carcinoamele endometriale.
5. Studiarea particularităților vasomotricității arterelor uterine în funcție de nivelul ARN-ului mesager al triptofanhidroxilazei 1 la paciente cu cancer endometrial.

Cancerul endometrial. Aminele biogene și sistemul serotoninergic, rolul lor în etiopatogenia cancerului endometrial

Studiul dat relevă o incursiune preliminară asupra informațiilor relatate în literatura de specialitate vis a vis de complexitatea etiopatogeniei cancerului endo-

metrial, importanța unor amine biogene (serotonina, adrenalina, noradrenalina, histamina și acetilcolina) în fiziologia normală și patologică a organismului și, în mod deosebit, în modificările produse de acestea la nivel de endometru. Datele expuse reflectă faptul că cancerul endometrial ocupă un loc de frunte în structura afecțiunilor oncologice ale sistemului genital feminin și reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Cu toate progresele obținute în studierea acestei tumori, multiple aspecte patogenetice rămân a fi neelucidate. Considerăm că investigarea aportului aminelor biogene, în special ale celor din cascada sistemului serotoninergic, va permite aprofundarea cunoștințelor despre mecanismele de dezvoltare ale cancerului endometrial.

Materiale și metode de cercetare

Investigațiile clinice au inclus examinarea a 232 paciente afectate de cancer endometrial (lotul I) și 54 paciente (lotul II, de referință) cu patologii benigne ale uterului. Vârsta medie a pacientelor a fost de $53,0 \pm 8,2$ ani.

În dependență de nivelul expresiei ARN-ului messenger al Tph-1, 162 paciente cu CrE au mai fost subdivizate în 3 grupuri distincte pentru a face corelații cu ceilalți indici investigați la aceste bolnave:

Grupul I (n=57) – cu media similară cu cea din lotul de referință;

Grupul II (n=69) – la care nivelul a sporit de 2-50 ori;

Grupul III (n=32) – cu nivelul augmentat de la 50 la 100 ori.

De asemenea, pacientele au fost supuse examenului ultrasonografic care a oferit informații despre dimensiunile, forma, poziționarea în spațiu și raportul cu organele din adiacență, dar și date despre starea endometrului și a anexelor uterine.

Rezultate

Studiul clinic a inclus 286 paciente ce au fost divizate în 2 loturi, respectiv, lotul I a cuprins 232 de bolnave cu cancer endometrial supuse hysterectomiei totale cu anexectomie bilaterală și lotul II – lot martor ce a prezentat 54 paciente operate pentru un miom uterin și/sau alte maladii benigne ale uterului.

Clasarea cazurilor de cancer endometrial conform variantei patogenetice a fost făcută în urma retribuirii cazului către varianta I în baza întrunirii a două și mai multe condiții din următoarele: prezența hemoragiilor uterine anovulatorii, instalarea tardivă a menopauzei, nuliparitate, procese hiperplazice ale endometrului, polipi endometriali, hiperplazia glandulară atipică, sindromul Stein-Levental, asocierea miomului uterin, dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic așa ca

diabetul zaharat și obezitatea. Către varianta II au fost repartizate cazurile în care au lipsit dereglările menționate, caracterizate prin atrofia endometrului adiacent procesului tumoral. În acest mod, s-a constatat că 161 cazuri (69,4%) s-au dezvoltat după prima variantă patogenetică, iar 71 cazuri (30,6%) – conform legiților variantei II. Vârsta medie la momentul diagnosticării cancerului endometrial a alcătuit $51,2 \pm 4,7$ ani pentru varianta I și $57,6 \pm 5,1$ ani pentru varianta II. S-a stabilit că vârsta medie la care s-a instalat menopauza a fost respectiv $52,3 \pm 1,04$ și $50,2 \pm 0,07$ pentru varianta I și II.

Particularitățile morfologice ale cancerului endometrial

Conform structurii morfopatologice a tumorilor depistate la pacientele cu cancer endometrial incluse în studiu s-a constatat că adenocarcinomul endometrioid a fost prezent în 73,3% (170 cazuri) din 232 paciente, iar carcinoamele neendometrioidice au fost stabilite în 26,7% sau 62 paciente.

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

Evaluarea nivelului expresiei ARN-ului messenger pentru triptofanhidroxilaza-1 în cancerul endometrial

În probele prelevate de la pacientele cu cancer endometrial nivelul ARN-ului messenger pentru Tph-1 a fost de la 3,6 până la 800,6 U (cu media pe lot $102,8 \pm 23,88$). La pacientele din lotul martor analiza respectivă a țesutului endometrial a relevat cifre cuprinse între 2,9 și 21,5 U (media fiind $7,84 \pm 1,33$). Este de menționat, că în țesutul miometrial recoltat de la ambele loturi de bolnave nivelul ARN-ului messenger al Tph-1 a fost aproape identic ($7,88 \pm 1,75$ în uterele afectate de CrE și $8,02 \pm 3,24$ în cele fără CrE), fapt ce demonstrează că expresia genetică pentru această enzimă este caracteristică țesutului endometrial malign (fig.1).

Diferențele majore de ARN messenger apreciate la pacientele cu cancer endometrial au stat la baza divizării cazurilor în 3 grupe distincte, în care drept punct de referință a stat media (8 unități convenționale) obținută în țesuturile recoltate din uterele neafectate de cancer. **În primul grup (n=57)** au fost incluse pacientele la care cantitatea ARN-ului messenger a fost de la 3,6 până la 13,8 U, astfel cantitatea maximală în acest grup nu a depășit dublu nivelul martor. **În**

grupul secund (n=69) au fost plasate cazurile în care expresia ARN-ului mesager a fost sporit de 2-50 ori, iar grupul 3 (n=36) a inclus speci-menele cu nivelul augmentat de 50-100 ori.

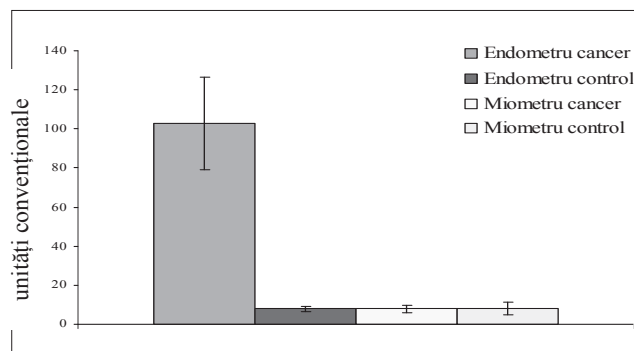


Fig.1. Nivelul mediu al ARN-ului mesager pentru Tph-1 în endometrul și miometrul de la paciente cu și fără cancer endometrial

Valorile medii a cantității de mRNA pentru Tph-1 în tumorile recoltate de la pacientele incluse în primul grup au fost $8,25 \pm 0,72$ U. În tumorile prelevate de la bolnavele plasate în grupul secund nivelul mediu a fost $41,56 \pm 4,75$ U, iar la cele din grupul III – $382,23 \pm 71,48$ U.

În grupul I, din 57 paciente în 28 cazuri cantitatea mRNA-ului a fost mai mică (3,6-7,8U) decât nivelul de referință, iar la 29 bolnave nivelul a fost mai mare (<13,8 U).

Analizând datele clinice și paraclinice, s-a constatat că majoritatea pacientelor (47,4%) din grupul I maladia s-a depistat în stadiul I (n=27), din care 8 $T_{1a}N_xM_0$, 11 $T_{1b}N_xM_0$ și 5 $T_{1c}N_xM_0$. Stadiul II a fost depistat în 19 cazuri (33,3%), stadiul III în 9 cazuri (15,8%), iar stadiul IV în 2 cazuri (3,5%).

La aproape jumătate din cazurile incluse în grupul II (nivelul ARN-ului mesager pentru Tph-1 a fost sporit de 2-50 ori cu valorile de la 15,2 până la 87 U) s-a stabilit stadiul I (n=33), din care 9 $T_{1a}N_xM_0$, 17 $T_{1b}N_xM_0$ și 7 $T_{1c}N_xM_0$. Stadiul II a fost depistat în 23 cazuri (33,3%), stadiul III în 19 cazuri (13%), iar stadiul IV în 4 cazuri (5,7%).

Adenocarcinomul endometrioid a fost stabilit la 47 din 69 de bolnave incluse în grupul I. În 22 cazuri gradul de diferențiere tumorilor a fost în limitele G1, la 16 paciente G2, în 7 cazuri G3, iar G4 la 2 bolnave. 38 bolnave au avut caracteristicile variantei patogene-tice primare, iar 9 paciente – celei autonome. În 24 cazuri a fost diagnosticat stadiul I, din care la 8 paci-ente s-a constatat $T_{1a}N_xM_0$, la 11 bolnave $T_{1b}N_xM_0$, iar în 5 cazuri $T_{1c}N_xM_0$. La 15 paciente a fost diagnosti-cat stadiul II, iar stadiul III și IV a fost depistat la 6 și, respectiv, 2 paciente.

În grupul III (cu valorile ARN-m pentru Tph-1 cuprinse între 130,2 și 800,6 U) din 36 pacien-te în 21 cazuri s-a stabilit stadiul I (58,3%), din care 5 – $T_{1a}N_xM_0$, 9 – $T_{1b}N_xM_0$ și 7 – $T_{1c}N_xM_0$. Stadiul II a fost depistat la 11 bolnave (30,5%), stadiul III la 4 paciente (11,1%).

La 27 bolnave incluse în grupul III a fost apreci-ată prezența adenocarcinomului endometrioid. Majo-ritatea mostrelor histologice au posedat un grad înalt de diferențiere. Gradul de diferențiere G1 s-a depistat în 16 cazuri, G2 la 10 paciente, iar G3 – la o pacientă. Carcinomul adenosquamos a fost atestat la o pacientă inclusă în grupul III, care a fost diagnosticată în sta-diul I $T_{1b}N_xM_0$.

Cancerul endometrial neendometrioid din grupul III diagnosticat la 8 paciente a fost reprezentat de car-cinomul seros papilar (n=4), cu celule clare (n=1) și de carcinomul nediferențiat în 3 cazuri. Către varianta patogenetică autonomă au fost retribuite 2 paciente cu cancer seros papilar și un caz cu adenocarcinom endometrial nediferențiat. Așadar, la circa 2/3 din pa-cientele cu cancer endometrial crește semnificativ ni-velul expresiei genetice al ARN-ului mesager pentru Tph-1, din care în 83% cazuri au fost atribuite varian-tei patogenetice endocrin dependente.

Relații dintre aminele biogene în cancerul endometrial și rolul lor în agresivitatea tumorală

Analiza expresiei genetice a triptofan hidroxilazei-1 în tumorile prelevate de la pacientele cu cancer endometrial a demonstrat prezența unor relații substanțiale dintre mecanismele etiopatogenetice de dezvoltare a tumorii cu veriga inițială a sistemului serotoninergic. Nivelul înalt de Tph-1 a fost apreciat mai frecvent la bolnavele cu varianta patogenetică endocrin-dependență, în care receptorilor estrogenici și progesteronici le revine un rol primordial.

Densitatea receptorilor progesteronici au avut tendință de augmentare la pacientele grupului III (tab 1).

Tabelul 1.

Gradul de expresie al reacției imunohistochemice cu anticorpi la Tph-1, 5HT, ER, PR

| Reacția cu Acc monoclonali | Grupul I | Grupul III |
|----------------------------|----------|------------|
| Tph-1 + | 0,7+ | 2,2+ |
| 5HT + | 2,2+ | 1,6+ |
| ER ^R | +5,1 | -1,5 |
| PR ^R | -1,3 | -1,8 |

Notă: + aprecierea intensității colorării de la 0+ la 3+; ^R aprecierea scorului după Remmele

La pacientele din grupul III, imunohistochimic s-a confirmat că expresia genetică a Tph-1 se soldează cu sinteză sporită de enzimă, densitatea cărei este vădit pronunțată în celulele neoplazice, dar nu și în stromă. Totodată, la aceste paciente a fost redus considerabil numărul receptorilor estrogenici (fig 2).

Nivelul de cuplare cu anticorpii monoclonali ai Tph-1 în tumorile prelevate de la pacientele incluse în grupul I a fost redus, ceea ce confirmă valabilitatea investigațiilor nivelului ARN-ului mesager. Totodată la aceste paciente a crescut frecvența reacției față de anticorpii serotoninergici, fapt ce sugerează existența în țesutul tumoral a unui feed-back negativ dintre serotonină și enzima responsabilă de sinteza acesteia. De menționat, ca în aceste tumori a crescut considerabil densitatea receptorilor estrogenici (fig 3). Caracteristica histologică a gradului agresivității cancerului endometrial și stabilirea relațiilor cu expresia genetică a triptofanhidroxilazei-1

În urma efectuării analizelor privitor cercetărilor histologice și rezultatelor imunohistochimice, s-a constatat că reacția la Tph-1 a fost pozitivă în grupul

III, la speciemenle adenocarcinomului endometrial endometrioid, înregistrându-se o creștere a reacției pozitive de la $2,0 \pm 0,5$ la $2,4 \pm 0,2$ plusuri în adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere de la G3 la G1 (tab.2). În mod contrar, în grupul I, în toate probele tisulare de cancer endometrial endometrioid s-a înregistrat o reacție negativă ($0,8-1,2$ plusuri).

Tabelul 2.

Expresia imunohistochimică a Tph-1 și serotoninei în dependență de structura histologică a tumorilor și gradul de diferențiere

| Cancer | Grupul I | | Grupul III | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Tph-1 | 5HT | Tph-1 | 5HT |
| adenocarcinom endometrial endometrioid G1(2 și 6 cazuri) | $1,2 \pm 1,0$ | $3,6 \pm 0,3$ | $2,4 \pm 0,2$ | $1,7 \pm 0,4$ |
| G2(2 și 3 cazuri) | $0,9 \pm 0,8$ | $2,6 \pm 0,2$ | $2,2 \pm 0,1$ | $1,8 \pm 0,3$ |
| G3(5 și 1 cazuri) | $0,8 \pm 0,7$ | $2,4 \pm 0,1$ | $2,0 \pm 0,5$ | $0,6 \pm 0,9$ |
| seros papilar(3 și 0 cazuri) | $0,0 \pm 0,0$ | $0,9 \pm 0,7$ | $0,0 \pm 0,0$ | $0,0 \pm 0,0$ |

Notă: datele reprezintă media de plusuri acumulate la aprecierea intensității reacției

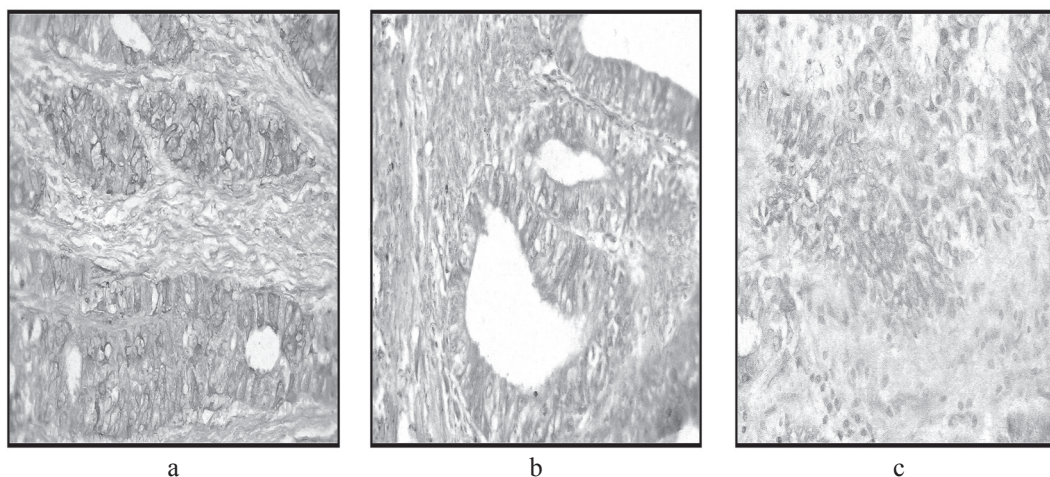


Fig. 2. Reacție imunohistochimică în țesutul prelevat de la pacienta grupului III: a – pozitivă pronunțată la Tph-1; b – absentă la serotonină; c – diminuată la receptorii estrogenici; x 400.

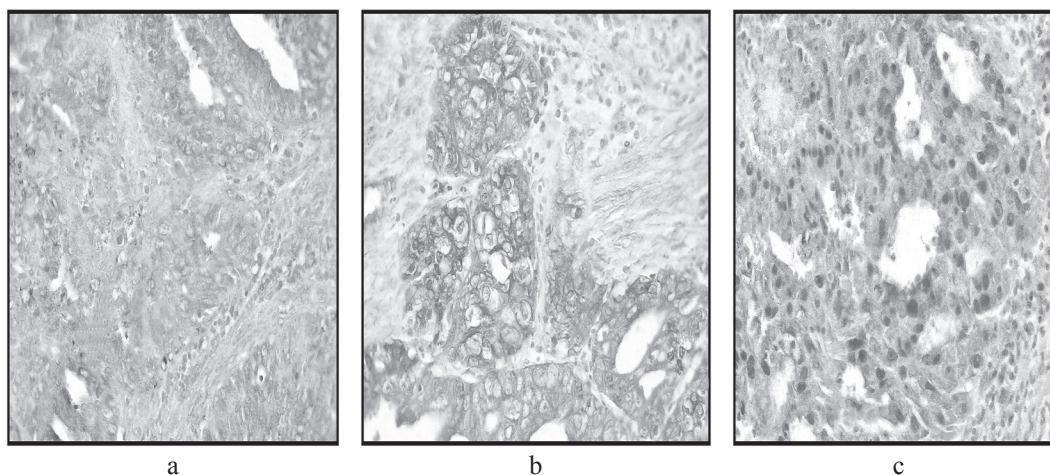


Fig 3. Reacție imunohistochimică în țesutul prelevat de la pacienta grupului I: a – reacție slab-pronunțată la Tph-1; b – pozitivă pronunțată la serotonină; c – pozitivă la receptorii estrogenici; x 400.

La pacientele din grupul III, unde densitatea serotoninei a fost slab pronunțată s-au atestat 1,7±0,4 plusuri în G1; 1,8±0,3 în G2 și, o descreștere exprimată în G3 – 0,6±0,9 Paradoxal, în cazul grupului I și, mai puțin valabil pentru grupul II, unde nivelul Tph-1 este scăzut, reacția pentru serotonină a fost pozitivă – 2,2 plusuri. Distribuția în dependență de gradul de diferențiere a țesutului tumoral a arătat că serotonina prezentând o reacție de 3,6±0,3 plusuri în G1 grupul I, menține acest nivel înalt în G2 și G3: 2,6±0,2 și 2,4±0,1 plusuri, iar în carcinomul seros papilar serotonina este practic absentă .

Rezultatul investigațiilor reacției imunohistochimice la receptorii estrogenici după scara lui Remmele a fost pozitiv în grupul I prezentând 7,5±1,1 puncte în diferențierea tumorii G1; 5,3±1,1 în G2 și 4,9±1,0 puncte în G3. De menționat, că doar într-un caz din probele G3 reacția a fost pozitivă, iar în restul – negativă, ceea ce se explică prin pierderea diferențierii tumorii și creșterea autonomiei locale. De asemenea, receptorii estrogenici nu au fost depistați în carcinomul seros papilar, posibil, pentru că acest tip histologic este reprezentativ pentru a doua cale de dezvoltare patogenetică.

Caracteristica histologică a gradului agresivității cancerului endometrial și stabilirea relațiilor cu expresia genetică a triptofanhidroxilazei-1

În urma efectuării analizelor privitor cercetărilor histologice și rezultatelor imunohistochimice, s-a constatat că reacția la Tph-1 a fost pozitivă în grupul III, la speciemenle adenocarcinomului endometrial endometrioid, înregistrându-se o creștere a reacției pozitive de la 2,0±0,5 la 2,4±0,2 plusuri în adenocarcinoamele cu un grad de diferențiere de la G3 la G1 (tab.3). În mod contrar, în grupul I, în toate probele tisulare de cancer endometrial endometrioid s-a înregistrat o reacție negativă (0,8-1,2 plusuri).

Tabelul 3.

Expresia imunohistochimica a Tph-1 și serotoninei în dependență de structura histologica a tumorilor și gradul de diferențiere.

| Cancer | Grupul I | | Grupul III | |
|--|----------|---------|------------|---------|
| | Tph-1 | 5HT | Tph-1 | 5HT |
| adenocarcinom endometrial endometrioid G1(2 și 6 cazuri) | 1,2±1,0 | 3,6±0,3 | 2,4±0,2 | 1,7±0,4 |
| G2(2 și 3 cazuri) | 0,9±0,8 | 2,6±0,2 | 2,2±0,1 | 1,8±0,3 |
| G3(5 și 1 cazuri) | 0,8±0,7 | 2,4±0,1 | 2,0±0,5 | 0,6±0,9 |
| seros papilar(3 și 0 cazuri) | 0,0±0,0 | 0,9±0,7 | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |

Notă: datele reprezintă media de plusuri acumulate la aprecierea intensității reacției

La pacientele din grupul III, unde densitatea serotoninei a fost slab pronunțată s-au atestat 1,7±0,4 plusuri în G1; 1,8±0,3 în G2 și, o descreștere exprimată în G3 – 0,6±0,9 Paradoxal, în cazul grupului I și, mai puțin valabil pentru grupul II, unde nivelul Tph-1 este scăzut, reacția pentru serotonină a fost pozitivă – 2,2 plusuri. Distribuția în dependență de gradul de diferențiere a țesutului tumoral a arătat că serotonina prezentând o reacție de 3,6±0,3 plusuri în G1 grupul I, menține acest nivel înalt în G2 și G3: 2,6±0,2 și 2,4±0,1 plusuri, iar în carcinomul seros papilar serotonina este practic absentă .

Rezultatul investigațiilor reacției imunohistochimice la receptorii estrogenici după scara lui Remmele a fost pozitiv în grupul I prezentând 7,5±1,1 puncte în diferențierea tumorii G1; 5,3±1,1 în G2 și 4,9±1,0 puncte în G3. De menționat, că doar într-un caz din probele G3 reacția a fost pozitivă, iar în restul – negativă, ceea ce se explică prin pierderea diferențierii tumorii și creșterea autonomiei locale. De asemenea, receptorii estrogenici nu au fost depistați în carcinomul seros papilar, posibil, pentru că acest tip histologic este reprezentativ pentru a doua cale de dezvoltare patogenetică.

Analiza electrono-microscopică a adenocarcinoamelor endometriale și stabilirea relațiilor cu gradul expresiei genice a triptofanhidroxilazei-1

În studiul electrono-microscopic s-a constatat că parenchimul tumoral a fost constituit din celulele epiteliale care interconectau prin desmosomi, joncțiuni aderente și concludente, ultimele două tipuri de joncțiuni specializate fiind localizate la polul apical al celulelor epiteliale. Suprafața apicală a celulelor care delimitează lumenul glandular forma microvili, iar suprafețele laterale ale celulelor învecinate erau netede și delimitau un spațiu intercelular îngust. Suprafața bazală a celulelor, aflată la hotar cu stroma conjunctivă era situată pe membrana bazală.

O parte din celulele epiteliale din adenocarcinoamele grupului I și II, de asemenea, excepțional de rar, celulele epiteliale dintr-un adenocarcinom din grupul III, conțineau granule neurosecretorii de dimensiuni mici cu diametrul de 300-350 nm, care aveau forma ovală sau rotundă și un conținut electronodens (fig.4). Ultrastructural, aceste mici formațiuni dețin toate caracteristicile granulelor neuroserotonice, prezente, de obicei, în trombocite și în celulele sistemului endocrin difuz. Toate țesuturile tumorale, inclusiv cele cu granule secretorii, aparțineau tipului histologic endometrioid, 3 având diferențierea G2 și 6 – G1. Este de menționat că în cazurile în care au fost depistate aceste granule, ele erau asociate cu un nivel scăzut al Tph-1 ARNm (fig. 4A). Adițional, probele la care

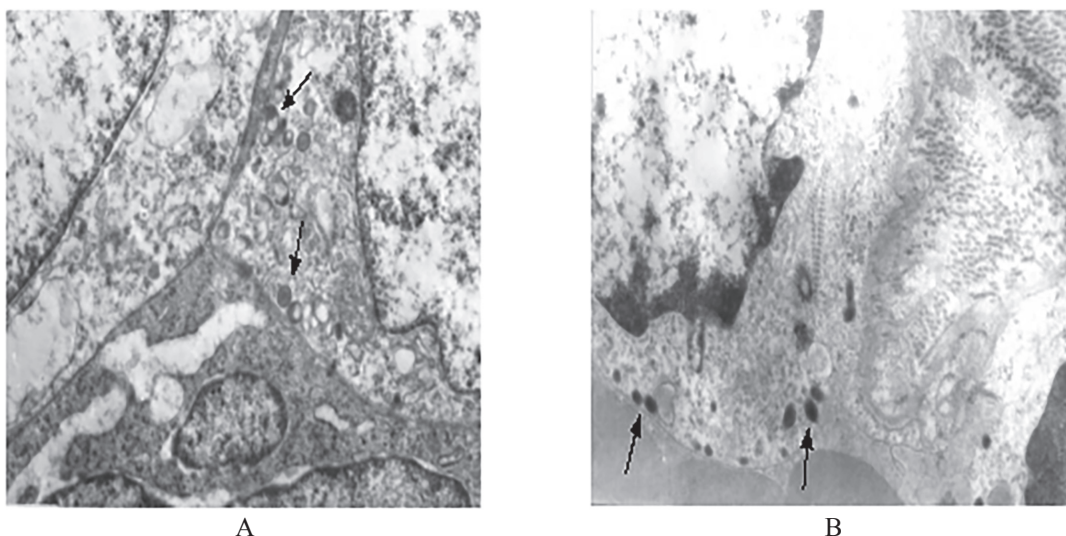


Fig. 4. Prezența granulelor endocrine (←), identice după aspectul structural granulelor serotoninice în citoplasma celulelor epiteliale A-adenocarcinom endometrial al pacientei din grupul I, electronografie X 11500; B- Granule rareori prezente în citoplasma celulelor endoteliale ale vaselor stromale. X 12000.

s-au depistat granulele neurosecretorii prin prisma metodei protecției împotriva acțiunii ribonucleazei și examenului histologic au corespuns caracteristici manifeste ale agresivității tumorale însumând un scor de 9 puncte. De asemenea, microscopia electronică a confirmat că tumorile cancerului endometrial conținătoare de serotonină prezintă o diferențiere înaltă.

În ce privește stroma conjunctivă, am reușit să decelăm prezența granulelor neuroendocrine serotoninice numai în citoplasma unor celule endoteliale (fig.4 B) din capilarele sanguine.

Particularitățile reactivității vasculare in vitro la aplicarea aminelor biogene pe artera uterină din uterele cu cancerul endometrial, conexiuni cu nivelul expresiei genetice a triptofanhidroxilazei-1

Cercetările în baia de organ izolat au atestat o acțiune vasoconstrictoare a NA 10^{-5} M pe inelele prelevate de la cele trei grupuri de paciente cu cancer endometrial care corelează cu nivelul expresiei de ARN mesager pentru Tph-1. Astfel, răspunsul receptor-dependent demonstrat pe inelele recoltate de la speci-menele grupului I la plasarea NA a fost cu 32,7% mai mare comparativ cu lotul de referință. La lotul II, din contra, nivelul vasoconstricției adrenergice a fost cu 14,1% mai redus decât la lotul de referință, sau cu circa 37% mai mic decât la pacientele din lotul I. Pe inelele recoltate de la pacientele grupului III valoarea răspunsului adrenergic a constituit 65,2% din valoarea contracției similare realizate la lotul de referință și aproximativ înjumătățită (circa 49%) comparativ cu lotul I. Așadar, reactivitatea vasoconstrictoare alpha-adrenergică este mai mare atunci când nivelul

triptofanhidroxilazei este mic și se mărește la pacientele cu pronostic defavorabil.

De menționat, că în cazul experimentelor noastre, reactivitatea serotoninergică la nivelul arterelor uterine prelevate de la pacientele cu cancer endometrial corelează direct proporțional cu expresia colorării pentru serotonină și invers proporțional cu reacția pentru triptofanhidroxilaza-1 detectate imunohisto-chimic. La lotul III, din contra, indicele agresivității tumorale a fost mai scăzut, ceea ce a corespuns cu un nivel vasoconstrictor mai mic al fragmentelor de artera uterină la plasarea serotoninei în mediul de perfuzie.

Concluzii

1. Cancerul endometrial, precum am demonstrat prin metode complexe moderne (aprecierea cantitativă a ARN-ului mesager, imunohistochimie, microscopie electronică), este o maladie în inițierea și progresia căreia un rol deosebit le revine aminelor biogene, în special serotoninei și sistemului serotoninergic.

2. În 72% cazuri de cancer endometrial se apreciază o creștere semnificativă (de zeci de ori) a ARN-ului mesager pentru triptofanhidroxilaza 1, majoritatea cazurilor aparținând clinic variantei patogenetice hormonal-dependente. În cazurile de nivel redus al ARN-ului mesager pentru triptofanhidroxilaza 1 este crescută frecvența variantei autonome, hormonal-independente de dezvoltare a cancerului endometrial.

3. Adenocarcinoamele endometriale cu nivel sporit de ARN mesager pentru triptofanhidroxilaza 1 sunt, de regulă, bine-diferențiate, cu un nivel limitat

de infiltrare a peretelui uterin, pe când carcinoamele cu nivel scăzut de ARN mesager pentru această enzimă manifestă particularități histologice care denotă comportament agresiv.

Bibliografie

1. Friptu V., Bairac V., Cardaniuc C., Guțu L., Nacu L., Todiraș M. *Particularitățile hemodinamicii uterine regionale în fibromiomul uterin simptomatic*. Buletin de perinatologie. 2003, 4, p. 36-39.
2. Cardaniuc C., Friptu V., Todiraș M., Guțu L. *Reactivitatea serotoninergică a arterelor uterine în miomul uterin simptomatic*. Zilele Universității 14-15 octombrie 2004, ediția V, Analele Științifice a USMF "N Testemițanu", "Probleme clinico-chirurgicale și ale sănătății mamei și copilului". 2004, vol. III, p. 749-754.
3. Mustea A., Heinze G., Koensgen D., Sehouli J., Wolf A., Sofroni D., Guțu L., Schuster E. *The -463G/A Polymorphism in myeloperoxidase and cervical cancer. Results of a case control study*. Zentralbl Gynakol. 2004, 126, p. 315-322.
4. Guțu L. *Evaluarea implicațiilor sistemului serotoninergic în cancerul endometrial*. Info-Med. 2006, 2(10), p. 16-19.
5. Guțu L. *Cancerul endometrial. Particularități etiopatogenetice, conexiuni cu sistemul serotoninergic*. Analele Științifice a USMF "N Testemițanu", ediția VII. 2006, vol. I, p. 83-87.
6. Guțu L., Sofroni D., Cernii A., Tenner Katja, Todiraș M., Cardaniuc Corina, Bader Michael. *Particularitățile morfologice și ultrasonografice ale pacientelor afectate de cancerul endometrial*. Info-Med. 2007, 1(11), p. 16-19.
7. Guțu L., Sofroni D., Cernii A., Tenner Katja, Todiraș M., Cardaniuc Corina, Bader Michael. *Evaluarea histologică a gradului agresivității cancerului endometrial și stabilirea relațiilor cu expresia triptofanhidroxilazei-1*. Info-Med. 2007, 1(11), p. 20-23.
8. Guțu L., Sofroni D., Cernii A., Tenner Katja, Todiraș M., Cardaniuc Corina, Bader Michael. *Cancerul endometrial. Abordarea particularităților patogenetice prin prisma triptofanhidroxilazei-1, serotonininei, și receptorilor estrogenici și progesteronici*. Buletin de perinatologie. 2007, 2, p. 21-26.

VARIA

**RECENZIE LA MONOGRAFIA
„HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA – DE LA HEPATITĂ CRONICĂ
LA CARCINOM HEPATOCELULAR”,****Autor – Adela Țurcanu**

Monografia recenzată abordează o tematică actuală, importantă, dar și dificilă. Este binecunoscut, că infecția cu virusul hepatitic delta circulă mai mult de patru decenii în lume și de circa trei decenii este diagnosticată în Republica Moldova. Deși s-au descoperit multe aspecte virusologice ale VHD, clinico-patogenetice, totuși încă nu s-a găsit soluția de contracarare a acestei infecții hepatitice. Pe dimensiunea de incidență țara noastră rămâne a fi o regiune cu răspândire largă a infecției cu virusul hepatitic delta. Așa că, motivația temei descrise este de înțeles în contextul prevalenței sporite în țară, umbrită de eficacitatea redusă a tratamentului propus astăzi, dar și screening-ului deficitar la nivelul asistenței medicale primare și specializate. Impactul cercetării respective ar avea și tangențe cu lumea medicală de peste hotarele țării, unde specialiștii astăzi se confruntă cu pacienții afectați de VHD originari din țara noastră, care migrează în alte țări cu venituri mai atractive. Cercetătorii din Europa de Vest avertizează că odată cu fluxul migranților se observă și sporirea frecvenței infecțiilor hepatitice B și Delta. Fenomenul dat este identificat în mai multe lucrări științifice internaționale, este discutat în cadrul forurilor de specialitate internaționale. Eforturile de a crește identificarea și tratamentul cazurilor în rândul migranților s-au limitat în mare măsură la programele mici de mobilizare în centrele urbane, astfel încât majoritatea migranților cu hepatită virală continuă să nu știe de infecția lor. Sunt prevăzute mai multe programe și proiecte în țările gazdă orientate spre diminuarea sarcinii bolilor cronice de ficat în rândul migranților, elaborarea standardelor actuale de screening și tratament pentru migranți și refugiați precum și îmbunătățirea identificării și tratamentului hepatitei cronice virale B/D și C în rândul migranților. Răspândirea largă a infecției cronice virale B/D în țările, unde până nu demult era considerată ca o infecție rară, a schimbat geografia acestei boli.

Monografia este structurată în stil clasic și conține toate compartimentele necesare: actualitate cu scurt istoric, 6 capitole, rezultate proprii, concluzii și recomandări practice. Totodată, este remarcabil faptul că autorul își păstrează stilul său caracteristic în descrierea acestei probleme. Astfel, autoarea nuan-

tează un compartiment deosebit de actual și anume cel de probleme și practici. În acest capitol se regăsesc 25 de situații clinice, care necesită a fi soluționate. Situațiile clinice stipulate sunt niște condiții reale cu care se întâlnește medicul specialist care trebuie și au obligativitatea să recomande cea mai adecvată soluție medicală. În manuscrisul respectiv este folosit un limbaj profesional și analitic, care este utilizat pentru evidențierea problemei hepatopatiei cronice virale Delta și gradul studierii acesteia nu numai în țara noastră ci și peste hotarele ei.

Remarcabil este evidențierea în această monografie evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică Delta, prin prisma și infecției cronice B ca monoinfecție. Infecția cronică virală Delta este cunoscută pentru abilitatea de progresie rapidă către ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Este recunoscută implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. Iar identificarea factorilor de progresie a fibrozei hepatice la pacienții cu VHB/VHD are o valoare deosebită pentru medicul clinician. Elaborarea unor parametri noninvazivi care estimează gradul de fibroză hepatică este esențial la pacienții cu hepatita cronică virală, în special, în ceea ce privește hepatopatia cronică virală delta, dat fiind eficiența slabă a terapiei bazate pe interferon, efectele secundare numeroase și împovărătoare pe care le presupune, precum și contraindicațiile pentru pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C. Acest obiectiv a impus ca cercetătorul să identifice mai multe scoruri clinice cu rol predictiv în hepatopatia cronică virală VHB/VHD. Spre deosebire de hepatita cronică virală B și C unde deja sunt aplicate și validate o serie de biomarkeri noninvazivi în estimarea gradului de fibroză, pentru hepatopatia delta se detectă o deficiență de acești biomarkeri noninvazivi. Autorul descrie foarte amănunțit sensibilitatea și sensibilitatea, precum și utilitatea și aplicabilitatea biomarkerilor serici în afecțiunea hepatică cronică indusă de infecția virală delta. Pentru prima dată în literatura medicală din țara noastră dedicată afecțiunilor hepatice în monografia recenzată se evidențiază conceptul

de prezentare primară cu boală hepatică avansată și prezentare primară tardivă a pacienților cu hepatita cronică virală delta. Utilizarea acestui concept permite să se determine dimensiunea populației expuse riscului și să identifice grupul vulnerabil și factorii de risc pentru prezentarea târzie. Acestea vor spori, de asemenea, înțelegerea barierelor sociale și medicale care limitează accesul la asistența medicală în diferite țări europene și pot fi ca reper pentru elaborarea recomandărilor privind accesul la tratament pentru participanții cu prezentare tardivă din întreaga regiune. În contextul cercetării efectuate (pe 200 pacienți cu hepatopatie cronică virală delta), unul din obiective a fost evaluarea prezentării clinice primare a pacienților cu hepatita cronică virală Delta. Pentru evaluarea factorilor de risc pentru prezentarea particularităților a acestor pacienți, au fost analizate prezentarea primară pentru pacienții cu hepatita cronică virală B (monoinfecție) și C (monoinfecție). Rezultatele obținute au fost semnificative, și anume pacienții cu hepatopatie cronică virală Delta s-au adresat primar la specialiști cu simptomatologie avansată, așa că prezentarea tardivă s-a înregistrat practic la jumătate dintre pacienții examinați (48.7%), prezentarea cu boală avansată – la 1/3 (36.2%) dintre bolnavii cu VHD, iar asimptomaticii au fost doar 1.1% dintre pacienți. Pe când la pacienții cu hepatita virală cronică B s-au obținut același procent de pacienți cu prezentare tardivă (29.7%) și cu prezentare asimptomatică (29.2%), în hepatopatia cronică virală C au predominat prezentarea cu boală avansată (33.1%), prezentare tardivă (29.4%) și cei simptomatici 21.5%). Acest fenomen trebuie luat în vedere atât de specialiștii de asistență primară, cât și de specialiștii gastroenterologi/hepatologi, infecționiști. Dacă este diagnosticat pacientul primar cu infecția cronică virală B, să nu uităm să cercetăm și marcherii serologici pentru VHD, chiar dacă nu sunt semne clinice.

Totodată, autorul dezvoltă și subiectul relațional dintre carcinomului hepatocelular și hepatopatia cronică virală delta. Infecția cu virusul hepatitic Delta pare să reprezinte un factor de „promovare” pentru carcinomul hepatocelular la subiecții cu risc oncogen indus de VHB, iar leziunea necroinflamatorie de lungă durată hepatică susținută de infecția productivă cu VHB și VHD poate fi un mecanism patogenetic major. Toate cercetările concluzionează că infecția cronică cu VHD prezintă un risc triplu de dezvoltare de carcinom hepatocelular, iar mortalitatea prin această complicație prezintă un risc dublu la pacienții cu ciroză hepatică HBsAg pozitivă. În monografia respectivă sunt analizați factorii etiologici și de risc pentru carcinomul hepatocelular. Astfel au fost cercetați prospectiv 148 de pacienți cu carcinom hepatocelular

identificat în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican pe durata anilor 2014 – 2018. Aceasta ar fi prima serie de pacienți cu carcinom hepatocelular din Republica Moldova, țara în care incidența acesteia este cea mai ridicată din Europa și, prezentând o informație interesantă pe care nimeni nu o are până acum. Mai ales că trebuie să precizăm că țara este relativ mică, la scară europeană, și că obținerea acestor date ar putea avea un impact important atât pentru sănătatea populației din țara noastră (care cu regret se micșorează tot mai mult în număr), precum și populației din alte țări, având în vedere că etiologia infecțioasă a carcinomului hepatocelular predomină, iar băștinașii țării prezintă un rezervor de hepatită virală B, C și D, astfel cauzând riscul de transmiterea secundară al acestor infecții. Prin urmare, întârzierea de ani de zile a evidenței și cercetării particularităților ale acestei patologii, adică carcinomului hepatocelular, prezintă un aspect neetic pentru populația moldovenească, și așa supusă deficiențelor la nivel medical și social. Iar, implementarea măsurilor urgente de prevenire sunt necesare astăzi pentru asigurarea unui viitor populației acestei țări. Au fost evaluate unele particularități ale acestei analize. Vârsta medie a pacienților a fost de $59,2 \pm 10,1$ și raportul dintre bărbați și femei: doi bărbați la o femeie. Pacienții au fost originari din 33 din cele 37 de diviziuni administrative (raioane) ale țării. Au fost reprezentate cele patru regiuni geografice principale: Nord, Centru (inclusiv Chișinău), Sud (inclusiv Găgăuzia) și Transnistria. Cu toate acestea, regiunea centrală a fost suprareprezentată în ceea ce privește ponderea ei demografică în țară (57% față de 43%). Cel mai frecvent factor de risc al carcinomului hepatocelular din Moldova a fost identificată infecția cu VHC (55,3%), cu mult peste nivelul infecției cu VHB (36,1%). O proporție substanțială din întreaga serie (26, 18,5%) a fost infectată cu VHD, situație care a implicat aproape jumătate din pacienții cu HBsAg (+) (47,2%). În general, cel puțin unul dintre virușii responsabili pentru infecția hepatică persistentă (HBV, VHC sau HDV) a fost prezent în mai mult de 81% din cazuri. Mai mult, coinfecțiile HBV-HCV au fost găsite la 19 pacienți (13,6%). Mai surprinzător, 10 dintre acești 19 pacienți (52,6%, adică 7,2% din întreaga serie) au fost afectați de o infecție triplă cu HBV-HCV-HDV. În total, fiecare al patrulea pacient a fost infectat cu cel puțin doi viruși hepatici. Astfel, profilul infecțios a fost deosebit de semnificativ în această serie de pacienți cu CrH din Republica Moldova. Interesante date au fost obținute cu privire la interrelația dintre VHD și carcinomul hepatocelular. Pacienții infectați cu virusul Delta au fost cu 6 ani mai tineri decât ceilalți pacienți (54.0 ± 8.3 vs 60.5 ± 10.1 ani) și au fost afectați cu tumori mai mari (75.7

± 9.6 vs 56.0 ± 3.2). Ciroza hepatică a avut tendința de a fi prezentă universal la acești pacienți (95.8 vs 79.2%). După cum era de așteptat, scorul CLIP (scor de stadializare al CrH) a fost puțin mai mare la pacienții cu VHD decât în cazul altor pacienți. În ceea ce privește factorii de risc ai suprainfecției cu virusul Delta, consumul intravenos de droguri a fost mai frecvent în rândul pacienților seropozitivi decât al altor pacienți (23.8 vs 6.5%).

Este binevenită în acest manuscris etapizarea diagnosticării hepatopatiei cronice virale delta, metodologie aplicabilă atât pentru asistența primară cât și pentru cea specializată. Deci, s-au descris câteva etape de diagnostic, așa ca: prima treaptă presupune diferențierea dintre infecția cu virusul hepatic B și infecția cu virusul hepatitic Delta (diagnosticul diferențial dintre aceste boli este esențial pentru înțelegerea și aplicarea adecvată a managementului infecției virale delta, care este considerată un factor etiologic important al hepatitei fulminante sau ca factor de progresie și agravare a hepatitei cronice virale B); în etapa a doua, se realizează distingerea dintre coinfecția și superinfecția cu virusul hepatitic Delta, având în vedere evoluția coinfecției rareori în hepatita cronică (1-2%), iar superinfecției în cronicizare la majoritatea pacienților (95%); etapa a treia implică diferențierea dintre hepatita acută virală Delta și hepatita cronică virală Delta; dintre hepatita cronică virală Delta și ciroza hepatică virală Delta; și etapa a patra se bazează pe determinarea genotipurilor VHD, importante pentru evaluarea clinică și epidemiologică.

Autorul îmbină reușit datele literaturii actualizate cu rezultatele analizei proprii, iar concluziile tranșează clar particularitățile și magnitudinea hepatopatiei cronice virale delta caracteristice atât țării noastre. Prin metoda de lucru adoptată, materialul clinic suficient, particularizarea și minuțiozitatea cercetării, expunerea nu numai cu caracter academic ci și cu nuanțe artistice acordă o valoare importantă acestei lucrări medicale. Iar, durata prelungită parcursă de autor în efectuarea acestei cercetări, precum și rigurozitatea înregistrării și interpretării datelor obținute încadrează această lucrare în categoria cercetărilor științifice corecte și definite. Experiența bogată de lucru atât cu bolnavii (activează mai mult de 15 ani în cadrul secției de hepatologie al Spitalului Clinic Republican Timofei Moșneaga), cât și cercetător în cadrul diverselor proiecte de cercetare inter-instituți-

onale naționale cât și internaționale, clasează autorul în categoria de cercetători clinicieni responsabili, perseverenți și inovativi.

Lucrarea este foarte bine documentată. Rezultatele proprii sunt clar expuse și concludente. Este amplă revista literaturii privind aspectul patogenetic al influenței infecției cu virusul hepatic delta în fibrogeneză și oncogeneza hepatică. Se observă o descriere comparativă a infecției virale delta față de infecția virală B sau C, expuse atât la nivel de prevalență, cât și la nivel de evoluție și tratament. Reușită este abordarea terapeutică a hepatopatiei cronice virale delta, precum și a celei provocate de infecția virală C sau B. Virusul hepatic delta nu este un virus obișnuit și nu oferă nici o țintă pentru atacul antiviral; este prea mic pentru a codifica proteinele complexe necesare pentru replicarea independentă și se bazează în întregime pe mecanismele replicative ale hepatocitelor pentru sinteza sa. Potențialele medicamente antivirale sunt disponibile pentru a controla sinteza ADN-ului VHB, dar nu și pentru ARN-VHD. VHD are nevoie de HBsAg pentru a pătrunde în hepatocite și a se propaga și atâta timp cât HBsAg este exprimat de ADN-ul VHB circular covalent închis, care este protejat de atacul antiviralelor, VHD poate să prospere indiferent de inhibarea sintezei virionilor VHB. Iar, răspunsul la terapia antivirală cu interferone la pacienții cu infecție cronică virală VHD este determinat de mai mulți parametri: biochimici, virusologici, histologic. Așa că autorul plasează în monografia de bază cele mai noi recomandări terapeutice, având la bază ghidurile internaționale de specialitate din anul curent (2018). Aceste recomandări pot fi utilizate deja din momentul apariției monografiei respective pe masa de lucru a clinicistului.

Considerând maniera științifico-practică a monografiei, aceasta se califică ca o lucrare relevantă, cu un aport valoros în studiul hepatopatiei cronice virale delta. Lucrarea conține date de importanță teoretică și practică efectivă, marcând un pas înainte în diagnosticul hepatopatiei cronice virale delta. Monografia este actuală, sistemică și asigură condițiile unei lucrări științifico-practice de valoare.

Donscaia Anna – dr. hab. șt. med.,
colaborator științific principal,
laboratorul științific tumorilor toracelui, tractului
gastrointestinal și urogenital,
IMSP Institutul Oncologic.

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 dactilografată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
 - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
 - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
 - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
 - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
 - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. 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. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

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

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

5. IMSP Institutul de Cardiologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

6. IMSP Institutul Oncologic.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandr, director

9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlîh director, prof. univ.

10. Centrul Național de Sănătate Publică.

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

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 18.12.2018
Format 60x84/8
Coli de tipar 22,5
Tiraj 200 ex.
Comanda nr. 32

Tipografia Academiei de Științe a Moldovei
mun. Chișinău, str. Petru Movilă, 8