

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
SECȚIA ȘTIINȚE ALE VIEȚII

BULETINUL
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
ȘTIINȚE MEDICALE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

4(64)/2019

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

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

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

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

Revista este publicată cu suportul financiar al IMSP Institutul Oncologic

CHIȘINĂU 2019

REDACTOR-ȘEF

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

REDACTORI-ȘEFI ADJUNCTI

Emil Ceban, prof. univ., rector USMF

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

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

Eremia Zota, 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

Irinel Popescu, prof. univ., București, România

Aurel Grosu, prof. univ., Republica Moldova

Bogdan Popa, 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

Gheorghe Ciobanu, prof. univ., Republica Moldova

Valeriu Burlacu, prof. univ., Republica Moldova

Ian Toma, prof. univ., Washington, SUA

Ion Moldovanu, prof. univ., Republica Moldova

Ion Țibîrnă, prof. univ., Republica Moldova

Ion Mereuță, prof. univ., Republica Moldova

Marianna Karamanou, prof. univ., Creta, Grecia

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

Mihail Davidov, prof. univ., Moscova, Federația Rusă

Mirela Manea, prof. univ., București, România

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

Oleg Calenici, prof. univ. Havre, Franța

Olga Cernetchi, prof. univ., Republica Moldova

Olga Tagadiuc, prof. univ., Republica Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof. univ., Franța

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

Oleg Cobileanschi, prof. univ., Republica Moldova

Aurelia Spinei, prof. univ., Republica Moldova

SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI

IURIE BULAT, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

VALERIU BÎLBA, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

COPERTĂ: *Ion Timotin*

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Цыбырнэ Георге, проф., академик МАН, Республика Молдова

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Эмил Чебан, проф., ректор USMF

Ион Абабий, 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

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

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

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

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

Александр Еремия, проф., Клуж-Напока, Румыния

Иринел Попеску, проф., Бухарест, Румыния

Аурел Гросу, проф., Республика Молдова

Богдан Попа, проф., Бухарест, Румыния

Константин Яворски, проф., Республика Молдова

Константин Спыну, проф., Республика Молдова

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

Георге Чиобану, проф., Республика Молдова

Валеру Бурлаку, проф., Республика Молдова

Ян Тома, проф., Вашингтон, США

Ион Молдовану, проф., Республика Молдова

Ион Цыбырнэ, проф., Республика Молдова

Ион Мереуцэ, проф., Республика Молдова

Марианна Караману проф., Крета, Греция

Михай-Леонида Няццу, проф., Сибиу, Румыния

Михаил Давыдов, проф., Москва, Россия

Мирела Маня, проф., Бухарест, Румыния

Норина Консуела Форна, проф., Ясы, Румыния

Олег Каленич, проф., Гавр, Франция

Олга Чернецьки, проф., Республика Молдова

Олга Тагадюк, проф., Республика Молдова

Плуэн Пьер-Франсуа, проф., Франция

Ричард Червера, проф., Барселона, Испания

Роберт Пиет ван Оорт, проф., Гронинген, Голландия

Рожер Леви, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

Валентина Стратан, conf., Республика Молдова

Виктор Ботнару, проф., Республика Молдова

Виктор Вовк, проф., Республика Молдова

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

Леонид Кишлару, conf., Республика Молдова

Олег Кобылянский, проф., Республика Молдова

Аурелия Спинеи, проф., Республика Молдова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА

БУЛАТ ЮРИЙ В., д.м.н., профессор

БЫЛБА ВАЛЕРИЙ Ф., к.м.н., доцент

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF

Emil Ceban, prof., rector USMF

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

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

Eremia Zota, 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

Irinel Popescu, prof., Bucuresti, Romania

Aurel Grosu, prof., Republic of Moldova

Bogdan Popa, prof., Bucuresti, Romania

Constantin Iavorschi, prof., Republic of Moldova

Constantin Spînu, prof., Republic of Moldova

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

Gheorghe Ciobanu, prof., Republic of Moldova

Valeriu Burlacu, prof., Republic of Moldova

Ian Toma, prof., Washington, USA

Ion Moldovanu, prof., Republic of Moldova

Ion Tibirna, prof., Republic of Moldova

Ion Mereuță, prof. Republic of Moldova

Marianna Karamanou, prof., Creta, Greece

Mihai-Leonida Neamțu, prof., Sibiu, Romania

Mihail Davidov, prof., Moscow, Russia

Mirela Manea, prof., București, Romania

Norina Consuela Fornă, prof., Iasi, Romania

Oleg Kalinici, prof., Havre, France

Olga Cernetchi, prof., Republic of Moldova

Olga Tagadiuc, prof., Republic of Moldova

Plouin Pierre-Francois, prof., Franch

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

Oleg Cobileanschi, prof., Republic of Moldova

Aurelia Spinei, prof., Republic of Moldova

EXECUTIV EDITOR OF NUMBER

IURIE BULAT, profesor

VALERIU BILBA, MD, PhD, associate professor

CUPRINS

SUMMARY

СОДЕРЖАНИЕ

REVISTA LITERATURII

- Iu. Bulat, Ana-Maria Bulat.** *Iu. Bulat, Ana-Maria Bulat.* **Булат Ю. В., Булат Ана-Мария.** 8
 Congresul ASCO 2019 – posibilități contemporane ale tratamentului medical personalizat al tumorilor maligne. ASCO 2019 Meeting - contemporary possibilities of personalized medical treatment of malignant tumors. 2019 - современные возможности персонализированного лекарственного лечения злокачественных опухолей.
- Sanda Buruiană.** *Sanda Buruiana.* **Буруянэ Санда.** 18
 Istoricul sindromului antifosfolipidic. History of the Antiphospholipid Syndrome. История антифосфолипидного синдрома.
- Nadia Ostahi.** *Nadia Ostahi.* **Остахи Надежда.** 21
 Tratamentul paliativ în cancerul zonei pancreatoduodenale cu icter mecanic. Palliative treatment of cancer of the bilio-pancreatoduodenal region with obstructive jaundice. Паллиативное лечение при раке панкреатодуоденальной зоны с механической желтухой.
- Irina Tripac.** *Irina Tripac.* **Трипак Ирина.** 29
 Factorii molecular-genetici de prognostic în cancerului endometrial. O abordare modernă a problemei. Molecular genetic aspects of prognosis of cancer of endometry. Modern view on the problem. Молекулярно-генетические факторы прогноза рака эндометрия. Современный взгляд на проблему.

STUDII EPIDEMIOLOGICE

- V. Urechi.** *V. Urechi.* **Урекь В.** 38
 Epidemiologia cancerului de col uterin în Republica Moldova. Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Moldova. Эпидемиология рака шейки матки в Республике Молдова.
- V. Musteață.** *V. Musteață.* **Мустяцэ В. Г.** 40
 Particularitățile epidemiologice și pertinentele diagnostice ale leucemiilor și limfoamelor maligne. Epidemiologic patterns and diagnostic pertinences of leukemias and malignant lymphomas. Эпидемиологические особенности и диагностические резервы при лейкозах и злокачественных лимфомах.

CERCETĂRI FUNDAMENTALE

- Valentina Stratan, V. Sîtnic, V. Țuțuianu, V. Bîlba, S. Brenișter, V. Șutkin, Ana Lozovanu, V. Munteanu, Cristina Popa.** *Valentina Stratan, V. Sîtnic, V. Țuțuianu, V. Bîlba, S. Brenișter, V. Șutkin, Ana Lozovanu, V. Munteanu, Cristina Popa.* **Стратан Валентина, Сытник В., Цуцуйану В., Былба В., Бреништер С., Шуткин Вл, Лозовану Ана, Мунтяну В., Попа Кристина.** 46
 Detectarea și analiza mutațiilor somatice în unele probe de adenocarcinom pulmonar prin tehnologia de secvențiere ION TORRENT. Detection and analysis of somatic mutations in some lung adenocarcinoma samples through ION TORRENT sequencing technology. Обнаружение и анализ соматических мутаций в образцах легочной аденокарциномы используя технологию секвенирования ION TORRENT.

- Andreea Chicoş, Aliona Morariu, Doina Azoicăi, Andrei Chicoş, Lucian Negură.* Investigarea unor polimorfisme genice în exonul 11 a genei BRCA1 la paciente diagnosticate cu cancer ovarian la vârstă timpurie. *Andreea Chicoş, Aliona Morariu, Doina Azoicăi, Andrei Chicoş, Lucian Negură.* Investigation of exon 11 BRCA1 gene polymorphisms in patients diagnosed with ovarian cancer at early age. *Андрея Кикош, Алена Морариу, Дойна Азоикэй, Андрей Кикош, Лучиан Негурэ.* Исследование полиморфизмов экзона 11 в гене BRCA1 у пациентов с диагнозом рака яичников в раннем возрасте. 51
- Irina Tripac, Gh. Frank, Nina Bogdanskaia, Valentina Stratan.* Determinarea markerului de proliferare celulară KI-67 la pacientele cu cancer endometrial. *Tripac Irina, Frank Gheorghii, Bogdanskaia Nina, Stratan Valentina.* Determination of the marker of proliferative activity KI-67 patients with cancer endometriy. *Трипак Ирина, Франк Георгий, Богданская Нина, Стратан Валентина.* Определение маркера пролиферативной активности KI-67 у пациенток с раком эндометрия. 56
- Irina Tripac, Valentina Stratan.* Studiul frecvenței și spectrului mutațiilor genelor BRCA1/2 la pacienții cu neoplazii maligne primar multiple. *Tripac Irina, Stratan Valentina.* Study of the frequency of the BRCA1 / 2 gene mutation spectrum in patients with primary-multiple malignant neoplasia. *Трипак Ирина, Стратан Валентина.* Изучение частоты спектра мутации генов BRCA1/2 у пациенток с первично-множественными злокачественными новообразованиями. 60
- Nina Bogdanskaia, Natalia Doicova, Iraida Iacovleva, A. Doicov.* Caracteristicile histologicele și immunohistochemice a epitelului de acoperire și carcinomelor zonelor jonctionale a diferitelor organe. *Nina Bogdanskaia, Natalia Doicova, Iraida Iacovleva, A. Doicov.* Histological and immunohistochemical characteristics of squamous epithelium and carcinomas of junctional zones in various organs. *Нина Богданская, Наталья Дойкова, Ираида Яковлева, А. Дойков.* Гистологическая, иммуногистохимическая характеристика покровного эпителия и карцином стыковых зон в разных органах. 66
- V. Moscalu, Eleonora Vatamanu, V. Rudi, Angela Marina.* Factorii de risc cardiovascular și comportamentele nocive în Republica Moldova în contextul datelor statistice europene. *V. Moscalu, Eleonora Vatamanu, V. Rudi, Angela Marina.* Cardiovascular risk factors and unhealthy behaviours in the Republic of Moldova in the context of European statistical data. *Москалу В., Ватаману Элеонора, Рудь В., Марина Анжела.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и нездоровое поведение в Республике Молдова в контексте Европейских статистических данных. 72

CERCETĂRI CLINICE

- V. Cernat, Anna Donscaia, Veronica Ciobanu, Janna Pungă, V. Bîlba, Lidia Gîrleanu, V. Ghervas, M. Cernat.* Managementul depistării precoce al cancerului colorectal și a cancerului colului uterin în Republica Moldova. *V. Cernat, Anna Donscaia, Veronica Ciobanu, Janna Pungă, V. Bîlba, Lidia Gîrleanu, V. Ghervas, M. Cernat.* The early diagnostics management in colonic and uteri cervix cancer in the Republic of Moldova. *Чернат В. Ф., Донская Анна Е., Чебану Вероника В., Пунга Жанна В., Былба В. Ф., Гырляну Лидия И., Гервас В., Чернат М В.* Менеджмент ранней диагностики рака толстой кишки и шейки матки в Республике Молдова. 85

- Gh. Țîbîrnă, Valentina Dării, Valentina Stratan, C. Cojocar, A. Clipca, C. Clim, A. Doruc, A. Țîbîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Rodica Tarnaruțcaia, A. Postolache, A. Marandiuc, Ana Lozovanu, V. Țuțuianu, V. Sîtnic.** Optimizarea tratamentului multimodal al cancerului laringian în baza evidențierii particularităților clinicomorfoimunologice. **Gh. Țîbîrnă, Valentina Dării, Valentina Stratan, C. Cojocar, A. Clipca, C. Clim, A. Doruc, A. Țîbîrnă, Rodica Mîndruța-Stratan, Rodica Tarnaruțcaia, A. Postolache, A. Marandiuc, Ana Lozovanu, V. Țuțuianu, V. Sîtnic.** The multimodal optimisation treatment of larynx cancer in base of clinical morphological and immunological particularities. **Цыбырнэ Г. А., Дарий Валентина А., Стратан Валентина Г., Кожокару К., Клипка А. И., Клим К. И., Дорук С. А., Цыбырнэ А. Г., Мындруцэ-Стратан Родика П., Тарнаруцкая Родика В., Постолаке А. Д., Марандюк А. С., Лозовану Ана, Цуцуяну В., Сытник В.** Новые разработки в комплексном лечении рака гортани. 89
- Cristina Cucieru, Ecaterina Mocanu, V. Cucieru, Mădălina Prepelîță.** Eficacitatea punctțiilor aspiratorii combinate cu ac fin 21 și 20 Gauge în tumorile maligne cu pattern schiros a glandei mamare. **Cristina Cucieru, Ecaterina Mocanu, V. Cucieru, Mădălina Prepelîță.** Efficacy of combined fine needle aspiration with 21 and 20 Gauge în malignant tumors with squirrel pattern. **Кучиеру Кристина, Мокану Екатерина, Кучиеру В., Препелицэ Мэдэлина.** Эффективность комбинированных аспирационных пункций при помощи тонкой иглы 20G и 21G в злокачественных скirrosных опухолях молочной железы. 97
- V. Machidon, Larisa Sofroni, Diana Sochircă, V. Jovmir, A. Badan, Daniela Machidon.** Rolul tratamentului chirurgical în cancerul mamar local avansat și diseminat. **V. Machidon, Larisa Sofroni, Diana Sochircă, V. Jovmir, A. Badan, Daniela Machidon.** The importance of surgical treatment of local advanced and disseminated breast cancer. **Макидон В., Софрони Лариса, Сокиркэ Диана, Жовмир В., Бадан А., Макидон Даниела.** Роль хирургического лечения местно распространенного - диссеминированного рака молочной железы. 101
- I. Mereuță, D. Butucel, I. Dăscăliuc, S. Mura, Veronica Șveț.** Evaluarea eficacității tratamentului combinat (chirurgie și radioterapie) la pacienții cu sarcoame ale țesuturilor moi ale extremităților care au suportat operații economice. **I. Mereuță, D. Butucel, I. Dăscăliuc, S. Mura, Veronica Șveț.** Evaluation of the effectiveness of the combined treatment (surgery and radiotherapy) in patients with sarcomas of the soft tissues of the extremities who have undergone economic operations. **Мереуцэ И., Бутучел Д., Дэскэлюк И., Мура С., Швец Вероника.** Оценка эффективности комбинированного (операция и лучевая терапия) лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. 105
- A. Țîbîrnă, Gh. Țîbîrnă, Ion Mereuță.** Cancerul glandei tiroide, conform stadializării noi. **A. Țîbîrnă, Gh. Țîbîrnă, Ion Mereuță.** Thyroid gland cancer according of stage (Eighth edition 2018) **А. Цыбырнэ, Г. Цыбырнэ, Ион Мереуцэ.** Рак щитовидной железы, соответственно новой стадиялизации 108
- Țîbîrnă Andrei, Sofroni Dumitru, Rotaru Tudor, Vîrlan Mariana, Cucieru Cristina, Șveț Veronica, Odobescu Oxana, Macovei Veronica.** Cancerul Glandei Tiroide și Sarcina. **Țîbîrnă Andrei, Sofroni Dumitru, Rotaru Tudor, Vîrlan Mariana, Cucieru Cristina, Șveț Veronica, Odobescu Oxana, Macovei Veronica.** Thyroid gland cancer and pregnancy **Цыбырнэ Андрей, Софрони Думитру, Ротару Тудор, Вырлан Мариана, Кучиеру Кристина, Швец Вероника, Одобеску Оксана, Маковей Вероника.** Рак щитовидной железы и беременность 134

- A. Țibîrnă, Gh. Țibîrnă, S. Railean, A. Spinei, G. Guțul.** Particularitățile adenomului și cancerului folicular al glandei tiroide la copii **137**
- A. Țibîrnă, Gh. Țibîrnă, S. Railean, A. Spinei, G. Guțul.** The peculiarities of adenoma and follicular carcinoma of thyroid gland to the children
- A. Цыбырнэ, Г. Цыбырнэ, С. Раулян, А. Спинеи, Г. Гуцул.** Особенности между аденомой и фолликулярного рака щитовидной железы у детей
- Larisa Sofroni, V. Jovmir, V. Machidon, Diana Sochircă, A. Cotruță, Elena Cudina.** Particularitățile biologice ale tumorii ca factori decisivi în tratamentul complex al cancerului glandei mamare. **140**
- Larisa Sofroni, V. Jovmir, V. Machidon, Diana Sochircă, A. Cotruță, Elena Cudina.** The biological particularities of tumor decisive factors in the complex treatment of breast cancer.
- Софрони Лариса, Жовмир В., Макидон В., Сокиркэ Диана, Котруцэ А., Кудина Елена.** Биологические особенности опухоли решительные факторы в комплексном лечении рака молочной железы.
- Veronica Șveț, I. Mereuță.** Starea psiho-emoțională a femeilor – lucrători medicali cu cancer mamar la etapa de confirmare a diagnosticului. **145**
- Veronica Șveț, I. Mereuță.** The emotional-mental state of women – medical workers with breast cancer at the stage of confirming the diagnosis.
- Швец Вероника, Мереуцэ И.** Психо-эмоциональное состояние женщин – медицинских работников с раком молочной железы на этапе подтверждения диагноза.
- Irina Tripac, D. Sofroni, L. Guțu, Veronica Ciobanu, R. Balan, S. Rosca, N. Eșanu, Vlada Beța-Midrigan.** Particularitățile clinico-morfologice al cancerului endometrial la pacientele în stadiile I-III cu risc intermediar și crescut. **148**
- Irina Tripac, D. Sofroni, L. Guțu, Veronica Ciobanu, R. Balan, S. Rosca, N. Eșanu, Vlada Beța-Midrigan.** The clinic and paraclinical particularities of patients with high and intermediate risk of endometrial cancer.
- Трипак Ирина, Софрони Д., Гуцу Л., Чебану Вероника, Балан Р., Рошка С., Ешану Н., Беца-Мидриган Влада.** Клинико-морфологические особенности рака эндометрия у пациентов с промежуточным и высоким риском.
- V. Urechi, V. Cernat.** Algoritm de radiochimioterapie pentru cancerul de col uterin local avansat utilizând metoda conformațională tridimensională de radioterapie externă. **153**
- V. Urechi, V. Cernat.** Chemo-radiotherapy algorithm for locally-advanced cervical cancer using the three-dimensional conformal method of external beam radiotherapy.
- Урекь В., Чернат В.** Алгоритм химиолучевой терапии для местно-распространённого рака шейки матки с использованием трехмерного метода конформной лучевой терапии.
- V. Martalog.** Rezultatele diagnosticului și a tratamentului chirurgical al bolnavilor cu chisturi mediastinale. **156**
- V. Martalog.** Results of the diagnosis and surgical treatment of the mediastinal diseases.
- Марталог В.** Результаты диагностики и хирургического лечения медиастинальных заболеваний.
- A. Granciuc, Gh. Granciuc.** Comparația histologică a contactului os-implant la administrarea compușilor coordinative de zinc și vanadiu. **163**
- A. Granciuc, Gh. Granciuc.** Histological comparison of bone-implant contact – when administering coordination compounds of zinc and vanadium.
- Гранчук А., Гранчук Г.** Гистологическое сравнение контакта кости с имплантатом - при назначении координационных соединений цинка и ванадия.

- A. Granciuc , Gh. Granciuc.** Efectul picolinatului de zinc asupra proceselor de regenerative în țesuturile parodontale la pacienți. **A. Granciuc , Gh. Granciuc.** The effect of zinc picolinate on the regenerative processes in the periodontal tissues of patients. **Гранчук А., Гранчук Г.** Влияние пиколината цинка на регенеративные процессы в пародонтальных тканях пациентов. 168
- V. Martalog, D. Sofroni, V. Eftodi, S. Brenișter, Inga Chemencedji.** Sarcomul sinovial mediastinal - prezentare de caz. **V. Martalog, D. Sofroni, V. Eftodi, S. Brenișter, Inga Chemencedji.** Mediastinal synovial sarcoma - case presentation. **Марталог В., Софрони Д., Ефтоди В., Бреништер С., Кеменчеджи Инга.** Медиастинальная синовиальная саркома – клинический случай. 173
- Cernat M., Mișin I., Cernat V.** „Tumorile GIST gastrice gigante”. **Cernat M., Mișin I., Cernat V.** „Giant gastric GISTs”. **Чернат М. В., Мишин И. В., Чернат В. Ф.** Гигантские гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка. 177
- Spinei Aurelia, Spinei Iurie, Țibîrnă Gheorghe.** Terapia fotodinamică antimicrobiană o strategie pentru prevenirea cariilor dentare la copii. **Spinei Aurelia, Spinei Iurie, Țibîrnă Gheorghe.** Antimicrobial photodynamic therapy as a strategy to prevent dental caries in children. **Спинеи Аурелия, Спинеи Юрие, Цыбырнэ Георге.** Антимикробная фотодинамическая терапия стратегия профилактики кариеса зубов у детей 182
- Silvia Railean, Roman Lupan, Cristina Poștaru, Gheorghe Granciuc, Gheorghe Țibîrnă.** Aspectul cosmetic evolutiv al feței la copiii cu despicături craniofaciale. **Silvia Railean, Roman Lupan, Cristina Poștaru, Gheorghe Granciuc, Gheorghe Țibîrnă.** Cosmetic appearance of the face in children with craniofacial cleft. **Силвия Раилян, Роман Лупан, Кристина Поштару, Георге Гранчук, Георге Цыбырнэ.** Эволюция косметической составляющей у детей с челюстно-лицевыми расщелинами. 190

IN MEMORIAM

Profesor universitar
ARSENIE GUȚAN

Professor
ARSENIE GUTAN

Профессор
АРСЕНИЕ ГУЦАН

195

REVISTA LITERATURII

**CONGRESUL ASCO 2019 – POSIBILITĂȚI CONTEMPORANE
ALE TRATAMENTULUI MEDICAL PERSONALIZAT
AL TUMORILOR MALIGNNE.**

Iurie BULAT, profesor cercetător, Departamentul oncologie medicală,
Ana-Maria BULAT, studentă,
IMSP Institutul Oncologic;
USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezumat

Acest reviu include analiza unor rezultate impresionante a eficacității terapiilor contemporane la pacienți cu cancer pulmonar, cancer ale regiunii capului și gâtului, cancer mamar, cancer gastric, tumori cerebrale primare și melanom malign, care au fost prezentate la Congresul ASCO 2019.

Cuvinte-cheie: inhibitori ai punctelor de control imun, inhibitori tirozinkinazici, markeri molecular-genetici.

Summary. ASCO 2019 Meeting - contemporary possibilities of personalized medical treatment of malignant tumors.

This review includes the analysis of impressive results of efficacy of contemporary therapies in patients with lung cancer, cancer of the head and neck, breast cancer, gastric cancer, primary cerebral tumors and malignant melanoma, which were presented at the ASCO 2019 Congress.

Key-words: immune checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, molecular-genetic markers.

Резюме. Конгресс ASCO 2019 - современные возможности персонализированного лекарственного лечения злокачественных опухолей.

Данный обзор содержит анализ впечатляющих результатов по эффективности современных терапий в лечении пациентов с злокачественными опухолями легких, области головы и шеи, раком молочной железы, раком желудка, первичными опухолями мозга и меланомой, которые были доложены на Конгрессе ASCO 2019.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных иммунных точек, тирозинкиназные ингибиторы, молекулярно-генетические маркеры.

Congresul anual ASCO 2019 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) a avut loc în orașul Chicago în perioada 31 mai – 04 iunie. Evenimentul dat în anul curent s-a desfășurat sub genericul ”Caring for Every Patient, Learning From Every Patient”. Președintele ASCO Monica Bertagnoli a menționat, că acest generic a fost selectat cu scopul de a accentua importanța facilitării accesului egal al fiecărui pacient oncologic la tratamentele de cea mai înaltă calitate. Pentru lucrările acestui Congres s-au înregistrat prealabil cca 35000 participanți de pe tot globul pământesc, iar numărul final al participanților a alcătuit peste 42000.

Pentru a fi prezentate la Congres au fost acceptate peste 2400 abstracte. Adăugător mai mult de 3200 abstracte au fost selectate pentru publicare online. Numărul total al prezentărilor orale de abstracte a constituit 260. 480 de prezentări educaționale au fost expuse de autori din 23 de țări. Peste 300 de prezentări au fost dedicate studiilor clinice de faza III.

Mai jos vor fi expuse cele mai notabile rezultate obținute în tratamentul diferitor localizări oncologice prezentate la Congres, ele fiind înregistrate în cadrul

diferitor studii finalizate sau în curs de realizare pe parcursul ultimilor ani.

Cancerle regiunii capului și gâtului

KEYNOTE-48 este un studiu de fază III, în cadrul căruia la 882 pacienți cu cancer scumocelular recidivate sau metastatic incurabile în calitate de linia I de tratament s-au comparat Pembrolizumab (200 mg fiecare 3 săptămâni, 24 luni (P)) cu P + Chimioterapie (Cisplatin 100 mg/m² sau Carboplatin AUC 5 fiecare 3 săptămâni + 5-FU 1000 mg/m² 4 zile fiecare 3 săptămâni (C)) vs EXTREME (Cetuximab 400-250 mg/m² fiecare săptămână + C (E)). Superioritatea supraviețuirii generale (OS) a fost testată secvențial pentru P + C vs E în populația cu scorul pozitiv combinat (CPS) al PD-L1 ≥ 20 , apoi în populația cu CPS ≥ 1 , și pentru P vs E în populația totală și indicele de concludență a constituit 0.0023, 0.0026 și 0.0059 respectiv. P + C a ameliorat semnificativ OS vs E în populațiile cu CPS ≥ 20 (HR 0.60, p=0.0004, mediana 14,7 vs 11,0 luni) și cu CPS ≥ 1 (HR 0,65, p=0.0001, mediana 13,6 vs 10,4 luni). HR pentru supraviețuirea

fără avansare (PFS) a constituit 0,76 și 0,84 respectiv. Rata răspunsurilor (ORR) (P + C vs E) a fost 42,9% vs 38,2% și 36,4% vs 35,7% în populațiile respective. Mediana duratei răspunsurilor (DOR) a alcătuit 7,1 vs 4,2 luni și 6,7 vs 4,3 luni respectiv. Rata efectelor adverse a fost de 54,7% pentru P, 85,1% pentru P + C și 83,3% pentru E. Datele obținute în cadrul studiului KEYNOTE-48 pledează pentru includerea imunoterapiei cu Pembrolizumab în componența opțiunilor standard de I linie de tratament fie în monoterapie, fie în combinație cu chimioterapia. Aceste rezultate pot modifica recomandările practice actuale (1).

Cancerul mamar triplu negativ

Studiul Impassion 130 a evaluat Atezolizumab (anti-PD-L1) (A) + nab-paclitaxel (nP) în calitate de I linie de tratament a pacienților cu cancer mamar triplu negativ metastatic (mTNBC). Analiza primară a PFS (Schmid, *NEJM* 2018) a demonstrat, că A + nP ameliorează semnificativ PFS la pacienții cu PD-L1+ vs Placebo + nP. Peter Schmid și coaut. au prezentat rezultatele OS înregistrate în cadrul celei de a II analize interimare. Pacientele eligibile au avut mTNBC sau proces local avansat documentat histologic, ECOG 0-1 și țesut tumoral pentru testarea PD-L1. Acestea au fost randomizate în proporție 1:1 la A 840 mg sau Placebo în zilele 1 și 15 + nP 100 mg/m² în zilele 1, 8, 15 cu interval de 28 de zile până la avansare. Factorii de stratificare au fost următorii: tratament anterior cu taxani, metastaze hepatice, PD-L1 în celulele imune tumor-infiltrante. Obiectivele co-primare au fost PFS și OS conform criteriilor RECIST 1.1. La data de 02.01.2019 în tratament au fost 9% de pacienți din brațul A + nP și 3% din brațul Placebo + nP. O ameliorare a OS de 7,0 luni a fost observată printre pacienții cu PD-L1+, care au administrat A +

nP (25 luni) vs cele, care au administrat Placebo + nP (18 luni; HR 0,71). Analiza siguranței tratamentului a demonstrat, că terapia cu A + nP rămâne în continuare tolerabilă. În concluzie, a II analiză interimară din cadrul studiului Impassion 130 este consistentă cu I analiză, confirmând beneficiul în OS a pacienților cu mTNBC tratate cu A + nP în calitate de I linie (2).

Cancerle pulmonare nonmicrocelulare (NSCLC)

Edward B. Garon și coaut. au prezentat rezultatele supraviețuirii de 5 ani a pacienților înrolați în studiul de fază Ib KEYNOTE-001, primul studiu, care a evaluat preparatul Pembrolizumab (P) în cancerul pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) avansat. Obiectivul primar al acestui studiu a fost eficacitatea nemijlocită (ORR), iar OS a reprezentat obiectivul secundar. În total au fost înrolați 550 pacienți cu NSCLC local avansat sau metastatic, inclusiv 449 anterior tratați și 101 naivi. La o supraveghere medie de 60,6 luni 82% din pacienți au decedat. OS de 5 ani estimată a alcătuit 23,2% pentru pacienții naivi la tratament și 15,5% pentru pacienții anterior tratați. ORR a alcătuit 42% și 23% respectiv. Durata medie a răspunsurilor a fost 16,8 și 38,9 luni respectiv. Evenimente adverse imune la 5 ani au fost relatate în 17% cazuri, similar incidenței acestora la 3 ani. Autorii fac concluzia, că OS de 5 ani a pacienților cu NSCLC avansat tratați cu P este evident superioară față de indicele respectiv din experiența istorică de aproximativ 5% (SEER 2008-2014) înregistrat până la introducerea în practică a terapiei anti-PD1. OS de 5 ani a fost cel puțin de 25% la pacienții cu scorul PD-L1 $\geq 50\%$ (vezi tabelul 1) în ambele subgrupuri populaționale din cadrul studiului KEYNOTE-001 (3).

Asocierea preparatului Pembrolizumab (P) la

Tabelul 1.

Supraviețuirea pacienților cu NSCLC tratați cu Pembrolizumab în funcție de tratamentul efectuat anterior și scorul PD-L1.

	N	Median OS, mo	36-mo OS rate, %	60-mo OS rate, %
Treatment-naïve	101	22.3	37.0	23.2
- TPS $\geq 50\%$	27	35.4	48.1	29.6
- TPS 1%–49%	52	19.5	27.5	15.7
Previously treated	449	10.5	20.9	15.5
- TPS $\geq 50\%$	138	15.4	30.4	25.0
- TPS 1%–49%	168	8.5	16.9	12.6
- TPS <1%	90	8.6	11.1	3.5

chimioterapia cu dublete de platină (Carboplatin sau Cisplatin cu Pemetrexed (CP)) prelungeste OS și reprezintă un standard de tratament de I linie a pacienților cu NSCLC metastatic non-scuamos fără mutații *EGFR/ALK* (mnsNSCLCwt). În pofida adoptării pe scară largă a combinării CPP, determinările molecular-genetice a beneficiului clinic al asocierii P la CP rămân rău definite. Anterior au fost identificate alterațiile genomice în *STK11/LKB1*, ca fiind cauzele rezistenței primare la blocarea PD-1/PD-L1 în mnsNSCLC. Ferdinandos Skoulidis și coaut. au examinat impactul alterațiilor *STK11/LKB1* asupra rezultatelor chimioimunoterapiei CPP. În studiu au fost incluși 497 pacienți cu mnsNSCLC și profilarea genomică din 17 instituții academice din SUA și Europa. Ca rezultat, alterațiile genomice *STK11/LKB1* au fost asociate cu o PFS semnificativ mai scurtă (4,8 luni vs 7,2 luni, HR 1,5, $p=0,0063$) și o OS inferioară (10,6 luni vs 16,7 luni, HR 1,58, $p=0,0083$) în comparație cu tumorile *STK11/LKB1*wt. ORR de asemenea a fost semnificativ diferită în cele două grupuri – 32,6% vs 44,7% respectiv ($p=0,049$). Rezultate similare au fost înregistrate în cadrul analizei pacienților cu tumori *EGFR* și *ALK*-wt ($n=333$). A fost făcută concluzia, că în mnsNSCLC alterațiile *STK11/LKB1* definesc un subgrup de pacienți cu rezultate inferioare ale tratamentului cu CPP și lipsă de beneficiu de la asocierea P la chimioterapia CP. Pentru populația dată de pacienți se impune căutarea unor strategii terapeutice noi (4).

Brigatinib este un inhibitor ALK de următoarea generație inițial studiat în NSCLC pretratat. Datele referitor la eficacitatea acestui preparat în lumea reală sunt rare. Renaud Descourt și coaut. au prezentat rezultatele unui studiu retrospectiv multicentric, care a înrolat pacienți cu NSCLC avansat ALK+ pretratați cu cel puțin 2 inhibitori tirozinkinazici, incluzând Crizotinib, în programul francez de acces timpuriu la Brigatinib. Obiectivul primar al acestui studiu a fost PFS evaluată de investigator. Au fost incluși 104 pacienți cu vârsta medie de 56,6 ani, nefumători 61,5%, 98,1% din ei au avut adenocarcinom. Anterior pacienții au administrat în mediu 3 linii de tratament, care au inclus cel puțin 2 inhibitori ALK, majoritatea din ei Crizotinib, apoi 93% - Ceritinib. La inițierea tratamentului cu Brigatinib 59,1% au avut statusul de performanță 0-1, 51,9% au fost cu mai mult de 3 localizări metastatice, 74,5% au fost cu afectare metastatică a sistemului nervos central și 8,8% - cu caceromatoză meningeală. Durata medie a tratamentului cu Brigatinib a constituit 6,7 luni. PFS medie a alcătuit 6,6 luni pentru toată populația dată de pacienți. Printre 91 pacienți evaluabili rata controlului bolii a alcătuit 78,2% (boală stabilă 28,2%, răspuns parțial 46,7%, răspuns complet 4,3%). OS medie de la începutul ad-

ministrării preparatului Brigatinib a fost de 17,2 luni. 10 (9,6%) pacienți au discontinuat tratamentul pe motiv de intoleranță sau la solicitare proprie. Este important, că OS de la momentul diagnosticului de NSCLC a constituit 75,3 luni. Studiul confirmă eficacitatea preparatului Brigatinib în cohorta pacienților pretratați cu NSCLC avansat. Aceste rezultate înregistrate în lumea reală sunt consistente cu datele obținute în cadrul studiilor clinice (5).

Inhibitorii tirozinkinazici (TKIs) ai receptorilor factorului de creștere epidermal (EGFR) reprezintă tratamentul cheie pentru NSCLC EGFR-mutant. La moment pentru practica clinică nu este cert determinat vre-un biomarker predictiv cu referință la durata răspunsului la tratamentul pacienților cu NSCLC cu EGFR-TKIs de prima sau a doua generație. Aberațiile HER2 reprezintă un posibil mecanism al instalării rezistenței dobândite la EGFR-TKIs, însă impactul lor asupra rezultatelor tratamentului dat al NSCLC până în prezent nu a fost sistematic evaluat. Hiroe Kayatani și coaut. au prezentat analiza unui subset de pacienți din studiul HER2-CS, care a fost efectuat în 35 instituții din Japonia. Mutațiile EGFR sau translocațiile ALK au fost determinate în fiecare instituție prin teste comerciale aprobate. Nivelul expresiei proteinei HER2 a fost apreciat prin metoda imunohistochimică (IHC) Ventana I-VIEW PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5). Din 1126 pacienți cu NSCLC incluși în screening 354 (31,8%) au avut tumori EGFR mutante, iar printre aceștia statusul HER2 a fost următorul: IHC0 – 22%, IHC1+ - 53%, IHC2+ - 18%, IHC3+ - 7%. Caracteristicile demografice ale pacienților în mare parte au fost identice atât în grupul cu mutații EGFR și HER2-IHC2+/3+ (grupul P), cât și în grupul cu mutații EGFR și HER2-IHC0/1+ (grupul N). Ratele răspunsurilor la EGFR-TKIs în aceste grupuri nu s-au deosebit, constituind 67%/57% și 69%/60% respectiv. Ratele controlului bolii de asemenea au fost practic identice – 86%/86% și 80%/84% respectiv. Totodată, grupul P a demonstrat un timp semnificativ mai scurt până la eșecul tratamentului cu EGFR-TKIs decât grupul N, mediana fiind de 13,3 luni și 19,3 luni respectiv (log rank $p=0,038$). În baza acestor date obținute într-o cohortă largă prospectivă, autorii fac concluzia, că expresia proteinei HER2 în tumorile NSCLC EGFR-mutante poate avea un impact negativ asupra efectului tratamentului cu EGFR-TKIs. Astfel, pentru populația dată de pacienți se sugerează trialuri clinice cu aplicarea EGFR/HER2-TKIs (afatinib) (6).

Repotrectinib este un *ROS1/TRK/ALK* TKI de generația următoare. Acest preparat posedă o capacitate de a inhiba ROS1 de peste 90 de ori mai mare decât Crizotinib. Studiile preclinice au demonstrat capacitatea robustă de a inhiba toate mutațiile de rezistență

cunoscute ROS1 inclusiv a celei mai cunoscute ROS1 solvent-front mutation (SFM) G2032R. Byoung Chul Cho și coaut. au prezentat rezultatele preliminare ale studiului de fază I în curs de desfășurare, în cadrul căruia pacienți cu NSCLC avansat *ROS1/TRK/ALK*+ TKI-naivi și TKI-refracteri administrează tratamentul cu Repotrectinib. Obiectivele principale includ siguranța, farmacocinetica și ORR. Autorii au raportat analiza siguranței tratamentului pentru toți pacienții incluși (n=75) și analiza eficacității pentru pacienții cu NSCLC ROS1+ (n=28). Dozele preparatului au variat de la 40 mg zilnic până la 200 mg de 2 ori pe zi. Majoritatea efectelor adverse, având intensitatea de grad 1-2, au fost reversibile. Cu frecvența de peste 20% au fost înregistrate amețeli (49%), disghesia (48%), paresteziile (28%) și constipațiile (20%). Au fost observate 4 cazuri de toxicitate dozolimitantă (dispnea/hipoxia, amețeli), care au regresat după modificarea dozelor preparatului. Doza maximal tolerabilă nu a fost atinsă. Printre 10 pacienți ROS1+ TKI-naivi ORR a constituit 90%, iar durata medie a răspunsurilor (DOR) nu a fost atinsă (14,9+ luni). Printre 18 pacienți TKI-pretratați ORR a alcătuit 28% cu DOR de 10,2 luni. Din cei 7 pacienți cu leziuni target în sistemul nervos central ORR intracranial a fost înregistrat la 3/3 (100%) la pacienții TKI-naivi și 2/4 (50%) la cei pretratați cu TKI. În concluzie, Repotrectinib a fost bine tolerat și a demonstrat o eficacitate generală și intracranială promițătoare la pacienții cu NSCLC avansat ROS1+. Înrolarea pacienților în faza I continuă până la determinarea dozei pentru faza II. Se planifică investigarea globală a preparatului dat în cadrul fazei II (7).

Cancerul pulmonar este cauza principală a decesurilor de cancer în SUA. NSCLC alcătuiește aproximativ 85% din toate cazurile de cancer pulmonar. Necătând la faptul, că timpul până la începutul tratamentului (TTI) pacienților cu NSCLC este considerat un factor important al îngrijirii calitative, există date conflictuale referitor la impactul său asupra rezultatelor tratamentului. Abdel-Ghani Azzouqa și coaut. au prezentat rezultatele unui studiu, obiectivul principal al căruia a fost de a determina existența unei asocieri între TTI și supraviețuirea pacienților cu NSCLC. În cadrul acestui studiu retrospectiv autorii au analizat datele registrului multi-site Mayo Clinic Cancer Center și au identificat pacienți noi cu diagnosticul de NSCLC în perioade 2010-2016. TTI a fost calculat de la momentul stabilirii diagnosticului până la inițierea primului tratament (chirurgie, radioterapie, terapie sistemică). Analiza a fost efectuată cu ajutorul SAS software 9.4. Testul Log-Rank a fost folosit pentru a compara supraviețuirea. Modelul Cox a servit pentru evaluarea valorilor prognostice ale variabilelor supraviețuirii. Au fost analizați 10010 pacienți (53%

bărbați și 47% femei). Vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului a fost de 70 ani. TTI mediu a alcătuit 12 zile pentru stadiul I și 20 zile pentru stadiile II, III și IV. Au fost comparate rezultatele pacienților cu TTI > 20 zile și cu TTI ≤ 20 zile. Rezultatele au fost stratificate după vârstă, sex, grad și stadiu. OS medie a fost semnificativ mai bună printre pacienții cu TTI ≤ 20 zile în comparație cu TTI > 20 zile (39,1 vs 28,6 luni, p<0,0001). Stratificarea ulterioară bazată pe stadiu a demonstrat o OS semnificativ superioară pentru stadiul I și II cu TTI ≤ 20 zile în comparație cu TTI > 20 zile – 103,4 luni vs 63,9 luni (p<0,0001) și 72,3 luni vs 46,8 luni (p=0,0014) respectiv. OS pentru pacienții cu stadiul III cu TTI ≤ 20 zile nu a fost semnificativ diferită față de cea a pacienților cu TTI>20 zile - 30,6 luni vs 28,5 luni (p=0,118). Prezintă interes faptul, că pacienții cu stadiul IV au avut o OS inferioară în caz de TTI ≤ 20 zile comparativ cu TTI > 20 zile – 8,3 luni vs 12,8 luni (p<0,0001). Autorii fac concluzia, că studiul demonstrează o asociere dintre TTI și OS pacienților cu NSCLC. TTI de durată mai scurtă a fost asociat cu OS mai favorabilă în stadiile I și II și cu OS inferioară la pacienții cu stadiul IV. Acest studiu demonstrează în continuare controversările existente în jurul impactului timpului până la începutul tratamentului asupra supraviețuirii pacienților cu cancer, în special celor cu NSCLC în diferite stadii de răspândire a procesului (8).

Cancerul pulmonar microcelular (SCLC)

SCLC este o boală agresivă, tratamentul acestuia fiind inițiat cât de curând posibil, reieșind din timpul de dublare rapid. Totodată nu există date suficiente referitor la timpul apropiat de inițiere a chimioterapiei de la stabilirea diagnosticului (TCD) pentru SCLC. Shruti Bhandari și coaut. au prezentat datele unui studiu de evaluare a TCD în SCLC la nivel național. În National Cancer Database au fost identificați pacienți cu SCLC tratați cu chimioterapie în perioada 2010-2014. TCD a fost categorizat în 4 grupuri, folosindu-se punctele de analiză la 7, 14 și 28 zile. Din 64491 pacienți cu SCLC 42% au administrat numai chimioterapie, 38% au administrat chimioterapie urmată de radioterapie și 20% au primit radioterapie urmată de chimioterapie. TCD median este de 14 zile, cu 21% tratați în 7 zile, 21% în perioada 8-14 zi, 30% în intervalul 15-28 zi și 28% tratați la peste 28 zile de la momentul diagnosticului. Vârsta, rasa, asigurarea, comorbiditățile și stadiul au fost asociate cu TCD. Au fost depistate diferențe semnificative în supraviețuire în funcție de categoriile TCD (p<0,001). OS mediană pentru TCD până la 7 zile a fost 8,2 luni, pentru 8-14 zile – 9,2 luni, pentru 15-28 zile – 10,3 luni și pentru mai mult de 28 zile – 10,8 luni. Analiza multivariată

a demonstrat, că mărirea TCD a fost asociată cu o supraviețuire mai bună în toate stadiile. Printre pacienții cu stadiul IV, în comparație cu cei tratați în prima săptămână, pentru cei tratați în perioada 1-2 săptămână HR este de 0,92 ($p < 0,001$), pentru cei tratați în perioada 2-4 săptămână HR este de 0,82 ($p < 0,001$) și pentru cei tratați după 4 săptămâni HR este de 0,77 ($p < 0,001$). Rezultate sunt similare pentru stadiul III și pentru stadiile I/II. Aceste rezultate demonstrează tendința de o supraviețuire inferioară asociată cu un tratament mai timpuriu. Autorii, fără a sugera deplasarea în timp a tratamentului pacienților cu SCLC, menționează, că rezultatele obținute indică dovezi noi pentru o discuție cu referință la timpul apropiat de inițiere și individualizare a tratamentului. Optimizarea condițiilor clinice inițiale a pacienților înainte de inițierea tratamentului citotoxic poate duce la rezultate mai favorabile (9).

Tumorile cerebrale primare

Prima analiză interimară a trialului CATNON a demonstrat beneficiu de la Temozolomide (TMZ) adjuvant în ceea ce ține de OS a pacienților cu gliom anaplastic fără codeleții 1p/19q, dar a rămas neconcludentă cu referință la TMZ concurent. A II analiză interimară a fost planificată după 356 evenimente. Studiul de fază III CATNON a randomizat 751 adulți cu gliom anaplastic fără codeleții la numai radioterapie (RT) 59,4 Gy, RT cu concTMZ, RT cu 12 cicluri de adjTMZ sau RT cu concTMZ și adjTMZ. Au fost determinate statusurile de metilare MGMT și mutațiile isocitrat dehidrogenazei 1 și 2 (IDH). La o supraveghere medie de 56 luni HR pentru OS după concTMZ a fost 0,968. OS de 5 ani a fost de 50,2% cu concTMZ și 52,7% fără concTMZ. Mutațiile IDH au fost depistate la 335 din 480 pacienți studiați, ceea ce a constituit 70%. Mediana OS a fost de 19 luni în caz de tumori IDHwt și de 116 luni în tumorile IDHmt. Statusul IDHmt a fost predictiv pentru beneficiul de la adjTMZ (HR=0,41), iar pentru tumorile IDHwt HR a constituit 1,05 ($p=0,001$). La pacienții cu IDHmt, care au administrat adjTMZ, HR pentru OS după concTMZ a fost 0,71 ($p=0,32$). MGMTmeth a fost depistată în 288 din 410 cazuri (70%), iar testul p pentru concTMZ a fost 0,092 și pentru adjTMZ 0,166 și nu a atins semnificația statistică. Martin J. Van Den Bent și coaut. au făcut concluzia, că în cadrul întregului studiu concTMZ nu a mărit OS. Totodată, în tumorile IDHmt există o tendință clară a beneficiului de la concTMZ. AdjTMZ mărește OS în tumorile IDHmt și nu în tumorile IDHwt. Analizele moleculare în curs de desfășurare și urmărirea ulterioară a pacienților vor furniza date depline despre eficacitatea tratamentului în diferite subgrupuri moleculare (10).

Studiul GEINO-14-01 a investigat rolul extinderii administrării de TMZ 6 cicluri după 6 cicluri standard în ameliorarea PFS de 6 luni și OS la pacienții primar diagnosticați cu glioblastom (GBM). În perioada 08.2014-11.2018 au fost screen-ați 166 pacienți și 159 randomizați pentru extindere (80) și fără extindere (79) cu TMZ 6 cicluri după confirmarea stabilizării bolii la RMN efectuată înainte de incluzie. Revizuirea histologiei și determinarea statusului MGMT au fost efectuate centralizat. Au fost utilizați două criterii de stratificare: statusul MGMT și prezența/absența bolii reziduale la RMN inițială (definită ca dimensiune mai mare de 1 cm). Obiectivul primar a fost diferența în PFS de 6 luni, iar obiectivele secundare au fost diferența în PFS, OS, toxicitate între brațe. Vârsta medie a constituit 60,3 ani, 97 (61%) pacienți au avut tumori metilate, RMN inițială a determinat boală reziduală la 57 (35,8%) pacienți. După o supraveghere medie de 14,0 luni, cu 121 (76,1%) pacienți în progresie și 81 (50,9%) pacienți decedați, PFS mediană a constituit 8,0 luni. Nu a fost constatată o diferență de mPFS între brațuri (HR=0,98; $p=0,907$). Tumorile metilate au demonstrat o mPFS mai lungă (HR=0,57; $p=0,004$) indiferent de tratamentul efectuat în cadrul studiului. Carmen Balana și coaut. în concluzie menționează, că nu a fost demonstrat un beneficiu aparent al continuării tratamentului cu TMZ pe o durată mai mare decât 6 cicluri (11).

Erica Hlavin Bell și coaut. au prezentat rezultatele unei analize de determinare a semnificației predictive a celor 3 subgrupuri moleculare ale gliomei definite de OMS (IDHwt, IDHmt/noncodel și IDHmt/codel) în subsetul de specimente accesibile pentru studiere din cadrul studiului NRG Oncology/RTOG 9802, un studiu de fază III, care a inclus pacienți cu gliome de grad inferior (LGG) și risc înalt tratați cu RT cu sau fără chimioterapie PCV după biopsie sau rezecție chirurgicală. De menționat, că studiul dat este primul studiu de fază III, care evaluează valoarea predictivă a subgrupurilor OMS a LGG, folosind date de supraviețuire de durată lungă colectate prospectiv, în cadrul analizei post-hoc. Mutațiile IDH1/2 au fost determinate prin IHC și/sau secvențierea de următoarea generație. Statusul 1p/19q a fost determinat prin metoda Oncoscan și/sau datele metilării 450K. Efectele tratamentului asupra OS și PFS prin statusul marcherilor au fost determinate prin modelul de risc proporțional Cox și evaluate aplicându-se testul log-rank în cadrul analizei secundare și exploratorii. Din numărul total de pacienți eligibili randomizați ($n=251$) în Oncology/RTOG 9802, 106 (42%) au avut țesut disponibil cu ADN de suficientă calitate pentru profilare. Din aceștia 80 (75%) au fost IDHmt, inclusiv 43 (41%) IDHmt/noncodel și 37 (35%) IDHmt/codel, și 26

(24%) au fost IDHwt. Conform analizei univariate nu au fost observate diferențe semnificative în PFS sau OS în urma asocierii de PCV în subgrupul cu IDHwt. Ambele subgrupuri IDHmt/noncodel și IDHmt/codel au fost semnificativ corelate cu o PFS mai lungă (HR = 0.32, p = 0.003; HR = 0.13, p < 0.001) și OS mai considerabilă (HR = 0.38, p = 0.013; HR = 0.21, p = 0.029) în brațul cu RT + PCV. Autorii au făcut concluzia, că analiza efectuată sugerează prezența beneficiului ca rezultat al tratamentului cu includerea chimioterapiei PCV în subgrupurile IDHmt/noncodel și IDHmt/codel, ne-cătând la faptul, că numărul observațiilor este limitat și analiza efectuată este post-hoc. Rezultatele înregistrate de asemenea pledează pentru lipsa beneficiului de la asocierea chimioterapiei PCV la RT pentru pacienții cu LGG de risc înalt și IDH/wt (12).

Cancerul gastric

KEYNOTE062 (NCT02494583) a fost un studiu de fază III, randomizat, controlat, de evaluare în calitate de I linie de tratament a preparatului Pembrolizumab (P) sau P + chimioterapie (C) sau numai C la pacienți cu cancer gastric avansat, cu scorul pozitiv combinat al PD-L1 ≥ 1 (CPS ≥ 1), HER2 negativ. Pacienții eligibili au fost randomizați în proporție 1:1:1 la P 200 mg fiecare 3 săptămâni până la 2 ani, P+C (Cisplatin 80 mg/m² + 5-FU 800 mg/m²/zi în zilele 1-5 fiecare 3 săptămâni [sau Capecitabine 1000 mg/m² două ori pe zi 1-14zi fiecare 3 săptămâni]) sau Placebo fiecare 3 săptămâni + C. Obiectivele principale au fost OS la populația CPS ≥ 1 și CPS ≥ 10 pentru P+C vs C și P vs C și PFS (RECISTv1.1, cu revizuire centrală) la populația CPS ≥ 1 pentru P+C vs C. Obiectivul secundar a fost ORR la pacienții cu CPS ≥ 1 pentru P+C vs C. Analiza finală a fost efectuată la 26.03.2019. Au fost randomizați 763 pacienți (281

cu CPS ≥ 10) pentru P+C (257), P (256) sau C (250). Mediana de urmărire a alcătuit 11,3 luni. P a fost noninferior cu referință la OS a pacienților cu CPS ≥ 1 . P vs C a prelungit OS în cazurile cu CPS ≥ 10 (17,4 luni vs 10,8 luni; HR 0,69). P+C vs C nu a fost superioară în privința OS în CPS ≥ 1 și CPS ≥ 10 , dar cu o tendință favorabilă pentru P+C, P+C nu a prelungit semnificativ PFS la pacienții cu CPS ≥ 1 . ORR a fost mai mare pentru P+C vs C (vezi tabelul 2). Evenimente adverse de grad 3-5 au fost înregistrate în 17% (P), 73% (P+C) și 69% (C) cazuri. Josep Taberero și coaut. au făcut următoarele concluzii: în calitate de I linie de tratament a cancerului gastric avansat P a fost noninferior față de C în ceea ce ține de OS la pacienții cu CPS ≥ 1 , demonstrând în același timp o ameliorare considerabilă a OS în cazurile cu CPS ≥ 10 . P+C nu a demonstrat OS și PFS superioare la pacienții cu CPS ≥ 1 și OS la pacienții cu CPS ≥ 10 . Profilul de siguranță a fost mai favorabil pentru P vs C (13).

Trastuzumab (T) stimulează răspunsul HER2 specific al celulelor T și crește expresia PD-L1 tumorală, iar anticorpul anti-PD-1 pot contribui la sporirea imunității T-celulare specifice a Trastuzumabului. Yelena Yuriy Janjigian și coaut. au prezentat rezultatele fazei II a studiului de evaluare a Pembrolizumabului (P) cu chimioterapie/Trastuzumab. Pacienți cu adenocarcinoame esofagogastrice HER2 IHC 3+ sau FISH+ anterior netratate independent de statusul PD au administrat P 200 mg, T 8→6 mg/kg, Oxaliplatin 130 mg/m² fiecare 3 săptămâni și Capecitabine 850 mg/m² peroral 2 săptămâni/o săptămână pauză. 22 pacienți au administrat 1 ciclu de inducție P/T înainte de inițierea chimioterapiei. Obiectivul primar a fost PFS de 6 luni cu ținta de recrutare a 37 pacienți. Obiectivele secundare au inclus siguranța, OS, ORR și analiza biomarkerilor. Recrutarea a fost completată și 100% din cei 32 pacienți au avut regresia tumorală, care a

Tabelul 2.

Eficacitatea tratamentului efectuat pacienților cu cancer gastric avansat în dependență de scorul pozitiv combinat al PD-L1.

CPS ≥ 1 , mediana, luni	P+C N=257	C N=250	P N=256	C N=250
OS	12,5	11,1	10,6	11,1
HR	0.85; P=0.046		0,91	
PFS	6,9	6,4	2,0	6,4
HR	0.84 ; P=0.039		1,66	
ORR, %	48,6	36,8	14,5	36,8
CPS ≥ 10, mediana, luni	N=99	N=90	N=92	N=90
OS	12,3	10,8	17,4	10,8
HR	0.85; P=0.158		0,69	
PFS	5,7	6,1	2,9	6,1
ORR, %	52,5	36,7	25,0	36,7

variat de la 20% până la 100%. ORR conform criteriilor RECIST1.1 a fost de 88% (3CR, 25PR). PFS mediană a constituit 11,3 luni cu PFS de 6 luni de 67%. Supravegherea medie a fost de numai 6,6 luni. Printre pacienții cu material morfologic accesibil 40% au avut PD-L1 CPS>1 și TMB a fost de 4,4 mut/Mb. Nu a fost depistată o corelație între statusul PD-L1 și PFS sau OS. Amplificarea ERB2 NGS a fost depistată în 61% cazuri și CtDNA-NGS în 58% înainte de tratament. CtDNA max VAF a descrescut la 16 (67%) din 24 pacienți testați după un ciclu de inducție T/P. Evenimentele adverse imune au inclus nefrite interstițiale Gr 4 (3%), transaminite Gr 3 (11%), Gr 4 (3%), colite Gr 3 (3%). Majoritatea (51%) pacienților rămân în tratament. Obiectivul primar va fi atins în 09.19. Ulterior vor fi prezentate datele supraviețuirii și studiile corelative. Autorii în concluzie menționează, că aceste date de siguranță și eficacitate promițătoare au dus la inițierea fazei III definitive a studiului Keynote 811 (14).

În cancerul gastric, care după frecvență se situează pe locul cinci în morbiditatea oncologică și după mortalitate pe locul 3 în mortalitatea oncologică, HER2/neu este supraexpresat la 15-25% din pacienți. Anticorpii monoclonali împotriva HER2/neu sunt eficienți, dar sunt necesare alternative datorită costului foarte înalt și disponibilității globale ale acestora. IMU-131 reprezintă un vaccin peptidic B-celular compus din fuziunea a 3 epitopi ai domeniului extracelular a receptorului HER2/neu conjugat la CRM197 cu adjuvantul Montanide. Anticorpii policlonali împotriva IMU-131 exercită activitate antitumorală *in vitro* și în cadrul fazei I a fost demonstrată siguranța și imunogenicitatea la pacientele cu cancer mamar HER2/neu pozitiv. IMU-131 a fost administrat pacienților cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene în cadrul unui studiu internațional deschis de fază Ib cu majorarea dozei efectuat în 14 țări din Asia și Europa de Est, fiind studiate siguranța, tolerabilitatea, și imunogenicitatea. Fiecare pacient a administrat IMU-131 în zilele 0, 14 și 35 în asociere cu Cisplatin și 5-Fluorouracil sau Capecitabine fiecare 21 zile. Au fost înrolați 14 pacienți cu tumori în stadiul IIIb sau IV HER2 supraexpresate (7 x HER2+++ , 3 x HER2++ FISH pozitive și 4 x HER2++). Vârsta medie a fost de 57 ani, scorul ECOG 0 sau 1 a fost constatat la câte 7 pacienți. Printre pacienți au fost 5 femei și 9 bărbați. Nivelele dozelor au fost 0,1, 0,3 și 0,5 mg, ele fiind administrate la 3, 6 și 5 pacienți respectiv. Din 14 pacienți 11 au fost evaluați pentru avansarea bolii la ziua 56. Din numărul total de pacienți au fost înregistrate 1CR, 4PR, 5 SD și 1PD. Printre pacienții cu supraexpresia HER2 au fost 1CR,

4PR, 2SD și 1PD, iar printre pacienții cu HER2++ au fost 3SD. Nu au fost raportate evenimente adverse severe relatate la IMU-131, 1 pacient a avut o reacție moderată în locul injecției. Yee Chao și coaut. au făcut concluzia, că IMU-131 este un vaccin B-celular anti-HER2 promițător. Investigația continuă în cadrul studiului controlat de fază II (15).

Melanomul malign

Combinarea Dabrafenib + Trametinib ca I linie de tratament ameliorează PFS și OS la pacienții cu melanom BRAF600 mutant nerezecabil sau metastatic. Paul D. Nathan și coaut. au prezentat rezultatele supraviețuirii și caracteristicile pacienților din cadrul studiilor de fază III COMBI-d și COMBI-v după o perioadă de urmărire de 5 ani. Obiectivele primare au fost PFS în COMBI-d și OS în COMBI-v. În total au fost analizați 563 pacienți netratați anterior. PFS și OS de 4 și 5 ani a fost similară, sugerându-se o stabilizare a acestor indicatori 21% și 19%, și 37% și 34% respectiv. PFS de 5 ani a fost de 25% versus 8% respectiv pentru pacienții cu nivel inițial normal și mărit al lactatdehidrogenazei (LDH). Analogic, OS de 5 ani a constituit 43% versus 16% în funcție de nivelul inițial al LDH. La pacienții cu nivel normal al LDH și mai puțin de 3 organe implicate în procesul metastatic PFS și OS de 5 ani a constituit 31% și 55% respectiv. Adăugător va fi efectuată analiza exploratorie pentru a caracteriza subgrupurile de pacienți predispuși pentru un beneficiu de durată lungă. Profilul de siguranță al combinării Dabrafenib + Trametinib nu s-a deosebit de cel raportat anterior, semnale noi nu au fost observate. Autorii fac concluzia, că I linie de tratament cu aplicarea combinării date duce la beneficiu de durată lungă la majoritatea pacienților cu melanom BRAFV600 mutant nerezecabil sau metastatic (16).

Combinarea inhibitorilor BRAF/MEK ocupă locul central în tratamentul melanomului BRAF V600 mutant în baza beneficiului demonstrat cu referință la PFS și OS. Reieșind din ameliorarea considerabilă a rezultatelor, analiza PFS și OS și a unor factori prognostici necesită supraveghere de durată lungă. Gabriella Liskay și coaut. au prezentat datele analizei OS și a altor obiective din cadrul studiului CO-LUMBUS. În faza I a acestui studiu 577 pacienți cu melanom avansat/metastatic BRAF V600-mutant, netratați anterior sau care au avansat pe I linie de iminoterapie, au fost randomizați în proporție 1:1:1 la ENCO 450 mg zilnic + BINI 45 mg două ori pe zi (COMBO450) vs VEM 960 mg două ori pe zi (VEM) sau ENCO 300 mg zilnic (ENCO300). După o urmărire adăugătoare de 12 luni a fost efectuată o analiză în ceea ce privește PFS, OS, ORR, siguranța și tole-

abilitatea și analiza rezultatelor în subgrupurile prognostice cu includerea nivelului LDH și gradul de implicare a organelor. La momentul analizei au fost 116, 113 și 138 decese în brațele COMBO450, ENCO300 și VEM respectiv. Durata supravieții medii a fost 48,6 luni. OS medie în brațe a fost de 33,6 luni, 23,5 luni și 16,9 luni respectiv. COMBO450 în comparație cu VEM a redus riscul decesului cu 39% (HR 0,61). Mediana PFS a fost 14,9 luni, 9,6 luni și 7,3 luni în brațele respective. PFS a fost considerabil mai mare pentru COMBO450 vs VEM (HR 0,52). Autorii fac concluzia, că rezultatele maturate înregistrate pentru COMBO450 din studiul COLUMBUS continuă să confirme calitatea de tratament contemporan standard a combinațiilor inhibitorilor BRAF/MEK pentru tratamentul melanomului avansat/metastatic BRAF V600 mutant (17).

Sistemul de evaluare a eficienței nemijlocite a tratamentului RECISTv1.1 poate să nu elucideze spectrul deplin al beneficiului obținut de pacienții cu melanom în urma tratamentului cu inhibitori tirozinkinazici (TKI) sau imunoterapiei contemporane. Christy Osgood și coaut. de la FDA au prezentat rezultatele analizei corelării profunzimii răspunsului (DpR) cu OS la pacienții tratați cu TKI (BRAF, MEK inhibitori), imunoterapie (anticorpi anti-PD-1 sau CTLA-4) sau chimioterapie (Dacarbazine sau Paclitaxel). Au fost sumate 10 studii randomizate controlate, care au inclus pacienți anterior netratați cu melanom neresectabil sau metastatic (UMM), evaluându-se rezultatele conform tipului terapiei. DpR a fost divizat corespunzător regresiei maxime a bolii (G0 = lipsă de regresie sau creștere, G1 = regresie până la 25%, G2 = regresie 26-50%, G4 = regresie 51-75%, G4 = 76-<100% și G5 = 100%). A fost efectuată analiza exploratorie de evaluare a corelării între DpR și OS folosind indicele HR generat din modelul de risc proporțional Cox. Pentru evaluarea răspunsului tumoral în studiu au fost incluși 3778 pacienți. În tabelul 3 este prezentat indicele HR pentru OS în funcție de grupul de DpR și tipul terapiei. OS estimată la 24 luni pentru pacienții cu răspuns pronunțat

(>75%;G4 + G5) tratați cu TKI și imunoterapie a fost de 69% și 62% respectiv. În concluzie, la pacienții cu UMM anterior netratați DpR considerabil corelează cu o OS mai durabilă, indiferent de tipul tratamentului. Răspunsul pronunțat (>75%) este asociat cu o rată înaltă a OS estimate la 24 luni la pacienții tratați cu imunoterapie. Analiza DpR oferă date adiționale referitor la eficacitate și poate avea valoare predictivă referitor la rezultatele clinice ale tratamentului administrat (18).

Cancerul mamar HER2 pozitiv

Analiza genomică efectuată în cadrul studiului APHINITY a stabilit câțiva marcheri, care pot fi asociați cu un pronostic mai favorabil și un beneficiu sporit în urma tratamentului cu Trastuzumab și Pertuzumab. Ian E. Krop și coaut. au prezentat rezultatele acestei analize, care a inclus: secvențierea ADN, secvențierea ARN, limfocitele tumor-infiltrante (TIL), determinarea HER2 prin IHC și FISH. Studiul de fază III APHINITY a demonstrat un beneficiu în supraviețuirea fără boală (DFS) invazivă de la adăugarea Pertuzumabului, dar diferența a fost relativ mică și a constituit doar 1,7% la 4 ani. În populația de pacienți cu risc sporit, inclusiv cele cu ganglionii limfatici regionali afectați sau cu receptori hormonal negativi, beneficiul a fost ceva mai mare, dar autorii și-au pus scopul să elucideze biomarkerii pentru a identifica subgrupele pacienților, care pot beneficia și mai mult de la tratamentul adițional. Testarea ADN și ARN a fost efectuată la 299 pacienți cu evenimente DFS și un grup de control de 1023 pacienți. Determinarea TIL a fost efectuată la 4313 pacienți și analiza HER2 – la 4804 pacienți. Analiza ADN a demonstrat, că alterațiile căii PI3K (anume PI3K/PTEN/AKT) au fost depistate la 37% din pacienți și au fost asociate cu un rezultat mai rău (HR1.35; p=0,04). Amplificările MYC (HR 1,61, p=0.00) și ZNF703 (1,62; p=0.02) au fost de asemenea asociate cu un pronostic mai rău. În contrast, amplificarea TOP2A (HR 0,49; p=0,00) a contribuit la un pronostic mai favorabil independent de aplicarea sau nu a antraciclinelor. Secvențierea

Tabelul 3.

Indicele HR pentru supraviețuirea generală a pacienților cu melanom avansat în funcție de profunzimea răspunsului la tratament și tipul terapiei.

	TKI n (%); HR (95% CI)	Immunotherapy n (%); HR (95% CI)	Chemotherapy n (%); HR (95% CI)
G1 vs. G0	299 (13%); 0.41 (0.32, 0.53)	166 (11%); 0.61 (0.46, 0.82)	78(16%);0.61(0.37, 0.99)
G2 vs. G0	569 (25%); 0.26 (0.20, 0.33)	207 (14%); 0.49 (0.38, 0.64)	59(12%);0.33(0.17, 0.65)
G3 vs. G0	644 (28%); 0.15 (0.11, 0.21)	202 (14%); 0.33 (0.26, 0.43)	25 (5%); 0.21 (0.07, 0.65)
G4 vs. G0	294 (13%); 0.10 (0.06, 0.16)	147 (10%); 0.22 (0.16, 0.31)	12 (2%); not evaluable
G5 vs. G0	286 (12%); 0.06 (0.03, 0.10)	234 (16%); 0.14 (0.09, 0.20)	11 (2%); not evaluable

ARN a demonstrat, că subtipul luminal A a fost asociat cu un rezultat mai bun, în particular în comparație cu pacientele cu subtip bazal (HR 3.11; $p=0,003$). Nivelul înalt al unor markeri imuni a fost de asemenea asociat cu un pronostic mai favorabil și a prezis beneficiul de la adăugarea Pertuzumabului – IFNG, PD-L1 și CXCL9 (HR 0,68; $p=0,005$). Un nivel mai sporit al TIL a adus la fel la rezultate favorabile în cadrul analizei prognostice (HR 0.91; $p=0,001$). Pacientele cu cele mai înalte niveluri de TIL demonstrează beneficiu de la asocierea Pertuzumabului (HR 0,35; $p=0,003$). În final, analizele HER2 indică la ceea, că pacientele cu nivel înalt de HER2 (high copy number (≥ 6)) au un pronostic semnificativ mai bun (HR 0,68; $p=0,01$) și, că acest indicator poate fi predictiv pentru un beneficiu sporit al asocierii de Pertuzumab (HR 0,75; $p=0,04$). După părerea autorilor, necâtând la identificarea unui șir de markeri predictivi, nici unul din nu este suficient de informativ (puternic) pentru a fi folosit în practica clinică cu scopul de a determina, care paciente vor beneficia de Pertuzumab și care nu, dar cel puțin această identificare a deschis unele direcții noi de cercetare (19).

Concluzii

- Imunoterapia cu inhibitorul punctelor de control imun Pembrolizumab poate fi considerată standard de I linie de tratament în cancerule regiunii capului și gâtului fie în monoterapie, fie în combinație cu chimioterapia, ceea ce poate modifica recomandările practice actuale.
- Pacientele cu cancer mamar triplu negativ metastatic tratate cu Atezolizumab + nab-Paclitaxel în calitate de I linie de tratament demonstrează beneficiu consistent în supraviețuirea generală, fapt confirmat prin analiza în dinamică efectuată recent.
- Supraviețuirea de 5 ani a pacienților cu cancer pulmonar nonmicrocelular avansat tratați cu Pembrolizumab este evident superioară față de indicele respectiv din experiența istorică înregistrat până la introducerea în practică a terapiei anti-PD1.
- În cancerul pulmonar nonmicrocelular metastatic nonsquamos alterațiile *STK11/LKB1* definesc un subgrup de pacienți cu rezultate inferioare ale tratamentului cu chimioterapie și Pembrolizumab și lipsă de beneficiu de la asociere.
- Expresia proteinei HER2 în cancerul pulmonar nonmicrocelular EGFR-mutant poate avea un impact negativ asupra efectului tratamentului cu EGFR-TKIs.

- Inhibitorii tirozinkinazici de generație nouă Brigatinib (ALK) și Repotrectinib (*ROS1/TRK/ALK*) demonstrează rezultate promițătoare în tratamentul pacienților cu cancer pulmonare nonmicrocelulare în practica clinică și în cadrul studiilor clinice.
- Supraviețuirea generală a pacienților cu gliom anaplastic fără codeleții 1p/19q nu s-a mărit ca rezultat al asocierii concurente de Temozolomide adjuvant, dar în tumorile IDH mutante există o tendință clară a beneficiului de la administrarea concurentă.
- La pacienții primar diagnosticați cu glioblastom nu a fost demonstrat un beneficiu aparent al continuării tratamentului cu Temozolomide pe o durată mai mare decât 6 cicluri.
- În calitate de I linie de tratament a cancerului gastric avansat Pembrolizumab este noninferior față de chimioterapie în ceea ce ține de supraviețuirea generală la pacienții cu $CPS \geq 1$, demonstrând în același timp o ameliorare considerabilă a supraviețuirii generale în cazurile cu $CPS \geq 10$.
- Pembrolizumab în asociere cu chimioterapie + Trastuzumab la pacienții cu adenocarcinoame esofagogastrice HER2 pozitive, anterior netratați, independent de statusul PD, demonstrează o eficacitate nemijlocită impresionantă.
- IMU-131 este un vaccin B-celular anti-HER2 promițător în tratamentul cancerului gastric avansat HER2 pozitiv.
- Combinarea Dabrafenib + Trametinib ca I linie de tratament duce la beneficiu de durată lungă la majoritatea pacienților cu melanom BRAFV600 mutant nerezecabil sau metastatic.
- Sistemul de evaluare a eficienței nemijlocite a tratamentului RECISTv1.1 poate să nu elucideze spectrul deplin al beneficiului obținut de pacienții cu melanom în urma tratamentului cu inhibitori tirozinkinazici (TKI) sau imunoterapiei contemporane; analiza profunzimii răspunsului oferă date adiționale referitor la eficacitate și poate avea valoare predictivă referitor la rezultatele clinice ale tratamentului administrat.
- Analiza genomică efectuată în cadrul studiului APHINITY a stabilit câțiva markeri, care pot fi asociați cu un pronostic mai favorabil și un beneficiu sporit în urma tratamentului cu Trastuzumab și Pertuzumab.

Bibliografie:

1. Danny Rischin, Kevin J. Harrington, Richard Greil et al. *Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 6000).
2. Peter Schmid, Sylvia Adams, Hope S. Rugo et al. *Impassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 1003).
3. Edward B. Garon, Matthew David Hellmann, Enric Carcereny Costa et al. *Five-year long-term overall survival for patients with advanced NSCLC treated with pembrolizumab: Results from KEYNOTE-001*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. LBA9015).
4. Ferdinandos Skoulidis, Kathryn Cecilia Arbour, Matthew David Hellmann et al. *Association of STK11/LKB1 genomic alterations with lack of benefit from the addition of pembrolizumab to platinum doublet chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 102).
5. Renaud Descourt, Maurice Perol, Gaelle Rousseau-Bussac et al. *Brigatinib in pretreated patients with ALK-positive advanced NSCLC*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9045).
6. Hiroe Kayatani, Keisuke Aoe, Kadoaki Ohashi et al. *Impact of HER2 aberrations on EGFR-TKI treatment outcomes in lung tumors harboring EGFR mutations: A HER2-CS STUDY subset analysis*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9056).
7. Byoung Chul Cho, Alexander E. Drilon, Robert Charles Doebele et al. *Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer (TRIDENT-1 study)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9011).
8. Abdel-Ghani Azzouqa, Ruqin Chen, Yanyan Lou et al. *Impact of time to treatment initiation (TTI) on survival of patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9058).
9. Shruti Bhandari, Danh Pham, Rohit Kumar et al. *Timing of chemotherapy in small cell lung cancer: A National Cancer Database analysis*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. e20076).
10. Martin J. Van Den Bent, Sara Erridge, Michael A. Vogelbaum et al. *Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2000).
11. Carmen Balana, Carlos Mesia Barroso, Sonia Del Barco Berron et al. *Randomized phase IIb clinical trial of continuation or non-continuation with six cycles of temozolomide after the first six cycles of standard first-line treatment in patients with glioblastoma: A Spanish research group in neuro-oncology (GEINO) trial*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2001).
12. Erica Hlavin Bell, Minhee Won, Jessica L. Fleming et al. *Updated predictive analysis of the WHO-defined molecular subgroups of low-grade gliomas within the high-risk treatment arms of NRG Oncology/RTOG 9802*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 2002).
13. Josep Taberero, Eric Van Cutsem, Yung-Jue Bang et al. *Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. LBA4007).
14. Yelena Yuriy Janjigian, Steven Brad Maron, Joanne F Chou et al. *First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 4011).
15. Yee Chao, Thomas Yau, Marina Maglakelidze, Iurie Bulat et al. *A phase Ib study of IMU-131 HER2/neu peptide vaccine plus chemotherapy in patients with HER2/neu overexpressing metastatic or advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 4030).
16. Paul D. Nathan, Caroline Robert, Jean Jacques Grob et al. *Five-year analysis on the long-term effects of dabrafenib plus trametinib (D + T) in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9507).
17. Gabriella Liszky, Helen Gogas, Mario Mandalà et al. *Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9512).
18. Christy Osgood, Flora Mulkey, Pallavi Shruti Mishra-Kalyani et al. *FDA analysis of depth of response (DpR) and survival across 10 randomized controlled trials in patients with previously untreated unresectable or metastatic melanoma (UMM) by therapy type*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 9508).
19. Ian E. Krop, Joseph Paulson, Christine Campbell et al. *Genomic correlates of response to adjuvant trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in HER2+ breast cancer (BC): Biomarker analysis of the APHINITY trial*. J. Clin. Oncol. 37, 2019 (suppl.; abstr. 1012).

ISTORICUL SINDROMULUI ANTIFOSFOLIPIDIC (reviul literaturii)

¹Sanda BURUIANĂ, dr. șt. med., conf. univ.

¹Disciplina Hematologie a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul Oncologic din Moldova

tel. 022205573, mob. 069384040, sanda.buruiana@usmf.md

Rezumat

Este prezentat reviul literaturii care include istoricul etapelor studierii patogeniei, manifestărilor clinice și evoluției metodelor de diagnostic ale sindromului antifosfolipidic. Aprecierea cronologiei progreselor în cunoștințele medicale oferă informații utile despre patogenia, evoluția clinică, diagnosticul și selectarea corectă a conduitei de tratament individualizat.

Cuvinte-cheie: sindrom antifosfolipidic, anticoagulant lupic, cardioliipina

Summary. History of the Antiphospholipid Syndrome

The review of the literature of the pathogenesis study, the clinical manifestations and the evolution of the diagnostic methods of antiphospholipid syndrome is presented. The assessment of the chronology of the advances in the medical knowledge provides useful information on the pathogenesis, the clinical evolution, the diagnosis and the correct selection of the individualized treatment behavior.

Key-words: antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, cardioliipin

Резюме. История антифосфолипидного синдрома

Представлены литературные данные об истории этапов изучения патогенеза, клинических проявлений и эволюции методов диагностики антифосфолипидного синдрома. Оценка хронологии достижений в медицинских знаниях предоставляет полезную информацию о патогенезе, клинической эволюции, диагностики и правильном выборе индивидуального подбора лечения.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, волчаночный антикоагулянт, кардиолипин.

Actualitatea temei

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) este cel mai des întâlnit tip de trombofilie dobândită care afectează atât circulația arterială cât și cea venoasă [1]. Criteriile clasice clinice ale SAFL includ epizoade de tromboze vasculare, patologii ale sarcinii (avorturi spontane precoce sau tardive, nașteri premature). Cu toate acestea SAFL poate fi asociat cu o varietate largă de simptome clinice precum: trombocitopenia, bolile valvelor cardiace, nefropatie, livido reticular, manifestările neurologice care pot fi considerate ca manifestări non-criterii ale SAFL [2].

Frecvența reală a SAFL nu este cunoscută. La 1-5% din persoanele considerate sănătoase pot fi detectați anticorpii antifosfolipidici. SAFL mai frecvent se dezvoltă la adulții tineri și la cei de vârstă medie. Rareori acest sindrom poate fi constatat la copii și bătrâni [2].

SAFL este o boală autoimună, iar cercetările despre posibilitatea trigerii au descoperit o gamă largă de colagenoze, infecții bacteriene și/sau virale, precum lepra, tifosul, scarlatina, malaria, în stări postvaccinale, posttransfuzionale ș.a. în care sunt prezenți anticoagulantul lupic (AL) și/sau anticorpii aCL [3]. SAFL este o tulburare enigmatică, ceea ce denotă și

terminologia „înșelătoare” care reflectă evoluția studierii acestui sindrom în diferite perioade istorice.

Scopul lucrării: studierea evoluției patogeniei, manifestărilor clinice, diagnosticului sindromului antifosfolipidic.

Studierea sindromului antifosfolipidic (SAFL) a evoluat pe parcursul mai multor decenii. Istoricul acestui sindrom ține de la începutul secolului XX, când în 1906 August Paul von Wasserman, medic și bacteriolog german, a elaborat metoda serologică de diagnosticare a sifilisului, antigenul (Ag) fiind un extract din ficatul nou născuților decedați în urma sifilisului congenital [3].

Mai târziu, în 1907, Karl Landsteiner și colaboratorii săi au demonstrat utilitatea testului în serodiagnosticul sifilisului.

Pe parcursul următorilor ani atenția a fost concentrată asupra elaborării testelor de diagnostic mai puțin complexe și în 1924 Reuben Leon Kahn a prezentat un nou test de floculare. Testul Kahn este mai rapid și mai simplu, poate fi interpretat doar în câteva minute, iar testul biologic Wasserman necesită o perioadă de incubare de cel puțin două zile [3]. Kahn a descoperit că la ajustarea temperaturii, concentrației de sare și diluției serice utilizate în testul său, reacția ar putea indica prezența agenților de tu-

berculoză, malarie sau lepră în proba de sânge. Prin urmare, el a numit-o reacția serologică universală [5]. Carlos Ullman a descris în 1928 reacția Wasserman pozitivă la pacienții cu lupus eritematos generalizat (LES). Acest test a fost adoptat, dar sensibilitatea și specificitatea au rămas problematice din cauza lipsei unui antigen standardizat.



Fig. 1. Wasserman A. [4].

August Paul von Wasserman s-a născut la 21.02.1866. în Bumberg, Regatul Bavariei și a decedat la vârsta de 59 de ani la 16.03.1925. la Berlin, Germania. A activat în domeniul medicinei, microbiologiei și imunologiei.

O descoperire remarcabilă a fost demonstrarea în 1941 de către Mary C. Pangborn, cercetător din cadrul Departamentului Sănătate a statului New York al SUA, a precipitării reactivului activ din inima de bovină folosind sărurile de $BaCl_2$, care ulterior la tratarea cu $NaCl$ pentru convertirea sărurilor de bariu în sărurile de sodiu, a unui Ag analogic fosfolipidului numit cardiolipin [3, 6]. Cardiolipina în prezent este cunoscută fiind o componentă a membranei mitocondriale și nu este specifică doar miocardului. Utilizarea cardiolipinei purificate a permis standardizarea testului și promovarea unor analize mai eficiente, utilizate pentru screening-ul populației, în principal testul de microfloculare Veneral Disease Research Laboratory (VDRL) [3].

La sfârșitul anilor 1930 și începutul anilor 1940 au avut loc mai multe epidemii de boli infecțioase. Pe parcursul celui de-al II-a război mondial la 75 000 de soldați spitalizați care nu aveau date epidemiologice

și nici clinice de sifilis a fost constatată pozitivă reacția Wasserman. Seropozitivitatea a fost confirmată și în unele boli infecțioase bacteriene și/sau virale, precum lepra, tifosul, scarlatina, malarie, în stări post-vaccinale, posttransfuzionale ș.a. [4]. Acest fenomen a obținut denumirea de „reacția biologică Wasserman fals pozitivă”. Această reacție fals pozitivă poate fi de 2 tipuri:

1. Acută - reacția are loc la pacienții care au suportat o infecție non-sifilis și se menține timp de până la șase luni.
2. Cronică – această reacție se menține fals pozitivă stabil timp de ani de zile. Ea poate fi prezentă în cadrul patologiilor cardiovasculare, hematologice, hepatice, neoplasme, boli autoimune, SAFL.

O dată cu descoperirea testului de imobilizare cu treponema, realizată de către Nelson și Mayer în 1949, au fost realizate identificarea reacțiilor cronice fals pozitive, deoarece testul dat a fost negativ în cazul infecțiilor acute [4].

În 1952 Moore și Mohr, cercetători ai Universității Johns Hopkins, au publicat în revista JAMA o incidență estimată a rezultatelor biologice fals pozitive la 20% de pacienți cu lupus eritematos de sistem (LES), precum și la un număr mai mic de pacienți cu artrită reumatoidă. În 1952 Haserick și Long, iar apoi în 1963 Knight și Wilkinson, au constatat că testele biologice fals pozitive au precedat uneori manifestările clinice ale bolii de collagen [4, 7]. Conform studiului lui Haserick și Long, din 29 de pacienți din Clinica Cleveland, cu reacția fals pozitivă, 7 bolnavi ulterior au fost diagnosticați cu LES. În 1956, Ledbetter în cadrul Simpozionului Internațional al Dermatovenerologilor la fel a raportat o incidență de 2% a reacțiilor Wasserman fals pozitive asociate bolilor de collagen. Deci a fost recunoscută asocierea dintre testul biologic fals pozitiv și bolile autoimune.

În 1948, C. L. Conley și colaboratorii, au raportat prezența unui anticoagulant la trei pacienți: doi din trei aveau o boală autoimună. Ei au recunoscut că acest anticoagulant a blocat conversia protrombinei în trombină. În 1953 C. L. Conley și R. C. Hartman, cercetători ai Universității John Hopkins, au descoperit acest anticoagulant și a fost denumit - anticoagulantul lupic (AL). La acel moment deja era cunoscut faptul că AL în absența LES, perturbază hemostaza secundară prin blocarea fosfolipidelor procoagulante cu sarcina electrică negativă de pe suprafața membranei trombocitelor activate. Aceste fosfolipide sunt considerate parte integrată a cascadei de coagulare [4, 7]. În unul din multiplele rapoarte prezentate au fost descriși doi pacienți cu LES și o tulburare hemoragică, cu timpul de coagulare și timpul protrombinei

parțial activate (TTPa) prelungit. La ambii pacienți a fost constatată reacția biologică Wasserman pozitivă. Acest criteriu al lui Conley și Hartman, a inițiat studiul aprofundat despre mecanismul de acțiune al anticoagulantelor circulante și al anticorpilor împotriva factorilor de coagulare [4].

Aceste observații au fost completate ulterior cu cele ale lui Frick și Weimer, care în 1955 au raportat 3 pacienți cu dovezi convingătoare despre prezența inhibitorilor coagulării. Doi pacienți au avut reacția biologică fals pozitivă, iar la un pacient a fost constatată diateză hemoragică [3]. Legătura cu anticardiolipina a fost demonstrată prin reacția fals pozitivă.

În 1957 Laurell și Nilsson au demonstrat că la electroforeza serică reactivul Wasserman și anticoagulantul lupic sunt localizați în aceeași regiune a gama globulinelor. AL este un anticorp imunoglobulină G (IgG) sau imunoglobulină M (IgM) dobândită care inhibă reacțiile *in vitro* dependente de fosfolipide [8].

Ipooteza lui Frick și Weimer, potrivit căreia mecanismul de acțiune „orientat contra tromboplastinei” era rezonabilă în acea perioadă istorică și nu atât departe de adevăr [9].

În 1963 E. J. Walter Bowie din SUA, a raportat prezența anticoagulantului lupic circulant la 8 din 11 pacienți cu LES, dintre care la 3 în anamnezic au

fost date de tromboză venoasă profundă, dintre care la unul ulcere ischemice ale picioarelor și livedo reticular.

În 1972 Feinstein D. și Rappoport S. au demonstrat, că complicațiile hemoragice se dezvoltă doar în cazul asocierii trombocitopeniei și/sau deficiența protrombinei. Atunci au constatat că doar la 50% de pacienți cu AL este prezent și LES [6]. Apoi în 1974 Johanson ș.a. au identificat o asociere dintre prezența în circulația sanguină a anticoagulantului lupic, reacția biologică Wasserman fals pozitivă și tromboză la pacienții cu LES.

În 1975 Inga Marie Nilsson ș.a. au raportat asocierea AL cu moartea fetală intrauterină. În 1980 Firkin ș.a. de la Școala Clinică Universitară Monah din Melbourne au sugerat la fel posibilitatea unei asocieri între AL și eșecul sarcinii.

La finele anilor '80 a secolului XX Manoharan a confirmat că anticorpii antifosfolipidelor în titru mare pot fi prezenți nu doar la pacienții cu LES, dar și la cei cu alte maladii reumatologice, nereumatologice precum: tumori maligne, infecții, administrarea unor preparate medicamentoase, dar și deseori în lipsa unui factor etiologic evident [6].

În 1983 Graham Hughes și colaboratorii spitalului Hammersmith au utilizat testul radioimunologic pentru a demonstra că în 2/3 din probele de ser din



Fig. 2. Graham Hughes

În 1985 în cadrul Spitalului St. Thomas, Londra, a înființat Louise Coote Lupus Unit, prima clinică de lupus din Europa. În 1983, Graham Hughes (fig. 2) a descris „sindromul antifosfolipid” - acum cunoscut sub numele de sindromul Hughes. În 1992, profesorul Hughes și echipa sa au primit cel mai mare premiu în reumatologie internațională, premiul ILAR (Liga Internațională împotriva Reumatismului) pentru activitatea lor în acest domeniu.

Profesorul Hughes este fondator și redactor al revistei internaționale „LUPUS” și este membru al Consiliului de redacție a peste 30 de reviste medicale. Profesorul Hughes a publicat peste 900 de lucrări și cărți despre Lupus și datorită acestui fapt este membru al Sălii Famei americane Lupus, premiat Doctor Honoris Causa și președinte al organizației de caritate Lupus UK.

cohorta de 65 pacienți cu LES au avut un nivel ridicat de anticardiolipină. A existat o corelație dintre titrul crescut de anticardiolipină și istoricul de tromboze la acești pacienți cu LES. Aceste date au fost publicate în revista britanică „Medical Journal”, revista „Lancet” și ulterior prezentate în cadrul Societății Britanice de Dermatologie. Descrierea din 1983 a sindromului antifosfolipidic a fost punctul culminant al unui deceniu de muncă [10, 11]. A fost demonstrat faptul că cu cât crește titrul anticardiolipinei cu atât se mărește riscul trombozelor venoase și/sau arteriale, trombocitopeniei, sarcinilor pierdute [12]. În perioada anilor 1983-1986, Hughes și echipa sa au descris asocierea anticorpilor antifosfolipidici cu multiple patologii:

- Tromboza arterială
- Accidentul vascular cerebral
- Hipertensiunea pulmonară
- Livedo reticular
- Trombocitopenia idiopatică
- Avorturi recurente ș.a.

Mai semnificativ este faptul că a fost recunoscută separarea sindromului anticardiolipinic de LES. Inițial Hughes a denumit acest sindrom „Sindromul lebedei negre”, ulterior - sindromul antifosfolipidic primar.

Sindromul antifosfolipidic putea fi stabilit tuturor pacienților care aveau cel puțin una din manifestările clinice și un test de laborator pozitiv: AL, anticorpi anticardiolipinici IgG și IgM pozitivi. La începutul anilor '80 echipa lui Graham Hughes, condusă inițial de Nigel Harris și Aziz Gharavi, a instituit ateliere de colaborare, iar în 1984 a fost organizat Simpozionul Internațional al Sindromului Antifosfolipidic, în cadrul spitalului Hammersmith, Londra. Acest Simpozion are loc până în prezent la fiecare 2-3 ani. În 1994 în cadrul Simpozionului Internațional din Londra a fost propusă și susținută redenumirea sindromului antifosfolipidic în sindromul Hughes și a fost creată Fundația Sindromului Hughes [13].

Pe parcursul următorilor ani au fost perfectate metodele de cercetare specifice sindromului antifosfolipidic. Anticoagulantul lupic inițial era interpretat precum anticorp antifosfolipidic anionic, care interferează cu complexele tenazei și protrombinazei, iar aprecierea anticorpilor anticardiolipinici ar fi o metodă alternativă de depistare a acestor anticorpi ipotetici. Totuși pe parcursul anilor '90 ai sec. XX a devenit clar aceste teste nu detectau anticorpii antifosfolipidici anionici, dar antiproteinele cu rol de conjugare a fosfolipidelor [14]. În 1994 a fost descrisă testarea ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) - test dependent de imunoabsorbția enzimelor. Testarea ELISA a anticorpilor anticardiolipinici detectează anticorpii anti β_2 glicoproteina I (β_2 GP I) și anticorpii

antiprotrombină [14]. În 1994 este demonstrat faptul precum că epitopul anticorpilor anticardiolipinici va fi atunci când β_2 GP I va fi absorbit pe plăcile polioxigenate de polistiren.

Pentru standardizarea testării anticorpilor anticardiolipinei în 1986 a fost convocat un atelier internațional scopul căruia a fost recomandarea unor parametri de evaluare a nivelului de anticorpi. Pentru aprecierea nivelului anticardiolipinei IgG – unitățile GPL, anticardiolipinei IgM – MGL.

În 1992 Ronald Asherson din Cape Town, Africa de Sud, a introdus termenul de sindrom antifosfolipidic catastrofic (CAPS) caracterizat prin tromboze în mai multe paturi vasculare mici, cu dezvoltarea insuficienței poliorganice cu mortalitate ridicată.

Pe parcursul evoluției medicinei clinice și a medicinei de laborator a fost demonstrat faptul că în patogenia SAFL participă nu doar fosfolipidele, dar și unele proteine și cofactori:

- β_2 GP I,
- protrombina,
- anexina.

Datorită acestui fapt în 1994 R. Ronbey propune termenul de „sindrom antifosfolipidic-cofactor” [6].

În 2000 a fost descrisă legarea anticorpilor antiprotrombinici de protrombina expusă fosfatidilserinei imobilizate. În 2004, în publicațiile lui Laat, a fost identificat un nou rol important al β_2 GP I: un feed-back negativ a fibrinolizei - β_2 GP I blochează angiostatina 4.5 și inhibă proprietatea angiogenă [3]. În 2005 Kuwana și colaboratorii au demonstrat că β_2 GP I poate fi prezentată clonelor preexistente limfocitelor T doar atunci când este conjugată de fosfolipide [3]. S-ar putea ca printr-un proces epitop să se răspândească generarea anticorpilor cu potențial patogen. Orișicare din factorii de coagulare ar putea fi ținta AL [3, 15].

Aspectul genetic în patogenia SAFL nu poate fi exclus. Polimorfismul 247 VAL/LEU afectează modificarea conformațională a β_2 GP I și expunerea epitopilor pentru anticorpii anticardiolipinici [9, 11].

Începând cu anii 90 au fost inițiate studii clinice despre SAFL pe animale, care au îmbunătățit cunoștințele despre patogenia și diagnosticul acestui sindrom. D. Ware Branch a publicat un caz despre pierderea sarcinii la animale, iar Miri Blanc și Yehuda Shoenfeld au publicat cazuri despre tromboze la femelele însărcinate. Studiile clinice și de laborator sunt actuale și în zilele de astăzi [16].

O dezvoltare importantă în studierea SAFL la finele anilor 90 a fost standardizarea criteriilor de diagnostic. Aceste date au fost publicate în cadrul unei declarații de consens (Wilson și colaboratorii). Au fost identificate atât criteriile clinice cât și criteriile de laborator:

- unul sau mai multe epizoade de tromboză venoasă și/sau arterială
- morbiditate obstetrică
- prezența anticorpilor anticardiolipinici IgG
- prezența anticorpilor anticardiolipinici IgM
- detectarea anticoagulantului lupic .

Parametrii de laborator este necesar să fie detectați în titru mediu sau mare cel puțin de 2 ori cu intervalul de 6 săptămâni.

În 2006 criteriile de consens au fost actualizate prin includerea:

- efectuării testelor anti β_2 GP I
- specificarea pragurilor numerice pentru pozitivitatea testelor [17] .

Ghidul actual al Comitetului Britanic pentru Standarde în Hematologie (BCSH) recomandă criteriile comparabile pentru diagnosticul SAFL [18]

În concluzie în evoluția istorică a dezvoltării științei despre sindromul antifosfolipidic putem evidenția 9 evenimente majore:

1. 1906-1962 – identificarea unui antigen care a fost asociat LES
2. 1952-1980 – descoperirea anticoagulantului lupic
3. 1969-1985 – definirea și aprecierea cardiolipinei
4. 1963-1985 – determinarea asocierii trombozelor cu patologia sarcinii
5. 1985-1989 – definirea SAFL primar
6. 1987-1982 – descrierea SAFL catastrofic (CAPS)
7. 1990-1994 – modele animale
8. 1990-1999 – descoperirea β_2 glicoproteinei I
9. 1996-2016 – aprecierea criteriilor clinice și de laborator pentru diagnosticul de SAFL [16].

Aprecierea cronologiei progreselor în cunoștințele medicale oferă informații utile despre patogeneza, evoluția clinică, diagnosticul și selectarea corectă a conduitei de tratament individualizat [3]. Deși este constat un progres evident în studiul SAFL, rămân totuși multe întrebări care necesită răspuns.

Bibliografia

1. Manukyan D., Muller-Calleja S., Luchmann R. et. al. *Cofactor-independent human antiphospholipid antibodies induce venous thrombosis in mice*. In: *J. of Thromb and Haemost.* 2016, nr. 14, pp. 1011-20. ISSN 1538-7836.
2. Mazur M., Mazur-Nicorici L. *Sindromul antifosfolipidic: opțiuni diagnostic și curative*. In: *Curierul medical*, 2012, nr. 3(327), pp. 247-251. ISSN 1875-0666.
3. Jayakody Arachchillage D., Greaves M. *The*

chequered history of the antiphospholipid syndrome. In: *British Journal of Haematology*. 2014, nr. 165(5), pp. 609-617. ISSN 1365-2141.

4. <https://ro.wikipedia.org>.
5. <https://www.whonamedit.com>
6. Можейко Л.Ф., Терешко Е.В. *Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, прегравидарная подготовка, ведение беременности, родов и послеродового периода*. In: *Учебно-методическое пособие*. Минск. БГМУ. 2013, pp. 5-8.
7. Hughes G. *Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant*. In: *Br. Med. J. (clinical research ed.)*. 1983, nr. 287, pp. 1088-1089. ISSN 0007-1447.
8. Kallanagowdar C., Chauhan A., Puertilas M., et. al. *Prevalence and Resolution of Lupus Anticoagulant in Children*. In: *The Ochsner Journal*. 2016, nr. 16(2), pp. 172-175. ISSN 1524-5012.
9. Ardila-Suarez O., Gomez-Puerta J., Khamashta M. *Diagnosis of antiphospholipid syndrome: from an historical perspective to the emergence of new autoantibodies*. In: *Medicina Clinica*. 2016, nr. 146(12), pp. 555-560. ISSN 0025-7753.
10. Renz-Irastorza G., Growth M., Branch W. *Antiphospholipid syndrome*. In: *The Lancet*. 2010, nr. 376, pp. 1498-1509. ISSN 0140-6736.
11. Sanna G., D'Cruz D., Cuadrado M. *Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome*. In: *Rheumatic Diseases Clinics of North America*. 2006, nr. 32(3), pp. 465-490. ISSN 0889-857x
12. Harris N. *History of the Antiphospholipid syndrome*. In: *Rev. Colombiana de Reumatologia*. 2009, nr. 16(4), pp. 326-329. ISSN 0121-8123.
13. Евтушенко И. *Соматические и неврологические проявления антифосфолипидного синдрома*. In: *Медицина неотложных состояний*. 2013, nr. 3(50), pp. 133-136. ISSN 2307-1230.
14. Diaconu C. *Sindromul antifosfolipidic*. In: *Viata Medicală*. 2013, <https://www.viata-medicala.ro>.
15. Bettacchioli E., Nafai S., Renaudineau Y. *News and meta-analysis anti- β_2 glycoproteins I antibodies and their determination*. In: *Clinical immunology*. 2013, nr. 205, pp. 106-115. ISSN 1521-6616.
16. Lockskhin M., Harris N. *History of the Antiphospholipid Antibody*. In: *Research Gate*. 2017, <https://www.researchgate.net>.
17. Miyakis S., Lockskhin M., Astsumit A. et. al. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. In: *J of Thromb and Haemost.* 2006, nr. 4(2), pp. 295-306. ISSN 1538-7836.
18. Keeling D., Mackie I., Moore G. *Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome*. In: *British Journal of Haematology*. 2012, nr. 157, pp. 17-58. ISSN 1365-2141.

TRATAMENTUL PALIATIV ÎN CANCERUL ZONEI PANCREATODUODENALE CU ICTER MECANIC.

Reviul literaturii.

Nadia OSTAHL, doctorand

IP USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de oncologie
IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Cancerul zonei pancreatoduodenale se plasează pe locul zece în lume în structura oncologică, reprezentând 3,7% din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate cu 600 000 decese pe an. Mortalitatea prin cancer al zonei pancreatoduodenale în SUA rămâne a fi în creștere, reprezentând a 4 cauză de deces prin cancer, estimată cu 2630 cazuri mai mult în 2018 comparativ cu 2016 (45490 vs 48120). Rata majorată a mortalității se datorează evoluției agresive și diagnosticului întârziat, fiind în 80% cazuri inoperabile. Rata supraviețuirii la 5 ani după tratamentul chirurgical radical a pacienților în stadii incipiente de cancer a căilor biliare intrahepatice, extrahepatice și cancer cefalopancreatic reprezintă 15%, 30% și respectiv 32%. Odată cu progresarea maladiei rata supraviețuirii scade la 3%. Supraviețuirea după tratamentul paliativ fiind aproximativ 7-12 luni.

În Republica Moldova cancerul zonei pancreatoduodenale reprezintă o problemă stringentă atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic rămânând actuală în prezent.

Cuvinte-cheie: cancerul zonei pancreatoduodenale, mortalitate, diagnostic întârziat.

Summary. Palliative treatment of cancer of the bilio-pancreatoduodenal region with obstructive jaundice

The cancer of the bilio-pancreatoduodenal region ranks 10th in the world in the oncological structure and represents 3.7% of all cancer cases. As well, it is the 8th leading cause of cancer death, estimated 600,000 deaths per year. In the United States the mortality of cancer of the bilio-pancreatoduodenal region increases, the kind of cancer represents the 4th most frequent cause of cancer death, estimated at 2630 more cases in 2018 compared to 2016 (45490 vs 48120). The increased mortality rate is due to the aggressive evolution and the delayed diagnosis, being in 80% inoperable cases. The 5-year survival rate after radical surgical treatment of patients with early-stage of the intrahepatic bile duct cancer, extrahepatic bile duct cancer and cephalopancreatic cancer represents 15%, 30% and 32% respectively. As the disease progresses, the 5-year survival rate decreases to 3%. After palliative treatment, the survival rate is approximately 7-12 months.

In the Republic of Moldova, the cancer of the bilio-pancreatoduodenal region represents a pressing problem, both from a medical point of view and also from a socio-economic one, which remains current today.

Key-words: pancreatoduodenal cancer, mortality, delayed diagnosis.

Резюме. Паллиативное лечение при раке панкреатодуоденальной зоны с механической желтухой

Рак панкреатодуоденальной зоны занимает 10-е место в мире по онкологической структуре, составляя 3,7% всех случаев рака и 8-е по причине смертности с 600 000 смертей в год. Смертность от рака в области панкреатодуоденальной зоны в США продолжает увеличиваться, что является 4 основной причиной смерти от рака, по оценкам, в 2018 году 2630 случаях больше по сравнению с 2016 годом (45490 против 48120). Повышенный уровень смертности обусловлен агрессивным развитием и запоздалым диагнозом, так как в 80% случаев он неоперабелен. Пятилетняя выживаемость после радикального хирургического лечения пациентов в ранней стадии рака внутрипеченочных желчных протоков внепеченочных желчных протоков и рак головки поджелудочной железы составляет 15%, 30% и 32% соответственно. По мере прогрессирования заболевания выживаемость снижается до 3%. Выживаемость после паллиативного лечения составляет примерно 7-12 месяцев. В Республике Молдова рак панкреатодуоденальной зоны является актуальной проблемой и на сегодняшний день как с медицинской, так и с социально-экономической точки зрения.

Ключевые слова: Рак панкреатодуоденальной зоны, смертность, запоздалая диагностика.

Cancerul zonei pancreatoduodenale se plasează pe locul 10 în structura oncologică, reprezentând 3,7% din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate cu 600 000 decese pe an. [10,17]

În Republica Moldova în anul 2017 prevalența cancerului pancreatic reprezenta 258 cazuri, pe când în anul 2018 se observă o creștere eventuală a acestui indicator (275 cazuri), aproximativ 70% din aceștia

fiind diagnosticați de cancer cefalopancreatic. În stadii avansate s-au înregistrat 78,23% de cazuri. [38]

Rata supraviețuirii la 5 ani după tratamentul chirurgical radical a pacienților în stadii incipiente de cancer a căilor biliare intrahepatice, extrahepatice și cancer cefalopancreatic reprezintă 15%, 30% și respectiv 32%. Odată cu progresarea maladiei rata supraviețuirii scade la 3%. Supraviețuirea după tra-

tamentul paliativ fiind aproximativ 7-12 luni. [27, 28, 36]

Mortalitatea prin cancer al zonei pancreatoduodenale în SUA rămâne a fi în creștere, reprezentând a 4-a cauza de deces prin cancer, estimată cu 2630 cazuri mai mult în 2018 comparativ cu 2016 (45490 vs 48120). [27] În SUA se presupune că în 2020 va deveni estimativ a doua cauză de mortalitate prin cancer [37]. Rata majorată a mortalității se datorează evoluției agresive și diagnosticului întârziat, fiind în 80% cazuri inoperabile. [3, 10]

Conform datelor autorilor americani, dintre pacienții internați cu tumori ale zonei pancreatoduodenale la 69% s-a diagnosticat cancer de pancreas (87% cefalopancreas, 13% corp și coadă), 6% cancer a papilei duodenale, 6% cancer a căii biliare principale distale în rest alte patologii. [4]

În Republica Moldova cancerul zonei pancreatoduodenale reprezintă o problemă stringentă atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic fiind actuală și în prezent.

Zona pancreatoduodenală anatomic include pancreasul, duodenul, regiunea vateriană (papila și ampula Vater) și căile biliare extrahepatice. Această regiune anatomică a fost unită datorită manifestărilor clinice foarte asemănătoare, conducând la obstrucții biliare de către tumoră, uneori chiar și tratamentul fiind identic indiferent de localizare. [21]

Obstrucțiile biliare tumorale pot fi clasificate în obstrucții biliare proximale și obstrucții biliare distale, limita dintre acestea fiind joncțiunea cisticocolodociană.

Obstrucțiile biliare tumorale proximale sunt clasificate conform Sistemului de clasificare Bismuth-Corlette. Această clasificare relatează o descriere anatomică a localizării tumorii cât și extensia formațiunii la nivelul căilor biliare. [7]

- Tipul I: tumora limitată la nivelul ductului

hepatic comun, ductul hepatic drept și stâng comunică între ele.

- Tipul II: tumora implică ductul hepatic comun și se extinde la nivelul confluenței, canalul drept și stâng nu comunică între ele.

- Tipul III A: tumora implică ductul hepatic comun, confluența și se extinde la nivelul ductului hepatic drept.

- Tipul III B: tumora implică ductul hepatic comun, confluența și se extinde la nivelul ductului hepatic stâng.

- Tipul IV: se extinde dincolo de confluență și implică atât ductul hepatic drept cât și cel stâng.

Un grup de experți internaționali au propus recent un nou sistem de stadializare pentru colangiocarcinomul perihilar. Acest sistem întrunește aspecte anatomic, histologic și chirurgicale. Clasificarea oferă informații despre localizarea anatomică a tumorii la nivelul căilor biliare, care este marcată prin „B”, implicarea arterei hepatice „HA”, afectarea ganglionilor limfatici „N”, prezența metastazelor la distanță „M”, dimensiunea tumorii „T”, forma patologică a tumorii „F” și orice patologie hepatică concomitentă „D”. [30, 32]

Clasificarea colangiocarcinomului perihilar [35].

Căile biliare (B)

- B1 – tumora implică ductul hepatic comun
- B2 – tumora implică ductul hepatic comun și confluența

- B3A – implicarea ductului hepatic drept

- B3B – afectarea ductului hepatic stâng

- B4 – implicarea ductului hepatic drept și stâng

Dimensiunile tumorii (T)

- T1 – tumoră <1 cm

- T2 – dimensiunile tumorii 1–3 cm

- T3 – tumoră ≥ 3 cm

Forma tumorii (F)

- Prezența sclerozării periductale

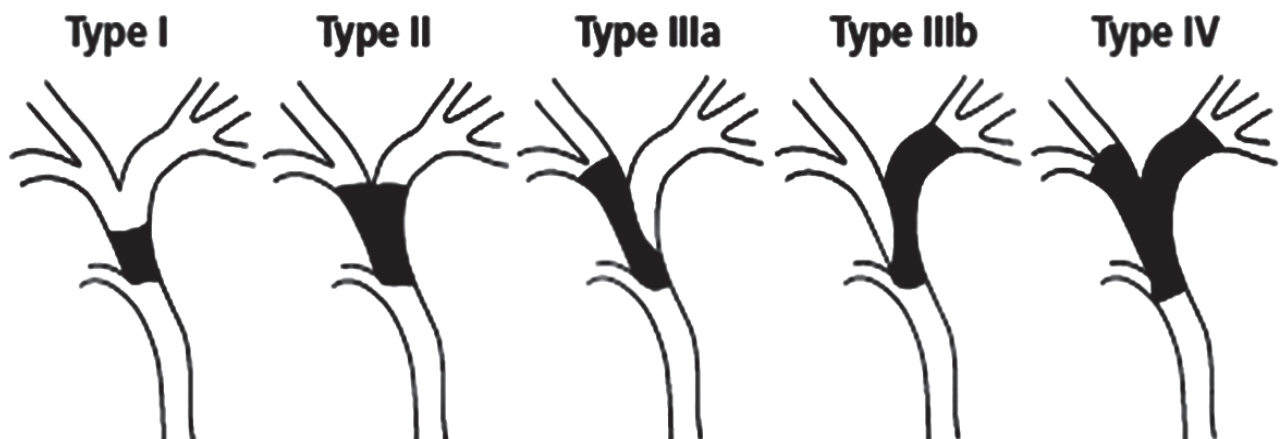


Fig.1. Clasificarea Bismuth-Corlette

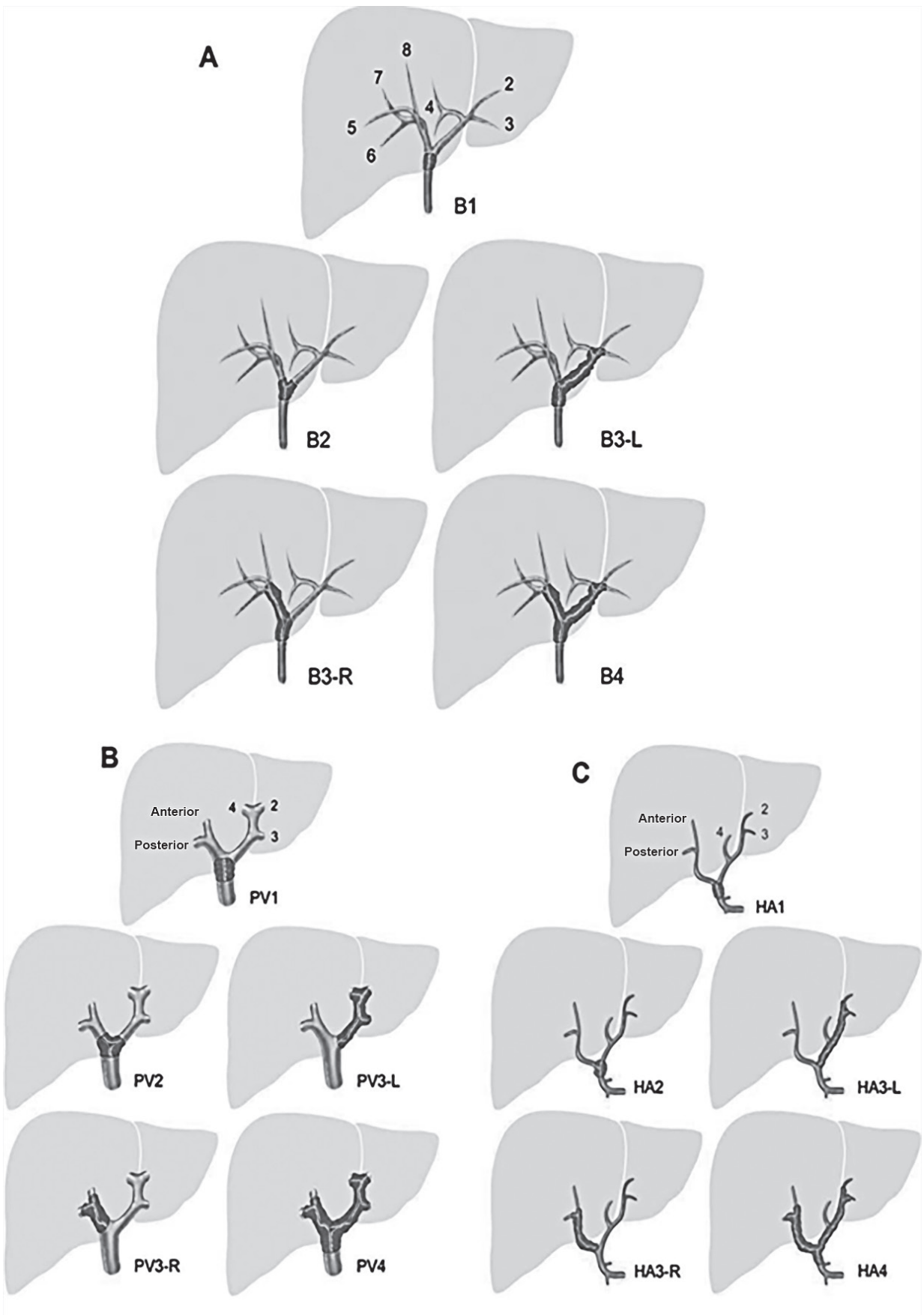


Fig.2. Clasificarea nouă propusă de Societatea Europeană Hepaticopancreatobiliară fiind bazată pe clasificare Bismuth–Corlette, Societatea Japoneză a chirurgiei biliare, clasificarea TNM. A: Implicarea căilor biliare (B), bazată pe clasificarea Bismuth–Corlette; B: Implicarea venei porta; C: Implicarea arterei hepatice proprii. Imagine adoptată de Deoliveira et al.

- Masă tumorală nodulară
- Mixt – prezența sclerozei periductale și a masei tumorale nodulare

- Polipoid

Invazia Venei Porta (PV)

- PV0 – tumora nu implică vena porta

- PV1 – tumora implică vena porta

- PV2 – invadarea bifurcației venei porta

- PV3A – tumora invadează partea dreaptă a venei porta

- PVB – invazia în partea stângă a venei porta

- PV4 – invazia atât în segmentul drept cât și stâng a venei porta.

Invazia Arterei hepatice proprii (HA)

- HA0 – lipsa invaziei arteriale

- HA1 – tumora implică artera hepatică proprie

- HA2 – tumora implică bifurcația arterei hepatice

- HA3 – implicarea arterei hepatice drepte

- HA3 – implicarea arterei hepatice stângi

- HA4 – invazie în artera hepatică dreaptă și stângă

Prezența maladiilor hepatice concomitente (D)

- Fibroza ficatului

- Steatohepatită nonalcoolică

- Colangită biliară primară

Afectarea ganglionilor limfatici (N)

- N0 – lipsa afectării ganglionilor limfatici

- N1 – afectarea ganglionilor limfatici hilari și de lungul arterei hepatice

- N2 – afectarea ganglionilor periaortici.

Metastazare la distanță (M)

- M0 – lipsa metastazelor la distanță

- M1 – prezența metastazelor la distanță (ficat și metastaze peritoneale) [19].

Tumorile zonei pancreatoduodenale conduc la blocarea căilor biliare principale, rezultând apariția icterului mecanic. Icterul mecanic – reprezintă un sindrom care se dezvoltă ca urmare a dereglării pasajului bilei din ficat în ducturile biliare și duoden, la orice nivel, care apare ca o complicație a patologiilor zonei pancreatoduodenale.

Icterul mecanic se manifestă printr-un complex de simptome: icter a pielii, mucoaselor, urină închisă la culoare, modificarea culorii maselor fecale, prurit cutanat, dureri abdominale și febră

Obstrucția biliară complicată cu icter mecanic scade biodisponibilitatea absorbției vitaminei K la nivelul intestinului, conducând la coagulopatii severe și probabilitate mare de prezența hemoragiilor în timpul intervenției chirurgicale. [8] A fost demonstrat că la pacienții cu icter mecanic, bacteriile și endotoxinele traversează mucoasa intestinală astfel acești pacienți pot dezvolta SIRS și sepsis. [22] Icterul mecanic crește riscul de apariție a complicațiilor severe postope-

rator, de aceea intervenția chirurgicală va fi efectuată doar după lichidarea icterului.

Diagnosticul obstrucțiilor biliare tumorale este dificil, dat fiind faptul că tumorile au o creștere lentă, astfel semnele clinice patognomice apar în stadiile tardive. În 90% din cazuri primele semne clinice sunt: icterul mecanic, scaun acolic, urină hiperchromă și pruritul. Tumorile căilor biliare se manifestă de asemenea prin sindrom de colestază, evidențiat prin creșteri a fosfatazei alcaline, bilirubinei, gama-glutamyltransferaza. [8]

Pentru evaluarea inițială a icterului mecanic prioritar rămân a fi metodele instrumentale. Cele mai frecvent utilizate sunt: RMN în regim colangiografic, colangiopancreatografia retrogradă endoscopică și ocazional colangiografia transhepatică percutană [2]. Cea din urmă reprezintă o metodă de a doua linie, în cazul colangiopancreatografiei retrograde endoscopice neinformative. [16]

Următorul pas important în diagnosticul tumorilor căilor biliare reprezintă determinarea rezecabilității tumorii, apreciind cazurile rezecabile și cele ce necesită terapie paliativă cum ar fi drenarea biliară sau aplicarea stenturilor biliare. [1] Tomografia computerizată cu angiografie sau RMN cu angiografie poate aprecia gradul de invazie sau implicare a vaselor magistrale. Opțiuni suplimentare pentru evaluarea extinderii locale sunt ultrasonografia endoscopică, ultrasonografia intraductală, colangioscopia percutană. De asemenea tomografia computerizată cu emise de pozitroni (PET-CT) pe larg este utilizată în cazul leziunilor intrahepatice, determinând gradul de invazie, prezența metastazelor regionale cât și activitatea metabolică a tumorii. [20, 24]

Tumorile zonei pancreatoduodenale în 80-90% sunt depistate în stadiul avansat al bolii, ceea ce face imposibilă aplicarea tratamentului radical, tratamentul paliativ fiind pe larg utilizat. [18] Cel din urmă are ca scop decompresia căilor biliare cu lichidarea icterului, scăderea riscului dezvoltării colangitei și insuficienței hepatice.

Decompresia biliară poate fi efectuată prin următoarele metode:

- Metoda chirurgicală neinvazivă sau miniminvazivă prin drenaj transparietohepatic de tipul drenajului extern sau intern, by-pass biliodigestiv extern, stentarea căilor biliare.
- Metoda chirurgicală prin derivații biliodigestive [2].

Primul *drenaj percutan* extern a fost efectuat de către Kaude și colab. la începutul anilor '70. Pe când drenajul biliar intern a fost efectuat prima dată de Hoevens în Europa și Nakayama în Japonia. [12] Ulterior Ring (1979), Ferruci (1980), Mueller (1982)

au îmbunătățit principiile tehnicii de decompresie a căilor biliare și instrumentarul astfel, utilizându-se pe larg tehnica dată. [15, 29] În România primul drenaj percutan transhepatic a fost efectuat în Clinica Radiologică a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon” Iași, de către prof. Daniil C. și Stanciu C. în anul 1982. [16]

Drenajul extern-intern prezintă amplasarea unui dren sub ghidaj fluoroscopic în coledoc sau duoden. Drenajul bilei are loc atât la exterior cât și în intestin, ulterior este urmat doar de drenaj intern, cel extern fiind o rezervă pentru manipulările ulterioare. [2]

O altă metodă miniminvasivă de decompresie a căilor biliare este *stentarea căilor biliare* ce reprezintă plasarea unui stent din plastic sau metalic în interiorul căilor biliare care poate fi prin abord transparietohepatic prin radiologie intervențională, pe cale endoscopică sau atât pe cale endoscopică cât și percutan. [16] Prima stentare a căilor biliare a fost efectuată de către Burchard și Pereiras în anul 1978 care au utilizat stenturile din plastic. [23] Ulterior în anul 1985 Carrasco și Wallace pentru prima dată au efectuat experimente pe animale utilizând proteze metalice expandabile. [11] În anul 1989 stenturile metalice deja au fost puse în practică. În România primele protezări ale căilor biliare au fost efectuate în anul 1984 în Clinica Radiologică Iași [2].

Conform datelor relatate în cinci metaanalize, comparând stenturile plastice cu cele metalice expandabile, a fost demonstrat că stenturile metalice sunt asociate cu rata supraviețuirii pacientului mai mare, calitatea vieții mai bună, un risc mai mic de obstrucție a stentului și necesită mai puține reintervenții. [19]

Complicațiile în timpul stentării căilor biliare practic sunt minime, fiind întâlnite durerile în timpul acestei proceduri, biliragia. În baza unor studii s-a demonstrat că biliragia apare în 3-10%. [16]

Complicațiile tardive apar datorită migrării sau obstrucție stentului și se întâlnesc în aproximativ 40-50% cazuri. Pentru a minimaliza aceste complicații unii autori pledează pentru stenturile cu calibrul preferabil 12 F [2].

Metodele chirurgicale de decompresie a căilor biliare nu sunt altceva decât derivațiile biliodigestive interne, efectuate prin metodă laparotomică. Conform datelor literaturii cel mai des efectuate sunt: coledocoduodenoanastomoza laterală, intervenție indicată persoanelor cu multiple patologii concomitente, vârsta înaintată, coledocojejuoanastomoza pe ansă în Y a la Roux, coledocojejuoanastomoza pe ansă omega. Unii autori pledează pentru colecistogastroanastomoza în cazul pacienților cu tumori voluminoase, care impun un abord dificil la nivelul coledocului supraduodenal, având un colecist întins, fiind în tensiune, cu fundul mobil. În același timp unii autori menționează

că 10-20% dintre bolnavi dezvoltă stenoza duodenală, astfel ei propun pe lângă derivația biliodigestivă la bolnavii tineri cu tumori mici, cu un ritm redus de evoluție a tumorii, la care se reușește în timp să se dezvolte stenoza duodenală să se efectueze profilactic gastroenteroanastomoza [26].

În baza unor trialuri randomizate efectuate pe 379 pacienți a fost comparat menajarea derivațiilor biliodigestive laparotomic și stentarea endoscopică a căilor biliare. S-a demonstrat o mortalitate la 30 zile de 16,3% în cazul intervenției laparotomice versus 9,5% în cazul stentării căilor biliare. [19, 31] Durata spitalizării de asemenea a fost mai mică în cazul pacienților stentați. Alte surse demonstrează că investițiile financiare în cazul intervenției laparotomice este de două ori mai mare decât în cazul stentării (4271±2411 versus 8321±1821 USD).[19]

Smith și colab. raportează o scădere substanțială a complicațiilor postoperatorii în cazul decompresie căilor biliare prin metodă endoscopică și laparotomică (11% versus 29%) de asemenea a fost înregistrată și o mortalitate mai mică (3% versus 14%). [33]

Concluzii: Cancerul zonei pancreatoduodenale dispune de o incidență și mortalitate în creștere. Aproximativ 80-90% din cazuri sunt diagnosticate în stadiile tardive ceea ce face posibil doar aplicarea tratamentului paliativ. Rămâne a fi actual și în prezent determinarea unei metode eficiente a tratamentului paliativ pentru reducerea simptomatologiei, ameliorarea funcției hepatice și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Bibliografie

1. A. Tringali, A. Lemmers, V. Meves et al., „*Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review*,” *Endoscopy*, vol. 47, no. 8, pp. 739–753, 2015.
2. A. Vasilescu, V. Strat, Clinica I Chirurgie „Tănăsescu-Buțureanu” Iași Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași. *Principii actuale de tratament în obstrucțiile biliare prin tumori maligne ale căii biliare principale*. Jurnalul de Chirurgie, Iași, 2009, Vol. 5, Nr. 1 [ISSN 1584 – 9341] 5.
3. Abraham N.S., Barkun J.S., Barkun A.N. *Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life*. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:835–41. [PubMed].
4. Adrian Hotineanu. „*Megacoledocul în cancerul zonei biliopancreatice megacoledochus în biliopancreatic cancer*”, *Arta Medica* • Nr. 1 (40), 2010 3.
5. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds). Springer, NY, USA (2010).
6. Bergquist J.R., Ivanics T., Storlie C.B., Groeschl R.T., Tee M.C., Habermann E.B., et al. *Implications of CA19-9 elevation for survival, staging, and treatment se-*

quencing in intrahepatic cholangiocarcinoma: A national cohort analysis. *J Surg Oncol*. 2016 Jul;20. [Medline].

7. Bismuth H., Corlette M.B. *Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver*. Surg. Gynecol. Obstet. 140(2), 170–178(1975).

8. Boulay B.R., Birg A. *Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment*. World J Gastrointest Oncol. 2016; 8(6):498–508. doi:10.4251/wjgo.v8.i6.498.

9. Burcharth F., Efsen F., Christiansen L.A., Hancke S., Jensen L.I., Nielsen O.V., Pedersen J.H., Pedersen G. *Nonsurgical internal biliary drainage by endoprosthesis*. Surg Gynecol Obstet. 1981; 153(6): 857-860.

10. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines Published in 2015 – Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68. Authors: M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. Van Laethem, T. Conroy, and D. Arnold, Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. Ann Oncol 2014; 25: 1650–1656.

11. Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Richli W., Wright K.C., Fanning T., Gianturco C. *Expandable biliary endoprostheses: an experimental study*. AJR Am J Roentgenol. 1985; 145(6): 1279-1281.

12. Daniil C., Stanciu C., Balan G., Frasin M., Strat V., Târcoveanu E., Diaconescu M.R., Dolinescu C., Burcoveanu C., Dragomir C., Stoian M. *Radiologia intervențională în icterele obstructive*. Rev Med Chir Soc Med Nat. 1986; 2: 361-365.

13. de Jong M.C., Hong S.M., Augustine M.M. et al. *Hilar cholangiocarcinoma: tumor depth as a predictor of outcome*. Arch. Surg. 146(6), 697–703 (2011).

14. Deoliveira M.L., Schulick R.D., Nimura Y., Rosen C., Gores G., et al. (2011). *New-staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology 53(4): 1363-1371.

15. Ferrucci J.T. Jr., Adson M.A., Mueller P.R., Stanley R.J., Stewart E.T. *Advances in the radiology of jaundice*. AJR Am J Roentgenol. 1983; 141(1): 1-20.

16. Fotea V., Negru D., Ursulescu C., Jari I., Reuț R. *Drenajul biliar percutan în icterul obstructiv neoplazic*. Jurnalul de chirurgie. 2008; 4(4): 299-307.

17. Freddie Bray, B.Sc., M.Sc., PhD; Jacques Ferlay M.E., Isabelle Soerjomataram. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, CA CANCER J CLIN 2018;68:394–424.

18. Jae Myung Cha, Myung-Hwan Kim, Se Jin Jang, *Early bile duct cancer*, World J. Gastroenterol 2007 July 7; 13(25): 3409-3416.

19. Jean-Marc Dumonceau¹, Andrea Tringali², Ioannis S. Papanikolaou³, Daniel Blero⁴, Benedetto Mangiavillano⁵, Arthur Schmidt⁶, Geoffroy Vanbiervliet⁷, Guido Costamagna⁸, Jacques Devière⁹, Jesús García-Cano¹⁰, Tibor Gyökeres¹¹, Cesare Hassan¹², Frédéric Prat¹³, Peter D. Siersema¹⁴, Jeanin E. van Hooft¹⁵. *Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*. Clinical

Guideline – Updated October 2017. | Endoscopy 2018; 50: 910–930.

20. Kim J. Y., Kim M. H., Lee T. Y. et al. *Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging*. Am J Gastroenterol. 2008;103(5):1145–1151.

21. Nicolae Ghidirim. *Oncologie medicală*, Centru Editorial Poligrafic Medicina al USMF, Chisinau 1998, p. 204-206.

22. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. *Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice*. J. Gastrointest Liver Dis. 2007;16:177–186.[PubMed].

23. Pereiras R.V. Jr., Rheingold O.J., Huston D., Mejia J., Viamonte M., Chiprut R.O., Schiff E.R. *Relief of malignant obstructive jaundice by percutaneous insertion of a permanent prosthesis in the biliary tree*. Ann Intern Med. 1978; 89(5 Pt 1): 589-593.

24. Petrowsky H., Wildbrett P., Husarik D.B. *Impact of Integrated PET and CT on staging and management of glablaadder cancer and cholangiocarcinoma*. J. Hepatol. 2006. Epub Apr 19:

25. Ramage J.K., Donaghy A., Farrant J.M., Iorns R., Williams R. *Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis*. Gastroenterology 1995;108:865-9

26. Râmboiu Dumitru Sandu. *Universitatea de Medicină și Farmacie Craiova, Facultatea de medicină. Locul derivațiilor biliodigestive în tratamentul afecțiunilor biliopancreatice*. Craiova 2011.

27. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics 2018, *CA Cancer J. Clin*. 2018 Jan; 68(1): 7-30.

28. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD Cancer Statistics 2016, *CA Cancer J. Clin* 2016;66 (1):7-30.

29. Ring E.J., Oleaga J.A., Freiman D.B., Husted J.W., Lunderquist A. *Therapeutic applications of catheter cholangiography* Radiology. 1978; 128(2): 333-338.

30. Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., et al. *Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma*. World J Gastrointest Oncol. 2013;5(7):132–138. doi:10.4251/wjgo.v5.i7.132.

31. Taylor M.C., McLeod R.S., Langer B. *Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis*. Liver Transpl 2000; 6: 302 – 308.

32. Vicente Valero III; David Cosgrove; Joseph M. Herman; Timothy M. Pawlik. *Management of Perihilar Cholangiocarcinoma in the Era of Multimodal Therapy*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;6(4):481-495.

33. Volker Assfalg, Norbert Hüser, Christoph Michalski, Sonja Gillen, Jorg Kleeff and Helmut Friess. *Palliative Interventional and Surgical Therapy for Unresectable Pancreatic Cancer*. Cancers 2011, 3, 652-661; doi:10.3390/cancers3010652.

34. Y. Reisman, C. H. Gips, S. M. Lavelle, and J. H. Wilson, “Clinical presentation of (subclinical) jaundice—the

Euricterus project in The Netherlands. United Dutch Hospitals and Euricterus Project Management Group,” Hepatogastroenterology, vol. 43, no. 11, pp. 1190–1195, 1996.

35. Yigang Luo. *A New Clinical Classification of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor)*. Open Access J Surg. 2017; 2(4): 555594. DOI: 10.19080/OAJS.2017.02.555594.

36. cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html, Survival Rates for Bile Duct Cancer, July 3, 2018

37. pancan.org/news/new-global-cancer-statistics-released/

38. statistica.md

FACTORII MOLECULAR-GENETICI DE PROGNOSTIC ÎN CANCERULUI ENDOMETRIAL. O ABORDARE MODERNĂ A PROBLEMEI.

Revista literaturii de specialitate.

Irina TRIPAC, d.m.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

În pofida unui număr mare de cercetări realizate atât de autorii autohtoni, cât și de cei străini, axate pe studiul aspectelor biologice moleculare ale cancerului endometrial, în prezent, niciunul dintre markerii tumorali nu este recomandat pentru o utilizare clinică la scară largă în cazul cancerului de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică.

Conform recomandărilor actuale ale ESMO, pentru managementul pacientelor cu tumori endometriale, tactica de tratament este determinată de rezultatele stratificării riscului.

În ceea ce privește cancerul de CU, sunt descriși un număr mare de factori de prognostic, fapt care creează anumite dificultăți în aplicarea acestora în practica clinică. Majoritatea factorilor sunt morfologici, iar informațiile despre aceștia sunt obținute în baza unui examen histologic standard. Datele respective sunt utilizate pentru a evalua riscul metastazelor limfoganglionare, a face prognoze în legătură cu evoluția bolii și viața pacientelor cu CU și pentru a planifica tratamentul postoperator. Studiul factorilor clinici, dar și a celor morfologici de prognostic în cadrul anumitor etape, în special în cele timpurii, au fost deja realizate de către alți autori. Totuși, publicațiile axate pe analiza unei game largi de factori clinici și morfologici și markeri tumorali, se întâlnesc rar.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, factori de prognostic, factori molecular-genetici, factori clinico-moleculari.

Summary. Molecular genetic aspects of prognosis of cancer of endometry. Modern view on the problem. Review of literature.

Despite the large number of works, both by domestic and foreign authors, devoted to the study of the molecular biological aspects of endometrial cancer, currently none of the tumor markers is recommended for wide clinical use in endometrial cancer (EC), since there is not enough information for their introduction into clinical practice.

According to current ESMO guidelines for the management of patients with endometrial tumors, treatment tactics are determined based on the results of risk stratification.

With EC, a large number of prognostic factors are described, which creates certain difficulties in their application in clinical practice. The vast majority of these factors are morphological, and information about them is obtained by standard histological examination. This information is used to assess the risk of lymph node metastases, to predict the progression and life of patients with EC, and to plan after surgical treatment.

The study of clinical as well as morphological factors of prognosis within the individual stages, especially the early ones, has already been carried out by other authors. However, publications devoted to the analysis of a wide range of clinical and morphological factors and tumor markers are not common. Of great interest is the study of risk factors for individual variants of EC progression.

Key-word: endometrial cancer, prognosis factors, molecular-genetic factors, clinic-morphological factors.

Резюме. Молекулярно-генетические факторы прогноза рака эндометрия. Современный взгляд на проблему. Обзор литературы.

Несмотря на большое количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению молекулярно-биологических аспектов рака эндометрия, в настоящее время к широкому клиническому использованию при раке тела матки (РТМ) не рекомендован ни один из опухолевых маркеров, поскольку не достаточно информации для их внедрения в клиническую практику.

Согласно современным рекомендациям «ESMO» по ведению пациенток с опухолями эндометрия, тактика лечения определяется по результатам стратификации риска.

При РТМ описано большое число прогностических факторов, что создает определенные трудности при их применении в клинической практике. Подавляющее большинство этих факторов морфологические, а информацию о них получают при стандартном гистологическом исследовании. Эту информацию используют для оценки риска метастазов в лимфатических узлах, прогноза прогрессирования и жизни больных РТМ, а также для планирования после операционного лечения.

Изучение клинических, а также морфологических факторов прогноза в пределах отдельных стадий, особенно ранних, уже проводилось другими авторами.

Однако публикации, посвященные анализу целого спектра клиничко-морфологических факторов и опухолевых маркеров, встречаются нечасто. Большой интерес представляет изучение факторов риска отдельных вариантов прогрессирования РТМ.

Ключевые слова: рак эндометрия, факторы прогноза, молекулярно-генетические факторы прогноза, клиничко-морфологические факторы прогноза.

Introducere.

Actualitatea temei este condiționată de nivelul înalt al morbidității prin cancer endometrial (CE), constituind o problemă majoră de sănătate publică cu impact global. Cancerul de corp uterin (CU) reprezintă 4,8% din cazurile de tumori maligne și se situează, la nivel mondial, pe locul 6 în structura incidenței tumorilor maligne la femei [25].

În ceea ce privește creșterea ratei morbidității, CU ocupă constant locul 7 printre neoplazmele maligne la femei [20]. Creșterea constantă a incidenței CU se explică prin creșterea speranței medii de viață („îmbătrânirii”) în rândul populației și a nivelului de obezitate [6; 7; 21; 22]. Incidența acestei patologii este în continuă creștere nu doar în rândul pacientelor cu vârstă înaintată, ci și în rândul tinerelor.

Conform datelor statistice furnizate de Registrul Național de Cancer în Republica Moldova, în 2018 incidența prin cancer endometrial a constituit 380 de cazuri, mortalitatea fiind de 92 de cazuri [1].

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova, peste 77,0% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiile incipiente (stadiile I și II), cu o rată înaltă de supraviețuire la 5 ani [1].

Ca urmare a unei analize detaliate, putem observa că rezultatele supraviețuirii la 5 ani variază în limitele stadiului I și constituie în stadiul Ia – 91-95%, iar în stadiul Ib – 80-65% [1, 2]. Supraviețuirea la 5 ani în stadiul II a constituit 50,6% [5].

Creșterea incidenței CE determină necesitatea depistării precoce a acestei maladii, dar și a indicării unui tratament adecvat, reieșind din natura biologică și moleculară a CE.

Modelul dualist al cancerului de endometru.

În prezent, modelul dualist reprezintă principala clasificare patogenetică a tumorilor maligne de endometru.

În anii '70 ai secolului trecut, Y.V. Bohman a identificat 2 tipuri patogenetice ale CU, care diferă

prin evoluția clinică, antecedentele patologice și bolile preexistente, dar și prin răspunsul la intervenția terapeutică.

Primul tip (60-70% dintre paciente) se caracterizează printr-o combinație de semne: hiperactivitate hipotalamo-hipofizară și ovariană, exprimată prin hiperestrogenie și tulburări ale metabolismului lipidelor și carbohidraților. Simptomele clinice sunt proeminente: hemoragie uterină anovulatoare, hiperplazie a țesuturilor ovariene producătoare de hormoni și ale endometrului, fibrom uterin, endometrioza internă, tip estrogenic de reacție colpocitologică la femeile aflate în postmenopauză, precum și obezitate, diabet zaharat și hipertensiune. Clinic, acestea reprezintă tumori puternic diferențiate, cu un prognostic favorabil.

În cazul celui de-al doilea tip patogenetic (30-40%), nu sunt depistate dereglările endocrine-metabolice, istoricul medical este scurt, fără tulburări ale funcțiilor menstruale și generative, ale metabolismului grăsimilor și carbohidraților, se prezintă semne de hiperestrogenie, fibroză stromală ovariană, atrofie endometrială, tip estrogenic de reacție colpocitologică la femeile aflate în postmenopauză [4]. Acest tip de carcinom nu este asociat cu influența estrogenului, prin urmare, factorii de risc hormonal nu sunt principalii în patogeneză, ci se caracterizează, din punct de vedere clinic, printr-o evoluție mai agresivă, cu risc înalt de a dezvolta metastaze și un prognostic nefavorabil.

Totuși, potrivit unor cercetători, în prezent, această clasificare nu este suficientă pentru a determina tactica de management pentru paciente, precum și pentru a estima riscul de recidivă.

Metodele moderne de studiere a structurii ADN-ului, inclusiv analiza cluster, fac posibilă determinarea profilului genetic al tumorilor, care deseori nu coincide cu tabloul morfologic. Astfel, putem presupune că introducerea unei clasificări bazate pe caracteristicile moleculare ale tumorilor va oferi medicilor posibilitatea de a elabora scheme individuale

și de a majora eficacitatea tratamentului cancerului. În prezenta revistă a literaturii sunt analizate diverse informații din literatura de specialitate, care permit compararea clasificărilor clasice și moderne, precum și evaluarea justificării acestora.

În cadrul diverselor studii, N. Bansal et al. [3] au realizat o descriere minuțioasă a modificărilor genetice specifice pentru fiecare dintre cele două tipuri de tumori.

Astfel, neoplaziile endometrioide se caracterizează prin multiple modificări, cea mai frecventă fiind mutația genei PTEN [4, 5].

Produsul genei PTEN este un supresor tumoral, al cărui principală funcție este reglarea activității celulelor prin blocarea ciclului celular în faza G1/S, inhibarea migrării și adeziunii celulare, precum și inhibarea factorilor de creștere, care stimulează cascada protein-kinazelor activate de mitogen (MAPK). De asemenea, cu ajutorul PTEN, sunt regulate mecanismele pro- și anti-apoptotice (inclusiv controlul factorului BCL-2) [6]. Supresorul tumoral PTEN (fosfatază și omolog de tensină șters pe cromozomul 10) defosforilează PIP3 în PIP2, finalizând astfel calea de semnalizare PI3K. PTEN funcționează ca o fosfatază lipidică, care defosforilează fosfoinozitolul 3,4,5-fosfat în poziția 3', iar dezactivarea funcției PTEN provoacă activarea nesimetrică a PI3K.

Astfel, inactivarea genei PTEN determină creșterea necontrolată a celulelor și „evitarea” apoptozei celulare. De asemenea, inactivarea genei PTEN se produce în stadiile incipiente ale carcinogenezei, posibil, ca răspuns la influența factorilor hormonal.

S-a constatat că scăderea funcției PTEN are loc în 55% din cazurile de hiperplazie atipică și 83% din cazurile de carcinom endometrial, iar mutațiile declanșatoare în kinaza PI3K, sunt observate în 25-30% din cazurile de cancer endometrial [13].

A fost evidențiat faptul că mutația PTEN este depistată în cancerul endometrial de tip 1, în 57-83% din cazuri, iar în tipul 2 – în 10% din cazuri [14].

O altă mutație genetică a acestui tip de tumoare este instabilitatea microsatelitară. În celulele tumorale apar alele suplimentare de microsateliți (loci ADN, care variază și sunt formați din secvențe repetate), care se dezvoltă ca rezultat al încălcărilor de replicare a ADN-ului. De regulă, se întâmplă din cauza inactivării MLH1, responsabil de repararea ADN-ului, asociat cu hipermetilarea insulei promotor CpG.

Instabilitatea microsatelitară este prezentă și în stadiile incipiente ale carcinogenezei [3]. Următoarele modificări sunt reprezentate de mutațiile KRAS (proteină adaptoare, care transmite semnalul de la factorii de creștere sau de la proteina kinaza C pe cascadele MAPK) și β -catenina. În studiul efectuat de

M. Saegusa et al. [7], autorii au indicat că, în timp ce mutațiile PTEN, KRAS și instabilitatea microsatelitară deseori coexistă, mutațiile β -cateninei apar, de obicei, izolat.

β -catenina este o proteină care face parte din complexul E-caderină, ce formează contacte celulare în țesutul epitelial. Aceasta este necesară pentru diferențierea celulară, menținerea unei structuri normale a țesuturilor și joacă un rol important în transmiterea semnalelor celulare. În mod normal, β -catenina este instabilă și degradează rapid, însă ca rezultat al unei mutații, structura β -cateninei se stabilizează, fapt ce duce la acumularea acesteia în citoplasmă și nucleu, precum și la transcrierea sporită a genelor, care sunt responsabile de trecerea celulei în faza S a ciclului celular [8]. Drept urmare, este stimulată proliferarea celulară și, respectiv, este majorată capacitatea lor de invazie.

O serie de autori sugerează că β -catenina este o componentă a complexului transcripțional universal, care inițiază ciclul celular la orice stimul mitogen [9].

În opinia lui S. Lax et al. [10], cea mai frecventă modificare genetică pentru carcinoamele endometriale seroase de tip II, este mutația supresorului tumoral p53 [10]. Funcțiile proteinei p53 sunt asociate, în mod normal, cu reacția la deteriorarea structurilor celulare: astfel, p53 activează genele (p21 și altele) responsabile de stoparea diviziunii celulare; genele (BAX, KILLER/DR5, PIG) care declanșează apoptoza; genele (TSP1, BAI1) care inhibă angiogeneza; reprimă genele (BCL-2, BCL-X) care inhibă apoptoza. „Mutantul” p53 se transformă nu doar într-o proteină inactivă, ci și se acumulează în celulă, inhibând acțiunea p53 „spontan” și determină înmulțirea celulelor afectate.

S-a stabilit că mutațiile unei alele TP53 se dezvoltă într-un stadiu incipient al carcinogenezei, pierderea celei de-a doua alele se produce mai târziu, pe măsură ce evoluează tumoarea [3].

O altă modificare frecventă este inactivarea genei p16 și creșterea expresiei genei HER-2/neu; p16 este un supresor tumoral al cărui inactivare provoacă creșterea necontrolată a celulelor. HER-2/neu este un oncogen care codifică receptorul transmembranar al factorului de creștere epidermal (EGFR), implicat în transmiterea semnalelor celulare [3]. Amplificarea sau expresia crescută a genei HER-2/neu are un rol important în patogeneza și evoluția tipurilor agresive de cancer. Următoarea mutație este reprezentată de scăderea expresiei E-caderinei (proteină transmembranară a aderenței celulare), caracterizată prin scăderea puterii de aderență între celule, fapt care cauzează separarea și răspândirea celulelor tumorale, adică dezvoltarea de metastaze [3].

Modelul actual al cancerului endometrial – o nouă eră a genomului.

O nouă eră genomică: clasificarea moleculară a carcinoamelor endometriale.

Mai multe echipe de cercetători au definit profilurile imunohistochimice și/sau de mutații pentru a contribui la realizarea unei diferențieri a subtipurilor CE [20-24].

Într-o serie de cercetări, a reușit să consolideze distincția dintre histotipurile CE de grad înalt în baza unui set de șapte markeri imunohistochimici [25], iar mai recent, o altă echipă de cercetători a demonstrat că un panel de 9 proteine a îmbunătățit identificarea subtipurilor CE atât din categoria cu grad scăzut, cât și a celor cu grad înalt [20]. Secvențierea a permis o îmbunătățire continuă, cu panelul de 9 gene, relevând profiluri mutaționale distincte pentru principalele histotipuri CE [22]. Datele moleculare au fost, de asemenea, utilizate pentru a stratifica în continuare categoriile de risc, utilizând profilarea expresiei genice și analiza numărului de copii pentru a determina riscul de recurență [19], chiar și în cazul unui stadiu aparent incipient al bolii [11]. Caracterizarea moleculară a fost, de asemenea, investigată în scop de obiective terapeutice în cazul CE, cu axare pe traseele care au suferit frecvent mutații, așa precum PI3K/PTEN/AKT/mTOR. Mai multe studii sunt necesare pentru definirea markerilor bio-moleculari, care reflectă mai exact susceptibilitatea tumorii [12–16].

Un studiu recent, care reprezintă o analiză integrativă a genomului în cazul a 373 de tumori en-

dometriale, realizat de o echipă de cercetători de la Universitatea Washington (St. Louis, 2013) în cadrul proiectului Cancer Genome Atlas (TCGA), a relevat că aproximativ 1/4 din tumori sunt clasificate ca fiind endometrioid, cu grad scăzut de diferențiere, cu fenotip molecular, similar carcinoamelor seroase ale corpului uterin, inclusiv mutații TP53 și anomalii ale numărului copiilor genelor somatice [11].

Din acest considerent, au fost evidențiate 4 subgrupuri noi de neoplazie endometrială, în dependență de spectrul modificărilor genetice și moleculare. În cadrul unui studiu multicentric, Y. Hussein et al. [12] au analizat parametrii morfologici și clinicopatologici a 17 tumori din subgrupul TCGA „ultramutant”, precum și o cohortă formată din 8 astfel de tumori, care au fost studiate la Universitatea din Calgary (Canada) [12].

În baza acestor, dar și alte studii, în continuare va fi prezentată o caracteristică generală a noilor subgrupuri.

1. Tumori ultramutante.

Aceste tumori se caracterizează printr-o înaltă frecvență a mutațiilor somatice, stabilitate microsatelitară, nivel scăzut de abateri în numărul copiilor genelor, mutații frecvente la nivelul genelor PTEN, PIK3CA, ARID1A, KRAS, precum și un nivel ridicat de expresie a CCNB1 (* β-catenină) [11, 12].

Au fost identificate „mutații hotspot” (Pro286Arg, Val411Leu) în structura domeniului exonuclear al genei POLE [11]. Nu toate tumorile de endometru,

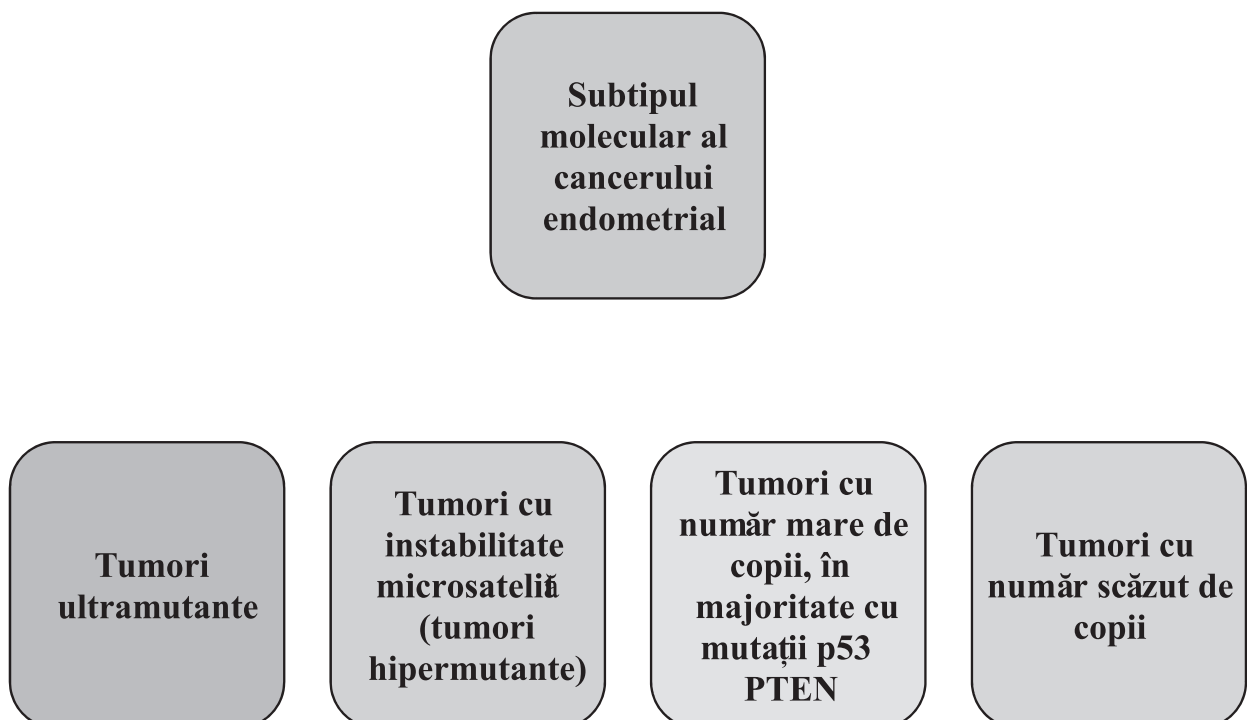


Figura 1. Clasificarea moleculară a cancerului endometrial (Cancer Genome Atlas)

care prezintă mutații POLE, pot fi considerate „ultramutante”, inclusiv pentru că astfel de mutații apar în afara domeniului exonuclear [12].

Gena POLE codifică subunitatea catalitică a ADN-ului polimerazei epsilon și este responsabilă de sinteza lanțului principal în timpul procesului de replicare a ADN-ului. De asemenea, are un rol important în recunoașterea și înlăturarea nucleotidelor împerecheate incorect [13, 14].

Un grup de cercetători din cadrul TCGA (2013) a identificat anumite gene ale cluster-ului POLE, implicate în metabolismul celular [11], în special, în mecanismele gluconeogenezei, glicolizei, ciclului II al acizilor tricarbolicici, în transmiterea semnalului prin actina citoscheletului etc. [15]. Y. Hussein et al. [12], care au studiat și structura morfologică a tumorilor, au demonstrat că practic, toate tumorile endometriale care conțin o mutație a genei POLE aveau cel puțin o componentă a diferențierii de tip endometrioid, însă a fost identificată și o eterogenitate intratumorală semnificativă.

Notabil este faptul că mutația TP53, caracteristică tumorilor endometriale seroase, a fost depistată în 6 (35%) din 17 tumori ale cluster-ului POLE. Având în vedere prognosticul clinic, tumorile „ultramutante” au cel mai bun prognostic, comparativ cu alte grupuri [11].

În privința acestui fapt, există mai multe ipoteze. În primul rând, acest lucru poate fi asociat unui număr mare de mutații generale și specifice, precum și unei creșteri spontane a numărului de substituiți, incompatibile cu creșterea celulelor tumorale și supraviețuirea acestora [12].

De asemenea, într-un studiu realizat de E. Rayner et al. [20], se evidențiază faptul că tumorile care conțin mutații ale genei POLE, prezintă o expresie crescută a genelor responsabile de imunosupresie la sinteza moleculelor care pot participa la creșterea tumorii.

O altă explicație pentru un prognostic favorabil este prezența unei „marje de eroare”: combinația polimerazei defecte a ADN-ului și pierderea totală a sistemului de reparare a nucleotidelor împerecheate greșit au efect letal, depășind, astfel, „pragul” respectiv [21, 22].

Particularitățile distinctive ale tumorilor care prezintă o mutație a genei POLE, pot cauza dificultăți în tratamentul acestor paciente. Deoarece aceste tumori sunt asociate cu un prognostic clinic favorabil, riscurile privind complicațiile terapiei postoperatorii adjuvante pot fi nejustificate [20].

Totuși, D. Church et al. [23], precum și E. Stelloo et al. [24] subliniază că mutațiile genelor POLE sunt identificate în tumorile care corespund criteriului

de risc înalt, în cazul cărora se recomandă, de obicei, radio- și chimioterapia postoperatorie. Numeroasele mutații în tumorile acestui subgrup, duc, de asemenea, la creșterea sensibilității la o anumită terapie.

Nu este exclus efectul pozitiv de pe urma administrării inhibitorilor imunitari care țintesc moleculele de imunosupresie (PD1, PDL1) [20]. Potrivit datelor furnizate de V. Twyman-Saint et al. [25], amplificarea acțiunii inhibitorilor imunitari prin utilizarea radioterapiei [25] demonstrează un potențial rezultat pozitiv al unei astfel de combinații. Un alt tip de terapie în cazul acestor tumori, are la bază conceptul de „marjă de eroare” menționat anterior. Teoretic, agenți precum nucleozidele mutagene sau inhibitorii de reparare a ADN-ului [16] pot fi utilizați pentru a crește nivelul mutațiilor până la valori care depășesc acest „prag”, fapt care va duce la dispariția tumorii. [27].

2. Tumori „hipermutante”.

TCGA a descris și un subgrup molecular care se caracterizează prin instabilitate microsatelitară (MSI). MSI rezultă din defecte ce apar în sistemul de reparare post-replicativ al ADN-ului. În TCGA, MSI a fost determinată de un panel reprezentat de 4 loci de repetare ale mononucleotidelor (secvențe poliadeninice BAT25, BAT26, BAT40 și receptor de tip II al factorului de creștere transformațional) și trei loci de repetare ale dinucleotidelor (CA se repetă în D2S123, D5S346 și D17S250), suplimentar la markerii recomandați de Institutul Național de Cancer [8, 17], ADN-ul tumoral a fost clasificat drept microsatelit-stabil (MSS) dacă zero markeri au fost modificați, drept MSI scăzută (MSI-L), dacă unul - doi markeri (sub 40%) au fost modificați și drept MSI înaltă (MSI-H), dacă trei sau mai mulți markeri (peste 40%) au fost modificați. Deficiențele de reparare a greșelilor de replicare pot rezulta din I) sindromul cancerului ereditar (de exemplu, sindromul Lynch), II) mutațiile dobândite/somatice sau III) evenimentele epigenetice, de ex. metilarea uneia dintre genele implicate în repararea greșelilor de replicare, în special a MLH1.

Tumorile acestui subgrup se caracterizează prin instabilitate microsatelitară cauzată de metilarea promotorului MLH1 [11, 12]. De asemenea, există un nivel general înalt de mutații și un număr mic de modificări la nivelul numărului de copii ale genelor [8, 12].

Tumorile de tip instabil și microsatelitar au un nivel înalt de expresie PIK3CA, dar și un nivel scăzut de expresie PTEN [8, 11]. Potrivit TCGA (2013), niciuna dintre tumorile cu instabilitate înaltă a microsateliților nu a avut mutații în „hotspot”-ul genei POLE [12]. De asemenea, S. Byron et al. [18] au stabilit că mutațiile KRAS și FGFR2 erau mult mai frecvente

printre tumorile cu instabilitate microsatelitară, spre deosebire de mutațiile CTNNB1, care sunt specifice tumorilor cu stabilitate microsatelitară.

E necesar de a releva că, pe lângă mutațiile de gene, a fost identificat un număr semnificativ de defecte ale căilor celulare, inclusiv descompunerea treoninei II, a glicinei și a anandamidei.

Potrivit examinării histologice, în această grupă nu a fost inclusă nici o tumoare cu structură morfologică mixtă sau seroasă [11].

De asemenea, a fost detectată o instabilitate microsatelitară cu o frecvență mai mare în tumorile cu grad redus de diferențiere (G3), comparativ cu tumorile cu grad înalt de diferențiere (G1) [19–21]. Studiul tumorilor endometrioide realizat de I. Zigelboim et al. [29], a demonstrat absența unei corelații între instabilitatea microsatelitară și rezultatul bolii [19], lucru confirmat și de I. DiazPadilla et al. [12] într-o meta-analiză ce a inclus 23 de investigații.

3. Tumorile CN-high („Număr ridicat de copii”).

TCGA a evidențiat un subgrup molecular distinct prin analiza numărului de copii. Numărul de copii a fost determinat prin utilizarea microaramelor Affymetrix SNP 6,0 cu ADN provenit din țesut înghețat. Clusterizarea ierarhică a relevat recurențe semnificative de amplificări sau zone cu ștergeri și un subgrup CN-high („număr ridicat de copii”).

Subgrupul „CN-high” se caracterizează prin devieri pronunțate ale numărului de copii ale genelor somatice, un nivel general scăzut de mutații, modificări ale genelor TP53, PIK3CA, CTNNB1, scădere a nivelului proteinei fosfo-AKT, ceea ce a provocat dezactivarea căii de semnalizare a fosfo-AKT [11, 12].

Amplificarea focală a ERBB2 (HER-2), adesea în combinație cu mutațiile PIK3CA, a fost identificată în 1/4 din cazuri [11]. Potrivit lui K. Berns et al. [33] și P. Eichhorn et al. [34], o astfel de combinație de devieri în cazul cancerului glandelor mamare determină rezistența la anumite tipuri de terapie țintită.

În general, acest cluster a relevat cea mai înaltă activitate transcripțională în baza unei dereglări evidente a ciclului celular (CCNE1, PIK3CA, MYC, CDKN2A) și a mutației TP53 [11]. Atenție deosebită se acordă mutației genei CHD4 (codifică subunitatea catalitică a complexului de remodelare a cromatinei), prezența mutațiilor în „hotspot”-urile căreia, după cum menționează E. Kuhn et al., S. Zhao et al. [25], precum și TCGA (2013), ne permite să presupunem că ar avea un rol-cheie în carcinogeneza tumorilor seroase și a tumorilor de tipul celor seroase [11].

Clusterul „CN-high” include majoritatea adeno-

carcinoamelor seroase și 1/4 din adenocarcinoame endometrioide de tipul celor seroase din clasa G3 [11, 12], fapt care poate cauza o subevaluare a prognosticului bolii, care are la bază doar rezultatele unui studiu morfologic al neoplasmelor. Dintre toate subgrupurile, aceste tumori se evidențiază prin prognosticul cel mai puțin favorabil [12].

De asemenea, este relevant faptul că anomaliile numărului copiilor de gene somatice în cazul tumorilor endometrioide sunt rare, însă tumorile seroase și de tipul celor seroase demonstrează frecvența înaltă a acestora, care se corelează negativ cu supraviețuirea în absența progresării bolii [11].

4. Tumorile CN-low („Număr scăzut de copii”).

Toate eșantioanele rămase care nu au făcut parte din grupul ultramutant POLE, grupul MSI sau grupul de „CN-high”, au fost incluse în „CN-low”.

Grupul „CN-low” este format din tumori cu stabilitate microsatelitară G1-2, cu un nivel general scăzut al mutațiilor, dar cu modificări ale genei PTEN [11, 12].

În procesul de analiză a dereglărilor căilor de semnalizare, cele mai semnificative schimbări au fost identificate în cazul acestui grup. Acestea includ mutațiile genelor CTNNB1, KRAS, SOX17 (reglează activitatea β-cateninei). În revista literaturii realizată de M. Le Gallo et al. [15], mutațiile genei SOX17 sunt descrise numai în cazul acestui subgrup. De asemenea, aproximativ toate tumorile (92%) de tip CN scăzut prezintă modificări ale căii de semnalizare PI3K [11].

Conform structurii morfologice, predomină tumorile endometrioide cu diferite grade de diferențiere (cel mai frecvent, G1).

Subgrupul se caracterizează și printr-o creștere a expresiei receptorilor de progesteron, ceea ce poate indica o sensibilitate a acestor tumori la terapia hormonală [11].

5. Cancerul de endometru și alte tipuri de tumori.

Adițional celor enunțate anterior, a fost realizată o analiză a datelor cu privire la tumorile de endometru în comparație cu alte tipuri de cancer.

Astfel, potrivit cercetătorilor TCGA (2013), tumorile endometrioide și cancerul colorectal denotă unele caracteristici comune și anume: frecvența înaltă a instabilității microsateliților, mutații ale genei POLE, precum și activarea frecventă a căii de semnalizare WNT/CTNNB1 [11]. Mai multe studii au indicat prezența mutațiilor somatice ale genei POLE în cazul tumorilor glandelor mamare, stomacului, pancreasului și creierului [11].

Totuși, carcinoamele endometriale se caracterizează doar prin mutații KRAS și CTNNB1, precum și mecanisme speciale de activare a căilor de semnalizare [11]. Conform TCGA (2013), carcinoamele seroase endometriale prezintă caracteristici comune cu tumorile de tipul bazocelular ale glandelor mamare și tumorile ovariene seroase, cu grad scăzut de diferențiere (mutații TP53 non-latente, frecvența scăzută a mutațiilor genelor PTEN și anomalii des întâlnite la nivelul numărului de copii ale genelor somatice).

Totuși, frecvența înaltă a mutațiilor PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A și ARID1A, specifice tumorilor de endometru, nu a fost observată în cazul tumorilor glandelor mamare și ale ovarelor, enumerate anterior [21].

Aspectul practic.

În pofida unui număr mare de cercetări realizate atât de autorii autohtoni, cât și de cei străini, axate pe studiul aspectelor biologice moleculare ale cancerului endometrial, în prezent, niciunul dintre markerii tumorali nu este recomandat pentru o utilizare clinică la scară largă în cazul cancerului de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică.

Conform recomandărilor actuale ale ESMO, pentru managementul pacientelor cu tumori endometriale, tactica de tratament este determinată de rezultatele stratificării riscului [23].

În ceea ce privește cancerul de CU, sunt descriși un număr mare de factori de prognostic, fapt care creează anumite dificultăți în aplicarea acestora în practica clinică. Majoritatea factorilor sunt morfologici, iar informațiile despre aceștia sunt obținute în baza unui examen histologic standard. Datele respective sunt utilizate pentru a evalua riscul metastazelor limfoganglionare, a face prognoze în legătură cu evoluția bolii și viața pacientelor cu CU și pentru a planifica tratamentul postoperator. Studiul factorilor clinici, dar și a celor morfologici de prognostic în cadrul anumitor etape, în special în cele timpurii, au fost deja realizate de către alți autori [16, 40]. Totuși, publicațiile axate pe analiza unei game largi de factori clinici și morfologici și markeri tumorali, se întâlnesc rar.

Un interes deosebit îl prezintă studiul factorilor de risc în cazul unor variante individuale de evoluție a CU. Astfel de lucrări au fost deja publicate [23, 45]. Însă, există puține exemple de utilizare a acestor date în practică [23].

Tratamentul cancerului de CU, în special a stadiului I, care reprezintă 70-75% dintre paciente, rămâne a fi un subiect de dezbateri. [21].

Acest lucru este valabil și pentru efectuarea limfadenectomiei și radioterapiei adjuvante (RT). În ultimii 30 de ani, nu au încetat dezbaterile privind eva-

luarea stării ganglionilor limfatici regionali în stadiul clinic I de CU. Acest lucru se explică prin faptul că după ce a fost propusă clasificarea stadiilor chirurgicale ale CU în 1988, Federația Internațională a Obstetricienilor și Ginecologilor (FIGO) nu a determinat ce manipulări sunt necesare în acest scop. Aceasta ar fi una dintre cele mai importante probleme în domeniul oncoginecologiei moderne, care se caracterizează printr-o stratificare a opiniilor specialiștilor: de la negarea totală a necesității limfadenectomiei până la efectuarea limfadenectomiei pelvine și lombare, practic, în cazul tuturor pacientelor.

Pentru majoritatea pacientelor cu CU, care fac parte din grupul cu risc de evoluție a bolii, JIT reprezintă metoda standard pentru tratamentul adjuvant. JIT adjuvantă în cazul CU a fost subiectul mai multor cercetări randomizate. [81, 97, 349, 403]. Totuși, recomandările pentru realizarea acesteia, deseori, nu au la bază dovezi, ci practica clinică acceptată. Drept exemplu, pot fi recomandările actuale ale Rețelei Naționale de Cancer a SUA (NCCN) [12]. Situația este complicată prin faptul că, în ultimii ani, au apărut date privind riscul crescut de deces al pacientelor cu CU în stadiile precoce, care au fost supuse iradierii la distanță a pelvisului (IDP) la o vârstă tânără [19].

Datele sunt îngrijorătoare deoarece în niciuna dintre cercetările randomizate privind tratamentul cu adjuvantul JIT, în stadiul I de CU, la implementarea acestuia nu s-a observat o creștere a supraviețuirii per general, a pacientelor. În plus, rezultatele obținute de Onsrud M. et al. subliniază importanța monitorizării pe termen lung a pacientelor cu CU și analizării riscului și a avantajelor tratamentului [23].

La stabilirea grupului de risc, se ia în considerare vârsta pacientei, stadiul bolii în conformitate cu FIGO, profunzimea invaziei în miometru, gradul de diferențiere și tipul tumorii (endometrioidă/non-endometrioidă), precum și implicarea în proces a vaselor limfatice [24]. Volumul intervenției chirurgicale și terapia postoperatorie sunt stabilite în funcție de situația clinică. Astfel, determinarea corectă a gradului de diferențiere și a tipului de tumoare reprezintă un aspect fundamental în elaborarea unui plan individual de tratament.

Totuși, conform unui studiu realizat de TCGA (2013), 1/4 dintre tumorile clasificate drept carcinoame endometriale G3, corespund, după profilul molecular, unui subgrup de tumori de tipul celor seroase [11]. În același timp, un alt grup de cercetători condus de M. McConechy et al. [25] a analizat 3 cazuri de tumori, definite histologic drept seroase, care au suferit mutații PTEN și ARID1A în absența mutațiilor TP53. La reevaluarea histopatologică, toate cele 3 tumori au fost identificate ca fiind mixte. În plus,

a fost efectuată o analiză imunohistochimică, care a contestat existența unui profil seros al tumorilor în legătură cu expresia normală p53 și în absența expresiei p16. De asemenea, expresia receptorilor la estrogen și progesteron a fost identificată la una dintre tumori [25].

Potrivit cercetărilor, acest fapt sugerează că clasificarea cancerului endometrial nu mai poate reieși dintr-un model dualist. În special, tumorile cu grad scăzut de diferențiere au o eterogenitate pronunțată, care nu este reflectată în clasificarea acceptată, în timp ce profilul mutației tumorilor cu grad înalt de diferențiere și seroase variază semnificativ. Majoritatea tumorilor seroase prezintă mutații la nivelul genei TP53; 1/3 din tumorile „ultramutante”, de asemenea, le pot avea, totuși, prognosticul clinic este diferit. Prin urmare, atunci când se utilizează analiza imunohistochimică pentru a confirma diagnosticul de carcinom seros, determinarea p53 și panelul auxiliar de parametri imunohistochimici, cum ar fi PTEN și ARI-D1A, pot fi utilizate pentru diferențierea carcinomului seros de tumoarea endometrioidă cu mutația genei POLE [12]. În perspectivă, clasificarea moleculară a tumorilor endometriale poate deveni un element indispensabil al clasificării histopatologice, care ar contribui la determinarea prognosticului bolii și a tacticii de tratament, la dezvoltarea unei noi terapii țintite, precum și la introducerea testelor de diagnosticare moleculară pentru depistarea cancerului endometrial în stadiile precoce, când prognosticul este mult mai favorabil. În pofida numărului mare de cercetări realizate atât de către autorii autohtoni, cât și de cei străini, care s-au axat pe studiul aspectelor biologice și moleculare ale cancerului endometrial, în prezent niciunul dintre markerii tumorali nu sunt recomandați pentru o utilizare clinică pe scară largă în cancerul de corp uterin, deoarece nu există suficiente informații pentru introducerea acestora în practica clinică. Prin urmare, problema privind criteriile de prognostic în cazul cancerului endometrial rămâne a fi neabordată [5].

Ca urmare a analizării grupurilor de risc, este necesar de a stabili un model propriu de prognostic, extins datorită integrării unor caracteristici clinice și morfologice suplimentare ale tumorii. Studiul presupune elaborarea unei abordări unice privind tratamentul pacientelor cu cancer endometrial în stadiile I-II prin luarea în considerare a factorilor de prognostic, asigurând rezultate satisfăcătoare și o înaltă calitate a vieții. Cercetarea detaliată a acestei probleme ne va permite să optimizăm nu doar diagnosticul, ci și tratamentul cancerului endometrial, iar studiul caracteristicilor genetice ale celor două variante de CE va contribui la personalizarea abordărilor în te-

rapia acestuia. Rezultatele introducerii unei astfel de abordări multimodale în tratamentul cancerului de endometru vor permite recomandarea acestuia drept model pentru crearea unei noi direcții – tratamentul personalizat al CE.

Bibliografie.

1. Cancer Regstru IMSP IO/ 2018
2. Aksel' E.M. *Statistics of malignant new growths of female genital*. Oncogynaecology. 2012; 1:18-23.
3. Artyuk N.V., Gulyaeva L.F., Ilenko E.V., et al. *Molecular and genetic aspects of endometrial cancer at women with neuroendocrine violations*. Siberian oncological journal. 2007; S1:5-7(In Russ).
4. Beenken A., Mohammadi M. *The FGF family: biology, pathophysiology and therapy*. Nat Rev Drug Discov. 2009;8(3):235-53. doi: 10.1016/j.prp.2016.02.021.
5. Boldaryan N.A. *Predictive value of cyclooxygenase and mtsin at endometrial cancer*. Siberian oncological journal. 2008;S1:18-9(In Russ).
6. Bozkurt K.K., Yalçın Y., Erdemoğlu E., et al. *The role of immunohistochemical adrenomedullin and Bcl-2 expression in development of type-1 endometrial adenocarcinoma: Adrenomedullin expression in endometrium*. Pathology – Research and Practice. 2016;1(5):450-5. doi. org/10.1016/j.prp.2016.02.021.
7. Kulikov E.P., Ryazantsev M.E., Zubareva T.P., et al. *Dynamics of incidence and mortality from malignant new growths in the Ryazan region in 2004-2014*. IP Pavlov Medical Biological Herald. 2015; 4:109-15.
8. Kartashov S., Oleshko E.M., Ivchenko A.L. *The major predictive factors of microsatellite instability at patients with endometrium cancer*. Novoobrazovanie (Neoplasm). 2012; 1-2:292-5.
9. Vanderstraeten A., Luyten C., Verbist G., et al. *Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy*. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2014; 63(6):545-57. doi:10.1007/s00262-014-1537-8.
10. Liu J., Liu Y., Wang W., et al. *Expression of immune checkpoint molecules in endometrial carcinoma*. Exp Ther Med. 2015;10(5):1947-52. doi: 10.3892/etm.2015.2714.
11. Philips G.K., Atkins M. *Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies*. Int Immunol. 2014; 27(1):39-45. doi:10.1093/intimm/dxu095.
12. Galaal K., Moundhri M., Bryant A., et al. *Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev.2014. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010681.pub2>.
13. Gulyaeva L.F., Krasil'nikov S.E. *Molecular mechanisms of endometrium carcinogenesis*. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SBRAMS 2012; 3(85), 1:111-2 (In Russ).
14. Coquard R., Chauvin F., Leblanc E., et al. *PAIR-gynaecology: multi/interdisciplinary for gynecologic cancer research. Problems needed to be resolved*. Bull. Cancer. 2012; 99(4):479-98. doi: 10.1684/bdc.2012.1558.
15. Kudela M., Pilka R., Lubusky M., et al. *Prognostic*

importance of selected molecular immunohistochemical markers and DNAploidy in endometrial cancer. Eur journal of gynecological oncology. 2012; 33(2):159-63.

16. Kozgambaeva L.T., Bekmukhambetov E.Zh. *Clinical value of EFR at patients with endometrium cancer*. Experimental and clinical trials. 2007: S51; 47-8(In Russ).

17. Fedyanin M.Yu., Khmel'kova D.N., Serebrijskaya T.S., et al. *Perspectives of therapeutic impact on signal way of FGFR*. Uspekhi molekulyarnoj onkologii. 2015;2(1):27-38 (In Russ).

18. Xiao W., Dong X., Zhao H., et al. *Expression of MIF and c-erbB-2 in endometrial cancer*. Mol Med Rep. 2016; 13(5):3828-34. doi: 10.3892/mmr.2016.4992.

19. Zlatnik E.Yu., Nikitin I.S., Nikitina V.P., et al. *Factors of local immunity at endometrial cancer and uterus myoma*. Modern problems of science and education. 2015;4:294 (In Russ).

20. Pozharisskij K.M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M., et al. *Immunohistochemical markers as predictive criteria in oncogynaecology*. Voprosy onkologii. 2008;54(4):463-9(In Russ).

21. Gen S., Attar E., Gürdöl F., et al. *The effect of COX-2 inhibitor; nimesulide, on angiogenetic factors in primary endometrial carcinoma cell culture*. J Clin Exp Med.2007; 7:6-10. doi: 10.1007/s10238-007-0119-x.

22. Wood N.J., Quinton N.A., Burdall S., et al. *Exploring the potential chemopreventative effect of aspirin and rofecoxib on hereditary nonpolyposis colorectal cancer like endometrial cancer cells in vitro through mechanism-involving apoptosis, the cell cycle, and mismatch repair gene expression*. J Gynecol.Cancer. 2007; 17:447-54. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00867.x.

23. Gerasimov A.V., Babayants E.V., Krasil'nikov S.Eh., et al. *Research of gene expression of steroid sulfatase in endometrium at patients with uterus cancer*. Siberian oncological journal. 2007; S1:126(In Russ).

24. Pushkarev V.A., Kulavskij V.A., Viktorova T.V., et al. *Genetic aspects of endometrial cancer. Tumors of female reproductive system*. 2009; (1-2):72-5(In Russ). doi:10.17650/1994-4098-2009-0-1-2-72-75.

STUDII EPIDEMIOLOGICE

EPIDEMIOLOGIA CANCERULUI DE COL UTERIN
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Virgiliu URECHI, șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

Rezumat:

Unii dintre factorii de prognostic pentru supraviețuirea generală la pacientele cu cancer de col uterin reprezintă stadiul maladiei. A fost analizată și prezentată incidența cancerului de col uterin în structura morbidității prin cancer în rândul populației feminine, în structura maladiilor oncoginecologice în Republica Moldova pentru anul 2018, prevalența și mortalitatea cauzată de această patologie.

Cuvinte-cheie: cancer de col uterin, incidență, Republica Moldova.

Summary: Epidemiology of cervical cancer in the Republic of Moldova.

Some of the prognostic factors for overall survival in patients with cervical cancer are the stage of the disease. The incidence of cervical cancer was analyzed and presented in the structure of morbidity due to cancer among the female population, in the structure of oncogynecological diseases in the Republic of Moldova for 2018, the prevalence and mortality caused by this pathology.

Key-words: cervical cancer, incidence, Republic of Moldova.

Резюме: Эпидемиология рака шейки матки в Республике Молдова.

Один из прогностических факторов общей выживаемости у пациенток с раком шейки матки является стадия заболевания. Заболеваемость раком шейки матки была проанализирована и представлена в структуре заболеваемости раком среди женского населения, в структуре онкогинекологических заболеваний в Республике Молдова на 2018 год, была проанализирована распространенность и смертность, вызванной этой патологией.

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость, Республика Молдова.

Introducere: Cancerul de col uterin se situează pe primele locuri privind structura morbidității și mortalității prin cancer la populația de gen feminin, pentru țările în curs de dezvoltare, fiind o problemă atât medicală cât socială și economică [1, 2].

Luând în considerație programele de screening pentru cancerul de col uterin implementate și realizate cu succes în țările economic și cultural dezvoltate, incidența stadiilor avansate pentru această patologie este foarte mică, luând în considerație și facilitățile de diagnostic [3].

Stadiul maladiei reprezintă unul dintre factorii cei mai importanți de prognostic pentru această maladie, fiind indirect proporțională cu supraviețuirea generală.

Spre exemplu, în Statele Unite ale Americii, peste 12000 de femei au fost diagnosticate cu cancer de col uterin în anul 2015, cauza decesului pentru a mai mult de 4000 dintre ele a fost cauzată de progresarea acestei maladii.

Femeile cele mai des afectate de această maladie se număra acele care au acces limitat la îngrijirea medicală, cele din stratul social – vulnerabil, de etnie hispanică sau afroamericană [4].

Scopul: Studiarea Registrului Național de Can-

cer pentru anul 2018, cu prezentarea datelor privind incidența, prevalența și mortalitatea prin cancer de col uterin la populația de gen feminin.

Materiale și metode: Materialul cercetat a fost prezentat de datele din Registrul Național de Cancer pentru ultimii 5 ani a pacientelor diagnosticate cu cancer de col uterin în Republica Moldova.

Rezultate: Conform datelor Registrului Național de Cancer al Republicii Moldova, în ultima perioadă de timp a fost înregistrată o incidență crescută a morbidității cancerului de col uterin în rândul populației feminine, analiza statistică a demonstrat că cancerul de col uterin în structura maladiei oncologice la femei, ocupă locul al doilea, cu o frecvență de 17,8 la 100 000 femei [5].

Incidența cancerului de col uterin a fost analizată pe grupele de vârstă, depistarea cea mai înaltă fiind în grupa de vârstă 40 - 49 ani cu 36 de cazuri la 100000 femei, în grupa de vârstă 30 - 39 ani – 15 cazuri la 100000 femei și 1,6 cazuri la 100000 femei în grupa de vârstă până la 30 ani. Acest fapt denotă o depistare înaltă în rândul femeilor tinere, majoritatea cazurilor fiind depistate în stadiile deja local – avansate [5].

Cancerul de col uterin ocupă locul 5 în structura

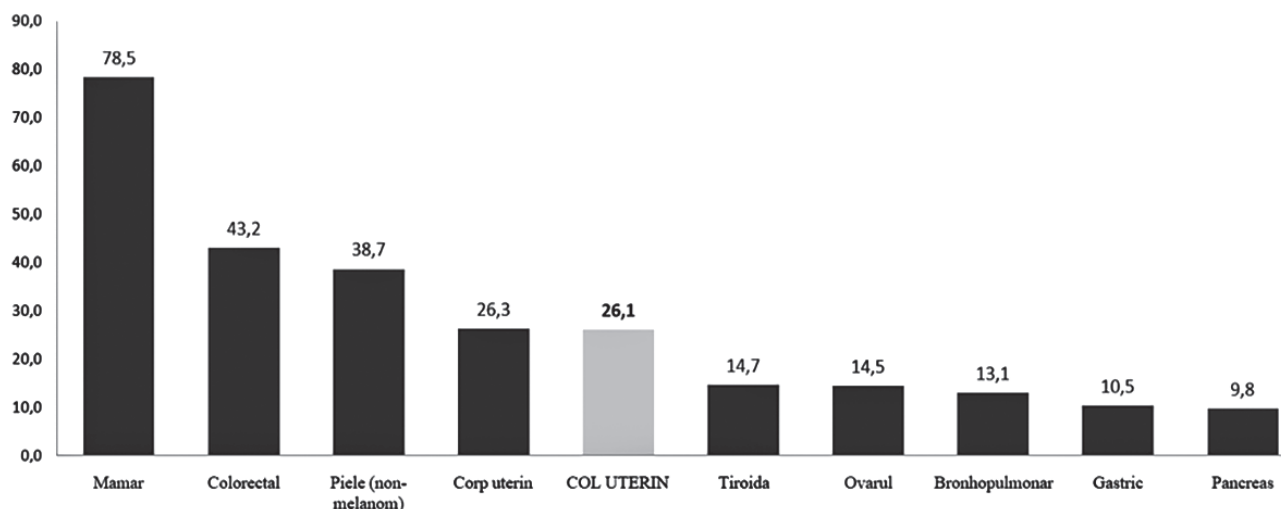


Figura 1. Incidența cancerului în populația de sex feminin, Republica Moldova, 2018 (rata brută a incidenței la 100 mii femei, CR)

incidenței prin cancer la populația de gen feminin în Republica Moldova pentru anul 2018 (figura 1) [5].

În structura maladiilor oncoginecologice pentru anul 2018 în Republica Moldova, cancerul de col uterin ocupă locul 2 – cu 37%, cedând locul 1 cancerului endometrial cu 38% (figura 2) [5].

În anul 2018, conform datelor Registrului Național de Cancer, în Republica Moldova au fost depistate 372 cazuri de cancer de col uterin, dintre care 111 cazuri au fost depistate în stadiul IIB, 149 cazuri – în stadiul IIIB și 11 cazuri în stadiul IV, ceea ce denotă un număr impunător de cazuri avansate, ce este argumentată prin adresabilitate tardivă la asistență medicală specializată (tabelul 1).

Cazurile local avansate de cancer de col uterin sunt supuse tratamentului radiant asociat, fiind con-

siderat tratament de elecție pentru acest contingent de pacienți. Așadar, în secția *Brahiterapie*, în anul 2016 – 243 de pacienți cu cancer de col uterin local – avansat au urmat radioterapia, în anul 2017 – 213 pacienți cu același diagnostic.

Analiza datelor prezentate de Registrul Național de Cancer și de către Centrul Național de Management în Sănătate, 959 de cazuri de deces au fost provocate de cancerul de col uterin pe parcursul a ultimilor 5 ani, majoritatea lor fiind înregistrate în raioanele de centru ale Republicii Moldova.

Supraviețuirea generală a acestor pacienți rămâne constantă pe parcursul a ultimilor 5 ani, fiind în jur de 60%, indicatorul de supraviețuire cel mai înalt fiind înregistrat în 2015 – 60%, cel mai scăzut – în 2014 cu 57,2% (tabelul 2).

Tabelul 1.

Distribuția CCU pe stadii în Republica Moldova, anul 2018 (f35-san)

Cancerul de col uterin	St. I		St. II		St. III		St. IV		TOTAL
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	
	64	17,2	111	29,8	149	40,1	11	3,0	372 cazuri

Tabelul 2.

Prevalența, supraviețuirea generală la cinci ani și mortalitatea prin cancer de col uterin în Republica Moldova, perioada 2014–2018 (f35-san)

Anul	Prevalența		Supraviețuirea generală la cinci ani		Mortalitatea	
	c.a.	la 100 mii	c.a.	%	c.a.	la 100 mii
2014	4016	217,5	2297	57,2	149	8,0
2015	3914	212,1	2352	60,0	234	12,7
2016	3967	215,2	2370	59,7	250	13,6
2017	4000	216,9	2350	58,75	168	11,6
2018	4157	225,3	2471	59,4	158	11,1

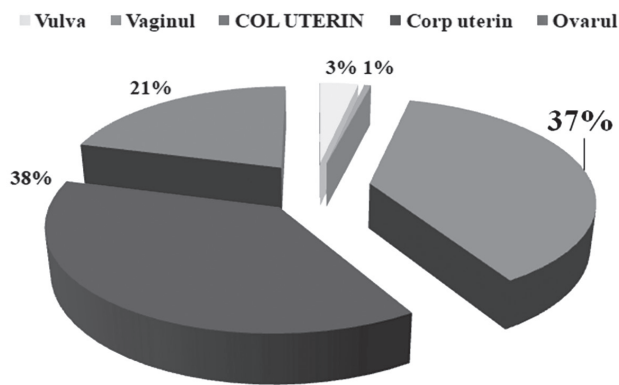


Figura 2. Structura bolilor oncoginecologice, Republica Moldova, 2018 (%), CR)

Mărirea indicatorilor supraviețuirii generale pe perioada ultimilor ani se datorează totuși implementării și realizării screening-ului pentru cancerul de col uterin, mărind ușor incidența depistării bolii în cazurile precoce.

Concluzii: Indicatorii înalți de morbiditate și mortalitate cauzate de cancerul de col uterin rămân o

problemă majoră și actuală pentru Republica Moldova, ce necesită implementarea în continuare a screening-ului pentru această patologie cu scop de depistare mai mare a cazurilor incipiente, ce ar îmbunătăți unul dintre factorii de prognostic pentru această boală, cu mărirea perioadei de supraviețuire generală.

Bibliografie:

1. Bosch F.X. *The path to eliminate cervical cancer in the world and the challenges of professional education*. In: Vaccine, 2013, nr. 31, suppl. 7.
2. Forhan S.E., Godfrey C.C., Watts D.H., Langley C.L. *A systematic review of the effects of visual inspection with acetic acid, cryotherapy and loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia in HIV-infected women in low-and middle-income countries*. In: J. Acquir. Immune Defic. Syndrome, 2015, nr. 68(3), p. 350–356.
3. World Health Organisation. Globocan.2012. Accessed on 25 April 2017.
4. World Cancer Research Fund International. [Accessed February 26, 2015]. Cervical cancer statistics.
5. Cancer: Registru Național, Republica Moldova, 2018.

PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI PERTINENȚELE DIAGNOSTICE ALE LEUCEMIILOR ȘI LIMFOAMELOR MALIGNE

Vasile MUSTEAȚĂ, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de hematologie, Departamentul Medicina Internă,
IP USMF „N. Testemițanu”;
Departamentul Hematologie, IMSP Institutul Oncologic

Tel.: +37322 205508, E-mail: vasile.musteata@usmf.md

Rezumat

Limfoamele maligne și neoplaziile mieloproliferative se consideră cele mai frecvente entități nozologice în structura morbidității prin hemopatii maligne, având în stadiile și fazele avansate o evoluție severă și prognostic rezervat. La nivel mondial incidența limfoamelor non-Hodgkin a crescut între anii 2006 – 2016 cu 45% până la 461000 cazuri. Între anii 2006 - 2016 incidența leucemiilor a crescut cu 26% de la 370000 până la 467000 cazuri. Numărul de cazuri cu hemopatii maligne diagnosticate primar și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017 și 2018 s-a cifrat la 725, 802 și 613, incidența (cazuri noi la 100000 de populație) fiind respectiv 17,6, 19,5 și 14,6. În anul 2018 limfomul Hodgkin (C81) a fost diagnosticat în 63 (10,3%) cazuri, limfoamele non-Hodgkin (C82-C85; C88, C96) – în 210 (34,3%), mielomul multiplu și tumori cu celule plasmocitare (C90) – în 59 (9,6%), leucemiile limfoide (C91) – în 92 (15,0%), leucemiile mioide (C92) – în 90 (14,7%), alte leucemii (C93 – C95) – în 99 (16,1%). Din totalitatea de pacienți cu limfomul Hodgkin au prevalat cei din mediul urban. În limfoamele non-Hodgkin nu a fost observată diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural. Cea mai frecventă cauză de diagnosticare tardivă a fost adresarea întârziată a pacienților la medicul de familie (86,8%).

Cuvinte-cheie: hemopatiile maligne, leucemiile, transcriptul p210 a genei himerice BCR-ABL, mutația JAK2 V617F, limfomul Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, incidența, concepția diagnostică.

Summary. Epidemiologic patterns and diagnostic pertinences of leukemias and malignant lymphomas.

Malignant lymphomas and myeloproliferative neoplasms are considered the most frequent nosological entities within the structure of morbidity by hematologic malignancies, exhibiting a severe evolution and poor prognosis in the advanced

stages and phases. Globally, the incidence of non-Hodgkin lymphomas increased between 2006 and 2016 by 45% up to 461000 cases. Between 2006 and 2016, incident cases of leukemias increased by 26% from 370000 to 467000. The number of the newly diagnosed and followed-up patients with hematologic malignancies at the Institute of Oncology in 2016, 2017 and 2018 proved to be 725, 802 and 613, the incidence (new cases per 100000 population) being respectively 17.6, 19.5 and 14.6. In 2018 Hodgkin lymphoma (C81) was diagnosed in 63 (10.3%) cases, non-Hodgkin's lymphomas (C82-C85; C88, C96) – in 210 (34.3%), multiple myeloma and plasma cells neoplasms (C90) – in 59 (9.6%), lymphoid leukemias (C91) – in 92 (15.0%), myeloid leukemias (C92) – in 90 (14.7%), other leukemias (C93 – C95) – in 99 (16.1%). The patients from the urban areas prevailed within the totality of Hodgkin lymphoma. No significant numerical difference was observed in patients with non-Hodgkin lymphomas under the stratification according to the criterion urban/rural. The most frequent cause of the diagnosis delay was the belated presentation of patients to the family doctors (86.8%).

Key-words: hematologic malignancies, leukemias, chimeric gene BCR-ABL p210 transcript, JAK2 V617F mutation, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, incidence, diagnosis conceptions.

Резюме. Эпидемиологические особенности и диагностические резервы при лейкозах и злокачественных лимфомах.

Злокачественные лимфомы и миелопролиферативные опухоли можно считать наиболее частыми нозологическими формами в структуре заболеваемости злокачественными гемопатиями, которые в поздних стадиях и фазах имеют тяжёлое течение и зачастую неблагоприятный прогноз. Число случаев со злокачественными гемопатиями, первично диагностированных и поставленных на учёт в Онкологическом Институте в 2016, 2017 и 2018 годах составило 725, 802 и 613, заболеваемость равняясь соответственно 17,6, 19,5 и 14,6 на 100000 населения. При неходжкинских лимфомах отмечено численное различие при стратификации пациентов по критерию городской/сельский. Частой причиной поздней диагностики являлось несвоевременное обращение пациентов к семейным докторам (86,8%).

Ключевые слова: злокачественные гемопатии, лейкозы, транскрипт p210 химерного гена BCR-ABL, мутация JAK2 V617F, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, заболеваемость, диагностическая концепция.

Introducere: Hemopatiile maligne constituie o problemă actuală pentru sănătatea publică la nivel mondial, regional și național. Pe parcursul deceniului se observă tendința de creștere a incidenței, prevalenței și mortalității prin hemopatii maligne în majoritatea unităților administrativ-teritoriale ale Republicii Moldova. Limfoamele maligne și neoplaziile mielo-proliferative se consideră cele mai frecvente entități nozologice în structura morbidității prin hemopatii maligne, avînd în stadiile și fazele avansate o evoluție severă și prognostic rezervat [2, 14]. Limfoamele maligne sunt proliferări celulare monoclonale maligne, avînd ca punct de plecare țesutul limfoid [2]. Limfoamele non-Hodgkin se consideră actualmente cea mai frecventă hemopatie malignă, incidența fiind în creștere continuă [2, 4, 7]. Incidența în țările occidentale constituie 14-19 cazuri noi la 100000 de populație (4% din tumori maligne) [2, 9]. Majoritatea cercetătorilor relevă majorarea morbidității prin limfoamele foliculare, limfoamele extra-ganglionare B-celulare și limfoamele ganglionare T-celulare. Neoplaziile mielo-proliferative cronice (NMC) reprezintă procese neoplazice clonale ale sistemului hematopoietic, constituind 40 – 50% din toate leucemiile la adulți. Patologiile se caracterizează în special prin multiplicarea necontrolată a celulelor seriei mieloide, megacariocitare sau/și eritrocitare, cu creșterea masei celulare totale și a celei circulante. Morbiditatea prin leucemie mieloidă cronică variază între 0,6 -1,6

cazuri la 100000 de populație [5, 12, 13]. Incidența mielofibrozei idiopatice constituie 0,5 - 1,5 cazuri la 100000 de populație [5, 6]. Morbiditatea prin policitemia vera variază între 0,2 - 1,3 cazuri la 100000 de populație [5, 6]. În anul 2016 au fost înregistrate 461000 cazuri noi de limfom non-Hodgkin și 240000 decese din cauza progresării acestei limfoproliferări maligne. Între anii 2006 - 2016 incidența limfoamelor non-Hodgkin a crescut de la 319078 cazuri cu 45%. La nivel mondial limfoamele non-Hodgkin au cauzat 6,8 milioane DALYs (disability-adjusted life-years) în 2016. Între anii 2006 - 2016 incidența leucemiilor a crescut cu 26% de la 370000 pînă la 467000 cazuri [4]. În anul 2011, estimativ 44600 pacienți au fost diagnosticați cu leucemie în SUA, și în 21780 cazuri a survenit deces din cauza progresării maladiei [7]. La nivel global în anul 2016 leucemiile au cauzat 10,2 milioane DALYs. Morbiditatea prin hemopatii maligne crește cu vîrstă, cu incidența maximă cuprinsă între 45 - 65 ani [9], maladiile afectînd, astfel, populația aptă de muncă. Creșterea morbidității în populația aptă de muncă, diagnosticarea adesea tardivă a hemopatiilor maligne și nivelul semnificativ de dizabilitate pot fi considerate ca subiecte primordiale ale hematonecologiei clinice și sănătății publice, ce a argumentat necesitatea cercetării particularităților epidemiologice și diagnostice ale acestora.

Objective: Studiarea incidenței și relevanțelor diagnostice ale hemopatiilor maligne, spectrului de

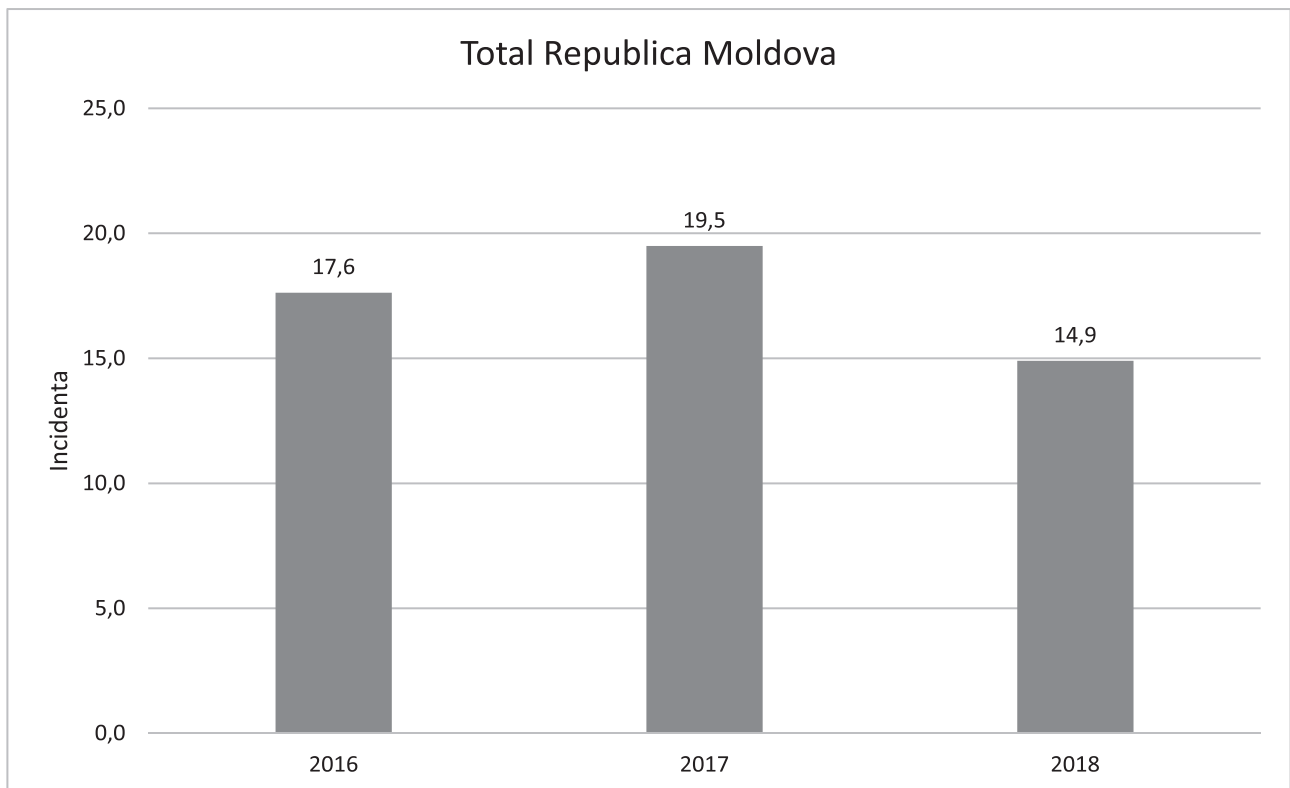


Figura 1. Incidența hemopatiilor maligne în Republica Moldova

hemopatii maligne cu depistarea tardivă și cauzelor acesteia.

Material și metode: Tipul hemopatiilor maligne a fost identificat în conformitate cu criteriile Clasificării Internaționale a Tumorilor Țesutului Hematopoietic și Limfoid revizuite de O.M.S. în anul 2016 [1]. În calitate de metode de cercetare au fost utilizate următoarele: epidemiologică, statistica descriptivă, comparativă, clinico-analitică [11]. Pentru confirmarea diagnosticului a fost utilizate examinările histopatologice, citologice, citogenetice, moleculare și de imunofenotipare. Diagnosticul de leucemie acută a fost confirmat morfologic prin analiza generală a sângelui cu trombocite și reticulocite, puncția măduvei oaselor cu examenul citologic, citochimic și citogenetic al aspiratului medular, cu determinarea procentajului ($\geq 20\%$) și tipului de celule blastice. În cazurile de incertitudine diagnostică tipul leucemiei acute a fost identificat prin efectuarea imunofenotipării și examenului citogenetic al sângelui venos și a aspiratului medular [3]. În leucemia mieloidă cronică în scopul determinării cantitative a expresiei leucemiei acute genei himerice BCR-ABL de tip 210 și tip p190 la etapa de stabilire a diagnosticului a fost aplicată metoda PCR în regimul timpului real [12, 13]. Prin testul PCR cantitativ au fost investigați 5 produși de transcripție (b2a2, b3a2, b2a3, b3a3 și e1a2). În cazu-

rilor cu policitemia vera și mielofibroza idiopatică ca criterii diagnostice majore au servit datele trepano-biopsiei medulare și determinarea mutației JAK2 V617F [10]. Diagnosticul de mielom multiplu a fost confirmat de puncția medulară prin prezența celulelor mielomice peste 10% în cazurile cu osteodistrucție. În lipsa osteodistrucției procentajul diagnostic relevant al celulelor mielomice a depășit 20% [8]. După posibilitate și în cazurile diagnostice incerte s-a efectuat determinarea cantitativă a gradientului M în serul sangvin și a markerilor imunofenotipici.

Rezultate: În cooperare cu Cancer-Registru au fost obținute datele statistice care reflectă situația epidemiologică curentă în domeniul hemopatiilor maligne în Republica Moldova. Numărul de cazuri cu hemopatii maligne diagnosticați primar și luați la evidență în IMSP Institutul Oncologic în anii 2016, 2017 și 2018 s-a cifrat la 725, 802 și 613, incidența (cazuri noi la 100000 de populație) fiind respectiv 17,6, 19,5 și 14,6 (figura 1). În anul 2018 limfomul Hodgkin (C81) a fost diagnosticat în 63 (10,3%) cazuri, limfoamele non-Hodgkin (C82-C85; C88, C96) – în 210 (34,3%), mielomul multiplu și tumori cu celule plasmocitare (C90) – în 59 (9,6%), leucemiile limfoide (C91) – în 92 (15,0%), leucemiile mieloide (C92) – în 90 (14,7%), alte leucemii (C93 – C95) – în 99 (16,1%) (figura 2). În anii 2016, 2017 și 2018

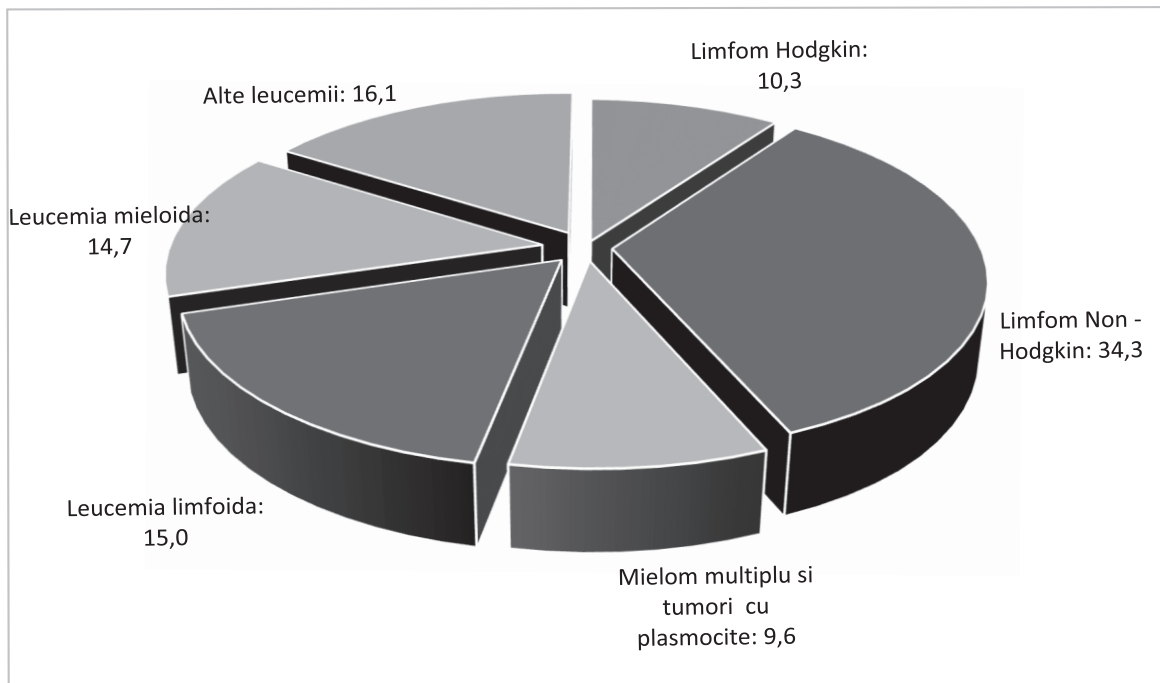


Figura 2. Structura morbidității prin hemopatiilor maligne în Republica Moldova în funcție de entitatea nozologică

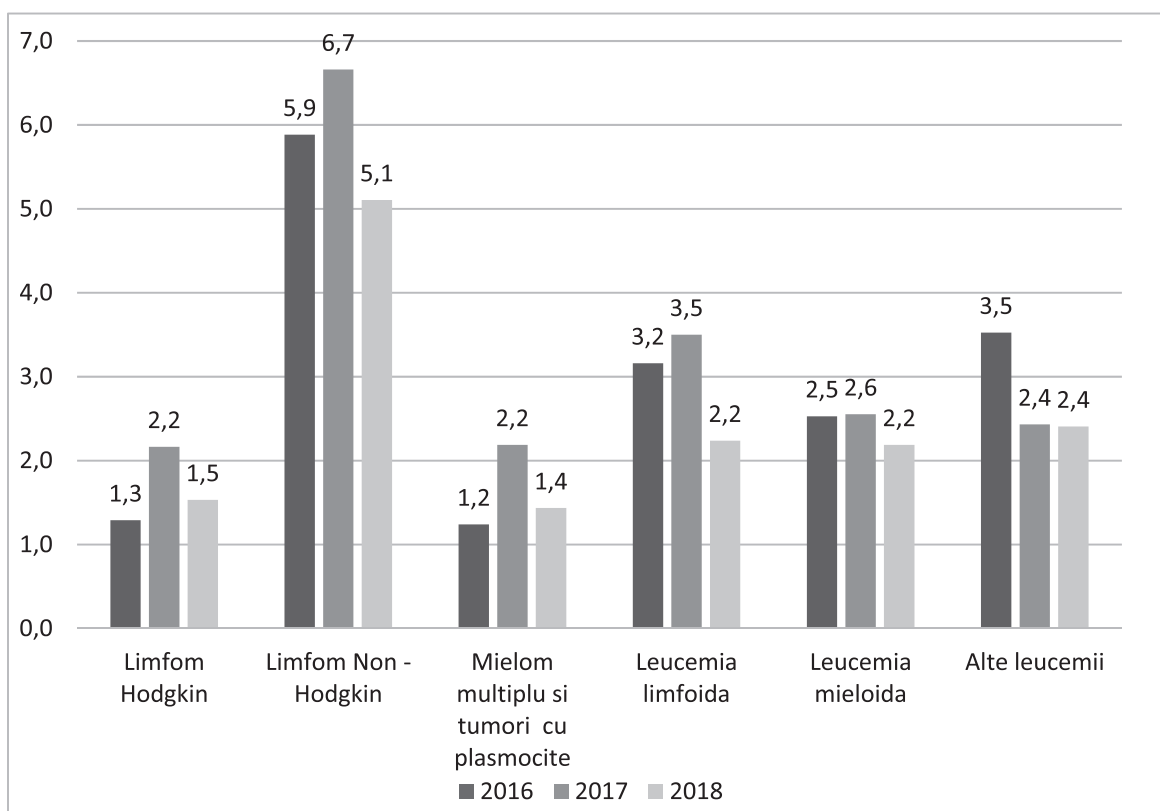


Figura 3. Incidența hemopatiilor maligne în Republica Moldova în funcție de entitatea nozologică

incidența limfomului Hodgkin a fost respectiv 1,3, 2,2 și 1,5, limfoamelor non-Hodgkin – 5,9, 6,7 și 5,1, mielomului multiplu și tumorilor cu celule plasmocitare – 1,2, 2,2 și 1,4, leucemiilor limfoide – 3,2, 3,5 și 2,2, leucemiilor mioide – 2,5, 2,6 și 2,2, altor leuce-

mii – 3,5, 2,4 și 2,4 (figura 3). Majoritatea pacienților (68,4%) au fost în vârstă de peste 50 ani. Vârsta bolnavilor cu mielofibroza idiopatică a variat între 30 – 79 ani, cu predominarea categoriei vârstnice de 50 – 59 ani (46,6%). Vârsta bolnavilor de LMC a oscilat între

14 – 81 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 policitemia vera a fost cuprinsă între 29–74 de ani, cu prevalarea categoriei vârstnice de 50–59 ani (38,0%) și 60–69 ani (22,7%). Incidența comparativ crescută a limfoamelor maligne a permis de a studia structura morbidității în funcție de criteriu urban/rural. Numărul pacienților cu limfoamele maligne aflați la evidența în IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anilor 2014, 2015 și 2016 a fost respectiv 1026 (442 (43,1%) – mediul rural, 584 (56,9%) – mediul urban), 1056 (455 (43,1%) – mediul rural, 601 (56,9%) – mediul urban), 1100 (487 (44,3%) – mediul rural, 613 (55,7%) – mediul urban) cu limfomul Hodgkin și 1314 (659 (50,1%) – mediul rural, 655 (49,9%) – mediul urban), 1369 (684 (49,9%) – mediul rural, 685 (50,1%) – mediul urban), 1484 (730 (49,2%) – mediul rural, 754 (50,8%) – mediul urban) cu limfoamele non-Hodgkin. Numărul de cazuri cu limfoamele maligne incluși în Cancer-Registru al IMSP Institutul Oncologic la 1 ianuarie a anului 2018 a fost 872 cu limfomul Hodgkin și 1085 cu limfoamele non-Hodgkin. Scăderea incidenței și a numărului total de pacienți înregistrați cu limfoamele maligne în ultimii 2 ani se poate explica prin migrarea populației și înregistrarea posibilă a pacienților de chirurghi-oncologi pînă la confirmarea histopatologică a diagnosticului.

Din numărul total de pacienți cu limfomul Hodgkin prevalează cei din mediul urban. În limfoamele non-Hodgkin nu se observă diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural. Referitor la pacienții cu hemopatii maligne primar diagnosticate în anul 2019 în IMSP Institutul Oncologic, depistarea tardivă s-a constatat în 39,2% de cazuri, fiind în stadiile și fazele avansate ale procesului tumoral. Din totalitatea cazurilor cu hemopatii maligne tardiv depistate limfomul non-Hodgkin, st. III-IV a constituit 68,6%, limfomul Hodgkin, st. III-IV – 7,8%, mielomul multiplu, st. III – 5,2%, leucemia acută – 13,2%, leucemia mieloidă cronică, faza cronică tardivă – 2,6%, policitemia vera, st. IIA – 2,6%. Intervalul de timp de la debutul bolii pînă la confirmarea diagnosticului a oscilat între 1 – 24 luni, constituind în mediu 5,76 luni. În perioada de 1-6 luni diagnosticul de hemopatie malignă a fost stabilit în 76,3% de cazuri, 7-12 luni – 18,5%, 13-18 și 19-24 luni – respectiv în 2,6% de cazuri. Intervalul de timp de la debutul bolii pînă la confirmarea diagnosticului în limfoamele maligne a constituit 1,5-24 luni, în mielomul multiplu – 2-5 luni, în leucemiile acute – 1-12 luni, în leucemia mieloidă cronică – 4 luni și în policitemia vera – 6 luni. Cea mai frecventă cauză

de diagnosticare tardivă a fost adresarea întârziată a pacienților la medic de familie (86,8%). Concepțiile diagnostice derezonabile ale medicilor de familie/de sector ca cauza depistării tardive au fost identificate în 28,9% de cazuri, inclusiv 8 (21,1%) cazuri cu adresarea tardivă. Concepțiile diagnostice derezonabile ale medicilor specialiști (neuropatolog, ftziopneumolog, ginecolog) au servit cauza diagnosticării tardive la 10,5% de pacienți. Debutul insidios al leucemiilor acute a fost interpretat ca anemia fierodeficientă. Debutul limfoamelor maligne a fost considerat ca limfadenită reactivă, laringită acută, gastrită, acutizarea hepatitei cronice virale.

Concluzii:

1. Diferența considerabilă a indicelui morbidității prin hemopatii maligne între Republica Moldova și celelalte state europene nu s-a constatat.
2. Din totalitatea de pacienți cu limfomul Hodgkin au prevalat cei din mediul urban.
3. În limfoamele non-Hodgkin nu a fost observată diferența numerică semnificativă în stratificarea pacienților după criteriul urban/rural.
4. Perioada debutul bolii – confirmarea diagnosticului a fost mai îndelungată la pacienții cu limfoamele maligne.
5. Carența vigilenței oncologice a determinat derezonabilitatea concepțiilor diagnostice ale unor categorii de medici, în pofida accesibilității opțiunilor diagnostice necesare pentru identificarea hemopatiilor maligne.
6. Debutul insidios și latent al unor hemopatii maligne a influențat adresarea tardivă a bolnavilor la medici de familie.

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: 2391-2405.
2. Armitage, J.O., Gascoyne, R.D., Lunning, M.A. et al., *Non-Hodgkin lymphoma*. The Lancet, 2017; 390: 298-310.
3. Estey, E.H., Faderl, S.H., Kantarjian, H.M., *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. Springer Berlin Heidelberg New York, 2008: 293 p.
4. Fitzmaurice, C. et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. JAMA Oncol., 2018; 4(11):1553-1568.
5. Mehta, J. et al., *Epidemiology of myeloproliferative neoplasm in the United States*. Leuk. Lymphoma, 2014; 55 (3): 595-600.
6. Moulard, O. et al. *Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the*

European Union. In: European Journal of Haematology, 2014; 92: 289–297.

7. National Cancer Institute. (2011, November 10). *SEER stat fact sheets: Leukemia. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*. Retrieved from <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>.

8. Rajkumar, V.S., *Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. American Journal of Hematology, 2018; 93 (8): 1091-1110.

9. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal A., *Cancer Statistics*. Cancer J Clin., 2016; 66: 7-30.

10. Silver, R.T., Chow, W., Orazi, A. et al., *Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: prospective analysis*. Blood, 2013; 122 (11): 1881-86.

11. Spinei L., Lozan O., Badan V., *Biostatistica*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009: 186 p.

12. Hughes, T.P., Ross, D.M., Melo, J.V. *Handbook of chronic myeloid leukemia*. Springer International Publishing Switzerland, 2016: 1–66.

13. Thompson, P.A., Kantarjian, H.M., Cortes, J.E. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015*. Mayo Clinic Proceedings, 2015; 90 (10): 1440–1454.

14. Zelenetz, A.D., Gordon, L.I., Wierda, W.G. et al., *National Comprehensive Cancer Network, Non-Hodgkin lymphomas, version 4.2014*. J Natl Compre Canc Netw., 2014; 12: 1282-1303.

CERCETĂRI FUNDAMENTALE

DETECTAREA ȘI ANALIZA MUTAȚIILOR SOMATICE ÎN UNELE PROBE DE ADENOCARCINOM PULMONAR PRIN TEHNOLOGIA DE SECVENȚIERE *ION TORRENT*

Valentina STRATAN, dr. șt. biol., conf. cerc., Victor SÎTNIC, cerc. șt.,
 Valeri ȚUȚUIANU, cerc. șt., Valeriu BÎLBA, dr. șt. med., conf. cerc.,
 Sergiu BRENÎȘTER, dr. șt. med., conf. cerc., Vladimir ȘUTKIN, dr. hab. șt. med.,
 Ana LOZOVANU, cerc. șt., doctorand, Viorel MUNTEANU, cerc. șt.,
 Cristina POPA, cerc. șt. stag.

IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Cancerul pulmonar este cea mai comună cauză a mortalității prin cancer și cel mai comun cancer din lume cu peste 1,5 milioane de decese anual. Explorarea aspectelor genomice, studiul profilului molecular și selectarea terapiei țintite pentru aceste tumori sunt tendințe actuale și importante în oncologia de precizie. Lucrarea de față descrie profilul molecular și adnotarea clinică a datelor genomice obținute în urma secvențierii prin tehnologia *Ion Torrent* a 8 probe de adenocarcinom pulmonar. Secvențierea a fost efectuată în cadrul IMSP Institutul Oncologic în perioada 2018-2019 cu utilizarea panelului *Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2* care include 22 gene.

Cuvinte-cheie: secvențiere, NGS, cancer, adenocarcinom pulmonar, genom tumoral, adnotare clinică, terapie țintită

Summary

Lung cancer is the most common cause of cancer mortality and the most common cancer in the world with over 1.5 million deaths annually. The exploration of genomic aspects, the study of molecular profile and the selection of targeted therapies for these tumors are current and important tasks in precision oncology. The present paper describes the molecular profile and clinical annotation of the genomic data obtained from *Ion Torrent* sequencing of 8 lung adenocarcinoma samples. The sequencing was performed within the Oncological Institute in the period 2018-2019 using the *Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2* which includes 22 genes.

Key-words: sequencing, NGS, cancer, lung adenocarcinoma, tumor genome, clinical annotation, targeted therapy

Резюме

Рак легких является самой распространенной причиной смертности от рака и самой распространенной формой рака в мире с более чем 1,5 миллиона смертей в год. Изучение геномных аспектов, молекулярного профиля и выбор целевой терапии для этих опухолей являются актуальными и важными задачами в области точной онкологии. В статье описывается молекулярный профиль и клиническая аннотация геномных данных, полученных из секвенирования 8 образцов аденокарциномы легкого с применением технологий *Ion Torrent*. Секвенирование проводилось в Онкологическом Институте в 2018-2019 годах с использованием панели *Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2*, включающий 22 ген.

Ключевые слова: секвенирование, NGS, рак, аденокарцином легкого, раковый геном, клиническая аннотация, таргетная терапия

Introducere. Profilul molecular al cancerului a devenit esențial pentru selectarea și aplicarea terapiei țintite, iar Secvențierea de Noua Generație (Next Generation Sequencing - NGS) a îmbunătățit considerabil cercetarea din domeniul biomedical și a oferit noi provocări domeniului bioinformatic de analiză efectivă a datelor de secvențiere. Pentru Republica Moldova explorarea genomului tumoral cu utilizarea tehnologiei NGS reprezintă o premieră iar detectarea rapidă și simultană a alterațiilor genetice în 22 de gene implicate în tumorigeneză prezintă relevanță terapeutică pentru cancerul pulmonar. Adenocarcino-

mul pulmonar este recunoscut ca o malignitate complexă, iar diversitatea moleculară și genomică solicită tratamentul centrat pe pacient. Variantele genetice patogene ar putea fi utilizate ca biomarkeri de selecție a tratamentului iar abordarea terapeutică - realizată atât prin medicamente aprobate și validate clinic, precum și prin medicamente care sunt incluse în prezent în studiile clinice. Efectuarea secvențierii unui număr mare de gene la o singură lansare permite descifrarea peisajului genomic al tumorilor, obținerea rezultatelor în timp rapid și adnotarea clinică a țintelor moleculare. Rezultatele obținute în cadrul cercetărilor pot

Tabelul 1.

Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2

Tipul probei	Țesut tumoral parafinizat
Aplicare	Detectarea mutațiilor somatice
Gene	KRAS, EGFR, BRAF, PIK3CA, AKT1, ERBB2, PTEN, NRAS, STK11, MAP2K1, ALK, DDR2, CTNBN1, MET, TP53, SMAD4, FBX7, FGFR3, NOTCH1, ERBB4, FGFR1, FGFR2
Perechi de primeri, lungime ampliconi	92 perechi de primeri, 92 ampliconi cu o lungime medie de 162 pb
Cantitatea de ADN utilizată	10 ng
Performanță	Numărul total de read-uri: > 100 000 Acoperirea medie a bazelor: > 500x

servi ca suport pentru aplicarea tehnologiilor NGS în unele cazuri clinice atât în ceea ce vizează oncologia de precizie cât și alte specialități medicale.

Materiale și metode

Pentru realizarea secvențierilor celor 8 probe de adenocarcinom pulmonar au fost utilizate probe de țesut tumoral parafinizat, ADN-ul genomic fiind izolat cu kit-ul *GeneJET FFPE DNA Purification Kit*. A fost aplicată tehnologia *Ion Torrent* pentru panelul *Ion AmpliSeq Colon and Lung Cancer Research Panel v2* care include 22 gene (tabelul 1).

Performanța investigațiilor genomice a fost evaluată apreciindu-se numărul de read-uri și acoperirea medie a bazelor (Coverage) în regiunile de interes. Pentru toate probele a fost obținută o performanță maximă numărul de read-uri depășind 100000 iar acoperirea medie a bazelor fiind peste 500x. Densitatea medie de încărcare a chipului precum și alte detalii ale experimentului sunt prezentate în *figura 1*.

Analiza datelor genomice brute și filtrarea variantelor genetice a fost realizată cu ajutorul platformei *Ion Reporter* și a plugin-ului *Torrent Variant Caller*. Adnotarea și interpretarea clinică a genelor mutante și

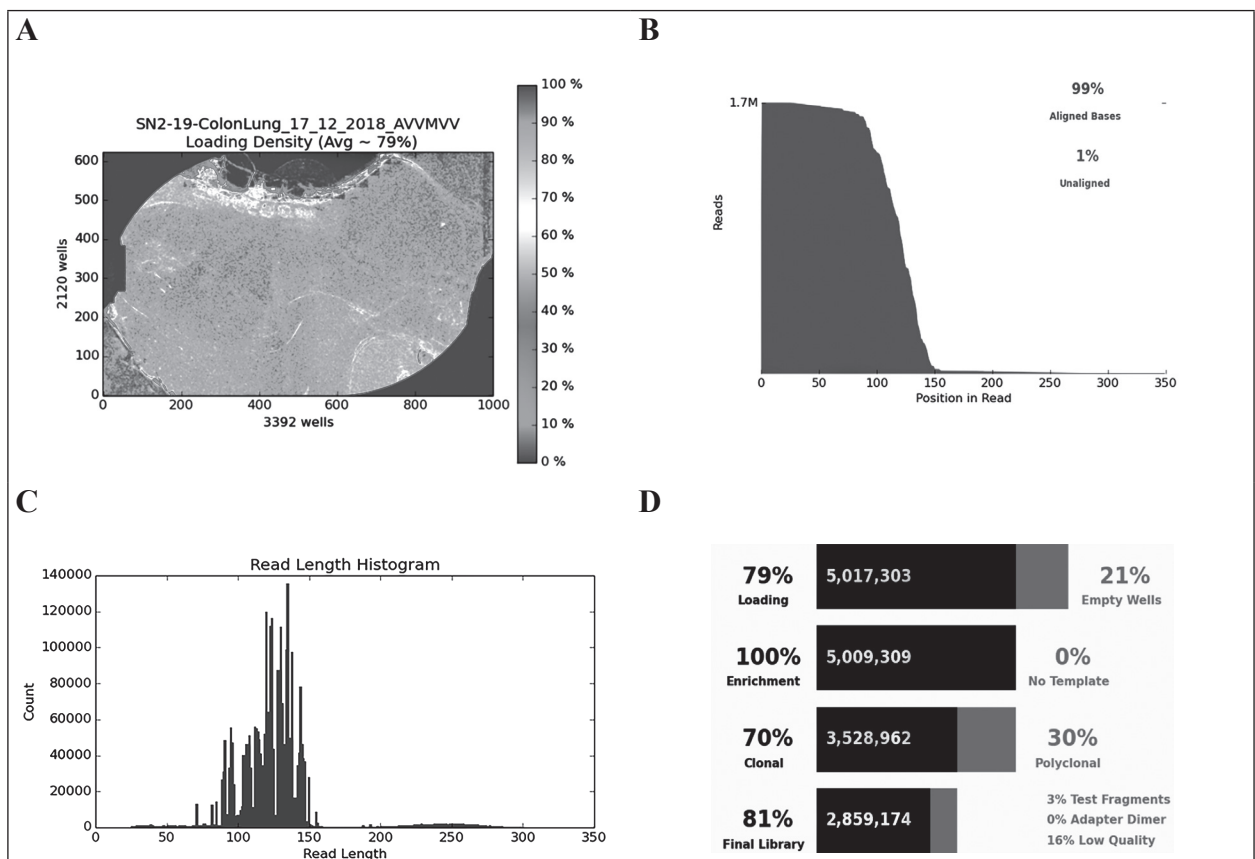


Figura 1. Detaliile experimentului de secvențiere (A. Densitatea medie de încărcare a chipului; B. Alinierea read-urilor; C. Lungimea read-urilor; D. Detalii ISP (Ion Sphere Particles))

Tabelul 2.

Mutațiile identificate per probă

Proba tumorală	Gena și varianta genetică detectată	Patogenitate	Tipul	Efectul	Proteina	Coverage
AP01	MET c.534C>T	Benign	SNV Exonic	Synonymous	p.(=)	3994
	MET c.1124A>G	Benign	SNV Exonic	Missense	p.Asn375Ser	2611
	ERBB2 c.2324_2325 ins ATACGTGATGGC	Pathogenic/Likely pathogenic	INDEL Exonic	Non Frameshift Insertion	p.Glu770_Ala771 insAlaTyrValMet	3971
AP02	EGFR c.1498+22A>T	Not reported	SNV Intronic	Unknown	p.?	3995
	TP53 c.880G>T	Pathogenic	SNV Exonic	Nonsense	p.Glu294Ter	3921
	TP53 c.215C>G	Benign	SNV Exonic	Missense	p.Pro72Arg	3999
AP03	DDR2 c.1505-20C>T	Benign	SNV Intronic	Unknown	p.?	4000
	ERBB4 c.421+58A>G	Not reported	SNV Intronic	Unknown	p.?	4000
	KRAS c.35G>C	Pathogenic/Likely pathogenic	SNV Exonic	Missense	p.Gly12Ala	3967
AP04	FGFR3 c.1953G>A	Not reported	SNV Exonic	Synonymous	p.(=)	
	EGFR c.1498+22A>T	Not reported	SNV Intronic	Unknown	p.?	3993
	TP53 c.215C>G	Benign	SNV Exonic	Missense	p.Pro72Arg	3998
AP05	NOTCH1 c.4732_4734delGTG	Not reported	INDEL Exonic	Non Frameshift Deletion	p.Val1578del	2070
AP06	MAP2K1 c.167A>C	Pathogenic/Likely pathogenic	SNV Exonic	Missense	p.Gln56Pro	2608
	TP53 c.892G>T	Pathogenic	SNV Exonic	Nonsense	p.Glu298Ter	2627
AP07	ERBB4 c.421+58A>G	Not reported	SNV Intronic	Unknown	p.?	3440
	CTNNB1 c.98C>G	Likely pathogenic	SNV Exonic	Missense	p.Ser33Cys	2662
	AKT1 c.49G>A	Pathogenic/Likely pathogenic	SNV Exonic	Missense	p.Glu17Lys	1461
AP08	EGFR c.1498+22A>T	Not reported	SNV Intronic	Unknown	p.?	3991
	TP53 c.1024C>T	Pathogenic	SNV Exonic	Nonsense	p.Arg342Ter	3944

identificarea interacțiunilor acestora cu diferiți agenți medicamentoși a fost realizată cu utilizarea *limbajului R* și a librăriei *rDGIdb* (*R Drug Gene Interaction Database*) efectuându-se explorarea mai multor baze de date de profil. Pachetul *rDGIdb* permite efectuarea

căutărilor în diferite surse și identificarea asocierilor dintre produșii genici (ținte) și agenții medicamentoși (liganzi). Multe din aceste asocieri includ informații despre tipul interacțiunii dintre ligand și țintă (ex. inhibitor, activator, chaperone, modulator alosteric,

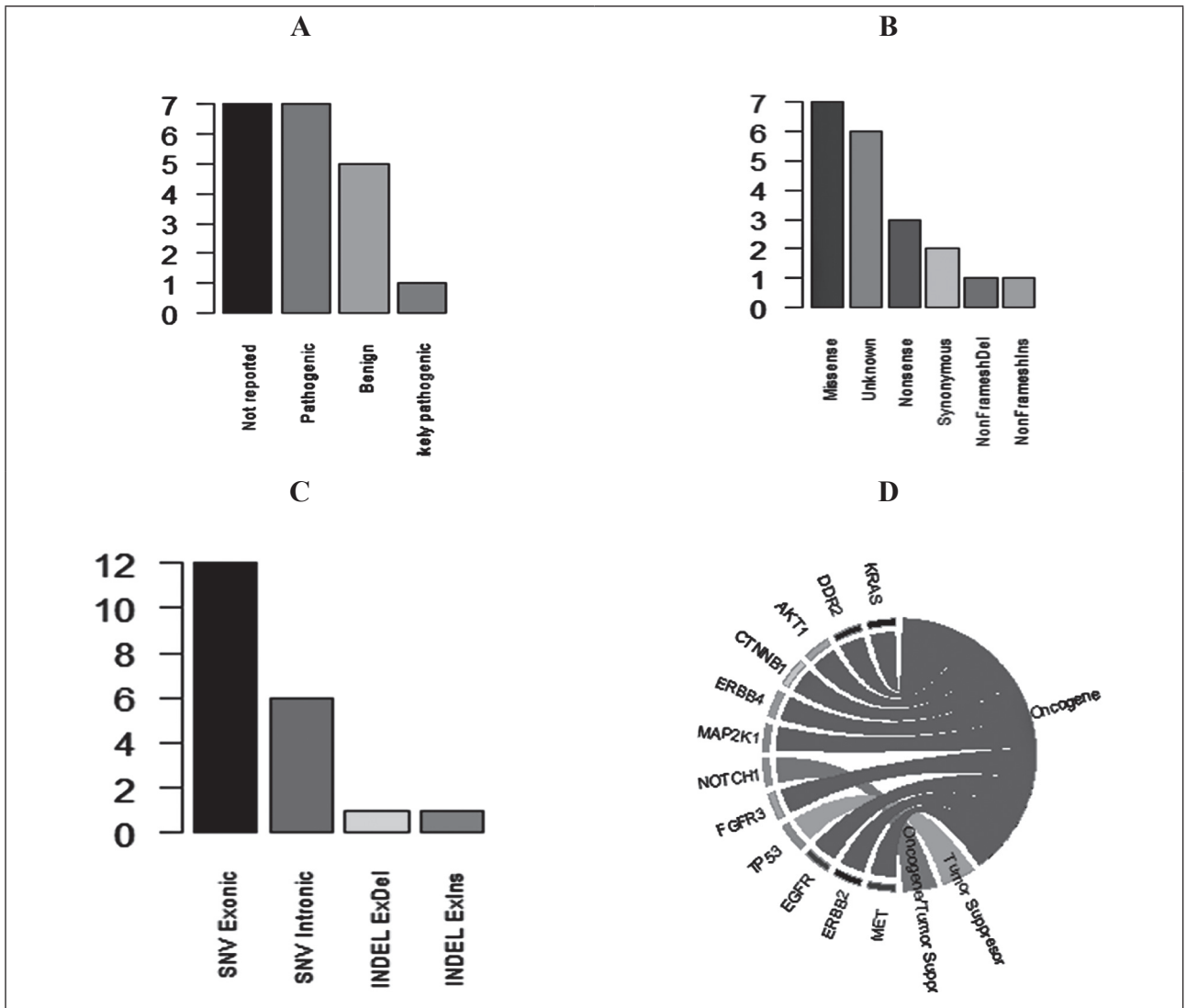


Figura 4. A,B,C – Patogenitatea, efectul translațional și tipul variantelor genetice detectate; D – Funcția genelor mutante

etc.) și despre categoriile genelor de interes (ex. gene din subsetul *Druggable Genome*).

Rezultate și discuții

Secvențierea celor 8 probe de adenocarcinom pulmonar a permis identificarea a 20 mutații în 12 gene: EGFR, ERBB4, TP53, AKT1, CTNNB1, DDR2, ERBB2, FGFR3, KRAS, MAP2K1, MET, NOTCH1. Varianta EGFR c.1498+22A>T a fost identificată în trei probe tumorale, ERBB4 c.421+58A>G și TP53c.215C>G în două probe, în celelalte cazuri detectându-se câte o variantă per probă. În tabelul 2 sunt prezentate mutațiile identificate și caracteristicile acestora.

În figura 4 este prezentată statistica datelor obținute conform următoarelor criterii: patogenitatea, efectul translațional, tipul variantelor genetice și funcția genelor mutante (oncogene, gene supresoare

de tumori, gene cu funcție dublă). Din 8 probe, 6 prezintă mutații patogene sau potențial patogene, celelalte 2 prezintă mutații benigne sau cu patogenitate incertă.

Adnotarea clinică cu utilizarea instrumentului bioinformatic *rDGIdb* a permis identificarea a 796 interacțiuni între cele 12 gene mutante și diferiți agenți medicamentoși. Interacțiunile cu un scor mai mare de 40 care sunt 11 la număr și numărul total de asocieri per sursă pot fi vizualizate în figura.5.

Concluzii.

Cercetările efectuate au permis detectarea unor biomarkeri genetici într-un panel de 22 gene driver ale cancerului și asocierea acestora cu diferiți agenți medicamentoși aprobați clinic sau aflați în faza de studii clinice. Avansarea în secvențierea genomului tumoral și identificarea țintelor moleculare acționa-

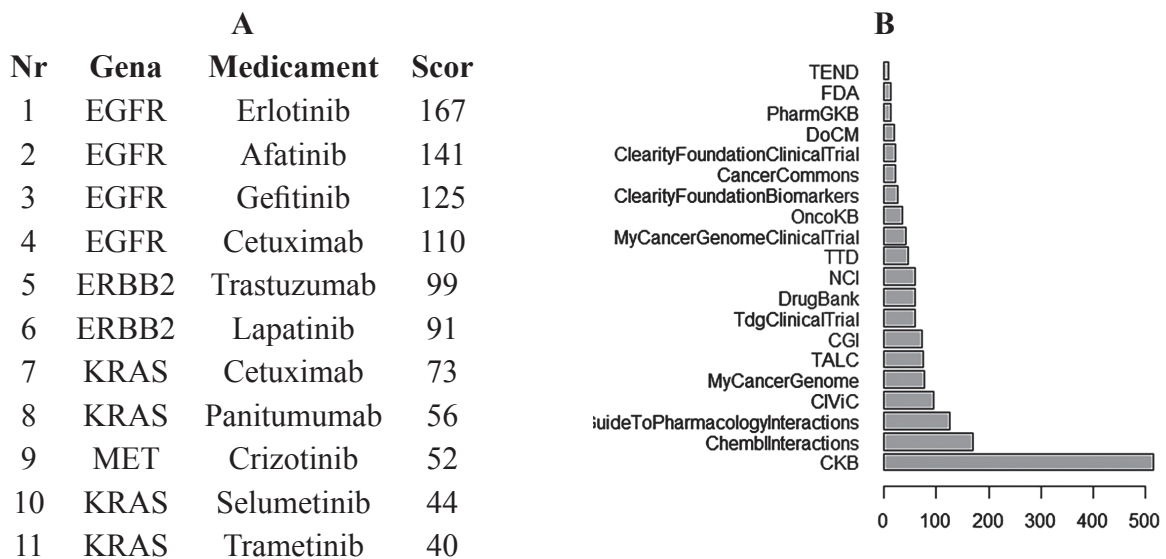


Figura 5. A. Interacțiunile genă-medicament cu scor mai mare de 40;
B. Numărul de interacțiuni genă-medicament identificate în diferite baze de date

bile favorizează selectarea celor mai eficiente terapii țintite în tratamentul cancerului, totuși există unele bariere în ce privește translarea pe larg a acestor tehnologii în practica clinică cum ar fi calitatea probelor, alegerea unei strategii de testare efectivă din punct de vedere al costului și integrarea complexă a profilului molecular cu cel clinic. Pentru a obține beneficii maxime de pe urma explorării genomului tumoral sunt necesare probe biologice calitative, optimizarea strategiilor și utilizarea algoritmilor bioinformatici performanți astfel încât datele moleculare să poată fi eficient interpretate, integrate cu profilul clinic și reflectate în rapoarte clinice accesibile pentru clinicieni.

Bibliografie

1. The Cancer Genome Atlas Research Network, Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers, *Nature* volume 489, pages 519–525 (2012), DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11404>;
2. Matan Hofree, John P. Shen, Hannah Carter, Andrew Gross & Trey Ideker, Network-based stratification of tumor mutations, *Nature Methods* volume 10, pages 1108–1115 (2013), DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.2651>;
3. The Cancer Genome Atlas Research Network et

al., *The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project*, *Nature Genetics* volume 45, pages 1113–1120 (2013), DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2764>;

4. Matthew H. Bailey et al., *Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations*, *CELL*, Volume 173, ISSUE 2, P371-385.e18, April 05, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.060>;

5. Singer J. et al., *Bioinformatics for precision oncology*, *Brief Bioinform.* 2019 May 21;20(3):778-788, DOI: 10.1093/bib/bbx143.

6. R. Core Team (2019). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

7. Thurnherr T., Singer F., Stekhoven D.J. and Beerenwinkel N. *Genomic variant annotation workflow for clinical applications* [version 2; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5:1963. doi:10.12688/f1000research.9357.2

8. Wagner A.H., Coffman A.C., Ainscough B.J., Spies N.C., Skidmore Z.L., Campbell K.M., Krysiak K., Pan D., McMichael J.F., Eldred J.M., Walker J.R., Wilson R.K., Mardis E.R., Griffith M., Griffith O.L. *DGIdb 2.0: mining clinically relevant drug-gene interactions*. *Nucleic Acids Research*. 2016 Jan 4;44(D1):D1036-44. doi:10.1093/nar/gkv1165.

INVESTIGAREA UNOR POLIMORFISME GENICE ÎN EXONUL 11 A GENEI BRCA1 LA PACIENTE DIAGNOSTICATE CU CANCER OVARIAN LA VÂRSTĂ TIMPURIE

Andreea CHICOȘ, Aliona MORARIU,
Doina AZOICĂI, Andrei CHICOȘ, Lucian NEGURĂ

Universitatea de Medicina și Farmacie Gr.T Popa Iași

Rezumat

Mutațiile germinale la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2 conferă un risc crescut de a dezvolta cancer ovarian, iar unele polimorfismele la nivelul acestor gene pot constitui alele de susceptibilitate cu penetranță scăzută. În această lucrare ne-am propus o evaluare a frecvenței unor polimorfisme genice la nivelul exonului 11 a genei *BRCA1*, într-un lot de 50 de paciente diagnosticate cu cancer ovarian la vârstă timpurie. Frecvența polimorfismul rs19642 în lotul studiat este foarte apropiată de cea identificată la populația Europei, dar diferită de frecvența raportată la populația din Africa sau Asia. În urma secvențierii complete a exonului 11 au fost identificate 7 polimorfisme mononucleotidice comune (SNP) ale genei *BRCA1*: rs1799949, rs16940, rs799917, rs16941, rs16942 rs4986850 și rs1799950 care au fost asociate unui număr de 4 haplotipuri. Cele mai frecvente haplotipuri (H1 și H2) cumulează peste 80% dintre alelele acestui lot de paciente și păstrează proporțiile descrise în literatura de specialitate.

Cuvinte-cheie: cancer ovarian, investigare, exon 11

Summary. Investigation of exon 11 BRCA1 gene polymorphisms in patients diagnosed with ovarian cancer at early age

Germline BRCA1 or BRCA2 mutations increase ovarian cancer risk and some polymorphisms in these genes could represent low penetrance susceptibility alleles. The aim of the study was to evaluate the frequency of several polymorphisms at exon 11 of BRCA 1 gene in a cohort of 50 patients diagnosed with ovarian cancer in early age. The frequency of rs19642 polymorphism was close to the value found in the population of Europe, but different from the frequency reported in Africa or Asia. After complete sequencing of exon 11 a number of 7 common SNPs of the BRCA1 gene were identified: rs1799949, rs16940, rs799917, rs16941, rs16942 rs4986850 and rs1799950 which were associated to 4 haplotypes. The most common haplotypes (H1 and H2) accumulate over 80% of the alleles in this group of patients and keep the ratio described in the literature. The results presented here are from a small population of women with ovarian tumours but further validation of this conclusion can be obtained by conducting a study with larger population of patients.

Key-words: ovarian cancer, investigation, exon 11

Резюме. Исследование полиморфизмов экзона 11 в гене BRCA1 у пациентов с диагнозом рака яичников в раннем возрасте

Мутации зародышевой линии в генах BRCA1 и BRCA2 увеличивают риск развития рака яичников, и некоторые полиморфизмы в этих генах могут быть аллелями восприимчивости с низкой пенетрантностью. В этой работе мы предложили оценить частоту некоторых генных полиморфизмов в 11 экзоне гена BRCA1 в группе из 50 пациенток с диагнозом рака яичников в раннем возрасте. Частота полиморфизма rs19642 в исследуемой группе очень близко к то, что выявлено в популяции Европы, но отличается от частоты зарегистрированной в популяции Африки или Азии. После полного секвенирования экзона 11 было идентифицировано 7 общих мононуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена BRCA1: rs1799949, rs16940, rs799917, rs16941, rs16942 rs4986850 и rs1799950, которые были связаны с 4 гаплотипа. Наиболее распространенные гаплотипы (H1 и H2) представляют более 80% аллелей этой группы пациентов и соблюдают пропорции, описанные в литературе.

Ключевые слова: рак яичников, исследование, экзон 11

Introducere

Cancerul ovarian este a 8-a cea mai fatală boală neoplazică în rândul femeilor înregistrând peste 180.000 de decese la nivel mondial (Ferlay et al., 2018), cele mai multe fiind înregistrate pe continentul European (GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/>, cu precădere în țările fostului bloc comunist. Astfel, țări precum Polonia, Letonia, Lituania, Ungaria sau România raportează o rată a mortalității standardizată

cu vârsta populației europene peste valoarea medie de 7,1/100000 de locuitori, înregistrată în Uniunea Europeană (ECIS 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>).

Diagnosticarea precoce a acestei maladii reprezintă cheia pentru scăderea mortalității în cancerul ovarian. Acest deziderat poate fi realizat prin identificarea femeilor care au un risc crescut de a dezvolta o patologie malignă a ovarelor (Romanowicz et al., 2017).

Tabelul I.

Codificarea polimorfismelor studiate după modelul utilizat în Laboratorul de Epidemiologie Moleculară, UMF Iași (restul datelor din tabel sunt preluate de pe site-ul U.S. National Library of Medicine, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

cod	Exon	codon	HGVS gdot	HGVS cdot	HGVS pdot	NCBI dbSNP	BIC cod	Frecvența (dbSNP)
a	11-4	694	g.124535C>T	c.2082C>T	Ser694Ser	rs1799949	2201C>T	0.34
b	11-4	693	g.124530G>A	c.2077G>A	Asp693Asn	rs4986850	2196G>A	0.03
c	11-5	771	g.124764T>C	c.2311T>C	Leu771Leu	rs16940	2430T>C	0.33
d	11-6	871	g.125065C>T	c.2612C>T	Pro871Leu	rs799917	2731C>T	0.46
g	11-7	1038	g.125566A>G	c.3113A>G	Glu1038Gly	rs16941	3232A>G	0.34
f	11-7	1040	g.125572G>A	c.3119G>A	Ser1040Asn	rs4986852	3238G>A	0.01
h	11-8	1183	g.126001A>G	c.3548A>G	Lys1183Arg	rs16942	3667A>G	0.35
l	11-2	356	g.123520A>G	c.1067A>G	Gln356Arg	rs1799950	1186A>G	0.02

În prezent, riscul cel mai ridicat de boală neoplazică a ovarelor îl au femeile purtătoare de mutații în genele *BRCA1* (riscul calculat pe durata întregii vieți între 16% și 68%), și *BRCA2* (între 11% și 27%). Această variabilitate a riscului a fost pusă pe seama factorilor genetici cu penetranță scăzută, care modifică riscul conferit de mutațiile genetice (Milne, Antoniou, 2016). Studii recente identifică numeroase polimorfisme mononucleotidice (single nucleotide polymorphism – SNP), care sunt asociate cancerului ovarian (Giannakeas et al., 2015), cele mai multe dintre acesta fiind identificate la nivelul genei *BRCA1* (Konecny et al., 2011)

În această lucrare ne-am propus o evaluare a factorilor genetici cu penetranță populațională scăzută (polimorfisme genice) a exonului 11 a genei *BRCA1*, la paciente diagnosticate cu cancer ovarian la vârstă timpurie, prin tehnici de biologie moleculară, în contextul datelor existente până la acest moment în literatura de specialitate.

Pacienți și metode cercetare

Pentru acest studiu s-a selectat din baza de date a Departamentului de Oncogenetică UMF Iași un lot de 50 de paciente diagnosticate cu neoplasm ovarian înainte de a împlini vârsta de 60 de ani. Extracția ADN, s-a realizat cu kit-uri de extracție *Wizard® Genomic DNA Purification Kit Promega™* și protocolul de extracție pentru 6 ml de sânge periferic, optimizat în laboratorul Departamentului de Oncogenetică al UMF Iași. Toți pacienții au exprimat acordul de a participa la acest studiu prin semnarea unui consimțământ informat în cercetare, validat și aprobat în Departamentului de Oncogenetică și de către Comisia de Etică a UMF Iași.

A fost secvențiat complet, prin metoda Sanger, exonul 11 al genei *BRCA1* la 12 din cele 50 de paciente selectate aleator. Datele obținute în urma sec-

vențierii, au fost interpretate utilizând softul Seqman (DNA Star). De asemenea, s-a determinat frecvența SNP rs16942 la toate cele 50 de paciente incluse în studiu, secvențindu-se la toate pacientele regiunea 3'-terminală a exonului 11.

Analiza statistică a datelor pacienților a fost realizată utilizând SPSS 20.0. S-a realizat doar o prelucrare primară a datelor, utilizând metode descriptive de calcul statistic și testul χ^2 - test neparametric calitativ, care compară distribuții de frecvență.

Rezultate

Pacientele incluse în studiu au avut vârsta cuprinsă în intervalul 18-67 de ani, cu o medie de $47,2 \pm 8,73$ ani. Vârsta medie la diagnostic, în cadrul lotului de studiu, a fost de $45,38 \pm 8,79$ ani. După amplificarea PCR a regiunii exonice 11-8 a celor 50 de paciente incluse în studiu, au fost identificate 30 de paciente heterozigote cu SNP rs16942, 3 paciente homozigote și 17 paciente wild-type. Calcularea frecvenței alelice indică o valoare de 0,36. În urma amplificării și secvențierii celor 9 regiuni diferite a exonului 11, la 12 paciente selectate aleator, au fost identificate 7 SNP-uri, codificate după modelul prezentat în *tabelul I*. Cel mai frecvent au fost identificate polimorfismele a, c, d, g și h (rs1799949, rs16940, rs799917, rs16941, rs16942). Acestea au fost depistate la 9 (75%) dintre cele 12 paciente atât în stare heterozigotă cât și în stare homozigotă (*figura 1*). Polimorfismul b (rs4986850) a fost identificat la doar 2 paciente (16,6%) ambele în stare heterozigotă, în timp ce polimorfismul l (rs1799950) a fost identificat în stare heterozigotă la o singură pacientă (8,3%). Polimorfismul corespunzător literei f (rs4986853) nu a fost identificat la nici una dintre pacientele analizate. În cazul a 2 paciente (OVR 56, OVR 61) nu au fost identificate variații genice în exonul 11 al genei *BRCA1*.

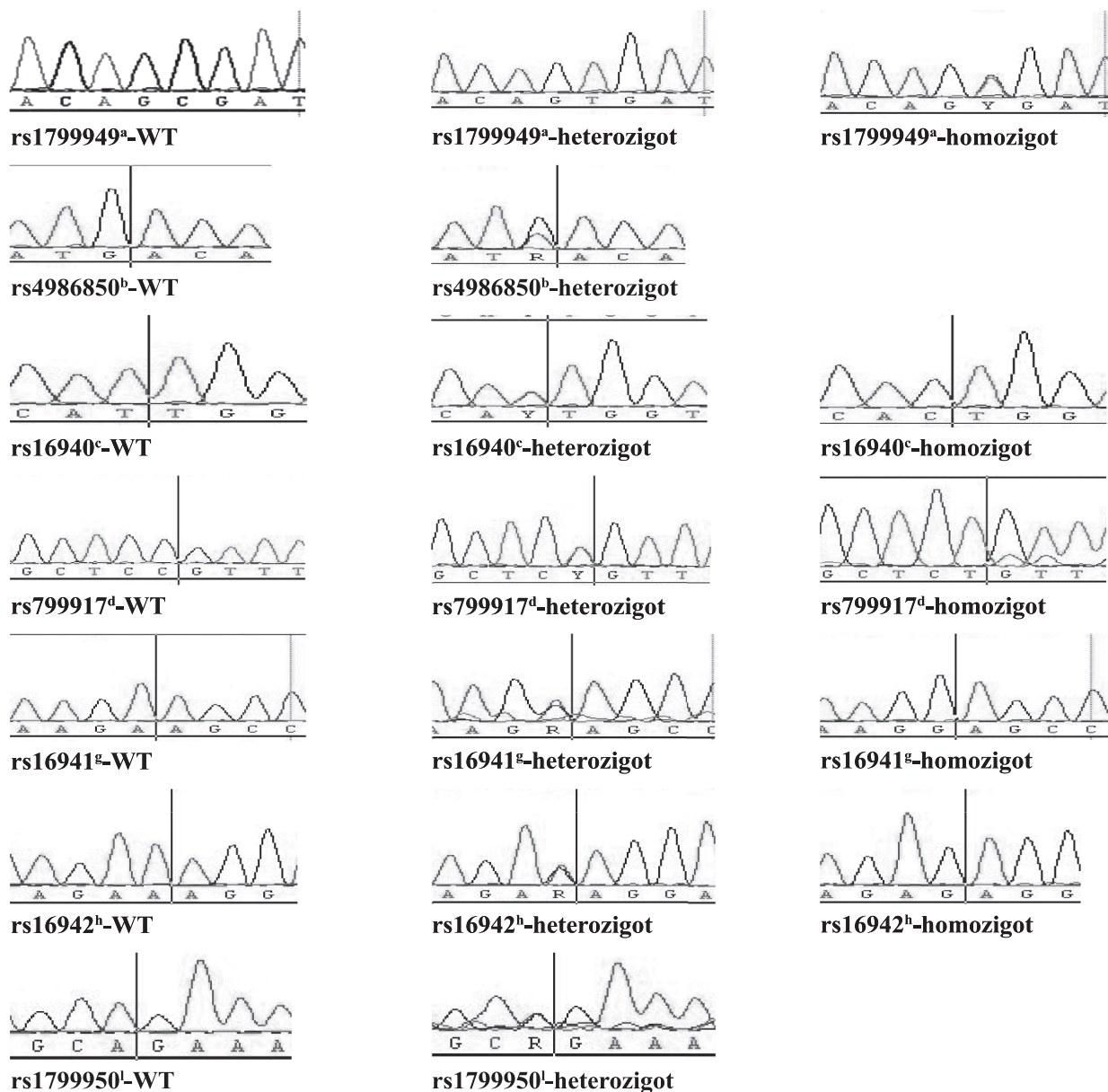


Figura 1. Secvența diferitor regiuni ale exonului 11 a genei BRCA1 la pacientele analizate. Cele 7 polimorfisme detectate sunt prezentate în stare WT, heterozigota și homozigota.

Asocierea în haplotipuri s-a realizat după modelul publicat de Judkins et al. în 2005. În tabelul III și IV, sunt prezentate frecvența acestor haplotipuri, precum și asocierea SNP-urilor identificate în acest studiu, cu haplotipurile BRCA1.

Discuții

Argumentul principal pentru care am ales SNP rs16942, este dat de frecvența cu care el este raportat

în literatura de specialitate. Astfel, conform datelor publicate pe site-ul U.S. National Library of Medicine, acest polimorfism este pe locul 2 (0,355), după rs799917, ca frecvență în populația europeană (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs16942#seq_hash). Dat fiind faptul că rs799917 a fost extensiv studiat, am considerat că evaluarea prevalenței acestui polimorfism în lotul studiat, poate aduce informații științifice mai relevante. Din datele noastre acesta este

Tabelul III.

Frecvența haplotipurilor identificate în studiul nostru					
Haplotip	H1	H2	H3	H6	Total
Nr.	10	11	2	1	24
Frecvența raportată la 24 de alele	0,416	0,458	0,083	0,041	1.000

Tabelul IV.

**Distribuția polimorfismelor la nivelul exonului 11 la cele 12 paciente selectate
și asocierea acestora cu haplotipurile BRCA**

Pacient	SNP								Haplotip
	a	b	c	d	f	g	h	l	
OVR52	-	-	-	-	-	-	-	-	H1H1
OVR57	-	-	-	-	-	-	-	l	H6H1
OVR60	a	-	c	d	-	g	h	-	H1H2
OVR61	-	-	-	-	-	-	-	-	H1H1
OVR65	a	-	c	d	-	g	h	-	H1H2
OVR76	aa	b	cc	dd	-	gg	hh	-	H2H3
OVR77	a	-	c	d	-	g	h	-	H1H2
OVR78	aa	-	cc	dd	-	gg	hh	-	H2H2
OVR80	a	-	c	d	-	g	h	-	H1H2
OVR83	aa	-	cc	dd	-	gg	hh	-	H2H2
OVR91	aa	b	cc	dd	-	gg	hh	-	H2H3
OVR101	a	-	c	d	-	g	h	-	H1H2

primul studiu care raportează frecvența polimorfismului rs16942 în România. Datele obținute de noi – frecvența allelică 0,36, sunt similare mediei europene

În urma secvențierii complete a exonului 11 BRCA1, au fost identificate 7 polimorfisme care se regăsesc în lista celor 12, respectiv 14 polimorfisme identificate de Shattuck-Eidens și Judkins ca fiind comune și astfel, asociate unor haplotipuri. Respectând sistemul descris Judkins et al., am grupat aceste polimorfisme în 4 haplotipuri (H1, H2, H3, H6). Dintre cele 10 haplotipuri raportate de Judkins et al., 6 nu se regăsesc în studiul nostru, probabil din cauza numărului mic de paciente la care s-a realizat secvențierea. Prin urmare, considerăm că sunt necesare studii ulterioare, pe loturi mai ample.

Cele mai frecvente haplotipuri - H1 și H2, fiecare având o frecvență de peste 0,4 sunt raportate și în literatură ca fiind preponderente, acestea înglobând aproximativ 80% din alelele identificate în populația europeană sau nord-americană (Judkins et al., 2015). Totuși, în studiul nostru, cel mai frecvent haplotip a fost H2 (0,458) spre deosebire de (Judkins et al., 2005) care plasează H1 pe primul loc urmat de H2.

Deși frecvența cumulată a celor două haplotipuri este similară, există diferențe privind ponderea acestor haplotipuri. Astfel, Judkins et al. (Judkins et al., 2005) raportează o frecvență mai mică a haplotipului H2 (0,230) și mai mare, a haplotipului H1 (0,550).

O frecvență a H2 de 0,60 apropiată de cea identificată de noi, a fost raportată în India într-un lot de 50 de paciente diagnosticate cu neoplazie mamară la

vârstă timpurie, acest haplotip fiind asociat cu un risc crescut de cancer mamar (OR: 2.33 95%CI: 1.31–4.17) (Juwle A, Saranath D, 2012). Un risc crescut de neoplazie a sânelui (OR: 1,18, 05%CI: 1.02-1.37), pentru purtătorii acestui haplotip, este identificat și într-un alt studiu de tip caz-martor (1323 de cazuri și 1910 martori) (Cox et al., 2005).

Nu am găsit date cu privire la asocierea celorlalte 5 polimorfisme identificate în lotul nostru de pacienți, cu riscul de apariție a cancerului ovarian. Toate datele din literatură se referă la paciente cu sindrom de cancer ereditar de ovar și sân (HBOC), prin urmare, cuantificarea acestor SNP la paciente cu cancer ovarian sunt o noutate și compararea datelor noastre cu cele din literatură poate fi cel mult orientativă. Polimorfismul codificat cu litera d (rs799917), prezintă controverse privind riscul de neoplasm mamar. Unii autori (Nicoloso et al., 2010) arată un risc de aproximativ 2 ori mai mare de neoplazie mamară (OR: 1.95, 95%CI: 1.06-3.6) la purtătorii SNP rs799917 în gena BRCA1, iar alții (Borg et al., 2010, Dombernowsky et al., 2009; Yang et al., 2019.) nu confirmă aceste constatări.

Aceeași situație se constată și în datele privind polimorfismele rs1799950 sau rs16941: risc diminuat de cancer mamar (Borg et al., 2010), risc crescut (Cox et al., 2005, Dombernowsky et al., 2009).

Privind în ansamblu, aceste date pot fi interpretate, la acest moment, ca preliminară, în principal datorită lotului restrâns de studiu. Totuși, rezultatele obținute deschid perspectivele efectuării unor analize

genetice mai ample, care să permită evaluarea prevalenței polimorfismelor mononucleotidice la pacienții diagnosticați cu cancer ovarian din România și implicațiile acestora în determinarea riscului de apariție a acestei maladii.

Concluzii

În urma investigațiilor efectuate de către noi, au fost identificate 7 polimorfisme mononucleotidice comune (SNP) ale genei *BRCA1*, asociate unui număr de 4 haplotipuri. Frecvența cu care a fost identificat polimorfismul rs19642 în lotul studiat este foarte apropiată de cea identificată la populația Europei. Frecvența haplotipurilor majore *BRCA1* (H1 și H2) păstrează proporțiile descrise în literatura de specialitate, cu particularitatea că frecvența H1 este mai scăzută în studiul nostru decât frecvența raportată în literatură, iar cea a haplotipului H2 este mai crescută. Rezultatele prezentate au fost obținute pe un lot insuficient de mare de pacienți astfel încât pentru validarea acestor concluzii sunt necesare studii în populații mai ample

Cercetările pentru această lucrare au fost finanțate din proiectele ERASMUS + HOPE 2018-1-RO01-KA202-049189 și contract de finanțare pentru execuție granturi interne UMF Gr. T Popa Iași nr. 27502.

Bibliografie

1. Borg A., Haile R.W., Malone K.E. et al. *Characterization of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations and variants of unknown clinical significance in unilateral and bilateral breast cancer: the WECARE study*. Hum Mutat 2010; 31(3): E1200-1240.
2. Cox D.G., Kraft P., Hankinson S.E., Hunter D.J. *Haplotype analysis of common variants in the BRCA1 gene and risk of sporadic breast cancer*. Breast Cancer Res 2005; 7(2): R.171-175.
3. Dombernowsky S.L., Weischer M., Freiberg J.J. et al. *Missense polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of breast and ovarian cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(8): 2339-2342.
4. ECIS 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
5. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. Int J Cancer 2019; 144(8): 1941-1953.
6. Giannakeas V., Sopik V., Shestopaloff K., et al. *A model for estimating ovarian cancer risk: application for preventive oophorectomy*. Gynecol Oncol 2015; 139(2): 242-247.
7. GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/>
8. Judkins T., Hendrickson B.C., Deffenbaugh A.M., Scholl T. *Single nucleotide polymorphisms in clinical genetic testing: the characterization of the clinical significance of genetic variants and their application in clinical research for BRCA1*. Mutat Res 2005; 573(1-2): 168-179.
9. Juwle A., Saranath D. *BRCA1/BRCA2 gene mutations/SNPs and BRCA1 haplotypes in early-onset breast cancer patients of Indian ethnicity*. Med. Oncol. 2012; 29(5): 3272-3281.
10. Konecny M., Milly M., Zavodna K. et al. *Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia*. Breast Cancer Res. Treat 2011; 126(1): 119-130.
11. Milne R.L., Antoniou A.C. *Modifiers of breast and ovarian cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. Endocr Relat Cancer 2016; 23(10): 69-84.
12. Nicoloso M.S., Sun H., Spizzo R. et al. *Single-nucleotide polymorphisms inside microRNA target sites influence tumor susceptibility*. Cancer Res 2010; 70(7): 2789-2798.
13. Romanowicz H., Michalska M.M., Samulak D., et al. *Association of R156R single nucleotide polymorphism of the ERCC2 gene with the susceptibility to ovarian cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 208: 36-40.
14. Yang M., Du X., Zhang F., Yuan S. *Association between BRCA1 polymorphisms rs799917 and rs1799966 and breast cancer risk: a meta-analysis*. J Int. Med. Res. 2019; 47(4): 1409-1416.

DETERMINAREA MARKERULUI DE PROLIFERARE CELULARĂ KI-67 LA PACIENTELE CU CANCER ENDOMETRIAL.

Irina TRIPAC, d.m., **Frank GHEORGHIU***, academician, profesor,
Nina BOGDANSKAIA, d.h.ş.m., **Valentina STRATAN**, doctor în biologie

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic din Republica Moldova

*Academia Medicală de Instruire Postuniversitară Continuă „I. M. Secenov” or. Moscova

Rezumat

Unul dintre indicatorii agresivității procesului tumoral este proliferarea celulară, care poate fi estimată cu ajutorul indicelui mitotic și procentajul celulelor Ki-67 pozitive.

Expresia antigenului Ki-67 a fost estimată prin metoda imunohistochimică în endometru la 50 de paciente investigate, care suferă de CE. În cadrul analizei datelor obținute s-a constatat, că valoarea minimă a indicelui Ki-67 la pacientele cu CE a constituit 14%, maximă – 75%, iar medie – 43,6±12,4%. La pacientele cu CE din grupul cu risc crescut, nivelul de expresie a oscilat între 15 și 87%, valoarea medie constituind 52,4±18,2%.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, factorii de prognostic, expresia Ki-67, marker de proliferare.

Summary. Determination of the marker of proliferative activity ki-67 patients with cancer endometry.

One of the indicators of the aggressiveness of the tumor process is cell proliferation, which can be assessed using the mitotic index and the percentage of Ki-67-positive nuclei. The expression of Ki-67 antigen was determined by the immunohistochemical method in the endometrium in 50 examined patients with endometrial cancer (EC). According to the literature, a high percentage of Ki-67 is associated with a poor prognosis of the disease, according to various authors, the “threshold” Ki-67, which determines the prognosis of the course of ER, varies between 33-51%. In our study, the average Ki-67 value for patients with OE was 49%, which generally agrees with the data of several researchers. The revealed associations of Ki-67 expression with tumor differentiation, invasion into the myometrium, spread to the cervical canal and stage of the disease, similar in both subgroups, but significant mainly in the group with metabolic syndrome, seem to indicate more informative proliferation index specifically for this group, which requires additional research.

Key-words: endometrial cancer, factors of prognosis, expression of Ki-67, marker of proliferation.

Резюме. Определение маркера пролиферативной активности ki-67 у пациенток с раком эндометрия.

Одним из показателей агрессивности опухолевого процесса является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Экспрессия антигена Ki-67 определялась иммуногистохимическим методом в эндометрии у 50 обследованных пациенток с раком эндометрия (РЭ). Согласно данным литературы, высокое процентное содержание Ki-67 ассоциируется с плохим прогнозом заболевания, по данным разных авторов, «порог» Ki-67, определяющий прогноз течения РЭ, варьирует в пределах 33-51%. В нашем исследовании среднее значение Ki-67 для больных РЭ составило 49%, что в целом соответствует данным ряда исследователей. Выявленные ассоциации экспрессии Ki-67 с дифференцировкой опухоли, инвазией в миометрий, распространением на цервикальный канал и стадией заболевания, аналогичные в обеих подгруппах, но значимые в основном в группе с метаболическим синдромом, свидетельствуют, по-видимому, о большей информативности индекса пролиферации именно для этой группы, что требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: рак эндометрия, факторы прогноза, экспрессия Ki-67, маркер пролиферации.

Introducere.

Unul dintre indicatorii agresivității procesului tumoral este proliferarea celulară, care poate fi estimată cu ajutorul indicelui mitotic și procentajul celulelor Ki-67 pozitive.

Materiale și metode.

Expresia antigenului Ki-67 a fost estimată prin metoda imunohistochimică în endometru la 50 de pa-

ciente investigate, care suferă de CE. În cadrul analizei datelor obținute s-a constatat, că valoarea minimă a indicelui Ki-67 la pacientele cu CE a constituit 14%, maximă – 75%, iar medie – 43,6±12,4%. La pacientele cu CE din grupul cu risc crescut, nivelul de expresie a oscilat între 15 și 87%, valoarea medie constituind 52,4±18,2%.

La pacientele cu CE din grupul cu risc scăzut indicatorii expresiei Ki-67 s-au deosebit în mod semni-

ficativ de indicatorii pacienților cu CE din grupul cu risc crescut, valoarea medie constituind $32,1 \pm 8,7\%$ ($d=0,04$), în grupul CE cu risc intermediar indicele Ki-67 a oscilat între 11 și 48%, valoarea medie constituind $27,4 \pm 6,8\%$. La paciențele cu cancer non-endometrial ($d=9$), indicele Ki-67 a oscilat între 16 și 77%, valoarea medie a indicelui constituind $37,9 \pm 7,65\%$.

Totodată, valorile maxime ale indicelui au fost depistate la paciențele cu cancer endometrial sero-papilar, iar la paciențele cu adenocarcinom cu celule clare și carcinom mixt, indicatorii au fost identici. Pentru interpretarea datelor obținute a fost calculată, de asemenea, mediana Ki-67: în grupul pacienților cu CE mediana a constituit 49%, iar la paciențele cu cancer non-endometrial – 21%.

Pentru determinarea raportului dintre nivelul expresiei Ki-67 și particularitățile clinice și morfologice la paciențele cu CE, a fost efectuată o analiză de corelație dintre expresia Ki-67 și particularitățile funcțiilor

menstruale și reproductive, gradul de diferențiere a tumorilor, profunzimea invaziei în miometru, gradul de răspândire a procesului tumoral și faza bolii. Rezultatele sunt prezentate în *tabelul 1*.

Rezultate și discuții.

La paciențele cu CE din grupul cu risc crescut, raporturile obținute confirmă dependența inversă dintre indicele expresiei Ki-67 și durata dereglărilor menstruale, debutul menopauzei și numărul de sarcini. A fost stabilit raportul de corelație direct dintre expresia Ki-67 și vârsta pacienților. La paciențele cu CE cu risc intermediar a fost depistat raportul de corelație negativ dintre indicele Ki-67 și numărul de sarcini, precum și raporturi pozitive dintre nivelul expresiei Ki-67, vârsta și durata ciclului menstrual. În grupul pacienților cu CE cu risc scăzut s-a stabilit un număr maxim de corelații: dependența pozitivă dintre indicele Ki-67 și vârsta, debutul menopauzei și durata

Tabelul 1.

Raporturi și coeficienți de corelație Spearman (r) dintre expresia Ki-67 și particularitățile funcțiilor menstruale și reproductive la paciențele cu CE.

Grupuri	Raporturi	Coeficient de corelație Spearman
Grupul cu risc crescut	Ki-67 – vârsta	0,201283
	Ki-67 – durata ciclului menstrual	-0,2764334
	Ki-67 – debutul menopauzei	-0,2320314
	Ki-67 – numărul de sarcini	-0,2345334
Grupul cu risc crescut și intermediar	Ki-67 – durata ciclului menstrual	0,454360
	Ki-67 – vârsta	0,251087
	Ki-67 – numărul de sarcini	-0,267416
Grupul cu risc intermediar	Ki-67 – vârsta	0,210340
	Ki-67 – durata ciclului menstrual	0,436219
	Ki-67 – numărul de sarcini	-0,457131
	PR – debutul menopauzei	0,234015
Grupul cu risc scăzut	Ki-67 – vârsta	0,333461
	Ki-67 – durata ciclului menstrual	-0,289684
	Ki-67 – numărul de sarcini	-0,457131
	Ki-67 – debutul menopauzei	0,234015

ciclului menstrual. Dependența inversă a fost stabilită cu numărul de sarcini.

Astfel, în cadrul analizei datelor obținute în toate subcategoriile, s-a stabilit, că indicele expresiei Ki-67 depinde de vârsta pacientei. Totodată, la pacientele cu vârsta de peste 50 de ani, valoarea indicelui Ki-67 a fost mai mică decât mediana în 87% din cazuri, iar la pacientele cu vârsta de până la 50 de ani valoarea indicelui a fost mai mică decât mediana în 45% din cazuri. Această dependență a fost tipică atât pentru pacientele cu CE din grupul cu risc crescut, cât și pentru pacientele cu CE din grupul cu risc scăzut. De asemenea, în subcategoriile pacientelor cu CE cu risc crescut și intermediar a fost depistată dependență de durata ciclului menstrual și debutul menopauzei. Totodată, valorile maxime ale indicelui au fost determinate la pacientele care se aflau în perioada de perimenopauză și menopauză cu durata de până la 5 ani. Astfel, indicele Ki-67 la această categorie de paciente a fost mai mare decât mediana în 89% din cazuri, iar la pacientele în vârstă reproductivă indicele de proliferare a fost, de regulă, mai mic decât mediana.

A fost efectuată analiza nivelului Ki-67 în tumori, în corelație cu gradul de diferențiere a tumorilor, profunzimea invaziei în miometru, gradul de răspândire a procesului tumoral și faza bolii la pacientele cu CE.

S-a stabilit, că gradul de diferențiere a tumorilor în toate grupurile pacientelor, care suferă de cancer endometrial, este corelată cu nivelul indicelui de proliferare (rezultatele sunt prezentate în *tabelul 2*).

Tabelul 2

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de diferențierea tumorilor la pacientele cu CE din grupul cu risc crescut.

Gradul de diferențiere a tumorilor	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Scăzut (p=24)	6	25	18	75	0,049

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

La pacientele cu gradul înalt de diferențiere a adenocarcinomului endometrului, indicele Ki-67 a fost predominant mai mic decât valoarea medie a indicelui de proliferare. La 75% din paciente cu gradul scăzut de diferențiere, indicele de proliferare a fost mai mare decât mediana.

La pacientele cu CE cu risc intermediar și scăzut, indicii Ki-67 au avut aceeași tendință (*tabelul 3*).

Tabelul 3.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de diferențierea tumorilor la pacientele cu CE din grupul cu risc crescut.

Gradul de diferențiere	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Înalt (p=10)	8	75	2	25	0,14
Moderat (p=10)	5	50	5	50<	0,11

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

Totodată, este de remarcat, că rezultatele Ki-67 în acest grupul sunt mai mari decât la pacientele cu CE din grupul cu risc intermediar (*tabelul 4*).

Tabelul 4.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de profunzimea invaziei în miometru la pacientele cu CE din grupul cu risc crescut

Profunzimea invaziei	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Până la 0,5 cm (p=24)	18	73	6	27	0,12
Mai mult de 0,5 cm (p=15)	7	47	6	53	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

În cadrul analizei datelor obținute s-a stabilit, că în cazul CE* cu profunzimea invaziei în miometru de până la 0,5 cm, în 73% din cazuri indicii de proliferare au fost mai mici decât mediana, iar în cazurile profunzimii invaziei în miometru de mai mult de 0,5 cm, indicele Ki-67 a fost deseori mai mare decât mediana (53%). Însă, nu au fost obținute diferențe semnificative (d = 0,12).

Aceleași rezultate au fost obținute în cadrul cercetării dependenței nivelului de expresie a Ki-67 de profunzimea invaziei în miometru la pacientele cu CE din grupul cu risc intermediar.

Rezultatele analizei corelației dintre nivelul Ki-67 și gradul răspândirii procesului tumoral pe canalul cervical sunt prezentate în *tabelul 6*.

În cadrul analizei datelor obținute s-a stabilit, că nivelul markerului de proliferare la pacientele cu CE cu risc crescut, în cazul răspândirii pe canalul cervical, în 56% din cazuri a fost mai mare decât nivelul mediane*, iar în absența leziunilor pe canalul cervi-

cal, în 86% din cazuri, indicele de proliferare a fost mai mic decât nivelul mediane.

Tabelul 5.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de profunzimea invaziei în miometru la paciențele cu CE din grupul cu risc scăzut

Profunzimea invaziei	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Până la 0,5* cm (p=16)	10	66	6	34	0,19
Mai mult de 0,5 cm (p=10)	5	50	5	50	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

Tabelul 6.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de gradul de răspândire a procesului tumoral pe canalul cervical la paciențele cu CE din grupul cu risc crescut

Extinderea pe canalul cervical	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Prezentă (p=16)	7	44	9	56	0,08
Lipsește (p=14)	12	86	2	14	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

În grupul paciențelor cu CE cu risc scăzut s-a constatat aceeași tendință (rezultatele sunt prezentate în tabelul 7).

Tabelul 7.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de gradul de răspândire a procesului tumoral pe canalul cervical la paciențele cu CE din grupul cu risc scăzut.

Extinderea pe canalul cervical	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
Prezentă (p=13)	5	38	8	62	0,1
Lipsește (p=14)	10	67	4	33	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

În cadrul cercetării dependenței expresiei indicelui de proliferare celulară s-a constatat, că în toate subcategoriile paciențelor cu CE, valoarea indicelui crește în funcție de răspândirea procesului tumoral pe canalul cervical. Totodată, în grupul paciențelor cu CE cu risc scăzut, indicele total Ki-67 a fost mai mic decât la paciențele cu CE din grupul cu risc cres-

cut, deși, nu au fost obținute diferențe semnificative ($d > 0,05$).

A fost determinată dependența indicelui expresiei Ki-67 de faza bolii (rezultatele sunt prezentate în tabelul 9).

S-a constatat, că la grupul de paciențe cu CE cu risc crescut în prima fază a bolii, în 65% din cazuri, indicele de proliferare a fost sub valoarea medie. În cea de-a doua fază a CE indicele de proliferare a fost predominant mai mare de 49%.

Tabelul 8.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de stadia la paciențele cu CE din grupul cu risc crescut.

Stadia CE	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
I (p=22)	18	65	4	35	0,049
II (p=18)	8	47	10	53	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

În grupul paciențelor cu CE cu risc scăzut au fost obținute rezultate similare (tabelul 9).

Tabelul 9.

Dependența expresiei indicelui Ki-67 de faza bolii la paciențele cu CE din grupul cu risc scăzut

Stadia bolii	Nivelul Ki-67<49%		Nivelul Ki-67>49%		P
	p	%	p	%	
I (p=18)	9	50	9	50	0,14
II (p=13)	6	46	7	54	

Notă: d – nivelul valorii diferențelor conform criteriului unilateral Fisher.

Astfel, în urma analizei datelor obținute s-a constatat, că la paciențele cu CE din grupul cu risc crescut, valoarea indicelui de proliferare a fost semnificativ mai mică în prima stadiu a bolii, în comparație cu cea de-a doua stadiu, iar la 65% din paciențe în prima stadiu a bolii, indicele a fost sub valoarea medie ($d=0,049$). La paciențele cu CE din grupul cu risc scăzut nu au fost obținute diferențe semnificative, deși, în acest grup persistă tendință similară (creșterea expresiei Ki-67 în funcție de evoluția bolii).

Astfel, nivelul expresiei markerului de proliferare Ki-67 la paciențele cu CE a avut aceeași tendință: în toate subcategoriile a fost constatăta dependență semnificativă de vârsta paciențelor, caracterul și du-

rata ciclului menstrual, de unii parametri ai parităţii ginecologice şi debutul menopauzei. De asemenea, s-a stabilit, că valoarea expresiei Ki-67 se schimbă în funcţie de diferenţiere a tumorii, gradul de invazie în miometru, gradul de răspândire pe canalul cervical şi faza bolii. Totodată, s-a constatat, că valorile markerului de proliferare în totalitate sunt mai mari la pacientele cu CE din grupul cu risc crescut.

Potrivit surselor, procentajul înalt al Ki-67 se asociază cu prognosticul negativ al bolii. Mai mulţi autori consideră, că „pragul” Ki-67, care determină prognosticul evoluţiei CE, variază între 33-51% [3, 5, 7]. În cercetarea noastră valoarea medie a Ki-67 la pacientele cu CE a constituit 49%, ce corespunde în totalitate datelor unor cercetători [1, 2, 4, 6].

Concluzii.

Asocierile depistate ale expresiei Ki-67 cu diferenţierea tumorii, invazie în miometru, răspândire pe canalul cervical şi stadia CE, care sunt similare în toate grupurile, însă semnificative, în principal, în grupul cu risc crescut, atestă aparent caracterul informativ mai pronunţat al indicelui de proliferare anume pentru acest grup, ce necesită cercetări suplimentare.

Bibliografie.

1. Altman D.G., McShane L.M., Sauerbrei W. et al. *Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration.* PLoS Med 2012; 9: e1001216.
2. Economou M., Schoni L., Hammer C. et al. *Proper paraffin slide storage is crucial for translational research projects involving immunohistochemistry stains.* Clin Transl Med. 2014; 3: 4.
3. Gassel A.M., Backe J., Krebs S., Schon S. et al. *Endometrial carcinoma: immunohistochemically detected proliferation index is a prognosticator of long-term outcome.* //J. Clin. Pathol. -2016. - Vol. 51. - P. 25-29.
4. Morsi H.M., Leers M.P., Jager W. et al. *The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neopeptide, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium.* Int. J. Gynecol. Pathol. 2000; 19: 118–126.
5. Scholzen T., Gerdes J. *The Ki-67 protein: from the known and the unknown.* J. Cell. Physiol. 2000; 182: 311–322
6. Salvesen H.B. *Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study.* / Oxford Journal, 2018
7. Wu Y.X., Wang J.H., Wang H., Yang X.Y. *Study on expression of Ki-67, early apoptotic protein M30 in endometrial carcinoma and their correlation with prognosis* //Zholonghua Bing Li Xue Za Zhi. - 2016. - Vol. 32.-P. 311-318.

STUDIUL FRECVENŢEI ŞI SPECTRULUI MUTAŢIILOR GENELOR BRCA1/2 LA PACIENŢII CU NEOPLAZII MALIGNNE PRIMAR MULTIPLE.

Irina TRIPAC, d.m., Valentina STRATAN, doctor în biologie

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat

Mutaţiile germinale ale genelor BRCA1 şi BRCA2 condiţionează predispoziţia spre cancer mamar şi ovarian în 80-90% din cazuri, formând, sindromul cancerului mamar familial şi sindromul cancer mamar/ovarian familial. De asemenea, s-a stabilit că în familiile cu mutaţiile genice BRCA1 posibilitatea apariţiei cancerului ovarian este mai mare, în timp ce mutaţiile de gene BRCA2 sunt caracteristice familiilor cu afecţiuni doar de cancer mamar [2]. Riscul apariţiei cancerului ovarian la rudele persoanelor afectate de cancer mamar este de 2-3 ori mai mare, decât în cazul populaţiei. Este deja demonstrat, că genotipul patologic BRCA1/2 creşte probabilitatea de apariţie a cancerului endometrial şi de colon. Studiul clinic al probanzilor cu NMPM, cu sindroame ereditare şi al datelor lor genealogice a făcut posibilă identificarea caracteristicilor clinice bine determinate şi tipul dominant de transmitere ereditară.

Cuvinte-cheie: neoplaziile maligne primar multiple, mutațiile genelor BRCA1/2, cancer endometrial, cancer ovarian.

Summary. Study of the frequency of the brca1 / 2 gene mutation spectrum in patients with primary-multiple malignant neoplasia.

Genetic testing of the predisposition, in this case, mutations of the BRCA 1 and BRCA 2 genes, allows you to confirm the genetic diagnosis, assess the risk of developing malignant neoplasms and develop individual approaches to the early diagnosis, prevention and treatment of patients from “genetic risk groups”.

We have characterized the spectrum of mutations and polymorphisms of the BRCA predisposition genes in probands suffering from a hereditary form of endometrial cancer and healthy patients from cancer-burdened families. A high frequency of 5382 insC mutations in the population was shown.

Key-words: primary multiple malignant neoplasms, gene mutations BRCA1/2, endometrial cancer, ovarian cancer.

Резюме. Изучение частоты спектра мутации генов brca1/2. У пациенток с первично-множественными злокачественными новообразованиями.

Генетическое тестирование предрасположенности, в данном случае мутаций генов BRCA 1 и BRCA 2, позволяет подтвердить генетический диагноз, оценить риск развития злокачественного новообразования и разработать индивидуальные подходы к ранней диагностике, профилактике и лечению пациентов из «групп генетического риска».

Нами охарактеризован спектр мутаций и полиморфизмов генов предрасположенности BRCA у пробандов, страдающих наследственной формой рака эндометрия и здоровых пациентов из онкологически отягощенных семей. Показана высокая частота мутации 5382 insC в популяции.

Ключевые слова: первично-множественные злокачественные новообразования, мутации генов BRCA 1 și 2, рак эндометрия, рак яичников.

Introducere.

Este cunoscut faptul, că mutațiile germinale ale genelor BRCA1 și BRCA2 condiționează predispoziția spre cancer mamar și ovarian în 80-90% din cazuri, formând, sindromul cancerului mamar familial și sindromul cancer mamar/ovarian familial. De asemenea, s-a stabilit că în familiile cu mutațiile gene BRCA1 posibilitatea apariției cancerului ovarian este mai mare, în timp ce mutațiile de gene BRCA2 sunt caracteristice familiilor cu afecțiuni doar de cancer mamar [2]. Riscul apariției cancerului ovarian la rudele persoanelor afectate de cancer mamar este de 2-3 ori mai mare, decât în cazul populației. Este deja demonstrat, că genotipul patologic BRCA1/2 crește probabilitatea de apariție a cancerului endometrial și de colon. Studiul clinic al probanzilor cu NMPM, cu sindroame ereditare și al datelor lor genealogice a făcut posibilă identificarea caracteristicilor clinice bine determinate și tipul dominant de transmitere ereditară. Aceste sindroame reprezintă rezultatul unor mutații specifice ereditare, care determină riscul de dezvoltare a cancerului la 50% din descendenți cu afectarea organelor asociate acestor sindroame [2].

Unele din sindroamele genetice identificate, cu excepția vârstei precoce la momentul manifestărilor bolii, au o afinitate specifică clinică de afectare prin tumoră primară malignă a unor anumite regiuni anatomice cu risc crescut în această patologie. Într-o parte din acestea s-a constatat afectarea aceleiași organ de cel de al doilea neoplasm primar [1].

Trebuie menționat, că cel mai vast s-a dovedit a fi grupul cu sindrom de cancer colorectal nepolipos ereditar (CCNPE) (sau sindromul Lynch) [3-7].

Materiale și metode.

Prin metoda de hibridizare alelă specifică elaborată, care îmbină reacția în lanț a polimerazei multiple PCR și hibridizarea cu biocip oligonucleotid,

s-a determinat frecvența de apariție a opt mutații în genele BRCA1/2 (185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G și 5382insC în gena BRCA1, 695insT și 6174delT în gena BRCA2 la pacienții cu NMPM din rândul populației feminine. La fiecare pacient diagnosticul a fost verificat prin examen histologic și s-a obținut consimțământul informat al fiecărui pacient pentru participarea în studiu.

Extracția de ADN genomic din limfocitele sângelui periferic s-a realizat folosindu-se metoda fenol-cloroform standard. Primerii, pentru amplificarea acestor fragmente, au fost selectați cu programul „Oligo 6” (MBI, SUA). Specificitatea primerilor a fost verificată cu programul „Nucleotide - nucleotide BLAST” („NCBI”, SUA).

Amplificarea ADN pentru analiză pe biocip s-a efectuat prin amplificarea simultană a patru zone ale genei BRCA1 și a două zone ale genei BRCA2. În fiecare etapă a PCR se foloseau două tipuri de reacție. În primul tip se produceau fragmente de exoni 2,5 și 20 din gena BRCA1, în al doilea - se produceau fragmente de exoni 11 din gena BRCA1, exonii 5 și 11 din BRCA2. Produsele PCR au fost detectate prin electroforeză în gel de agaroză de 2%.

Diferite tipuri de neoplasme, întâlnite în asociere la femei, au servit drept premisă pentru studiul asocierii frecvenței și spectrului mutațiilor germinale ale genelor BRCA1/2 cu instalarea afectării primar multiple cu implicarea ovarelor.

Studiul s-a efectuat cu utilizarea biocipurilor, elaborate în Institutul de Biologie Moleculară „V. A. Engelhardt” (Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта), și a inclus 12 de paciente cu diagnosticul de NMPM. La 7 din ele prima tumoră primară a fost cancerul ovarian, la 5 – CO a fost a

doua tumoră primară. Vârsta acestor pacienți, în mediu, a constituit $49,1 \pm 12,1$ de ani și a variat de la 27 până la 76 de ani.

Pentru aprecierea preciziei metodei, biocipul care conținea 8 mutații, a fost testat cu utilizarea a 37 de mostre de ADN de control. Rezultatele hibridizării pe biocip la verificarea mostrelor de control, purtătoare de mutații ale genei BRCA1, coincideau cu rezultatele obținute prin metoda SSCP pentru secvențierea directă (datele nu sunt prezentate).

Caracteristicile clinice ale acestor pacienți sunt prezentate în *tabelul 1*.

Tabelul 1.

Caracteristica pacienților cu NMPM

Diagnosticul clinic	Numărul de pacienți	Vârsta la diagnosticarea maladiei (medie)
NMPM cu afectarea ovarelor, inclusiv	12	$49,4 \pm 12,1$
CO + cancer mamar	10	
CO + cancer endometrial	2	

Rezultate și discuții.

La pacientele cu NMPM cu afectarea ovarelor au fost identificate 7 cazuri de mutații în gena BRCA1 (52,63%). Datele obținute confirmă faptul, că femeile cu mutații ale genei BRCA1 sunt expuse unui risc sporit de dezvoltare a NMPM. Tipurile acestor mutații sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2.

Tipurile mutațiilor genei BRCA1 depistate la 7 din 12 de pacienți, la care una din tumorile primare a fost cancerul ovarian

Localizarea tumorii	Mutația genei BRCA1	Numărul de cazuri
CO - CM	5382insC (exon 20)	3
	4153delA (exon 11)	1
	185delAG (exon 2)	1
	300T>G (exon 5)	2

După cum se poate observa din tabel, la pacienții cu NMPM au fost depistate 4 tipuri de mutații în gena BRCA1, și anume: 5382insC (exon 20), 300T>G (exon 5), 185delAG (exon 2) și 4153delA (exon 11). Din 12 de pacienți cu NMPM, în 7 cazuri (36,84%) mutațiile au fost depistate la pacienții cu afectare asociată prin CO și CM. La pacientele cu NMPM mutația 5382insC a fost cea mai frecventă, ponderea ei constituind 54,5%.

Vârsta medie a pacientelor cu NMPM – purtătoare de mutații ($43,0 \pm 5,8$ ani), a fost mai tânără, decât vârsta pacientelor ($56,6 \pm 13,7$ ani), la care nu s-au depistat mutații ($p \leq 0,001$).

În caz de prezență a mutațiilor în gena BRCA1, vârsta manifestării maladiei, în mediu, este mult mai tânără, decât la pacientele fără aceste mutații. În plus, vârsta medie la pacientele cu NMPM – purtătoare de mutații ($43,0 \pm 5,8$ ani) a fost mai tânără, decât vârsta la pacientele cu CO solitar din populație ($48,5 \pm 10,1$ ani). Aceasta corespunde datelor privind frecvența mutațiilor acestor gene în caz de CO, obținute în alte populații.

Analiza datelor genealogice ale pacientelor cu NMPM, a permis de a constata că în familiile a trei pacienți cu prezența mutației 5382insC și existența tumorilor primare în glanda mamară și ovare, doar în una din familii nu au existat date despre afectarea rudelor. În cea de a doua familie – a fost identificat sindromul CM/CO, iar în a treia familie, mama pacientei era afectată de CM. În familia pacientei cu mutația 185delAG s-a urmărit afectarea prin CO în trei generații (*figura 1*).

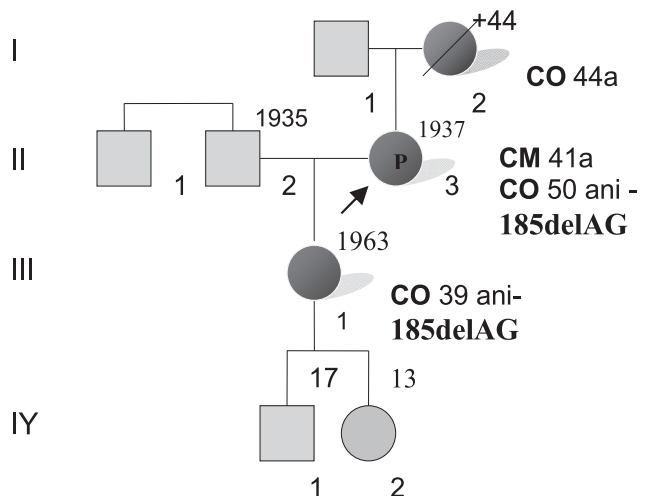


Figura 1. Arborele genealogic al pacientei O, mutația 185delAG (sindromul familial al CO organo-specific).

La pacientă s-a diagnosticat CM la vârsta de 41 ani, CO la vârsta de 50 ani, la fiică (II-1) s-a constatat cancer al ambelor ovare la vârsta de 40 ani, mama pacientei (I-2) a decedat de CO la vârsta de 44 ani. Mutația în exonul 2 al genei BRCA1 - 185delAG a fost depistată la mamă (I-2) și fiică (II-1), la copii (IV-1,2) aceasta nu a fost identificată.

În familia pacientei cu mutația 4153delA, în afară de CO care a afectat trei generații, este depistat CM, cancer de prostată și pulmonar (*figura 2*).

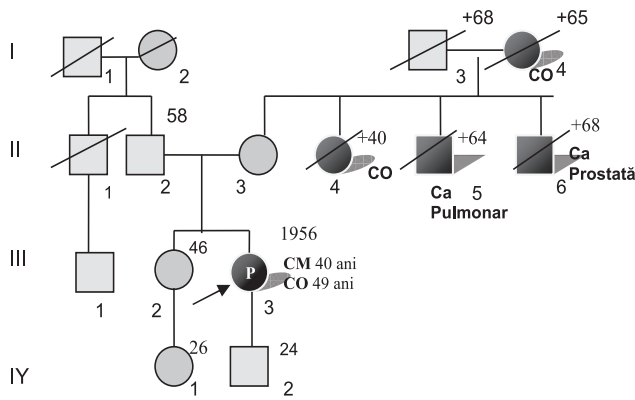


Figura 2. Arborele genealogic al pacientei J., cancer familial organo-specific ovarian (mutația 4153delA).

La pacientă s-a depistat mutația 4153delA (exon 11), CM a fost diagnosticat la vârsta de 40 ani, CO la vârsta de 49 ani, la mătușă (II-4) a fost diagnosticat CO, a decedat la 40 de ani, moșul (II-5) a decedat de cancer pulmonar, moșul (II-6) a decedat de cancer de prostată la vârsta de 68 ani.

Se pare că defectul ereditar al genei BRCA1 sporește riscul de dezvoltare nu doar a CM și CO. Alte tumori, cum ar fi cancerul de prostată, pancreas, melanomul sunt asociate cu mutații ale genelor BRCA1.

În familiile cu mutații germinale 300T>G ale genei BRCA1, rudele nu sunt doar afectate de cancerul organelor reproductive feminine, dar și de cancerul tractului gastrointestinal, de prostată, laringe și chiar de boala mielomică (figura 3). În fiecare din aceste familii a fost diagnosticat sindromul familial CM/CO.

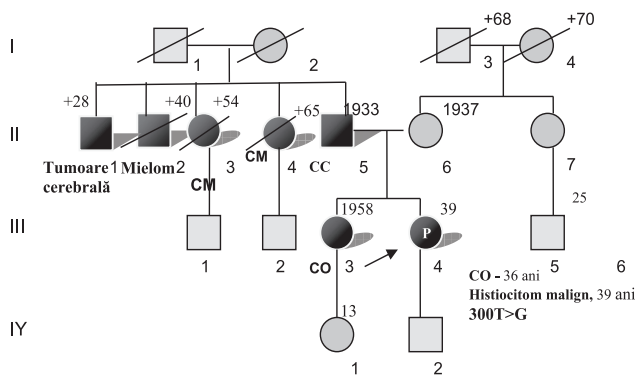


Figura 3. Arborele genealogic al pacientei A., mutația 300T>G (exon 5)

La pacientă (III-4) a fost depistată mutația 300T>G (exon 5), la 36 ani s-a diagnosticat CO, la 39 - histiocitom malign ale hemitoracelui drept, la tată (II-4) a fost rezecat cancerul de intestin rect la vârsta de 58 ani, la mătușă (II-3) CM, (II-2) CM, moșul (II-2) a avut mielom, a decedat la 40 ani, moșul (II-1) a avut tumoră cerebrală, a decedat la vârsta de 28 ani, sora urmează tratament pentru CO (diagnosticul mutațiilor nu s-a efectuat) (figura 4).

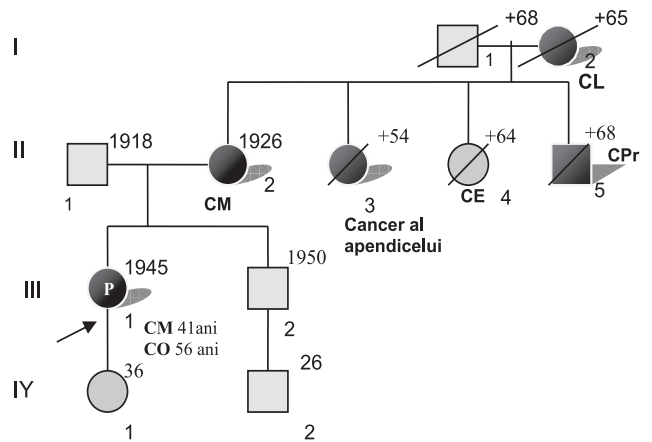


Figura 4. Arborele genealogic al pacientei M. (mutația 300T>G, exon 5).

La pacientă (III-1) a fost depistată mutația 300T>G (exon 5), diagnosticul de CM a fost confirmat la vârsta de 41 ani, +CO la vârsta de 56 ani, la mamă (II-2) a fost operat CM la vârsta de 60 ani, la moș (II-3) s-a stabilit cancer apendicular la vârsta de 48 ani, la mătușă (II-4) s-a diagnosticat cancer endometrial la vârsta de 48 ani (a decedat la 64 ani), moșul (II-5) a avut cancer de prostată, a decedat la vârsta de 68 ani, bunica (I-2) (figura 5).

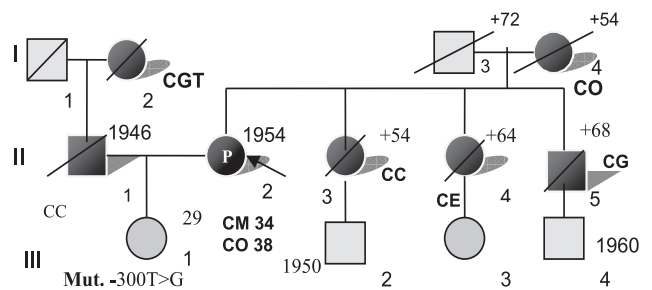


Fig. 5. Arborele genealogic al pacientei H. Diagnosticul: CM+CO, (mutația 300T>G).

La pacientă (II-2) a fost constată mutația 300T>G (exon 5), diagnosticul: CM la vârsta de 34 ani, CM la vârsta de 38 ani, la mamă (I-4) a fost depistat CO, a decedat la vârsta de 54 ani, la frate (II-3) a fost diagnosticat cancer de intestin gros, sora (II-4) a fost diagnosticată cu cancer endometrial, fratele (II-5) – cu cancer laringian, la fiică (III-1) s-a depistat mutația 300T>G.

Din datele prezentate este remarcabil faptul că, la un individ mutația 5382insC a genei BRCA1 (exon 20) se asociază cu riscul de dezvoltare a CO, concomitent cu CM primar, sau cu cancer primar al glandei tiroide, rinichiului, sau melanom (tabelul 38). Studiul arborilor genealogici ai pacientelor cu NMPM purtătoare de mutații în gena BRCA1 a demonstrat, că în familiile pacienților cu mutația germinală 5382insC,

rudetele sunt afectate de cancer al organelor reproductiv-feminine, de prostată și de melanom cutanat. În familiile pacienților purtători ai mutației 300T>G (exon 5) a genei BRCA1, membrii familiilor, în afară de cancer al organelor reproductiv-feminine, de prostată, deseori sunt afectați de cancer al tractului gastro-intestinal. În timp ce în caz de alte tipuri de mutații ale genei BRCA1, rudetele mai frecvent sunt afectate de cancer cu aceeași localizare anatomică și/sau cu CM.

Actualmente, este stabilit că funcția genelor BRCA1,2 rezidă în menținerea integrității genomului și produsele acestor gene joacă un rol primordial în transmiterea semnalelor despre alterarea ADN, în activarea reparației ADN, în inducția apoptozei.

Există presupunerea, că reducerea funcției sau inactivarea genelor BRCA 1, 2 conduce la instabilitate cromozomială, care se manifestă prin diferite dereglări de replicări cromozomiale, ceea ce, la rândul său, duce la mutații ulterioare. Reieșind din aceste date, se poate presupune că prezența defectelor în aparatul de reparație a mutațiilor ADN, care este urmată de amplificarea instabilității cromozomiale corespunzătoare și creșterea probabilității mutațiilor multiple, stă la baza formării riscului de dezvoltare a CM, CO și, se pare că, și a altor neoplasme, inclusiv de prostată și ale tractului digestiv. În unul din acești arbori genealogici a fost demonstrată co-segregarea CO și melanomului cutanat. Posibil, în aceste familii, factorii provocatori ai mediului ambiant și pierderea funcției genei BRCA1 sunt critice pentru manifestarea acestor tumori. În afară de aceasta, se cunoaște că pentru formele ereditare de melanom cutanat, de asemenea, este caracteristică instabilitatea cromozomială.

La diagnosticul mutațiilor ereditare ale genelor BRCA1/2, din 5 paciente cu afectare primară multiplă cu cancer mamar, doar la una s-a depistat mutația 6174delT în gena BRCA2. La 4 a fost constatată mutația 5382insC a genei BRCA, trei din ele au avut CM bilateral și una - cancer primar multiplu al glandei mamare și pulmonar. În una din familiile acestor paciente, existau rude afectate prin CM și CO. În cea de a doua familie – doi moși pe linia mamei au decedat de cancer al intestinului gros și în cea de a treia - indicatorii privind afectarea prin neoplasme a rudelor lipseau. În cea de a patra familie a unei paciente cu CM primar depistat la vârsta de 48 ani și adenocarcinom al segmentului inferior pulmonar drept la vârsta de 49 ani, din toate rudetele, doar la mamă a fost depistat CM la vârsta de 53 ani. Mutația 6174delT în gena BRCA2 a fost depistată la o pacientă cu CM bilateral, în familia căreia, de asemenea, exista un caz de CM (mama a decedat în urma CM) (figura 6.).

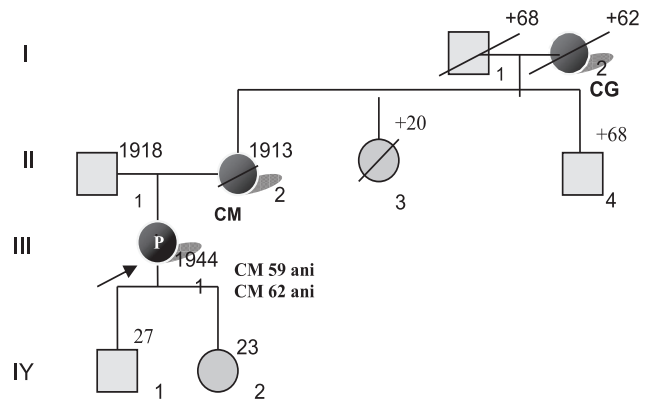


Figura 6. Arborele genealogic al pacientei G., mutația 6174delT în gena BRCA2.

La pacientă (III-1) a fost depistată mutația 6174delT în gena BRCA2, diagnosticul: CM bilateral la vârsta de 59 și 62 ani, la mamă (II-2) a fost depistat CM la vârsta de 62 ani, a decedat la vârsta de 70 ani. Bunica (I-2) a avut cancer gastric.

În acest mod, riscul de dezvoltare a cancerului ovarian primar multiplu și a cancerului mamar se asociază cu portajul genelor BRCA1 sau BRCA2 și poate implica nu doar ovarele și glanda mamară, dar și intestinul gros, stomacul, prostata, pancreasul, melanomul cutanat, glanda tiroidă, și poate să difere printre variantele mutațiilor în limitele genei. Datele din literatura de specialitate au demonstrat, că mutațiile germinale ale genelor BRCA1/2 se asociază cu dezvoltarea altor tumori, inclusiv a CM la bărbați, a cancerului de prostată, pancreas și melanomului.

În plus, la pacientele cu NMPM afectare prin CO și mutații identificate în gena BRCA1, în 55% de cazuri au fost identificate sindroame familiale de cancer. Astfel, inactivarea genei BRCA1, în primul rând, duce la cazuri familiale de aceste afecțiuni, iar frecvența mutațiilor crește concomitent cu creșterea numărului de membri afectați ai familiei. Aceasta semnifică, că manifestarea tumorilor primare multiple cu afectarea glandei mamare și a ovarelor la o pacientă sporește probabilitatea depistării mutațiilor genei BRCA1.

Printre 11 paciente cu NMPM cu afectarea ovarelor au fost identificate 4 tipuri de mutații ale genei BRCA1: 5382insC (exon 20), 300T>G (exon 5), 185delAG (exon 5) și 4153delA (exon 11). S-a constatat, că mutațiile 5382insC și 300T>G la aceste paciente se întâlnesc cel mai frecvent. Identificarea diferitor tipuri de mutații ale genei BRCA1 a permis de a urmări particularitățile clinice de manifestare a neoplasmelor în fiecare din familiile pacientelor purtătoare ale acestor mutații. În funcție de poziția mutației în genă, riscul de dezvoltare a neoplasmelor era diferit. În cazul tipului de mutație 5382insC

(exon 20), comparativ cu alte variante de mutații ale genei BRCA1, afectarea asociată prin cancer ovarian și a altor regiuni anatomice: ovare+glandă mamară, + glandă tiroidă, + rinichi și + melanom este cea mai frecventă.

În afară de aceasta, în familiile pacientelor purtătoare ale mutației 5382insC, comparativ cu alte tipuri de mutații ale genei BRCA1, rudele sunt afectate de cancerul organelor reproductive feminine, cancer de prostată și de melanom cutanat. Examinarea arborilor genealogici ai pacientelor cu mutații identificate în gena BRCA1 atestă per ansamblu, că în fiecare din familiile analizate se întâlnește un cancer de tip specific, însă rudele pacientelor cu CO și CM sunt afectate cel mai frecvent.

În acest sens, sunt interesante familiile asociate cu mutația 300T>G (exon 5) a genei BRCA1, în care membrii familiilor au fost afectați de cancer cu diferite localizări anatomice, printre care cancerul de intestin gros și gastric se întâlnește mai frecvent, decât în alte tipuri de mutații. Pe când în alte tipuri de mutații, 4153delA (exon 11) și 185delAG (exon 2), rudele mai frecvent sunt afectate de cancerul cu aceeași localizare anatomică și/sau CM. Date similare au fost obținute și în alte studii, în care a fost stabilit că riscul de dezvoltare a cancerului asociat portajului genelor a BRCA1 sau BRCA2 poate să difere printre variantele mutațiilor în limitele genei. Astfel, s-a demonstrat că mutațiile germinale ale genei BRCA1 se asociază cu dezvoltarea afectării primar multiple cu implicarea ovarelor și a glandei mamare. La acești pacienți au fost depistate 4 tipuri de mutații ale genei BRCA1: 5382insC (exon 20), 300T>G (exon 5), 185delAG (exon 5) și 4153delA (exon 11). Mutațiile 5382insC și 300T>G la pacientele cu afectare primar multiplă se întâlneau mai frecvent.

Concluzii.

Reieșind din datele obținute, în familiile purtătoarelor mutației genelor BRCA1 există un risc mai înalt de dezvoltare a neoplasmelor, inclusiv a celor primar multiple cu afectarea tractului gastrointestinal și a or-

ganelor reproductive feminine. Diagnosticul ADN și depistarea acestor mutații la pacienți pot fi utilizate pentru estimarea riscului de dezvoltare a cancerului cu localizările indicate și confirmarea diagnosticului la rudele lor apropiate.

Alte aspecte importante, în ceea ce privește utilizarea determinării susceptibilității pentru cancer în calitate de instrument diagnostic, sunt: vârsta precoce la manifestarea cancerului la pacient sau la un membru al familiei acestuia; prezența în familie a pacienților cu afectarea primar multiplă prin tumori maligne; numărul mare de indivizi afectați în mai mult de o generație de rude; prezența în familie a unui număr mare de afectări multifocale și bilaterale ale organelor pare; prezența în familie a asocierilor specifice tumorale, care pot fi unificate în noțiunea de sindrom; depistarea genei, specific asociate cu apariția neoplasmului, la unul din membrii familiei.

Bibliografie.

1. Акуленко Л. Генетика и рак органов женской репродуктивной системы. В: Мед. газ., 2015, № 35 (11 мая), с. 8-9.
2. Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Терехова С.А. Многофакторный анализ и цифровые технологии при формировании групп высокого онкологического риска. В: X Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва, 2015, с. 49-52.
3. Lynch H.T., Fitzgibbons R. Jr. *Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review*. In: Am J. Gastroenterol. 1996, vol. 91, nr. 1, p. 2598-2601.
4. Lynch H.T., Fritchot B.C., Lynch J.F. *Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome*. In: J. Med. Genet., 1999, vol. 15, p. 352-356.
5. Lynch H.T., Lynch J.F. *What the physician needs to know about Lynch syndrome*. In: Oncology, 2015, vol. 19, nr. 4, p. 455-463.
6. Lynch H.T., Smyrk T.C. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome)*. In: Cancer, 1999, vol. 78, p. 1149-1167.
7. Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J. *An update of HNP-CC (Lynch syndrome)*. In: Cancer Genet Cytogenet, 1998, vol. 93, nr. 1, p. 84-99.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ И КАРЦИНОМ СТЫКОВЫХ ЗОН В РАЗНЫХ ОРГАНАХ.

Нина БОГДАНСКАЯ, доктор хабилитат мед. наук, **Наталья ДОЙКОВА**, доктор мед. наук,
Ираида ЯКОВЛЕВА, доктор хабилитат мед. наук, профессор, **Александр ДОЙКОВ**.

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

Резюме

Изучение гистологических и иммуногистохимических особенностей покровного эпителия в стыковых зонах разных органов (в области наружного зева шейки матки, в аноректальной области, в носоглотке) показало, что в зонах перехода многослойного плоского эпителия в однослойный формируется своеобразный покровный эпителий, названный нами стыковым. Обнаружено, что этот эпителий имеет признаки как многослойного плоского, так и разных типов однослойного эпителиев. Карциномы этой зоны по иммуногистохимическим признакам соответствуют эпителию стыковой зоны, однако могут отличаться по выраженности экспрессии и локализации разных цитокератинов. Выявлены особые плоскоклеточные карциномы, названные метапластическими, в которых одновременно присутствуют цитокератины, характерные для многослойного плоского эпителия, и цитокератины однослойного эпителия. Во всех карциномах обнаружены признаки очаговой неполной ЭМТ, участки полной ЭМТ встречаются в единичных случаях низкодифференцированного плоскоклеточного и недифференцированного рака носоглотки в веретенообразных опухолевых клетках.

Ключевые слова: стыковой эпителий, карцинома, ЭМТ, иммуногистохимия

Rezumat. Caracteristicile histologicele și immunohistochemice a epitelului de acoperire și carcinomelor zonelor joncționale a diferitelor organe

Studiul specificațiilor histologice și immunohistochemice a epitelului de acoperire în zonele joncționale în diferite organe (în zona distală a colului uterin, în zona anorectală și în nasofaringele) a arătat ca în zonele de tranziție a epitelului scuamocelular pluristratificat în cel unistratificat se formează un epiteliu de acoperire deosebit numit de noi epitelii joncțional. A fost depistat că acest epiteliu are caracteristicile epitelului scuamocelular pluristratificat, precum diferitelor tipuri de epitelii unistratificat. Carcinoamele din zona respective după caractere imunohistochemice corespund cu epitelii zonelor joncționale, însă pot diferi prin expresivitatea și localizația diferitelor citokeratine. Au fost descoperiți carcinoamele scuamocelulare deosebite numite metaplastice, în care sunt prezenți citokeratine caracteristice cât pentru epitelii pluristratificat atât și pentru cel unistratificat. În toate carcinoamele au fost depistate caracterele tranziției epitelio-mezenchiale focale, zonele de tranziție epitelio-mezenchiale complete sunt depistate în unele cazuri de cancer scuamocelular nasofaringean slab diferențiat sau nediferențiat, precum și în celulele fuziforme tumorale.

Cuvintele-cheie: epitelii joncțional, carcinoma, tranziția epitelio-mezenchială, imunohistochimie

Summary. Histological and immunohistochemical characteristics of squamous epithelium and carcinomas of junctional zones in various organs.

The study of histological and immunohistochemical particularities of squamous epithelium in junctional zones of various organs (in distal part of cervix, anorectal zone and nasopharynx) showed that in zone of transition of stratified squamous epithelium in simple epithelium a particular type of epithelium is formed named by us a junctional epithelium. It was discovered, that such epithelium has characters of both stratified squamous and other simple epitheliums. Carcinomas of that region from immunohistochemic aspect correspond to junctional epithelium but may vary in its expressivity and localization of cytokeratines. We have identified special types of squamocelular carcinomas, called metaplastic, in which at the same time there are present cytokeratines specific to either stratified squamous epithelium or simple epithelium. In all carcinomas we have observed signs of focal incomplete epithelia-mesenchymal transition, zone with complete epithelia-mesenchymal transition were identified in stand-alone cases of low differentiated squamocellular and non-differentiated cancer of nasopharynx, as well as in fuziform tumorous cells.

Key-words: Junctional epithelium, carcinoma, epithelio-mesenchymal transition, immunohistochemistry

Введение

Современные морфологические исследования с применением комплекса гистологических и иммуногистохимических методов открывают

новые возможности в изучении опухолей, особенно их гистогенеза. Гистогенез раковой опухоли неразрывно связан с эпителием, из которого она развилась. В ряде полых и трубчатых органов су-

ществуют зоны, где стыкуются разные типы покровного эпителия (многослойный плоский и однослойный). В частности, такие зоны выявлены в шейке матки, аноректальной области, носоглотке и др. [1] В шейке матки стыковые зоны формируются в области наружного маточного зева между многослойным плоским эпителием эктоцервикса и однослойным призматическим эпителием эндоцервикса [1, 17]. В аноректальной области существует стыковая зона между покровным однослойным призматическим эпителием колоректального типа и многослойным плоским неороговевающим эпителием, переходящим в многослойный плоский эпителий кожного типа [3, 4, 9]. В носоглотке стыковые зоны определяются в участках перехода покровного многорядного призматического эпителия слизистой носоглотки в многослойный плоский неороговевающий эпителий соседних органов (ротоглотки, ротовой полости), а также возникают в самой слизистой носоглотки [2, 12, 13, 14, 18]. Однако до настоящего времени не проводилось в совокупности гистологическое и иммуногистохимическое изучение покровного эпителия и карцином стыковых зон.

В последнее время большое внимание уделяется изучению эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в карциномах различных органов [10, 11, 15, 16]. ЭМТ – это сложный многоступенчатый процесс, при котором происходит изменение клеточного фенотипа с эпителиального на мезенхимальный [1, 6, 7, 8, 10]. В результате опухолевые клетки изменяют свою форму на более вытянутую, нарушается их связь в эпителиальных пластах, они становятся более подвижными и приобретают способность к инвазии и метастазированию [5, 6, 9]. Однако в карциномах стыковых зон ЭМТ не изучалась.

Целью нашего исследования являлось выявление гистологических и иммуногистохимических признаков, характерных для различных форм рака, развивающихся в стыковых зонах разных органов с уточнением их гистогенеза и особенностей фенотипа, а также определение наличия и характера ЭМТ в опухолевых клетках.

Материал и методы.

Морфологически были изучены нормальный эпителий и карциномы стыковых зон разных органов: шейки матки, аноректальной области и носоглотки. Нормальная слизистая исследовалась гистологически и иммуногистохимически у 20 человек в каждой локализации. Гистологические особенности карцином стыковых зон были изучены у 215 больных с раком шейки матки, у

45 больных с раком аноректальной области, у 45 больных с карциномами носоглотки, из которых у 20 больных в каждой локализации опухоли исследовались иммуногистохимически.

Объектом исследования служил биопсийный и операционный материал. Полученные фрагменты опухоли 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, 18, 19, 20, панцитокератину (клон AE1/AE3, который взаимодействует с цитокератинами 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19) по стандартной методике в соответствии с протоколом. Использовались также антитела к е-кадгерину, виментину, гладкомышечному актину, десмину, а также CD45, CD20 для уточнения природы опухоли в сложных случаях и с целью возможного выявления признаков ЭМТ.

Результаты исследования

В области стыка многослойного плоского и однослойного эпителиев во всех исследованных органах наблюдался своеобразный покровный эпителий, названный нами стыковым. Особенность его заключается в многообразии типов покровного эпителия, которые представлены как многослойным эпителием, так и разными вариантами однослойного эпителия, в результате чего образуются многослойный мерцательный, многослойный призматический, многослойный цилиндрический, многослойный кубический эпителий, местами с муцинсодержащими клетками, и в зависимости от типа покровного эпителия данного органа. Таким образом, в стыковом эпителии выявляются признаки как многослойного плоского, так и однослойного эпителиев, что характерно для метапластического эпителия (*фото 1*).

Иммуногистохимически определяется четкая граница между стыковым эпителием и соседними эпителиальными зонами вследствие разной интенсивности экспрессии ряда цитокератинов, что свидетельствует о различии их иммунофенотипов. (*фото 2, 4*) Эпителий аналогичный стыковому может встречаться и вне стыковой зоны, в результате очаговой плоскоклеточной метаплазии в слизистой носоглотки, цервикального канала, аноректальной области, но является обычно более зрелым. (*фото 3*)

Процесс метаплазии однослойного эпителия в многослойный плоский происходит стадийно и может быть завершенным, то есть с образованием зрелого многослойного плоского эпителия. А мо-

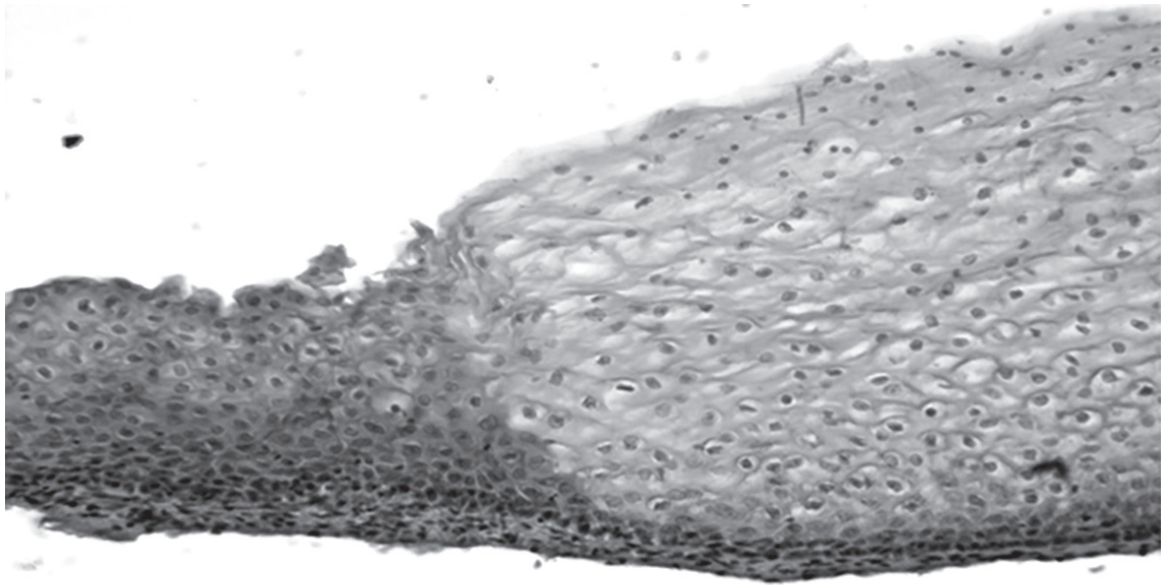


Фото 1. Граница между многослойным плоским неороговевающим и стыковым многослойным призматическим эпителиями шейки матки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

жет быть незавершенным, зафиксированным на любом из выше перечисленных типов эпителия. Распространенность метапластического процесса также может быть различной: от мелких очагов до образования значительного пласта метапластического многослойного эпителия (*фото 3, 5*).

В области стыковой зоны могут развиваться разные типы карцином (плоскоклеточные и аденокарциномы). В большинстве своем исследо-

ванные карциномы по иммуногистохимическим признакам соответствовали эпителию, присутствующему в стыковой зоне, однако отличались между собой по выраженности экспрессии и расположению разных цитокератинов.

Следует отметить особые метапластические плоскоклеточные карциномы, в которых, как и в самом стыковом эпителии, присутствуют признаки как однослойного, так и многослойного

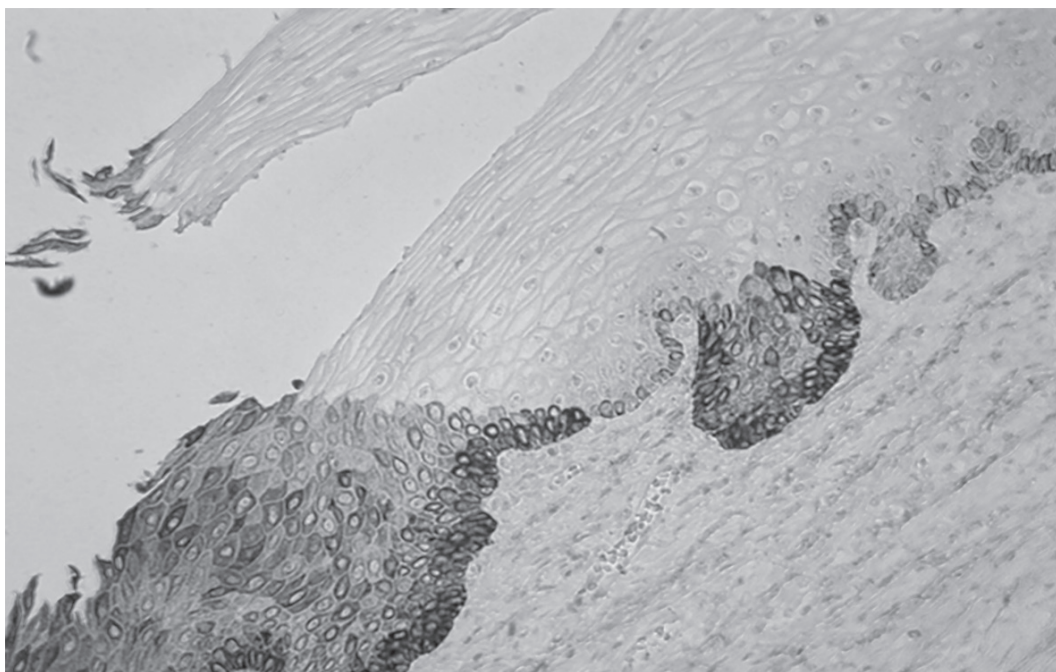


Фото 2. Многослойный плоский неороговевающий эпителий экзоцервикса (экспрессия в базальных клетках) и эпителий стыковой метапластический (экспрессия во всех слоях). Экспрессия цитокератина 19. $\times 100$

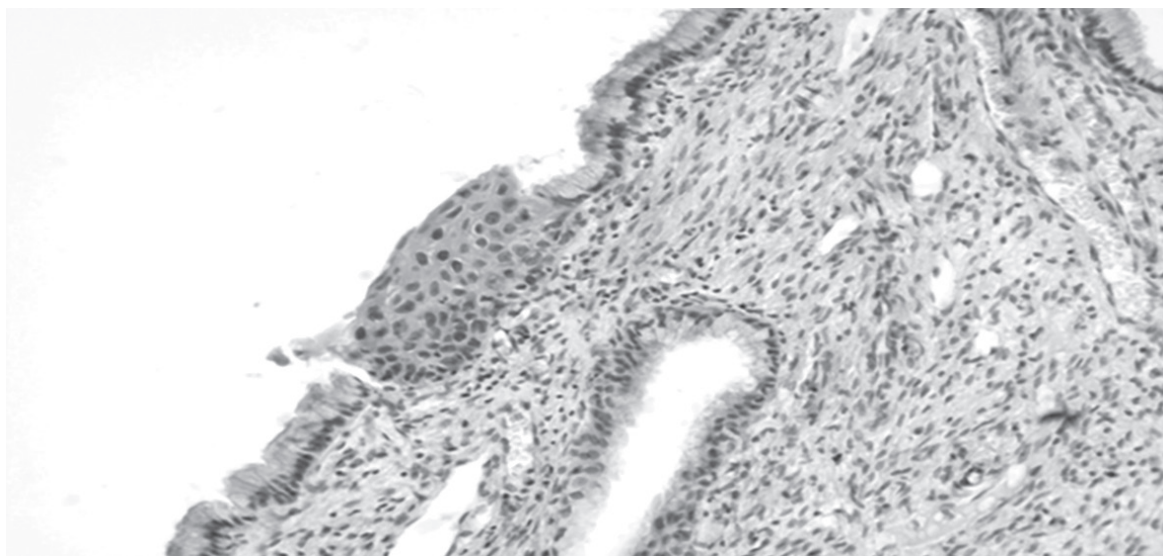


Фото 3. Однослойный призматический эпителий с участком метапластического многослойного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$



Фото 4. Эпителий стыковой зоны шейки матки (окрашивание базальных слоев) и многослойный плоский неопластический эпителий экзоцервикса (не окрашены все слои). Экспрессия цитокератина 17. $\times 100$

плоского эпителиев. Подобные карциномы могут развиваться и вне стыковой зоны – в цервикальном канале, в колоректальном эпителии, в слизистой носоглотки на фоне формирующихся здесь участков плоскоклеточной метаплазии. Метапластические плоскоклеточные карциномы, как правило, менее дифференцированные по сравнению с истинными плоскоклеточными раками. В них нередко обнаруживаются веретенообразные опухолевые клетки. Наибольшее количество низкодифференцированных плоскоклеточных карцином наблюдалось в носоглотке. При этом отмечалось их раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи. Наряду с плоскоклеточными раками в носоглотке нередко обнаруживались

недифференцированные карциномы, в которых были выделены веретенообразные пузыреядерные и мелкие клетки. Только в 2 случаях обнаруживалась сосочковая аденокарцинома и аденокистозный рак.

При иммуногистохимическом исследовании во всех плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных карциномах была выявлена экспрессия цитокератина 5/6, характерного для плоскоклеточного рака, и цитокератинов 8, 18, наблюдаемых в простом и сложном эпителиях.

В исследованных карциномах стыковых зон в основном выявлены признаки очаговой и неполной ЭМТ, что проявлялось снижением экс-

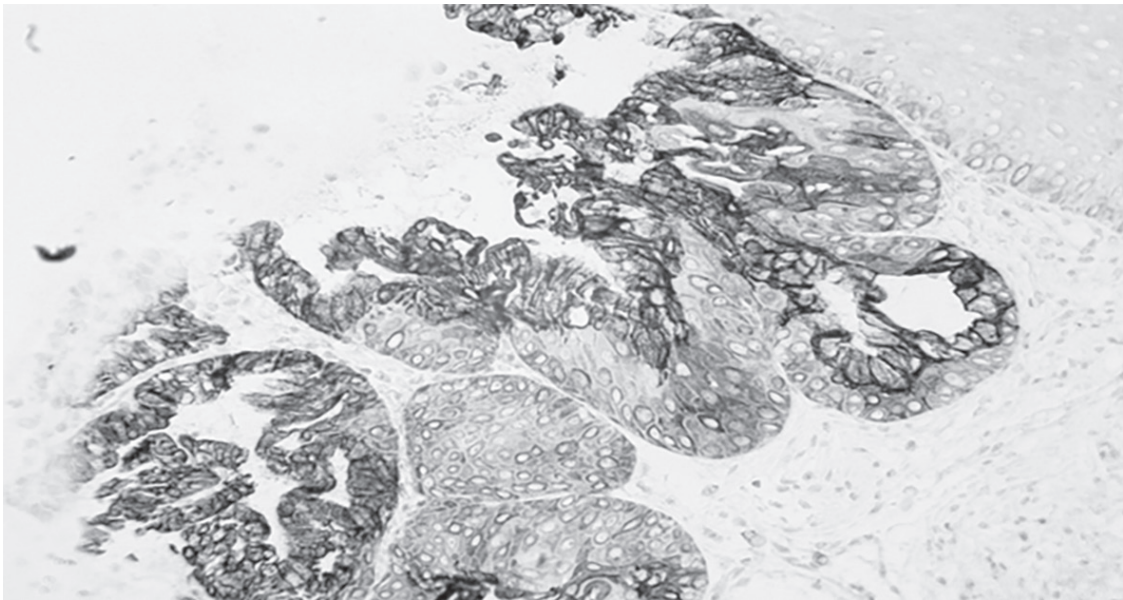


Фото 5. Стыковая зона. Стыковой многослойный метапластический эпителий с сохранением на поверхности призматического эпителия. Экспрессия цитокератина 18. $\times 100$

прессии Е-кадгерина и некоторых цитокератинов. Обнаружена взаимосвязь между степенью дифференцировки рака и выраженностью экспрессии Е-кадгерина и цитокератинов. Чем ниже дифференцировка карцином, тем слабее их окрашивание до полного его исчезновения в единичных мелких опухолевых комплексах. Признаки полной ЭМТ выявлены в ряде плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках носоглотки, где в отдельных группах веретенообразных опухолевых клеток наблюдалась экспрессия виментина. Это свидетельствует о выраженном миграционном потенциале.

Выводы:

1. В области наружного маточного зева, аноректальной области, в носоглотке существуют стыковые зоны между разными типами покровного эпителия (однослойным и многослойным плоским), в которых формируется своеобразный стыковой эпителий, отличающийся многообразием вариантов покровного эпителия.

2. Гистологически и иммуногистохимически выявлены общие особенности стыкового эпителия, который является метапластическим, в нем обнаружены признаки как однослойного, так и многослойного плоского эпителиев.

3. В зонах стыкового эпителия развиваются разные типы карцином, соответствующие по иммунофенотипу эпителию стыковой зоны и отличающиеся между собой экспрессией и локализацией разных цитокератинов.

4. В стыковых зонах развиваются особые метапластические плоскоклеточные раки, в которых иммуногистохимически выявляются признаки как однослойного, так и многослойного плоского эпителия.

5. Плоскоклеточные метапластические карциномы, как правило, менее дифференцированы по сравнению с истинными плоскоклеточными раками, в них можно обнаружить веретенообразные опухолевые клетки, особенно в носоглоточных плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках.

6. В карциномах стыковых зон обнаруживается очаговая и неполная ЭМТ. Признаки полной ЭМТ выявляются в ряде плоскоклеточных низкодифференцированных и недифференцированных раках носоглотки, где в единичных группах веретенообразных опухолевых клетках наблюдалась экспрессия виментина, что может объяснить их раннее метастазирование в лимфатические узлы шеи.

7. Таким образом, иммуногистохимическое исследование карцином стыковых зон позволяет уточнить их гистогенез, выраженность миграционного потенциала, что в дальнейшем даст возможность помочь в выборе методов лечения и в определении прогноза заболевания.

Библиография

1. Чёрный А.П., Яковлева И.А., Богданская Н.И., Яковлева Н.И. Концепция о стыковых эпителиальных зонах. *Actualităţi în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductivă la femei*. Simpozi-

on Național dedicat memoriei prof. I.Bohman.Stiința 2008, p.42-43

2. Богданская Н.И. Дойкова Н.Г. «Особенности иммуногистохимического фенотипа покровного стыкового эпителия и карцином носоглотки». Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2-3 (59-60)2018, стр. 157-160

3. Богданская Нина, доктор хабилицат медицинских наук, Дойкова Наталья доктор медицинских наук, Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилицат медицинских наук. *Морфоиммуногистохимические особенности покровного эпителия и карцином стыковой зоны аноректальной области*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 4(56)2017, p.19-22

4. Богданская Нина, доктор хабилицат медицинских наук, Дойкова Наталья, доктор медицинских наук, Яковлева Ираида, профессор, доктор хабилицат медицинских наук. «Эпителиально-мезенхимальная трансформация в карциномах аноректальной области». Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 4(56) 2017, p.39-42

5. Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Лавров Д.В. *Сопоставление частоты, распространенности и особенностей эпителиально-мезенхимальной трансформации в раке желудка кишечного типа и в раке толстой кишки*. Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. 2011; 15 (2): 123-8.

6. Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Кудряшов А.Г., Гульков Ю.К., Малашкевич А.С., Сургай Н.Н. *Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения*. Клиническая онкология. 2012; 5 (1): 163-7.

7. Пучинская М.В. *Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии*. Архив патологии 1, 2015, с.75-83

8. Son H., Moon A. *Epithelial-mesenchymal transition and cell invasion*. Toxicol. Res. 2010 26(4): 245-52

9. Behrendt G.C1., Hansmann M.L. *Carcinomas of the anal canal and anal margin differ in their expression of cadherin, cytokeratins and p53*. Virchows Arch. 2001 Dec;439(6):782-6.

10. Dejuan Kong, Yiwei Li., Zhiwei Wang, and Fazlul H. Sarkar* *Cancer Stem Cells and Epithelial-to-Mesenchy-*

mal Transition (EMT)-Phenotypic Cells: Are They Cousins or Twins? Cancers (Basel). 2011 Mar; 3(1): 716-729

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

12. 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 May;17(3):207-10.

13. 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 Jan;29(2):111-3, 116.

14. 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 Aug;4(8):675-83.

15. Jing P., Zhou S., Xu P., Cui P., Liu X., Liu X., Liu X., Wang H., Xu W. *PDK1 promotes metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in hypopharyngeal carcinoma via the Notch1 signaling pathway*. Exp Cell Res. 2019 Nov 25:111746. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111746. [Epub ahead of print]

16. Navas T., Kinders R.J., Lawrence S.M., Ferry-Gallow K.V., Borgel S., Hollingshead M.G., Srivastava A.K., Alcoser S.Y., Makhlof H.R., Chuaqui R., Wilsker D.F., Konaté M.M., Miller S.B., Voth A.R., Chen L., Vilimas T., Subramanian J., Rubinstein L., Kummar S., Chen A.P., Bottaro D.P., Doroshow J.H., Parchment R.E. *Clinical Evolution of Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Carcinomas*. Cancer Res. 2019 Nov 15. pii: canres.3539.2018. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3539. [Epub ahead of print]

17. Hoogduin K.J., Hopman A.N., Ramaekers F.C., McCluggage W.G., Smedts F. *BCL2 and keratin 5 define the uterine-cervix-isthmus junction, a transition between endocervical and tubal-like epithelium*. Int J Gynecol Pathol. 2013 Jan;32(1):122-30.

18. Demyashkin G.A., Kastyro I.V., Sidorin A.V., Borisov Y.S. *The specific immunophenotypic features of nasopharyngeal carcinoma*. Vestn Otorinolaringol. 2018;83(5):40-44

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULAR ŞI COMPORTAMENTELE NOCIVE ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN CONTEXTUL DATELOR STATISTICE EUROPENE

Vitalie MOSCALU, conf. cerc., dr. şt. med., Eleonora VATAMANU, prof. univ., dr. hab. şt. med.,
Victor RUDI, dr. şt. med., Angela MARINA, medic cardiolog

IMSP Institutul de Cardiologie
tel: +373 022256059; vicrudi@gmail.com

Rezumat.

A fost efectuată analiza impactului factorilor de risc asupra dezvoltării și evoluției BCV în Republica Moldova comparativ cu țările membre ale Societății Europe de Cardiologie care se împart conform statutului de venituri, Moldova fiind clasată ca țară cu venituri mai mici de medii. Analiza a fost efectuată conform *Atlas of Cardiology* în baza datelor *WHO Global Health Observer*. Mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare în Republica Moldova este înaltă constant, aproximativ 57-58% în ultimii ani, unul dintre cei mai temuți factori de risc a bolilor cardiovasculare fiind hipertensiunea arterială crescută, cu o prevalență standardizată de vârstă foarte înaltă >30.

Au fost stabilite progrese pozitive în evoluția unor factori de risc. Astfel, Republica Moldova ocupă o poziție avantajoasă față de alte țări membre a SEC după valorile medii mici ale prevalenței hipercolesterolemiei la bărbați și la femei. Prevalența diabetului zaharat în R Moldova este mică <3%, astfel morbiditatea prin diabet zaharat plasează R. Moldova la nivel satisfăcător printre statele europene, cu cea mai mică rată al acestui factor major de risc pentru bolile cardiovasculare.

Cuvinte-cheie: boli cardiovasculare, factori de risc, țările membre ale Societății Europe de Cardiologie, Republica Moldova

Summary. Cardiovascular risk factors and unhealthy behaviours in the Republic of Moldova in the context of european statistical data.

An impact analysis of the risk factors on the development and evolution of CVD in the Republic of Moldova was conducted in comparison with European Society of Cardiology member countries, which are classified according to income level, Moldova being ranked as a country with lower than average incomes. This analysis was carried out in accordance with the *ESC Atlas of Cardiology* based on data *WHO Global Health Observatory*. Mortality rates related to cardiovascular events in the Republic of Moldova are consistently high, about 57-58% in recent years. One of the most dangerous risk factors for cardiovascular diseases is high blood pressure, the age-standardized prevalence of which is >30.

Positive progress has been established in the evolution of several risk factors. Thus, the Republic of Moldova occupies an advantageous position towards other ESC member countries, due to the low average values of the prevalence of hypercholesterolaemia in the adult population. The prevalence of diabetes mellitus is low <3%, which places Moldova at a satisfactory level among European countries.

Key-words: cardiovascular diseases, risk factors, European Society of Cardiology member countries, Republic of Moldova

Резюме. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и нездоровое поведение в Республике Молдова в контексте европейских статистических данных.

Был проведен анализ влияния факторов риска на развитие и прогрессию ССЗ в Республике Молдова по сравнению со странами-членами Европейского Кардиологического Общества, которые классифицируются по уровню доходов, Молдова, будучи страной с доходами ниже среднего. Анализ был проведен в соответствии с *Atlas of Cardiology* на основе данных *ВОЗ Global Health Observatory*. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Молдова стабильно высока и составляет, в последние годы, около 57-58%, причем одним из наиболее опасных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является высокое кровяное давление, стандартизированная распространенность которого >30.

Был установлен положительный прогресс в эволюции некоторых факторов риска. Так, Республика Молдова занимает выгодное положение по сравнению с другими странами-членами Европейского Кардиологического Общества по низким средним значениям распространенности гиперхолестеринемии у мужчин и женщин. Распространенность сахарного диабета ниже 3%, что, также, позиционирует Молдову на удовлетворительном уровне среди европейских стран.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, страны-члены Европейского Кардиологического Общества, Республика Молдова

În ultimii 50 de ani, domeniul cardiologiei a cunoscut progrese fără precedent, de la prevenire la inovație tehnologică în diagnostic și tratament. Aceste eforturi au adus realizări semnificative în reducerea mortalității atribuite bolilor cardiovasculare (BCV). Vârsta standardizată a mortalității a scăzut la nivel global cu 14,5% din 2006 până în 2016. În prezent, în țările înalt dezvoltate programele de prevenire a bolilor coronariene au redus mortalitatea prematură prin BCV, cancerul fiind principala cauza de deces la persoanele sub 65 de ani. În ciuda acestor realizări, tendințele recente a BCV creează îngrijorare serioasă. Bolile cardiovasculare, inclusiv accidentul vascular cerebral, continuă să fie cauza majoră a decesului la adulți la nivel mondial, în ciuda progreselor impresiionante realizate.

În primul rând, se constata o încetinire a reducerii ratelor mortalității la nivel global. În ultimii ani, mortalitatea prin BCV, ajustată după vârstă, a rămas, totuși, să primeze (încetinind aproximativ cu 0,5% pe an), în timp ce ratele mortalității prin cancer au continuat să scadă cu aproximativ 1,5% pe an din 2000 până în 2015. Aceste tendințe de creștere a mortalității reflectă unele distorsionări în menajarea și promovarea modului sănătos de viață încă de la naștere, datorita creșterii alarmante ale obezității, diabetului și altor factori de risc în populație.

În al doilea rând, bolile cardiovasculare nu mai sunt doar o problemă a țărilor bogate. Povara BCV rămâne disproporționat de mare în țările cu dezvoltare joasă și medie, în comparație cu țările cu venituri mari. Astfel, peste 80% din numărul total de decese

prin BCV au avut loc în țările cu dezvoltare medie și joasă. În țările în curs de dezvoltare bolile cardiovasculare provoacă de două ori mai multe decese decât HIV, malaria și tuberculoza luate împreună.

Influența factorilor de risc, cum ar fi fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială în dezvoltarea și progresia BCV a fost pe larg investigată în secolului trecut. Au fost realizate câteva studii asupra impactului factorilor de risc asupra incidenței BCV. Rezultatele studiului *Framingham Heart* din Statele Unite au fost validate pe scară largă, iar importanța lor globală a fost confirmată în studiul INTERHEART, realizat în 52 de țări [1, 2]. Studiul INTERHEART a stabilit că factorii de risc potențial reversibili (hipertensiunea arterială, dislipidemiile, diabetul zaharat, obiceiurile alimentare, obezitatea, sedentarismul și fumatul) sunt responsabile, în toate regiunile lumii, pentru mai mult de 90% din cazurile de infarct de miocard acut. Aceste dovezi oferă o justificare indubitabilă pentru reducerea poverii factorilor de risc cardiovascular și pentru ca aceasta să fie o prioritate la nivel global.

Fumatul, un stil de viață sedentar și lipsa exercițiilor fizice regulate, împreună cu calitatea și cantitatea alimentelor consumate pe fonul predispoziție genetică, determină probabilitatea dezvoltării bolii cardiovasculare, în special a bolilor cardiace ischemice și a infarctului miocardic.

Cu toate că este bine cunoscută importanța factorilor de risc modificabili, în Republica Moldova, care nu este o excepție, indicatorii la acest capitol indică în continuare semne de alarmă, în comparație cu alte state.



Figura 1. Țări cu venituri ridicate, medii și mici. Sursa: ESC Atlas of Cardiology

Țările membre ale Societății Europene de Cardiologie se împart, conform statutului de venituri, în țări cu venituri mari, medii și mici (ori scăzute). În baza datelor indicatorului Băncii Mondiale, se definesc ca și țări cu venituri mari, acele state, al căror venit național brut pe cap de locuitor în anul 2016 a fost de US \$12 000 și mai mult. Termenul „țări cu venituri medii” reprezintă un compus între țările cu venituri medii, superioare și inferioare. (tabelul 1 și figura 1).

Tabelul 1.

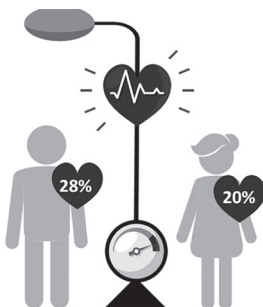
**Produsul intern brut pe cap de locuitor. Sursa: ESC
Atlas of Cardiology**

Țările cu venituri mai mici de medii	USD
Republica Cosovo	3850
Republica Georgia	3810
Armenia	3760
Tunisia	3690
Egipt	3460
Maroc	2850
Ucraina	2310
Republica Moldova	2120
Republica Arabă Siria	2066
Kîrgîzstan	1100

Conform datelor prezentate, Republica Moldova se plasează la sfârșitul listei țărilor cu venituri mici, iar de aici și problemele ce țin de evoluția și impactul factorilor de risc cardiovascular, precum și monitorizarea lor.

**FACTORII DE RISC ȘI COMPORTAMENTELE
NOCIVE ÎN CONTEXTUL DATELOR STATISTICE
EUROPENE**

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ



Hipertensiunea arterială este un factor de risc major al afecțiunilor cardiovasculare. Creșterea tensiunii arteriale se înregistrează în țările europene într-o proporție medie de 28% la bărbați și 20% la femei. Nivelurile tensiunii arteriale prezintă o

relație liniară continuă cu riscul de accident vascular cerebral și infarct miocardic [3]. Ghidurile europene actuale definesc un adult hipertensiv ca o persoană cu o valoare a tensiunii arteriale >140 mmHg sau o ten-

siune arterială diastolică >90 mmHg. Studiul INTER-HEART a estimat că 22% din infarctele de miocard în Europa au fost asociate cu hipertensiunea arterială, ceea ce efectiv dublează riscul comparativ cu acele persoane fără istoric de tensiune arterială crescută [2]. Riscul adițional de boli cardiovasculare atribuite hipertensiunii arteriale poate fi inversat în mare măsură prin tratamentul antihipertensiv și/sau îmbunătățirea stilului de viață, cum ar fi pierderea în greutate, creșterea activității fizice și reducerea consumului de sodiu [4]. Respectarea tratamentului de către cel puțin 80% dintre hipertensivi este necesară pentru a obține o reducere adecvată a tensiunii arteriale în populație și aceasta reprezintă o provocare importantă, care și este greu de realizat [5].

Hipertensiunea arterială este mai răspândită în țările cu venituri medii (figura 2). Mai puțin de jumătate dintre țările cu veniturile medii, membre a Societății Europene de Cardiologie, au înregistrat o creștere a prevalenței BCV în ultimii 25 de ani, spre deosebire de țările cu venituri mari, unde a fost înregistrată o reducere lentă dar constant a prevalenței BCV. Prevalența standardizată în %, conform vârstei (18 ani+) și sexului în R. Moldova a hipertensiunii arteriale este una foarte înaltă versus această prevalență în țările membre a Societății Europene de Cardiologie. Astfel, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, prevalența standardizată după vârstă a hipertensiunii arteriale în anul 2014 a variat în țările membre ESC de la <18% în Belgia, Italia și Marea Britanie la >30% în Republica Moldova și Estonia.

În acest context accentuăm că, în R. Moldova unul dintre factorii cei mai temuți de risc a bolilor cardiovasculare hipertensiunea arterială, are o prevalență foarte înaltă. Nivelurile medii ale tensiunii arteriale variază în țările cu un nivel a tensiunii arteriale sistolice (TAs) medie la femei de 130 mmHg în Republica Moldova, comparativ 115 mmHg în Franța, iar la bărbați de 138 mmHg în Republica Slovacă comparativ cu 121 mmHg în Turcia.

Prevalența medie a tensiunii arteriale ridicate, standardizate după vârstă, la femei și bărbați în țările cu venituri înalte vs de țările cu venituri medii a fost de 18,3% și 27,3% în țările cu venituri mari, membre ale Societății Europene de Cardiologie și, respectiv, de 23,5% și 30,3% în țările cu venituri medii. Valorile medii a tensiunii arteriale sistolice (TAs) 18+ani au înregistrat o tendință descendentă între anii 1980 și 2014, valorile medii scăzând de la 134 la 122 mmHg la femei și 137 la 131 mmHg la bărbați. În țările cu venituri ridicate TAs medie a scăzut de la 134 la 120 mmHg la femei și de la 138 mmHg la 130 mmHg la bărbați. Evoluția acesteia în țările cu venituri medii a arătat o tendință similară descendentă la femei (de

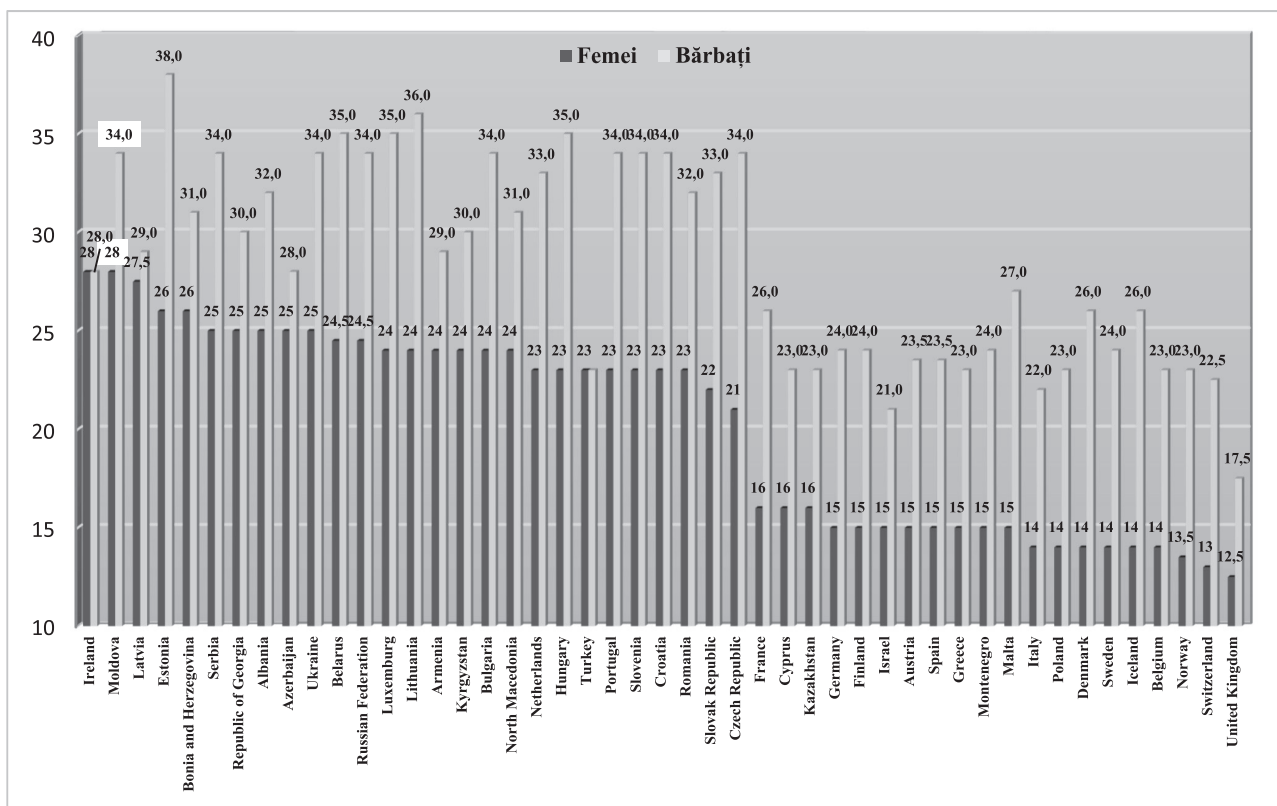


Figura 2. Prevalența hipertensiunii arteriale. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory. (Datele sunt standardizate după vârstă conform indicatorilor populaționali OMS)

la 134 până la 126 mmHg), dar reducerea a fost mai mică marcat la bărbați (de la 135 la 133 mmHg).

COLESTEROLUL SANGVIN

La nivel global, aproximativ 33% dintre cazurile de boală coronariană pot fi atribuite hipercolesterolemiei. Colesterolul este o țintă majoră a programelor de reducere a riscurilor cardiovasculare. O reducere de aproximativ 10% a nivelului total de colesterol la bărbații de vârstă medie asigură o reducere cu 50% a ratei BCV în termen de 5 ani [6, 7].

Hipercolesterolemia este cel mai frecvent înregistrată în țările cu venituri înalte. Conform rapoartelor OMS, cea mai mare prevalență se înregistrează în emisfera nordică a Europei (54%), urmată de SUA, cu o prevalență de 48%, ceea ce contrastează cu o prevalență de 23% în Africa.

Valoarea medie a prevalenței standardizate a hipercolesterolemiei (≥ 6.2 mmol/l), conform vârstei (25+ ani) și sexului, a înregistrat în anul 2008 în țările membre a Societății Europene de Cardiologie a fost de 16,4% la femei și 15,8% la bărbați, variind de la <10% în Azerbaidjan, Bosnia și Herțegovina, Republica Georgia, Kîrgîzstan, Republica Moldova și Turcia la >25% în Danemarca, Islanda și Luxemburg. Constatăm, că situația în R. Moldova pare să fie una bună, cu o valoare medie a prevalenței hipercoleste-

rolemiei, standardizate conform vârstei și sexului, de 7,5% la bărbați și 9,5% la femei. În Republica Georgia, Azerbaidjan și Kîrgîzstan prevalența hipercolesterolemiei are valori mai mici (figura 3).

Datele pentru anul 2009 au înregistrat, în toate țările membre a Societății Europene de Cardiologie, o medie a concentrației de colesterol în sânge de 5,1 mmol/l atât la femei, cât și la bărbați. Concentrația medie a colesterolului sangvin s-a redus, între anii 1980 și 2009, de la 5,6 la 5,1 mmol/l. În țările cu venituri mari concentrațiile medii de colesterol din sânge au scăzut de la 5,8 la 5,2 mmol/l la femei și de la 5,8 la 5,3 mmol/l la bărbați. Și în țările cu venituri medii au fost înregistrate modificări cantitative similare: reducerea valorilor colesterolului sangvin la femei de la 5,3 până la 4,9 mmol/l și bărbați de la 5,2 până la 4,8 mmol/l.

Concentrația medie a colesterolemiei, standardizate conform vârstei (25+ ani) și sexului la femei și bărbați a fost respectiv de 5,2 și 5,3 mmol/l în țările cu venituri ridicate, comparativ cu 4,9 și 4,8 mmol/l în țările cu venituri medii. Această diferență se reflectă în ratele medii de prevalență, standardizate după vârstă pentru hipercolesterolemie ($\geq 6,2$ mmol/l), care au fost de 18,9% la femei și 19,0% la bărbați în țările cu venituri mari și respective, de 12,0% la femei și 10,0% la bărbați în țările cu venituri medii.

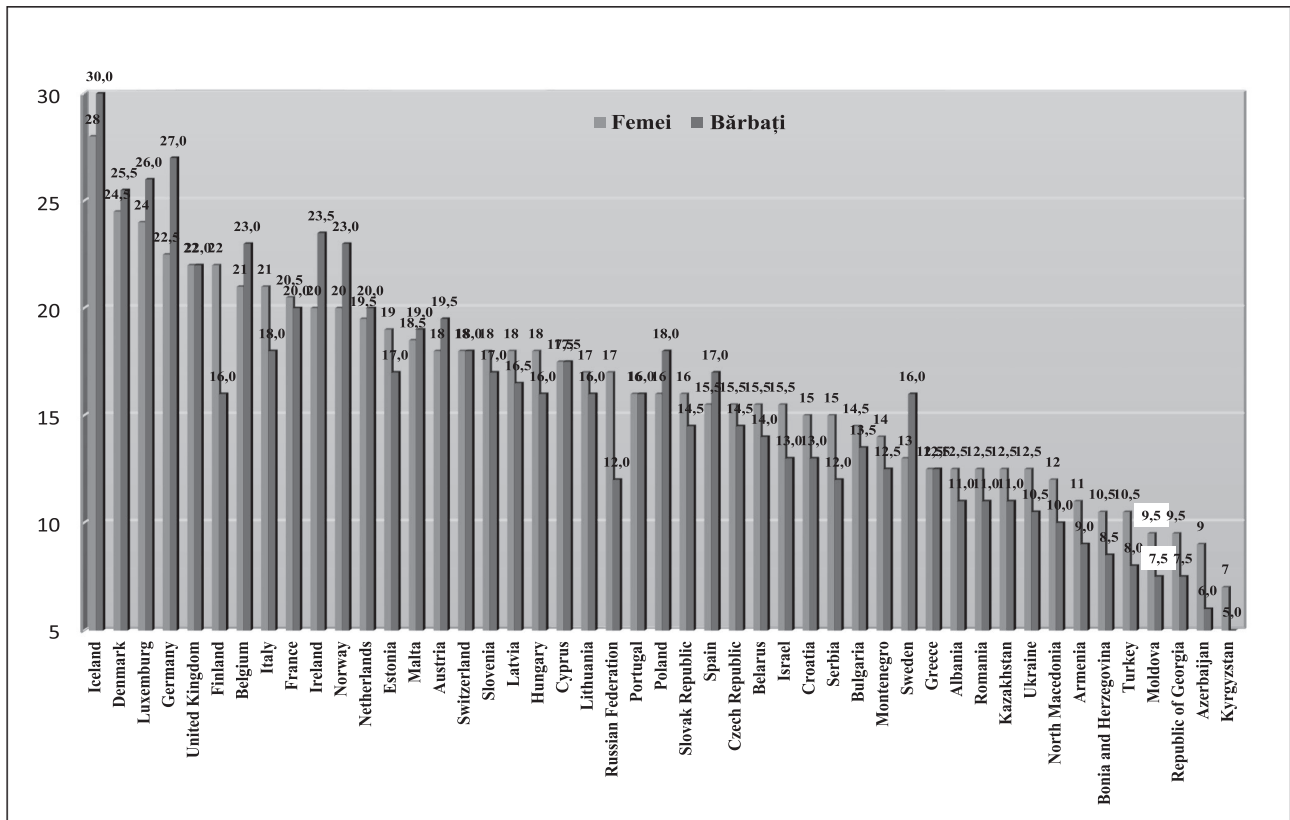


Figura 3. Prevalența standardizată a nivelului de colesterol crescut în sânge (≥ 6.2 mmol/l), conform vârstei și sexului în R.Moldova și în țările SEC. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory. (Datele sunt standardizate după vârstă conform indicatorilor populaționali OMS)

OBEZITATEA



Prevalența medie a obezității în Europa este de circa 20% (1 din 5), atât la femei, cât și la bărbați. Reducerea progreselor din sănătate este amenințată de o epidemie, care se așteaptă să se întâmple în viitorul apropiat din cauza creșterii ratei obezității și a diabetului de tip 2 per global.

În Europa și America de Nord, obezitatea este acum pe locul doi, după fumat, ca factor de risc pentru moartea prematură [8].

Conform unui raport din anul 2017 indicele mediu de masă corporală (IMC), standardizat conform vârstei (18 ani+) și sexului, în țările membre a Societății Europene de Cardiologie a fost comparabil pentru femei și bărbați (25,8 vs 26,8 kg/m²), variind între țări de la 23,8 kg/m² la femeile din Elveția, până la 28,5 kg/m² la femeile din Turcia [9].

Totodată, datele din anul 2014 arătau că în toate țările membre a Societății Europene de Cardiologie, mai mult decât una din cinci persoane (femei și bărbați adulți) au fost obezi (OMS definește ca și obezi-

tate un BMI de 30 kg/m²), reflectate prin ratele medii de prevalență de 22,9% la femei și 21,4% la bărbați.

Conform ESC Atlas 2019, R. Moldova la acest capitol pare să fie printre liderii cu o rată medie a obezității redusă, apropiindu-se de Elveția și Austria [10]. Prevalența obezității la femei în Moldova a constituit circa 11%, iar la bărbați circa 19% (figura 4), valori mai mici fiind înregistrate în Kirgîzstan, Danemarca, Albania, Elveția și Austria. În țările cu venituri mari prevalența obezității (IMC 30 kg/m²) a fost de 22,9% la femei și 23,1% bărbați, respectiv 23,0% și 18,3% în țările cu venituri medii.

Obezitatea feminină a fost cea mai frecventă în Turcia, unde a afectat mai mult de una din trei femei. Obezitatea masculină a fost cea mai mare în Republica Cehă, Irlanda, Luxemburg și Regatul Unit al Marii Britanii, unde au fost afectați de obezitate mai mult decât unul din patru bărbați.

În țările membre a Societății Europene de Cardiologie valoarea medie a IMC-ului la femei și bărbați a fost, respectiv de 25,5 kg/m² și 27,0 kg/m² în țările cu venituri mari și 26,4 kg/m² și 26,5 kg/m² în țările cu venituri medii. Între anii 1980 și 2014, IMC-ul standardizat după vârstă în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie a crescut de la 25,2 la 25,8

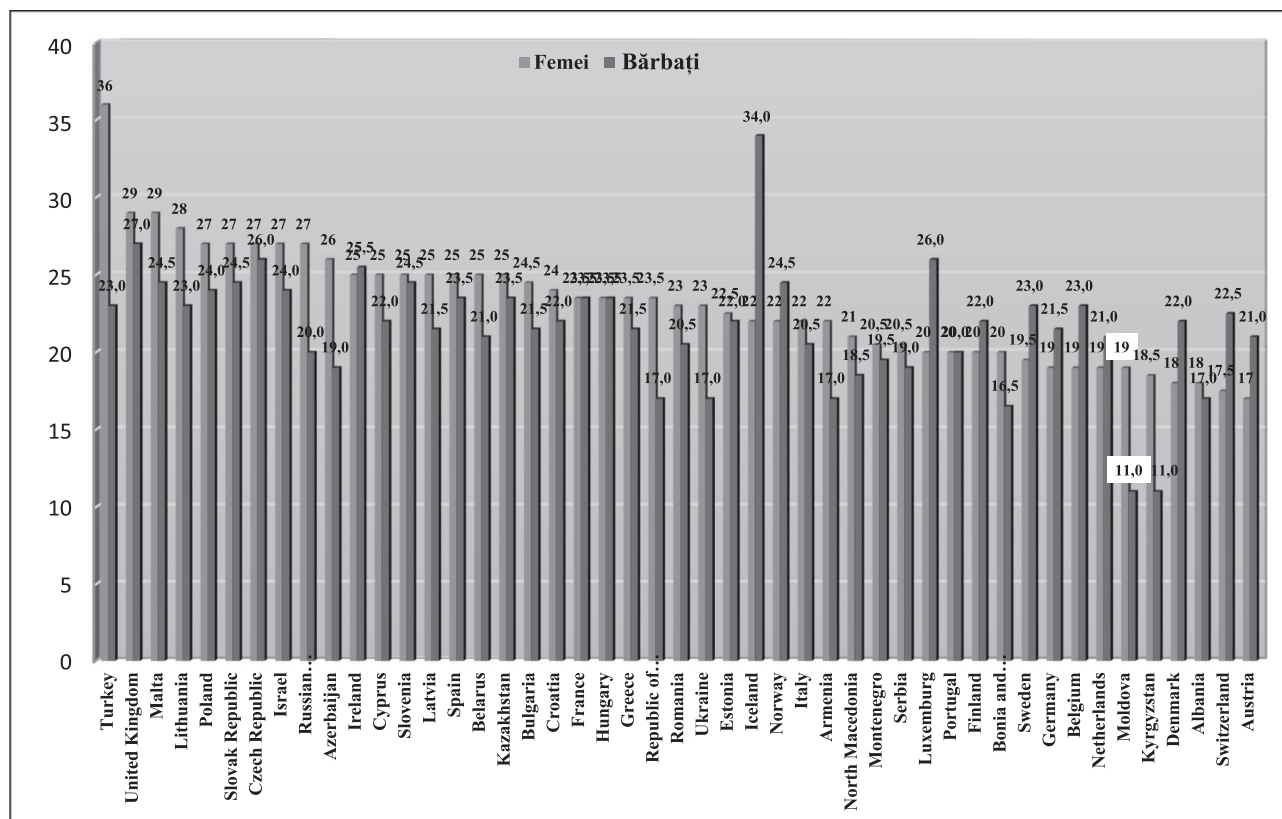


Figura 4. Prevalența standardizată a obezității, conform vârstei (18 ani+) și sexului în R. Moldova și în țările membre a SEC. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory (Datele sunt standardizate după vârstă conform indicatorilor populaționali OMS)

kg/m² la femei și de la 25,0 la 26,8 kg/m² la bărbați. După cum se observă, prevalența obezității nu este afectată în mare măsură de sex sau de naționalitate și nici de statutul de venituri a țării. Obezitatea este în creștere în aproape toate țările membre Societății Europene de Cardiologie și poate fi, cu adevărat, privită ca o epidemie modernă [10].

O provocare specială în ultimii ani o constituie obezitatea la copii. Un studiu al Organizației Mondiale a Sănătății arată că la nivel mondial din 1990 până în 2014 numărul copiilor supraponderali a crescut cu 10 milioane: de la 31 la 41 de milioane de cazuri. Această cifră reprezintă aproximativ 12% din totalul persoanelor, aproximativ 350 de milioane de oameni, care suferă de obezitate la nivel mondial. Obezitatea copilului a atins niveluri epidemice în Europa, dar și per global, reprezentând una dintre cele mai grave provocări pentru sectorul sănătății publice din secolul XXI. Printre copiii cu vârsta de 15 ani, care trăiesc în țările membre ale Societății Europene de Cardiologie, au fost diagnosticați ca supraponderali sau obezi circa 14% în anii 2013-2014.

DIABETUL ZAHARAT

Conform datelor raportate de OMS se constată că mai mult de 60 de milioane de persoane în regiunea

Europeană sunt diagnosticați cu diabet, reprezentat în majoritate de diabetul de tip 2 [11].

Prevalența în creștere constantă a diabetului zaharat este în mare parte atribuită supraponderabilității (IMC >25 kg/m²) și obezității (IMC >30 kg/m²), care este în mare parte rezultatul consumului excesiv de calorii și lipsei de activitate fizică.

Prevalența diabetului zaharat, conform estimărilor din anul 2014 a variat de la <3% în Republica Moldova, Republica Georgia, Azerbaidjan, Albania, Armenia și Ucraina la >14% în Liban, Egypt și Turcia, și a constituit în medie 6,5% în țările membre a Societății Europene de Cardiologie (figura 5).

Aceste statistici contradictorii pot reflecta subdiagnosticarea diabetului zaharat și controlul mai puțin eficient al glicemiei în țările cu venituri medii. Cu toate acestea, demonstrarea creșterii prevalenței diabetului în țările membre Societății Europene de Cardiologie este un motiv de îngrijorare și identifică diabetul ca o țintă eficientă pentru prevenire și tratament. Studiile randomizate au arătat că schimbarea stilului de viață, piatra de temelie a strategiilor de prevenire contemporane, poate fi mai eficientă decât metformina în reducerea incidenței diabetului în grupurile cu risc crescut [12].

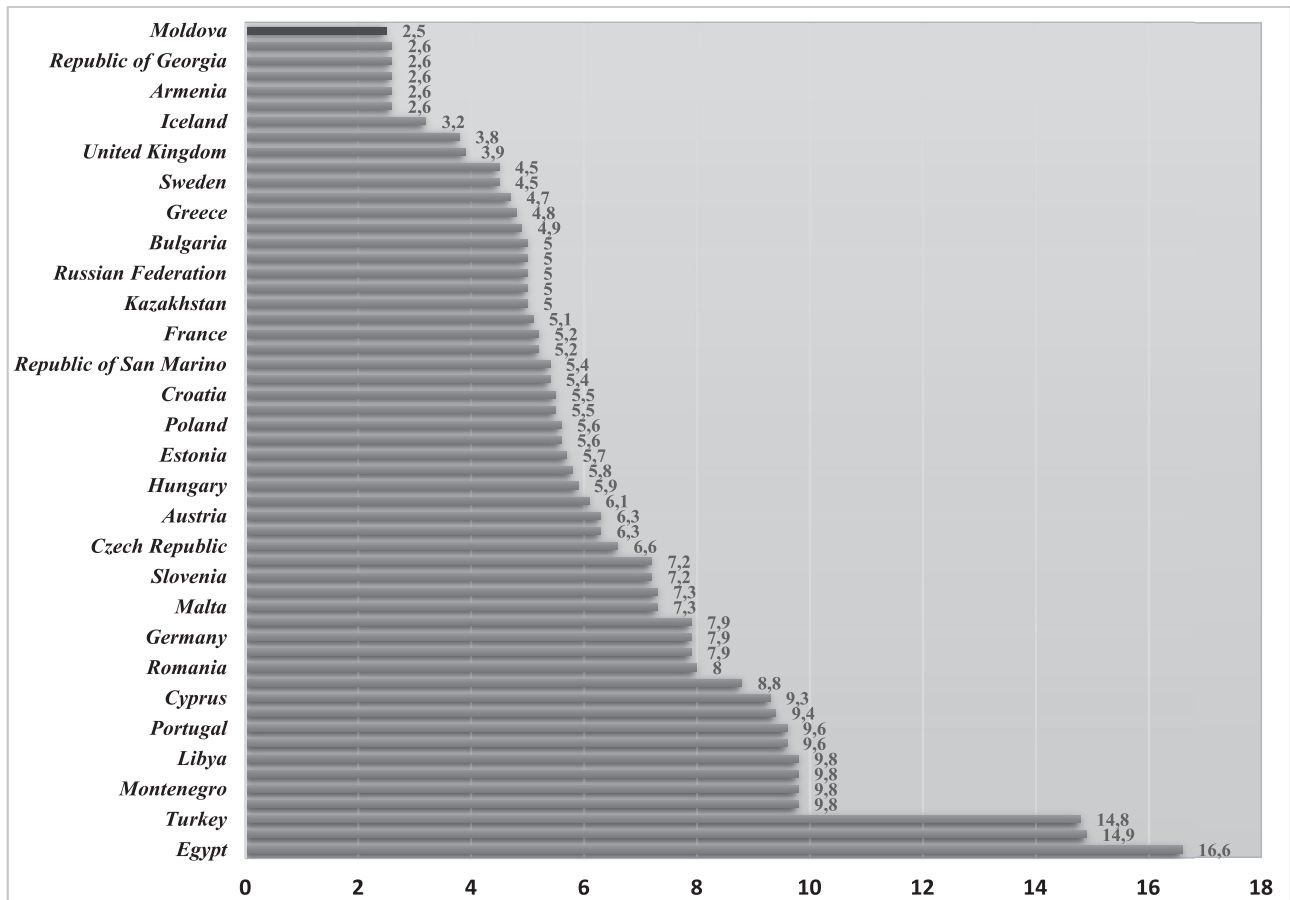
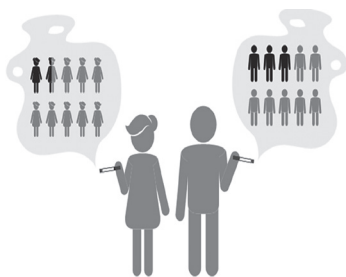


Figura 5. Prevalența diabetului, 2014, în R. Moldova și în țările membre ESC. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor World Bank

FUMATUL



Consumul produselor de tutun a fost recunoscut de mult timp ca un factor principal de risc, responsabil pentru o serie de boli care pot pune viața în pericol, inclusiv

cancerul pulmonar, infarctul miocardic și moartea subită cardiacă.

Se estimează că 28% dintre europeni fumează și suportă consecințe devastatoare [13]. Totodată este estimat că cel puțin 700000 din decesele premature apar anual din cauza acestei deprinderi ucigașe.

Conform ultimelor date statistice, prevalența fumatului are o tendință de scădere în țările membre a Societății Europene de Cardiologie, cu toate acestea, fumatul rămâne o problemă imensă de sănătate publică, în special în țările cu venituri medii, unde >40% bărbați fumează comparativ cu aproximativ 30% în țările cu venituri mari. Procentajul mediu al fumăto-

rilor în Europa este de 31% printre bărbați și 16% printre femei. Totodată, în unele țări prevalența este cu mult mai înaltă, urcând la 55% la bărbații din Rusia și 33% la femeile din Bulgaria.

În țările membre a Societății Europene de Cardiologie pe baza celor mai recente estimări disponibile, ratele naționale a bărbaților fumători au constituit în medie 31,5%. Prevalența a variat de la 15% în Islanda, Norvegia și Suedia la >50% în Republica Georgia, Letonia, Republica Moldova și Federația Rusă. Republica Moldova este printre liderii țărilor cu cei mai mulți bărbați fumători, circa 51%, fiind întrecută doar de Letonia și Federația Rusă. La femei, prevalența fumatului a fost mai mică, cu o medie de 15,8%, dar care variază de la <10% în Albania, Armenia, Belarus, Republica Georgia, Kazahstan, Kîrgîzstan și Lituania, la >25% în Bulgaria, Grecia și Serbia. R. Moldova, comparativ cu alte state membre a Societății Europene de Cardiologie are o rată mică a femeilor fumătoare, circa 7%, și a fost întrecută la acest compartiment doar de Albania, Ucraina, Republica Georgia, Kîrgîzstan și Armenia (care are cele mai puține femei fumătoare, cu o prevalență mai mică de 2%).

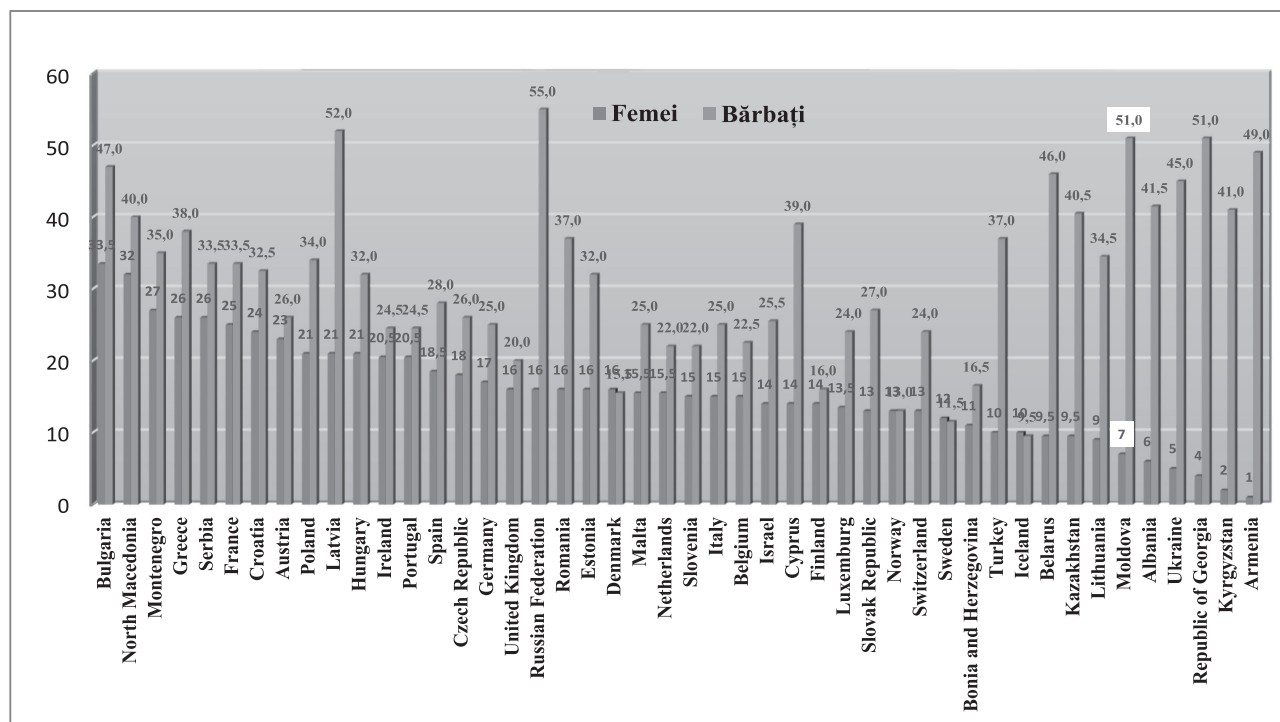


Figura 6. Prevalența fumatului, 15 + ani, ultimul an disponibil în R. Moldova și în țările membre SEC. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Europe, Health for All Database (HFA-DB)

Cu toate acestea, din păcate, constatăm cu regret ca R. Moldova se află la coada listei prevalenței fumătorilor cu vârsta de peste 15 ani, având o rată medie de aproximativ 29-30% (figura 6).

ALCOOLUL

Influența consumului de alcool asupra individului a făcut obiectul cercetărilor din ultimele decenii în ceea ce privește efectele sale asupra sistemului cardiovascular. Concluziile au fost adesea contradictorii. Majoritatea cercetărilor sugerează că un consum zilnic de cantități mici de alcool nu este dăunător, în timp ce unele studii au descoperit că puțin alcool, și în special vinul roșu, poate avea chiar efecte benefice asupra fiziologiei sistemului cardiovascular. În același timp, a fost recunoscut și faptul că un consum zilnic de cantități mari de alcool crește nu numai șansa de ciroză hepatică și cancer, dar și riscul de a dezvolta boli cardiovasculare, deoarece crește nivelul trigliceridelor din sânge.

Conform recomandărilor dietetice americane din aa.2015-2020, consumul moderat de alcool înseamnă până la o doză de băuturi pe zi pentru femei și până la două doze de băuturi pe zi pentru bărbați. Aceste limite sunt comparabile cu cele din recomandările ghidurilor din Irlanda, Danemarca și Republica Cehă, dar aceste recomandări sunt în doze mai mari decât cele din recomandările ghidurilor recent actualizate în Marea Britanie (figura 7).

În rândul femeilor și bărbaților europeni cu vârsta de 15+ ani, consumul mediu de alcool a fost de 8,7 litri/cap/an, conform informațiilor din ultimul an. Consumul de alcool a fost definit ca o cantitate înregistrată de alcool pur în litri consumați per persoană în vârstă de 15+ ani, pe parcursul unui an calendaristic.

Atunci când se compară consumul de alcool între țări, se ține cont de influența potențială a factorilor religioși și culturali. Acești factori reprezintă, probabil, discrepanțele mari de la <4 litri/cap/an în Armenia, Azerbaidjan, Israel, Kîrgîzstan, Macedonia de Nord și Turcia până la >13 litri/cap/an în Belarus și Lituania.

În ultimii ani în țările membre a Societății Europene de Cardiologie în anii 1996-2000 s-a înregistrat o mică schimbare a valorilor consumului de alcool, cu o medie de 8,6 litri/cap/an, comparativ cu 8,8 litri/cap/an în 2014. Media consumului de alcool în țările membre ESC a fost de 9,9 litri/cap/an în țările cu venituri mari, comparativ cu 6,6 litri/cap/an în țările cu venituri medii. În Republica Moldova conform datelor ESC Atlas of Cardiology 2019 se constată o medie de consum de alcool de 10 litri/cap/an, astfel țara noastră se situează pe la mijlocul listei țărilor membre a Societății Europene de Cardiologie, dar se cunoaște prea bine, că în Moldova se consumă multe băuturi alcoolice de producție proprie, pentru uzul personal sau chiar pentru comercializare, astfel încât, cifrele oficiale probabil nici pe departe nu reflectă situația reală. Republica Moldova este o țară cu o cultură, puternic înrădăcinată, a consumului și abuzului de alcool.

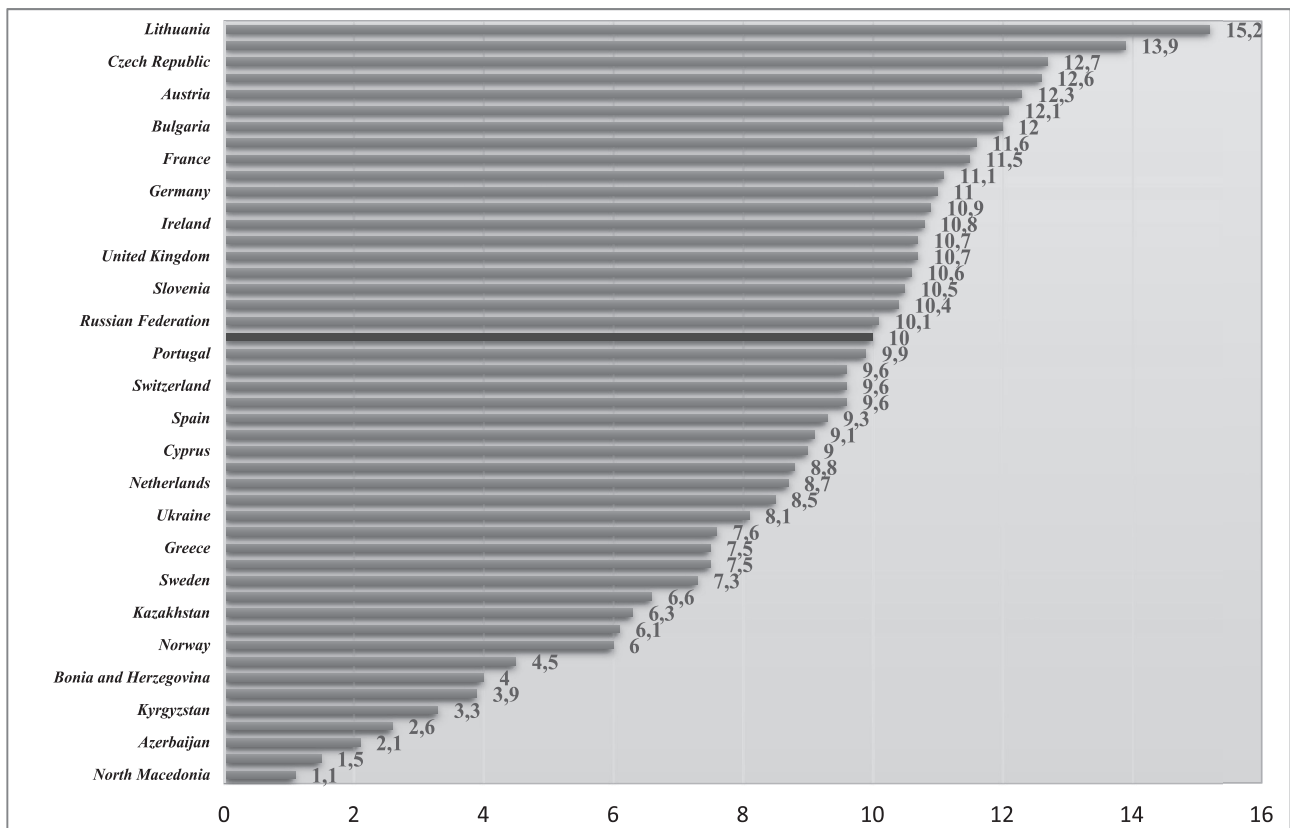


Figura 7. Consumul de alcool pe cap de locuitor (15 ani +) în R. Moldova și în țările membre a SEC. Sursa: *ESC Atlas of Cardiology* în baza datelor din *European Information System on Alcohol and Health*

ALIMENTAȚIA

Alimentele și dieta zilnică sunt, fără îndoială, unul dintre factorii majori de risc modificabili pentru prevenirea BCV, în special a celor asociate cu ateroscleroza. Consumul mare de grăsimi dietetice, în special grăsimile trans- și saturate, crește probabilitatea de ateroscleroză. Dietele bogate în carbohidrați, cel puțin în unele cazuri, predispun la dezvoltarea diabetului zaharat, iar aportul de cantități mari de sare (sodiu) crește tensiunea arterială.

Aportul zilnic de cantități mari de alimente în asociere cu sedentarismul contribuie la dezvoltarea obezității. În studiul PURE,¹⁴ un consum mai mare de fructe, legume și leguminoase a fost asociat cu un risc mai mic de mortalitate cardiovasculară și totală. Beneficiile au părut a fi cele mai mari atât pentru mortalitatea non-cardiovasculară, cât și pentru mortalitatea totală, prin consumul de la trei până la patru porții de legume pe zi (echivalentul a 375-500 g/zi). Un studiu american a constatat că un total de 14 subcomponente ale dietei a fost un factor de risc mai important pentru boală decât inactivitatea fizică sau IMC-ul crescut și a fost asociat cu 26% din toate decesele și 14% din anii de viață ajustați cu dizabilitatea (DALYs) [15]. Cu toate acestea, autorii au avertizat, că rezultatele studiului regimului alimentar sunt limitate de exactitatea/inexactitatea auto-raportării persoanelor intervi-

evate. Astfel, este necesară o prudență în interpretarea datelor înregistrate și prezentate în literatură.

Datele FAO (Organizația de Agricultură și Alimentație a Națiunilor Unite) au arătat că, un consum total de energie (cantitatea de alimente, în kilocalorii pe zi, disponibile pentru fiecare individ dintr-o populație) în anul 2011, în medie în țările membre a Societății Europene de Cardiologie, a fost de 3254 kcal/zi. Consumul de energie a fost similar în țările cu venituri mari (3354 kcal/zi) și mediu (3077 kcal/zi) și a crescut doar ușor în ultimii ani, de la 3036 kcal/zi în anul 1995 la 3254 kcal/zi în anul 2011. Consumul mediu în această perioadă a fost mai mare în țările cu venituri mari, crescând de la 3197 la 3354 kcal/zi, în comparație cu o creștere de la 2736 la 3077 kcal/zi în țările cu venituri medii. În țările membre a Societății Europene de Cardiologie se consumă în medie: proteine - 120,5 g/cap/zi, grăsimi; - 135,9 g/cap/zi, vegetale; - 63 kg/an, pâine.

Cantitatea medie a grăsimilor consumate în țările membre a Societății Europene de Cardiologie în anul 2011 a fost de 120,5 g/cap/zi. Consumul a fost mai mare în țările cu venituri mari comparativ cu țările cu venituri medii (135,7 față de 93,7 g/cap/zi), respectiv. Date seriate pentru perioada anilor 1995-2011 au arătat o sporire a consumului cu o medie de 103,4 până la 120,5 g/cap/zi între anii 1995 și 2011. Consumul

de grăsimi în această perioadă a fost mai mare în țările cu venituri mari, crescând în medie de la 123,1 la 135,7 g cap/zi, comparativ cu o creștere de la 67,0 la 93,7 g/cap/zi în țările cu venituri medii.

Se estimează că legumele și fructele consumate pe întregul teritoriu țărilor membre a Societății Europene de Cardiologie în anul 2011 a înregistrat o medie între 135,9 kg/cap/an și 94,4 kg/cap/an, respectiv. Consumul de legume, valoarea medie pe țară, a fost mai scăzut în țările cu venituri mari comparativ cu țările cu venituri medii (115,0 vs. 172,6 kg/cap/an), dar pentru fructe modelul a fost diferit, cu o medie de consum mai mare în țările cu venituri mari (103,8 față de 77,9 kg/cap/an). Date seriate pentru perioada anilor 1995-2011 au arătat un consum crescut atât de legume (107,1 - 135,9 kg/cap/an) cât și de fructe (74,5 - 94,4 kg/cap/an) în medie în toate țările membre a Societății Europene de Cardiologie [10].

ACTIVITATEA FIZICA

Un stil de viață care implică exerciții fizice este o parte vitală a sănătății cardiovasculare. Un număr impresionant de lucrări științifice au arătat că exercițiile fizice regulate scad riscul de a dezvolta boli ischemice cardiace, reduce șansa de a dezvolta hipertensiune arterială, îmbunătățește metabolismul glucidic, crește colesterolul HDL (care este considerat benefic) și reduce obezitatea [16].

Într-un studiu de supraveghere a unei cohorte de 334161 de bărbați și femei din diferite țări europene, urmăriți timp de 12,4 ani, persoanele care au făcut exercițiu fizic și-au redus moderat riscul de deces de orice cauza de la 16% până la 30%, comparativ cu cei categorizați ca fiind inactivi [17].

S-a constatat că activitatea fizică auto-raportată (folosind chestionarea) a fost „insuficientă” în medie la 30,1% printre femeile și 22,7% printre bărbații din țările membre Societății Europene de Cardiologie [10]. În Malta, Belgia, Irlanda, Italia, Portugalia, Serbia și Regatul Unit al Marii Britanii, 30% dintre bărbați și 40% dintre femei au raportat o activitate fizică insuficientă. Prevalența medie a femeilor și bărbaților insuficient activi a fost respectiv de 31,2% și 23,5% în țările cu venituri mari, comparativ cu 26,8% și 20,0% în țările cu venituri medii. Datele pentru R. Moldova cu privire la prevalența modului insuficient de activ al vieții, conform vârstei (18 ani+) și sexului lipsesc (figura 8). Datele referitoare la perioada anilor 2013 și 2014 în toate țările membre a Societății Europene de Cardiologie arată că proporția medie a copiilor de 15 ani care sunt ocupați cel puțin o oră pe zi cu o activitate fizică moderată sau intensă (definită ca o activitate care crește ritmul cardiac și poate să

îngreuneze uneori respirația) tind să fie mai scăzute la fete în comparație cu băieții.

La ambele sexe, activitatea fizică scade în timpul adolescenței, indiferent de statutul de venit național. În țările membre ale Societății Europene de Cardiologie cu venituri mari, participarea la cel puțin o oră de activitate fizică moderată până la riguroasă pe grupuri între 11, 13 și 15 ani a fost în medie de 20, 14 și 9% la fete și 29, 23 și 19%, respectiv, la băieți. În țările cu venituri medii participarea în activități fizice a fost mai mare, cu o proporție pentru aceleași grupe de vârstă în medie de 26, 21 și 15% la fete și 35, 30 și 25% respectiv, la băieți.

În concluzie, încă o dată, menționăm importanța factorilor de risc, cum ar fi fumatul, obezitatea, activitatea fizică și hipertensiunea arterială la dezvoltarea și progresia BCV este incontestabilă și dovedită. Cu toate acestea, mai sunt multe de făcut, deoarece indicatorii recenți indică semne alarmante pentru sistemele de sănătate. În special, prevalența fumatului în copilărie și adolescență, deși a scăzut în multe țări, rămâne o preocupare majoră.

Maladiile cardiovasculare sunt acum cauza celui mai mare număr de decese în țările cu venituri mici, unde se constată și o creștere notabilă a prevalenței factorilor de risc cardiovascular.

Dar mai apare și o nouă realitate. În mai multe țări cu venituri mari reducerea accentuată a deceselor premature prin boli cardiovasculare conduce la creșterea numărului de persoane vârstnice, care necesită o abordare complexă, condiționată de multitudinea comorbidităților caracteristice vârstelor înaintate.

Bazându-ne pe indicatorii relațiați în articol, constatam ca:

Prevalența fumatului scade în țările membre a Societății Europene de Cardiologie, dar rămâne o problemă imensă de sănătate publică, în special în țările cu venituri medii, unde >40% dintre bărbați fumează în comparație cu aproximativ 26% din țările cu venituri mari, iar R. Moldova se află printre liderii țărilor cu cei mai mulți bărbați fumători. Punerea în aplicare a legislației anti-tutun și controalele mai stricte, probabil, vor reduce important numărul de fumători.

Hipertensiunea arterială este mai răspândită în țările cu venituri medii, dar în ultimii 25 de ani se constată o tendință descendentă stabilă, dar modestă comparativ cu tendința observată în țările cu venituri mari. Controlul hipertensiunii arteriale și aderența redusă la tratament reprezintă o problemă comună în Europa. În R. Moldova unul dintre cei mai temuți factori de risc a bolilor cardiovasculare este hipertensiunea arterială crescută cu o prevalență standardizată de vârstă >30, fiind o prevalență foarte înaltă.

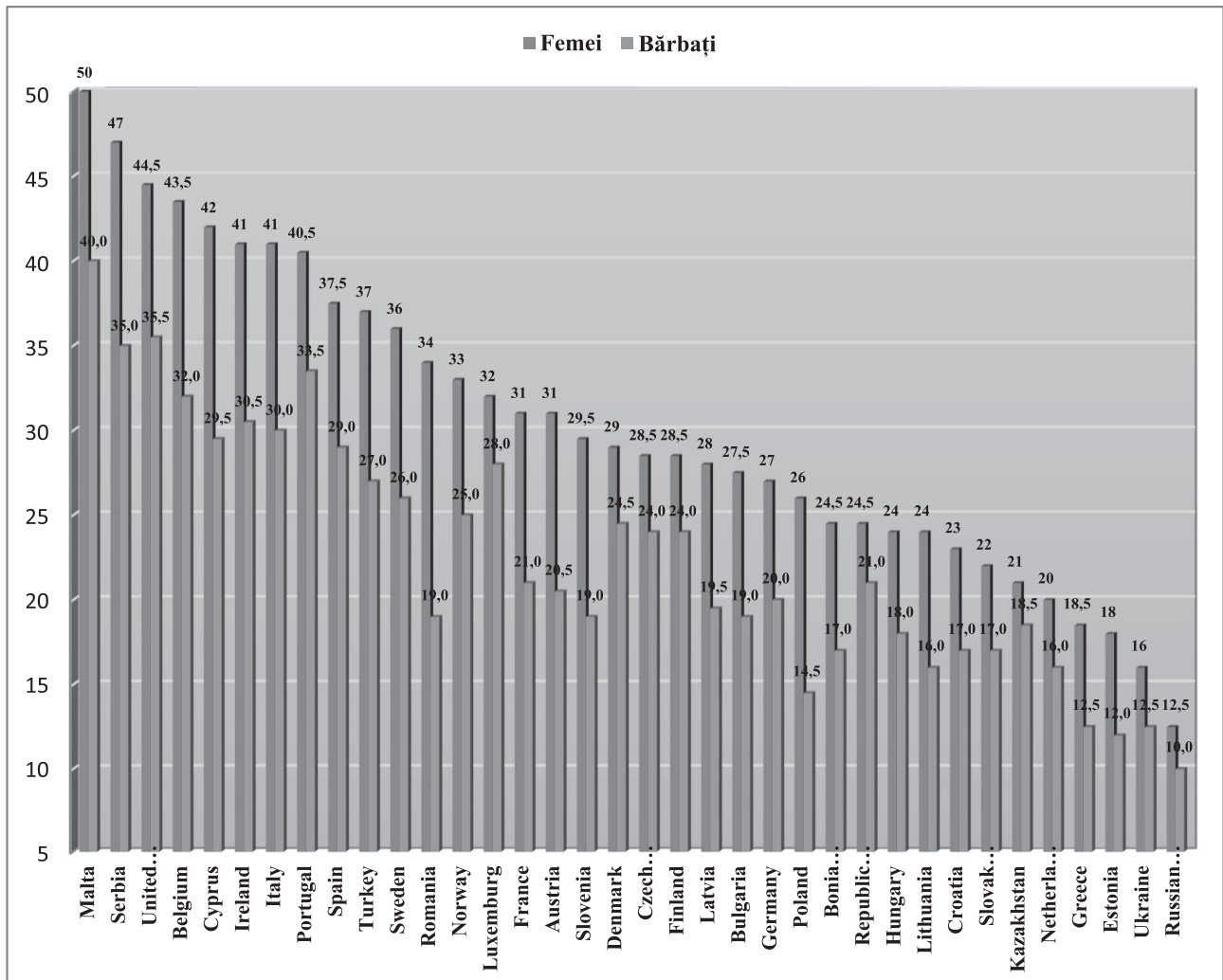


Figura 8. Prevalența modului insuficient de activ al vieții, conform vârstei (18 ani+) și sexului în țările Societății Europene de Cardiologie. Sursa: ESC Atlas of Cardiology în baza datelor WHO Global Health Observatory

Pierderile din sănătate în urma epidemiei de obezitate și a diabetului de tip 2, este o tragedie care așteaptă să se întâmple. Astăzi mai mult de una din cinci persoane adulte este obeză. Dar, se pare că în Republica Moldova lucrurile, aparent, nu sunt chiar atât de rele, ea fiind printre țările cu o rată medie a obezității redusă, apropiindu-se de indicatorii din Elveția și Austria. Prevalența obezității printre femeii în țara noastră a constituit circa 11%, iar printre bărbați circa 19%.

Obezitatea se caracterizează prin inflamație sistemică și este un motor principal în declanșarea diabetului de tip 2, hipertensiunii arteriale și dislipidemie, toate acestea la rândul lor contribuind la asocierea cu boli cardiovasculare. Obezitatea este alimentată de o combinație de consum excesiv de calorii și inactivitate fizică. Deprinderile nesănătoase încep din copilărie și devin stabile ca și trăsături de comportament care persistă și la vârsta de adult.

Prevalența diabetului zaharat în Republica Moldova este mică <3%, astfel morbiditatea prin diabet

zaharat plasează R. Moldova la nivel satisfăcător printre statele europene, cu cea mai mică rată al acestui factor major de risc pentru bolile cardiovasculare.

Aparent, nici la capitolul consumului de alcool R. Moldova nu stă cel mai rău, cu o medie de consum de alcool de 10 litri/cap/an, care oficial plasează țara noastră la mijlocul listei statelor membre a Societății Europene de Cardiologie. Însă, în R. Moldova se consumă multe băuturi alcoolice de producție proprie, astfel încât, cifrele oficiale probabil nu reflectă situația reală. Consecințele consumului excesiv de alcool se manifestă pe multiple planuri, având impact economic și social.

Mai constatăm și că R. Moldova are o valoare medie a prevalenței standardizate conform vârstei și sexului a hipercolesterolemiei de 7,5% la bărbați și 9,5% la femeii ceea ce la fel ne poziționează într-o poziție avantajoasă față de alte țări membre a Societății Europene de Cardiologie.

Cu toate acestea, datele statistice naționale nu sunt atât de optimiste. Mortalitatea prin afecțiuni

cardiovasculare în Republica Moldova nu este deloc încurajatoare și rămâne înaltă constant, aproximativ 57-58% în ultimii ani.

Modificarea stilului de viață, inclusiv restricțiile dietetice și programele de exerciții fizice, este piatra de temelie a prevenției atât primare, cât și a celei secundare, succesul depinzând nu numai de motivația individului. Este indicat de a fi luate în considerare microintervenții și macrointervenții bazate pe dovezi [18]. Micro-intervențiile sunt orientate la nivel individual, localitate și în comunitate. Macro-intervențiile vizează grupuri naționale și internaționale, inclusiv industria alimentară.

Micro-Intervenții: Discuții educaționale în școli; promovarea unui mic dejun sănătos înainte de lecții; interzicerea alimentelor grase și nesănătoase în incinta școlii și în apropiere; produse sănătoase în distribuitorii automate; controlul greutății în timpul sarcinii; mediu sănătos la locul de muncă; etc.

Macro-Intervenții: Preț redus al alimentelor sănătoase; prețul crescut al alimentelor nesănătoase (de exemplu, taxa pe zahăr); puncte de desfășurare restrânse la fast-food; îmbunătățirea etichetării produselor alimentare (de exemplu culoare, informații codificate); programe naționale de promovare a activităților/exercițiilor fizice (inclusiv programe cardio-accesibile pentru cei cu vârsta înaintată, cât și de reabilitare pentru prevenția secundară).

Sunt necesare consolidarea asistenței primare pentru o mai bună gestionare a factorilor de risc ale afecțiunilor sistemului cardiovascular (BCV), cât și adaptarea sistemului informațional pentru înregistrarea factorilor de risc și comportamentelor nocive în populație, acestea fiind o prioritate pentru sistemul național de sănătate.

Bibliografie

- Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. Lancet. 2014;383(9921):999-1008.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. *INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet. 2004;364(9438):937-52.
- Stamler J, Stamler R., Neaton J.D. *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks*. US population data. Arch Intern Med 1993;153(5):598-615.
- Turnbull F., Neal B., Algert C., Chalmers J., Chapman N., Cutler J., Woodward M., MacMahon S. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials*. Arch Intern Med 2005;165(12):1410-9.
- Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. *Current Situation of Medication Adherence in Hypertension*. Front Pharmacol. 2017 Mar 1;8:100.
- Stamler J., Wentworth D., Neaton J.D. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?: Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA. 1986;256(20):2823-8.
- World Health Organisation. *Global Health Observatory (GHO) data*. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/.
- The Global BMI Mortality Collaboration. *Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents*. Lancet 2016; 388: 776–86.
- Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N., Flather M., Wilkins E., Wright L., Vos R., Bax J., Blum M., Pinto F., Vardas P. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Eur Heart J. 2018;39:508-579.
- ESC Cardiovascular Realities 2019, Publication of The European Society of Cardiology.
- World Health Organisation data and statistics. The challenge of diabetes. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes/data-and-statistics>
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M. *Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- European Commission. Public Health, Smoking http://ec.europa.eu/health/tobacco/smokefree_environments/index_en.htm.
- Miller V., Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., Zhang X., Swaminathan S., Dagenais G., Gupta R., Mohan V., Lear S., Bangdiwala S.I., Schutte A.E., Wentzel-Viljoen E., Avezum A., Altuntas Y., Yusuf K., Ismail N., Peer N., Chifamba J., Diaz R., Rahman O., Mohammadifard N., Lana F., Zatonska K., Wielgosz A., Yusufali A., Iqbal R., Lopez-Jaramillo P., Khatib R., Rosengren A., Kutty V.R., Li W., Liu J., Liu X., Yin L., Teo K., Anand S., Yusuf S. *Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study*. Lancet. 2017; 390(10107):2037-2049.
- The US Burden of Disease Collaborators. The state

of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608.

16. Lee I.M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. *Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. *Lancet*. 2012;380(9838):219-29.

17. Ekelund U., Ward H.A., Norat T., Luan J., May A.M., Weiderpass E., Sharp S.J., Overvad K., Østergaard J.N., Tjønneland A., Johnsen N.F., Mesrine S., Fournier A., Fagherazzi G., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Li K., Kaaks R., Ferrari P., Licaj I., Jenab M., Berg-

mann M., Boeing H., Palli D., Sieri S., Panico S., Tumino R., Vineis P., Peeters P.H., Monnikhof E., Bueno-de-Mesquita H.B., Quirós J.R., Agudo A., Sánchez M.J., Huerta J.M., Ardanaz E., Arriola L., Hedblad B., Wirfält E., Sund M., Johansson M., Key T.J., Travis R.C., Khaw K.T., Brage S., Wareham N.J., Riboli E. *Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC)*. *Am J Clin Nutr* 2015;101(3):613-21.

18. Cuschieri S., Mamo J. *Getting to grips with the obesity epidemic in Europe*. *SAGE Open Med*. 2016 Sep. 21;4:2050312116670406.

CERCETĂRI CLINICE

**MANAGEMENTUL DEPISTĂRII PRECOCE AL CANCERULUI
COLORECTAL ȘI A CANCERULUI COLULUI UTERIN
ÎN REPUBLICA MOLDOVA.**

V. CERNAT, d. h. ș. m., profesor cercetător, Anna DONSCAIA, d. h. ș. m., conferențiar cercetător, Veronica CIOBANU, d. ș. m., conferențiar cercetător, Janna PUNGA, d. ș. m., conferențiar cercetător, V. BÎLBA, d. ș. m., conferențiar cercetător, Lidia GÎRLEANU, d. ș. m., V. GHERVAS, M. CERNAT d. ș. m.

Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Oncologic.

Rezumat:

Cancerul prezintă o problemă importantă în întreaga lume. Pierderile economice în rezultatul morbidității oncologice și creșterea permanentă a costului de tratament, necesită modificarea situației prin diagnosticare mai precoce a procesului. Scopul studiului științific a constat în elaborarea managementului depistării precoce a unor maladii oncologice cu elaborarea strategiei de diagnostic timpuriu a cancerului colului uterin și colorectal pentru ameliorarea situației cu depistarea tardivă a proceselor oncologice menționate. În IMPS Institutul Oncologic se efectuează fibrocolonoscopia ca metodă de screening. Pentru cancerul colului uterin se recomandă examenul citologic prin testul Babes-Papanicolau. Reieșind din rezultatele obținute în studiul efectuat referitor la eficacitatea screening-ului pentru detectarea cancerului colorectal și al colului uterin, putem conchide: 1. Colonoscopia ca metodă de screening în depistarea timpurie a cancerului colorectal a demonstrat eficacitatea sa înaltă: Eficacitatea screening-ului efectuat, confirmată prin depistarea în 3,65% a patologiei precanceroase și în 0,32% a cancerului de col uterin în populația feminină asimptomatică, ne-a permis de a recomanda elaborarea programului implementării screening-ului mai pe larg.

Cuvintele-cheie: cancerul colorectal, cancerul colului uterin, screening, depistarea precoce.

Summary: The early diagnostics management in colonic and uteri cervix cancer in the Republic of Moldova.

Cancer is a complex disease having high prevalence and high economic impact. It is the main reason of population mortality worldwide. The aim of our study was to elaborate an early diagnostics management in some cancer localizations with special attention to colon and cervix uteri for decreasing the late diagnostics share. The colonoscopy testing and cytology method by Babesh-Papanicolau have been used in our institution as the screening methods for colon and cervix uteri cancer. Obtained results of these investigations confirmed the efficiency of used methods: cytology exam in healthy women has detected in 3.65% premalignant pathology and in 0.32% cervix uteri cancer. in 5.2% of examined by colonoscopy persons has been detected colonic cancer.

Key-words: colorectal carcinoma, uterine neck, screening, early diagnostics

Резюме: Менеджмент ранней диагностики рака толстой кишки и шейки матки в Республике Молдова.

Злокачественные новообразования являются серьезной мировой проблемой. Негативный социальный и экономический эффект в результате заболеваемости раком и постоянно растущая стоимость проводимого лечения требуют изменения ситуации с высоким удельным весом поздней диагностики процесса. Целью проведенного исследования являлась разработка стратегии ранней диагностики рака некоторых локализации, особенно, рака толстой и прямой кишки и рака шейки матки для снижения удельного веса случаев поздней диагностики. В качестве скрининговых методов использована колоноскопия и цитологический тест Бабеш-Паппаниколау. Полученные результаты подтвердили эффективность использованных методов: среди практически здоровых лиц в 3,65% выявлена предопухолевая патология и в 0,32% рак шейки матки, колоноскопия позволила в 5,2% обследованных выявить рак толстого кишечника

Ключевые слова: рак толстой и прямой кишки, рак шейки матки, скрининг, ранняя диагностика

Introducere.

Cancerul prezintă o problemă importantă în întreaga lume. Conform datelor OMS, în 2018 s-au înregistrat 9,6 mln de decese, cauzate de maladiile oncologice.

Nivelul invalidității și mortalității prin cancer, rămâne destul de înalt în pofida progreselor înregistrate în ultimele decenii cu privire la diagnosticul și

metodele noi de tratament (Cancer Statistic: National Cancer Institute, USA, 2016).

Pierderile economice în rezultatul morbidității oncologice și creșterea permanentă a costului de tratament, necesită modificarea situației prin diagnosticare mai precoce a procesului.

Conform datelor OMS (2018), în structura incidentei oncologice mondiale primele șase locuri le

ocupa cancerul pulmonar; al glandei mamare; colorectal; al prostatei; cancerul pielii (fără melanomă) și cancerul gastric.

Ca cauză a decesului primul loc îl ocupa cancerul pulmonar, urmat de colorectal, gastric, carcinomul hepatocelular; și al glandei mamare (1, 6).

Datele statistice referitor la incidența prin carcinomul colorectal și al colului uterin din anul 2017 în Republica Moldova ne demonstrează ca din 1234 cazuri de cancer colorectal primar depistat în 337 cazuri (27,3%) procesul s-a determinat în stadiul IV. Din 329 cazuri primar depistați de cancer a colului uterin, stadiul IV s-a determinat în 11 cazuri (3,34%), însă stadiul III, care se considera avansat pentru localizări vizuale a fost diagnosticat în 139 (42,25%) cazuri.

Datele prezentate demonstrează situația actuală în depistarea timpurie a cancerului în localizările menționate. Luând în considerație datele din Ghidurile Europene, a fost programată cercetarea științifică actuală ținând cont de particularitățile Republicii Moldova (3).

Ca principiu de bază în managementul depistării precoce, se recomandă efectuarea screening-ului, în special, în grupele de risc înalt în dezvoltarea cancerului în localizările menționate. (2, 4, 5)

Scopul studiului științific a constat în elaborarea managementului depistării precoce a unor maladii oncologice cu elaborarea strategiei de diagnostic timpuriu a cancerului colului uterin și colorectal pentru ameliorarea situației cu depistarea tardivă a proceselor oncologice menționate.

Metode de cercetarea.

Pentru cancerul colorectal conform Ghidului din American Cancer Society (Guideline 2017) la populația asimptomatică screening-ul pentru depistarea cancerului colorectal se recomandă de la vârsta de 50 ani:

Colonoscopia se efectuează fiecare 10 ani; irigoscopia – fiecare 5 ani și Tomografia Computerizată fiecare 5 ani.

La persoanele cu anamnezic familial de cancer colorectal sau cu adenomatoză a colonului dacă procesul neoplazic în familie a fost depistat sub 60 de ani la unul dintre rudele de gradul I sau la orice vârstă, dar la doua rude de gradul I - screening-ul necesită a fi efectuat la o vârstă cu 10 ani mai mică decât vârsta celui mai tânăr membru din familie.

În IMPS Institutul Oncologic se efectuează fibrocolonoscopia ca metodă de screening. În timpul procedurii se efectuează înregistrarea video detaliată a examinării. Datele persoanele ale examinatului (NP, sexul, anul nașterii, codul personal, polița, adresa la domiciliu, date genetice), înregistrările video se păs-

trează în baza de date a Centrului Colonoscopic din cadrul IMSP Institutul Oncologi. Ca principiu de bază în strategia de depistare a cancerului de colon - screening-ul nu se va efectua la vârsta de peste 75 de ani.

Ca teste de screening sunt recomandate: testul la sânge oculta în scaun (fiecare an) sau test sanguin pentru determinarea biomarkerilor genetici.

Pentru cancerul colului uterin se recomanda examenul citologic prin testul Babes-Pappanicolau.

Rezultatele obținute.

Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului pentru depistarea precoce a carcinomului colorectal.

În diagramele următoare sunt prezentate rezultatele screening-ului colorectal la populația sănătoasă de pe teritoriul Republicii Moldova în perioada 2016-2018.

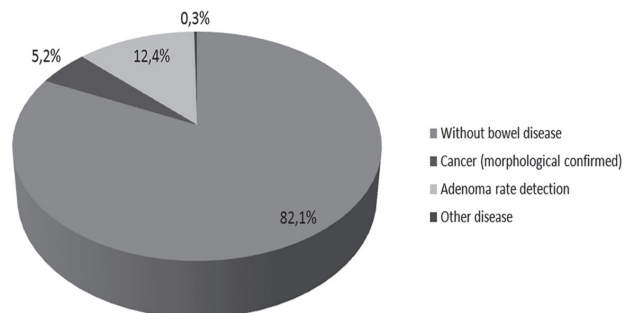


Figura. 1 1. Fără patologia colonului 2. Cancer confirmat histopatologic 3. Adenome 4. Alte maladii a colonului

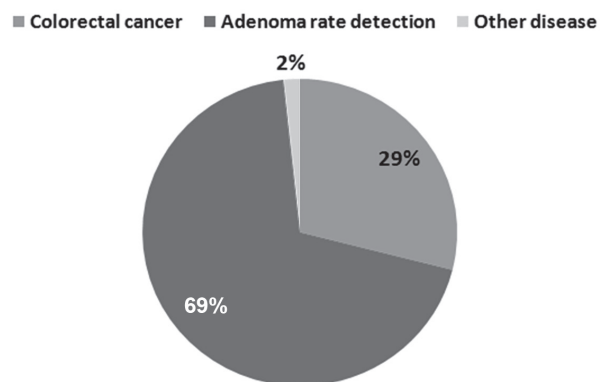


Figura 2.

Din patologii determinate, cancerul colorectal a fost prezent în 69%, adenome – 2% și alte maladii – 29%.

Datele referitor la patologia depistată prin colonoscopia sunt prezentate în tabelul 1.

Conform valorilor absolute, predomina numărul cazurilor diagnosticate (total) în raionul Soroca, municipiul Bălți și municipiul Chișinău, respectiv în aceste localități se înregistrează un număr sporit de cazuri diagnosticate în stadiile avansate.

Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului pentru depistarea precoce a cancerului colului uterin.

Tabelul 1.

Maladii colonului depistate prin colonoscopia

	Abs.	%
Total maladiile colonului	937	100
Carcinomul	271	28,9
<i>Adenocarcinoma, NOS M8140/3</i>	241	88,9
<i>Alte carcinoame colorectale</i>	30	11,1
Adenoma	650	69,4
Alte maladii a colonului	16	1,7

Screening-ul pentru determinarea cancerului colului uterin se efectuează pe baza investigații citologice prin testul Babeș-Papanicolau.

Investigații profilactice prin testul Babeș-Papanicolau:

Datele referitor la ponderea persoanelor investigate prin testul Babeș-Papanicolau și ponderea patologiei depistate sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Rezultatele screening-ului prin testul Babeș-Papanicolau

	Necesită investigații (A) %	Investigate (B) % din (A)	Numărul noilor cazuri de boală % din (B)
2017	100	66,7	4,5
2016	100	64,3	3,5
2015	100	58,3	4,2

Datele cu privire la depistarea cancerului de col uterin conform raioanelor/municipiilor RM sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3.

Rezultatele obținute prin screening-ul după testul Babeș-Papanicolau

Raion/municipiu	St 1	St 2	St 3	St 4	F/stadiu	Total
mun. Bălți			2			2
mun. Bender			1			1
mun. Chișinău	1	1	1			3
r. Briceni		1				1
r. Cimișlia	1					1
r. Drochia			2			2
r. Dubăsari				1		1
r. Edineț		1	1			2
r. Fălești		1				1
r. Glodeni			1			1
r. Hîncești		1	2			3
r. Ialoveni		1			1	2
r. Leova		1				1
r. Ocnîța			1			1
r. Orhei	2		2			4
r. Șoldănești			1			1
r. Soroca		1				1
r. Ștefan Vodă			1			1
r. Taraclia	1					1
r. Telenești		1	2			3
r. Ungheni		1	2			3
UTA Găgăuzia			2			2
UTA Transnistria	1	1	1	1		4
TOTAL	6	11	22	2	1	42

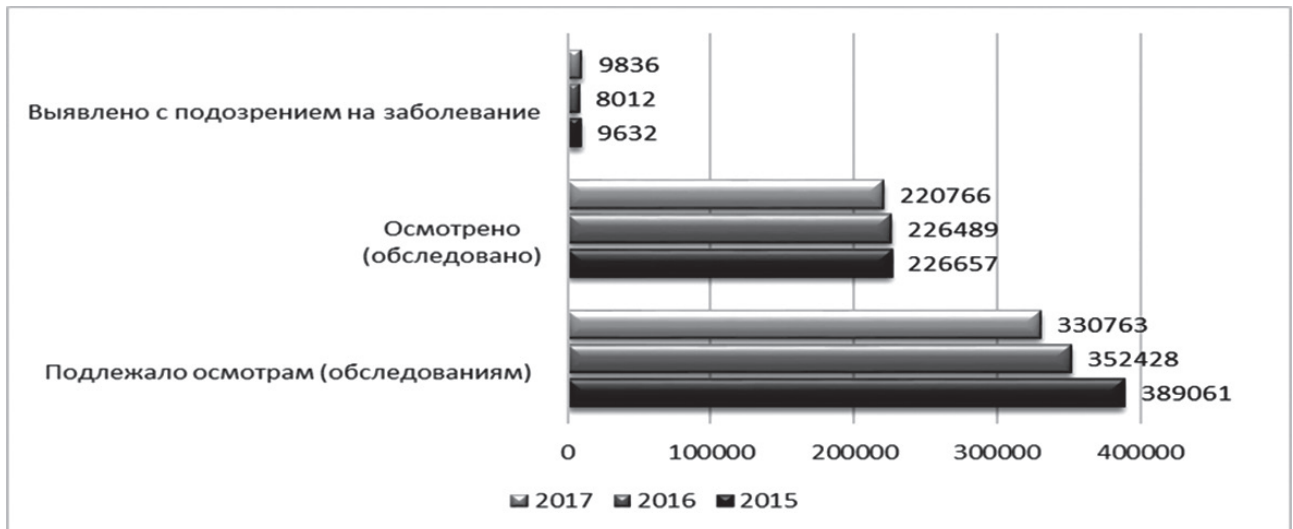


Figura 3.

Conform Programului preconizat, s-a analizat situația referitor la morbiditatea prin cancer de col uterin în 3 raioane.

S-a analizat eficacitatea proiectului efectuat anterior în 3 raioane: Strășeni, Fălești și Cahul.

Screening-ul s-a efectuat în baza testului citologic Babeș-Papanicolau.

Reieșind din rezultatele obținute în studiul efectuat referitor la eficacitatea screening-ului pentru detectarea cancerului colorectal și al colului uterin, putem conchide:

1. Colonoscopia ca metodă de screening în depistarea timpurie a cancerului colorectal a demonstrat eficacitatea sa înaltă.

2. O concluzie mai strânsă cu reprezentanții MSMPS și medicina primară cu privire la aplicarea și efectuarea corectă a testelor de depistare a sângelui ocult care ulterior va reduce cheltuielile pentru Videocolonoscopie neargumentată este strict necesară.

3. Eficacitatea screening-ului efectuat, confirmată prin depistarea în 3,65% a patologiei precanceroase și în 0,32% a cancerului de col uterin în populația feminină asimptomatică, ne-a permis de a

recomanda elaborarea programului implementării screening-ului mai pe larg.

4. S-au analizat condițiile și posibilitățile efectuării screening-ului în depistarea precoce a cancerului de col uterin cu crearea bazelor de date, ceea ce ne-a permis să elaborăm strategia depistării precoce a cancerului de col uterin.

Bibliografie

1. Cancer statistic: National Cancer Institute, 2016
2. Cancer Screening: ACS Releases Annual Summary of Recommendations. *Am. Fam Physician*. 2019;99(11):719-722.
3. Cernat, V., Donscaia, A., Bilba, V. et al. *Managementul depistării precoce a maladiilor oncologice și optimizarea serviciului oncologic în Republica Moldova*. *Bul. A.Ș. a Moldovei. Științe medicale*, 2014 (4), 45. 304-310
4. Jennifer Garcia. *Colorectal Screening Requires Patient-Centric Approach*. November 04, 2019. *Ann Intern Med*. Published online November 5, 2019.
5. Virginia Senkomago, PhD; S. Jane Henley, MSPH; Cheryll C. Thomas, MSPH; Jacqueline M. Mix, PhD; Lauri E. Markowitz, MD; Mona Saraiya, MD Human Papillomavirus-Attributable Cancers — United States, 2012–2016
6. WHO statistic. 2018

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI MULTIMODAL AL CANCERULUI LARINGIAN ÎN BAZA EVIDENȚIERII PARTICULARITĂȚILOR CLINICOMORFOIMUNOLOGICE.

Gheorghe ȚÎBÎRNĂ, acad., prof. univ., **Valentina DARIU**, dr. med., **Valentina STRATAN**, dr. șt. biol., conf. cercet., **Cornel COJOCARU**, dr. med., **Adrian CLIPCA**, dr. med., **Constantin CLIM**, dr. med., **Andrei DORUC**, dr. med., **Andrei ȚÎBÎRNĂ**, dr. med., **Rodica MÎNDRUȚA-STRATAN**, dr. med., **Rodica TARNARUȚCAIA**, cercet. șt. stag., **Alexandru POSTOLACHE** medic chirurg cap/gât, **Alexandru MARANDIUC** dr. med., **Ana LOZOVANU** cercet. șt. stag., **Valeriu ȚUȚUIANU** cercet. șt. stag., **Victor SÎTNIC** cercet. șt. stag.

IMSP Institutul Oncologic

dariealexei@yahoo.com, +37368062962

Rezumat:

Morbiditatea prin cancer laringian în Republica Moldova constituie cca 3,8-4,4%, anual fiind diagnosticate 120-140 cazuri primare de îmbolnăvire. Pondere bolnavilor depistați în cazuri avansate constituie 75-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 1,9-2,2%. În perioada anilor 2015-2019 în secția tumori cap/gât au fost tratați 171 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, IVa). Se planifică de a elabora scheme de tratament imunomodulator, fortificând imunitatea prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare, ameliorând rezultatele tratamentului la distanță.

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

Summary: The multimodal optimization treatment of larynx cancer in base of clinical morphological and immunological particularities

The laryngeal cancer morbidity in the Republic of Moldova is 3.8 -4.4%, being diagnosed 120-140 of new cases annually. 75-80% of patients are detected in the late stages and mortality is about 1.9-2.2%. in between 2015 and 2019 in our Institute were treated over 171 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-IVa 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, larynx resection, laryngectomy, combined treatment, complex treatment, radiotherapy, immunotherapy

Резюме: Новые разработки в комплексном лечении рака гортани.

Заболеваемость раком гортани в Республике Молдова составляет 3,8-4,4%. Ежегодно диагностируются 120-140 первичных больных. Число больных выявленных в запущенных стадиях составляет 75-80%, а смертность достигает уровня 1,9-2,2%. В период 2015-2019 в отделение опухолей головы и шеи лечились 171 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, IVa). Будут выработаны схемы иммуномодулярного лечения, стимулируя иммунитет с помощью иммунопрепаратов, улучшая отдаленные результаты лечения.

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

Introducere :

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este unul din cel mai des întâlnit și constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL. Această maladie este în centrul atenției oncologilor de specialitate fiindcă conform statisticii maladia are tendința de creștere continuă a morbidității. Incidența mondială a cancerului laringian este variabilă, pe primul loc situându-se Spania cu 8 cazuri la 100000 de locuitori. O incidență scăzută este în țările precum Japonia cu 2 cazuri, Irlanda cu

2,2 cazuri, Anglia - 2,4 cazuri la 100000 de locuitori. În Republica Moldova, indicele morbidității prin cancer laringian în 1980 - constituia 2,2; în 2000 - 2,6; 2010 - 4,0; 2016 - 4,4 cazuri la 100000 populație, anual fiind diagnosticate 120-140 cazuri primare de îmbolnăvire. Paralel se constată și o creștere a mortalității. Este un cancer predominant la sexul masculin, constituind 95,5% și numai 4,5% la femei. În declanșarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (de risc) fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea cordelor vocale, procesele pa-

tologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoza ale mucoasei laringelui ș.a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienții sunt fumători abuzivi 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 de cazuri noi de cancer de laringe, în 1995 numărul acestora a scăzut la 11600 pentru ca în 2002 numărul de cazuri noi de cancer de laringe înregistrate să se reducă la 8900. De asemenea mortalitatea prin cancer de laringe s-a redus în SUA de la 4090 de cazuri în 1995 la 3700 în anul 2002. În stadiul inițial, ca regulă cancerul laringian nu se manifestă prin careva simptome clinice, mai ales în cazurile de localizare a afecțiunii în regiuni ce nu sunt implicate în funcția de bază a laringelui. Astfel, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 75-80%, când tratamentul chirurgical e în volum de laringectomie. Înlăturarea laringelui și pierderea funcțiilor de vorbire, respirație, protecție, traheostoma 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. Una din problemele de bază rămâne apariția recidivelor locale și metastazele cervicale în 30-35% cazuri.

Material și metode:

Pe parcursul anilor 2015-2019 în secția tumori cap/gât Nr.1 au fost tratați 171 pacienți cu cancer laringian. Scopul acestui studiu a fost ameliorarea rezultatelor tratamentului complex al cancerului laringian în baza elaborării tacticii tratamentului chirurgical în dependență de particularitățile anatomice, histopatologice și imunologice. Performanța cercetării este estimată și de elaborarea unei tactici noi, ce constituie dintr-o acțiune multimodală a factorilor tumorici, chirurgia endoscopică laringiană funcțională miniinvazivă, rezecții de laringe, crioterapie în formele local limitate. În formele local avansate aplicarea tratamentului combinat și complex în diferită succesivitate la focarul primar și căile limfatice cervicale. A studia și aprecia indicii imunității celulare și umorale, markerilor oncologici la momentul depistării diagnosticului, în timpul tratamentului și după tratamentul oncologic. A elabora scheme de tratament imunomodulator. A elabora un algoritm optim în tratamentul multimodal al cancerului laringian, în ameliorarea rezultatelor la distanță, care va duce la majorarea supraviețuirii acestei categorii de pacienți cu 3-5% comparativ cu indicii actuali.

Pentru colectarea, analiza și interpretarea datelor necesare evaluării rezultatelor am folosit următorul algoritm: anamneza, examen clinic general, examen otorinolaringologic, examen imagistic (radiografia laterală a laringelui, tomografia laringelui în plan frontal), videofibrolaringoscopie, biopsie și examen histopatologic - acestea fiind investigații de rutină, efectuate la toți pacienții.

Ultimii ani se folosește tomodesitometria și în unele cazuri imagistica prin Rezonanța Magnetică Nucleară (IRM). În evaluarea stării ganglionilor limfatici cervicali a fost folosită cu succes ecografia. În cadrul lotului studiat s-a notat existența adenopatiilor laterocervicale palpabile în cazul a 21 pacienți. La 82 dintre pacienți a fost apreciat statutul imun. La 35 de pacienți a fost administrat preparatul imunomodulator Polioxidoniu.

Cea mai afectată vârstă a fost de 40-60 de ani (72,5%) și extrem de rar sub 30 ani. Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă ai bolnavilor

Vârsta (ani)	Cifre absolute	%
30-39	7	4,1
40-49	36	21,1
50-59	88	51,4
60-69	34	19,9
70 în sus	6	3,5
În total	171	100,0

Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epitelioame spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (73,7%); cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,5%); cancer nediferențiat (0,6%). Tumori maligne conjunctive s-au depistat în 1,2% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	Cifre absolute	%
Carcinom pavimentos keratinizat	126	73,7
Carcinom pavimentos nekeratinizat	42	24,5
Carcinom nediferențiat	1	0,6
Tumori maligne conjunctive	2	1,2
În total	171	100,0

În ordinea clasificării topografice a laringelui, regiunea supraglotică este cea mai frecventă, coincidența fiind de 74,3%, regiunea glotică – 20,5% și subglotică – 5,3%. Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene este prezentată în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere și localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	Regiunea supraglotică	Regiunea glotică	Regiunea subglotică
St. I	1	4	1
St. II	2	31	3
St. IIIa	99	0	2
St. IIIb	21	0	1
St. IV	4		2
În total	(74,3%)	(20,5%)	(5,3%)

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-a efectuat tratament: chirurgical, chirurgical+criodestrucția lojei tumorale, lazerodestrucția tumorii, rezecții de laringe. (18, 20)

Tabelul 4

Variantele operațiilor efectuate

Volumul operației	Cifre absolute	%
Cordectomie	11	6,5
Rezecție laterală a laringelui	8	4,6
Rezecție anterolaterală	25	14,6
Hemilaringectomie	11	6,5
Laringectomie tipică	77	45,0
Laringectomie extinsă superioară	18	10,5
Laringectomie extinsă inferioară	2	1,2
Laringectomie extinsă anterioară	10	5,8
Laringectomie extinsă posterioară	4	2,4
Laringectomie extinsă laterală	3	1,7
Laringectomie combinată	2	1,2
În total	171	100

Varianta cordectomie și rezecție laterală a laringelui: la 9 pacienți a fost efectuată criodestrucția tumorii, ulterior cu electroexcizia tumorii endolaringiene. Criodestrucția tumorii endolaringiene a fost efectuată numai în tumorile cu creștere exofită. Pentru această metodă de tratament a fost elaborat un dispozitiv de criodestrucție a neoformațiilor coardelor vocale cu Brevet de invenție - 17/07/2018 Z2180076.

Varianta cordectomie endolaringiană laser

Tratamentul cancerului laringian local limitat st. I-II prin metoda fibrolaringoscopică cu laser de construcție a fost aplicată la 11 pacienți. Aceste operații endoscopice au fost efectuate cu utilizarea aparatului endoscopic „Carl Storz” care folosește cu țel ablastic aplicarea laserului chirurgical Dornier Medical (18).

Cele mai favorabile condiții pentru folosirea acestui procedeu sunt: forma exofită a tumorii; localizarea tumorii în limita a doua treimi anterioare a plicii vocale; vizibilitatea perfectă a marginilor tumorii în timpul fibrolaringoscopiei. Cordectomiile se clasifică în trei tipuri de intervenții în dependență de profunzimea rezecției (18).

Chirurgia fibrolaringoscopică permite de a efectua un spectru larg de intervenții chirurgicale economice cu păstrarea organului și funcției (protecție, respirație, vorbire), traumatizare minimă (edem postoperator minimal, verificare precisă a rezecției), efect funcțional favorabil și cosmetic, complicații postoperatorii reduse, eficiență economică (tratament de scurtă durată în comparație cu tratamentul radioterapeutic), caracter rațional (18).

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

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

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

Hemilaringectomie – este indicată în caz de tumorul localizat la nivelul unui hemilaringe (coarda vocală, ventricul, banda ventriculară, cu sau fără extensie la nivelul aritenoidului sau subglotei) cu mobilitate păstrată.

Majoritatea pacienților (129) au prezentat stadii tumorale avansate IIIa – IIIb –IVb. Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite succesivitate, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal (18, 20).

Ținând cont de particularitățile localizării cancerului, am efectuat laringectomii tipice, laringectomii extinse și combinate (18).

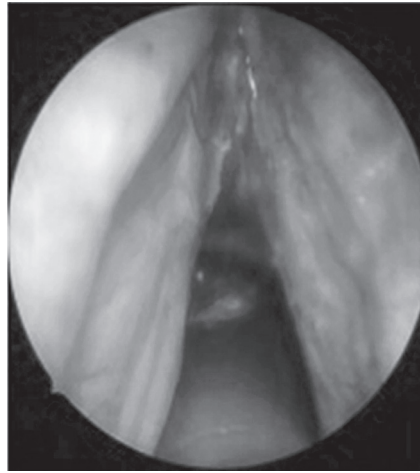
Din datele *tabelului 4* rezultă că în cele mai frecvente cazuri a fost efectuată laringectomia tipică. Din variantele de laringectomii extinse mai des a fost efectuată – varianta de laringectomie superioară.

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.



Tip I Rezecția la nivelul corzii-stratul mucos



Tip II Rezecția la nivelul corzii-stratul submucos



Tip III Rezecția corzii vocale cu stratul muscular

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

Laringectomia extinsă superioară. Drept indicație a servit cancerul regiunii vestibulare a laringelui cu extindere la baza limbii, spațiul periglolic.

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 postericoidă, 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 depășește limitele laringelui și afectează 2-3 organe învecinate (rădăcina limbii, faringele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului) (18, 20).

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 Crile – în 6 cazuri și excizia celulară în teacă – 15 cazuri.

Operația Crile - este indicată în caz de invadare în

ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze intim concrescute cu vena jugulară internă, mușchiul sternocleido-mastoidian, pereții tecii faciale (18, 20).

În cazurile de metastazare: ganglionii limfatici tumefiați, mobili, solitari; ganglionii modificați suspecti – s-a efectuat excizie celulară în teacă fascială. În majoritatea cazurilor defectul postoperator după laringectomie a fost suturat cu aplicarea aparatului ISF-80. În 9 cazuri pacienții au fost cu faringostomă plană, după care a urmat plastia defectului postoperator cu lambou delto-pectoral (18, 20).

Toate operațiile au fost efectuate sub anestezie generală. Intubarea se făcea prin traheostomul aplicat în timpul intervenției chirurgicale sub anestezie infiltrativă locală pe fondalul premedicației adecvate. Complicații intraoperatorii și decese pe parcursul operațiilor nu au avut loc.

Complicațiile de ordin general care s-au întâlnit mai des au fost pneumonia și traheobronșita cu frecvență de (4,0-4,4%). 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 (13,4%); dihiscenta suturilor faringiene cu formare de fistule salivare care s-au închis de sine stătător (9,9) dihiscenta suturilor faringiene cu fistule, care au necesitat plastie (5,8%) (18, 20).

Caracterul complicațiilor postoperatorii de ordin local sunt indicate în tabelul 5.

Efectuând analiza comparativă, s-a constatat că complicațiile locale sunt influențate, în mare măsură, de starea generală a pacientului, extinderea leziunii tumorale și volumul intervenției chirurgicale.

Macropreparatele se studiau imediat după finisarea intervenției și înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porțiuni de țesut tumoral și din țesuturi-

le adiacente pentru examenul histologic. Incidența metastazelor era influențată de localizarea tumorii în laringe și de tipul de proliferare a tumorii (formele cu creștere endofită), cea mai înaltă fiind în cancerul regiunii vestibulare. El are proprietatea de a se extinde repede pe organele și țesuturile vecine, de a metastaza devreme în ganglionii limfatici cervicali, ceea ce se datorează caracterului lax al stratului submucos în care este bine dezvoltat sistemul limfatic, fiind alcătuit dintr-o rețea profundă și superficială, cu un număr mare de glande mucoase. 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 angieneză, produși de celulele tumorale, iar apariția în acest caz a vascularizării facilitează concreșterea tumorii în cartilajul osificat (figura 1).

Tabelul 5

Complicații postoperatorii locale

Caracterul complicațiilor	Cifre absolute	%
Necroza marginală a lam-bourilor cu dehiscenta suturilor	23	13,4
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	17	9,9
Dehiscenta suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastic	10	5,8

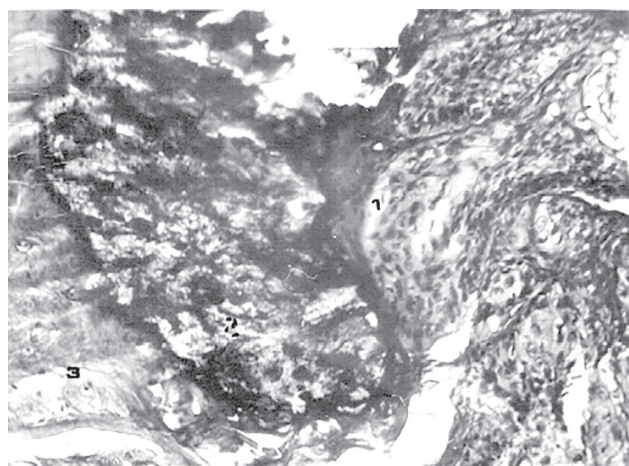


Figura 1. Concreșterea cancerului spinocelular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gamma terapia a fost efectuată cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5,0×6,0 cm; 6,0×6,0 cm; 8,0×10,0 cm și chiar 10,0×12,0 cm, doza unică de 2 Gy×5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gy. Dimen-

siunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcție de localizarea tumorii în laringe, extinderea procesului tumoral și particularitățile anatomice ale pacientului.

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

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

Radioterapia preoperatorie începea odată cu finisarea 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.

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

- regresia tumorii prin 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 încapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sangvine și limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibează alimentația tumorii și diminuează riscul metastazării. (figura 2).

Criteriul de bază în stabilirea eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata perioadei fără recidive și metastaze, și supraviețuirea la 3-5 ani a bolnavilor. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali și recidivele locale în zona focarului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheos-

tomei, pe linia de trecere între limbă și faringe. Pericolul recidivării și metastazării persistă în primul an după tratament și scade pe parcursul anilor următori.

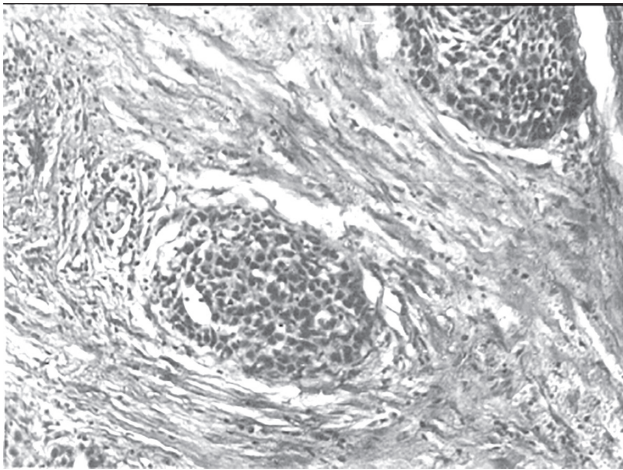


Figura 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gy ($\times 170$)

În cadrul tratamentului multimodal al cancerului laringian, chirurgia și radioterapia sunt principalele metode de tratament. Chimioterapia și imunoterapia fiind doar tratamente adjuvante.(13, 14, 18, 20). Chimioterapia nu a căpătat încă statut de tratament aparte în cancerul laringian.(16, 17, 18). În ultimii ani în literatura mondială apar lucrări cu utilizarea imunoterapiei (2, 3, 4, 5, 6). În majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer laringian ne-am preconizat elaborarea unui concept contemporan în determinarea consecutivității factorilor curativi tumoricizi reieșind din particularitățile anatomomorfoimunologice al cancerului laringian pentru optimizarea tratamentului multimodal. La 85 pacienți cu cancer laringian au fost evaluate schimbările ce au loc în carul sistemului imun. Sistemul imun este o rețea anatomică și func-

țională 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. Relațiile dintre procesele imunitare și terapia anticanceră este departe de a fi un proces univoc. Toate modalitățile convenționale de terapie în cancerul de laringe sunt prin ele însele imunosupresive. Efectele imunodepresive postoperatorii se mențin timp de 1-3 săptămâni. Efectele iradierii terapeutice sunt mult mai prelungite, până la câțiva ani după iradiere. De aceea în studiul nostru a fost determinat starea statutului imun la momentul depistării diagnosticului oncologic, în timpul tratamentului și după tratamentul multimodal. Pacienții au fost divizați în 3 grupe de evidență și o grupa de control (grupul 4), reprezentat în tabelul 6.

În evaluarea statutului imun au fost studiați următorii parametri imunologici: nivelul imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG, anticorpii monoclonali CD8, T-kiler, CD19, B-limfocite, CD4 T-helper, CD3 T-celule, CD5 T-limfocite mature, CD16 kileri naturali, HLA DR B, T-celule activate, CEA (antigen carcinoembriionar), imunoglobulinele IgA, IgM, IgG (1).

Rezultatele obținute confirmă, că pacienții cu cancer laringian local-avansat (St. IIIa, IIIb, IVa) și după 60 de ani au schimbări pronunțate în statutul imun în comparație cu grupul de control. În urma studiului efectuat odată cu înaintarea în vârstă a pacientului în complexul de imunoglobuline se observă o creștere peste valorile normei a IgA (norma 1,3-3,0 g/l), IgG (norma 9,33-15,27g/l). Aceste două clase de imunoglobuline ar fi interesate în relația dintre tumoră și gazdă. Pacienții cu nivel înalt de IgA de la 4,0-7,0 g/l au făcut recidive locale și progresare de proces pe parcursul a 1-2 ani după tratarea focarului

Tabelul 6

Grupele de evidență și evaluarea statutului imun a pacienților cu cancer laringian

Nr.	Grupe	Imunoglobuline			Anticorpi monoclonali							CEA
		IgA	IgM	IgG	CD8	CD19	CD5	CD3	CD4	CD16	HLA DR	
1.	Grupul 1	1,525	1,8	22,5	34,7	13	56,5	68,7	41	27,5	18,2	2,0
2.	Grupul 2	1,9	2,0	18,9	30,6	10,6	41,6	54	36,5	25,3	18,8	3
3.	Grupul 3	2,9	1,5	27,20	27,67	12,4	56,7	44,9	44,5	25,12	19,9	5,55
4.	Grupul 4	1,2	1,98	24,05	31	12,1 6	58,75	60,08	43,3	19,3	19,25	1,27
5.	Norma	1,3 – 3 g/l	1,17 – 2,09 g/l	9,33 – 15,27 g/l	23±4	9±6	69±5	72±7	39±5	12±6	14±7	<5 ng/ml

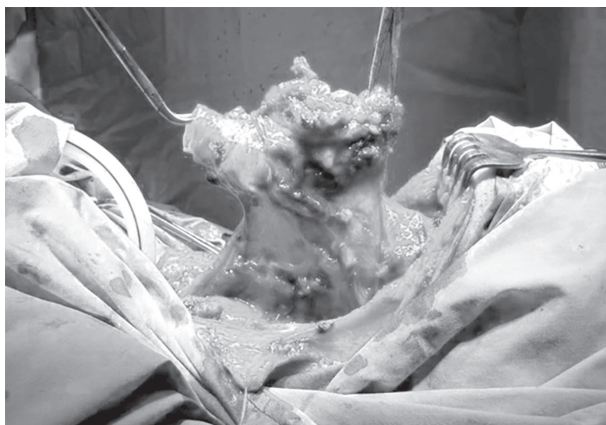
Grupul 1-pacienți până la 50 ani.

Grupul 2-pacienți 50-60 ani.

Grupul 3-pacienți după 60 ani.

Grupul 4-grupul de control, persoane sănătoase.

Etapele intervențiilor chirurgicale



Etapa finală de mobilizare a laringelui



Aplicarea aparatului de sutura mecanică



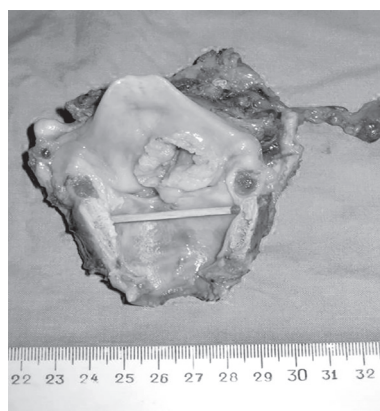
Momentul înlăturării laringelui



Aspectul exterior al suturii mecanice



Finalul intervenției chirurgicale (sutura plăgii postoperatorii)



Piesa morfologică (vizualizare macroscopică)

primar. Nivelul crescut de IgA reprezintă un indicator de pronostic nefavorabil. Pacienții la care s-a evidențiat un nivel seric ridicat al IgG prezintă un pronostic mult mai favorabil. Din cele relatate sistemul IgA pare să exercite o acțiune inhibitoare asupra capacității sistemului imun de a distruge tumora, în timp ce sistemul IgG pare să exercite o acțiune favorabilă în apărarea gazdei ca acțiune împotriva celulelor neoplazice. În grupul 3 de evidență nu se evidențiază schimbări radicale prin creșterea B-T limfocitară, T-kileri

naturali CD8, care ar prezenta o luptă a organismului cu antigenii tumorali. Nivelul CD8 în acest grup fiind media de 27,2 g/l, în comparație cu grupul 1- de 34,7 g/l, și grupul 2- de 30,6 g/l (norma 23+4). CEA antigen carcinoembrionar nu a prezentat o sensibilitate cu prezența tumorii deoarece este în limita normei și la aproximativ toți pacienții din toate grupele studiate. Grupul de control nu a evidențiat careva modificări de la norma a componentelor sistemului imun. Fortificarea imunității la pacienții cu statutul imun subpre-

Caz clinic:



Bolnavul X, 65 ani. D-cul: Ca laringelui T4N0M0. Starea după laringectomie extinsă superioară cu faringostomă plană și formarea lamboului deltopectoral.



Faringostoma plană. Migrarea lamboului deltopectoral.



Plastia faringostomei cu lambou deltopectoral. Etapa finală.

sat și scăzut a fost efectuată prin aplicarea preparatului imunostimulator: Sol. Polioxidoniu 6 mg - o dată la 3 zile pe parcursul tratamentului și cu continuare o dată în săptămână de la 3 luni până la 6 luni după tratament. Tab. Lisobact 2 past.×4 ori/zi, toată perioada postoperatorie până la regenerarea plăgii.

Concluzii:

1. Studiarea indicilor imunității celulare și umorale la pacienții cu cancer laringian local-avansat și după vârsta de 60 ani este binevenită prin constatarea imunodeficienței celulare și umorale la marea majoritate a pacienților.

2. Fortificarea imunității pacienților cu cancer laringian local-avansat (st. IIIa, IIIb, IVa) și după vârsta de 60 ani necesită a fi supuși tratamentului multimodal prin aplicarea preparatelor imunostimulatoare Polioxidoniu și Lisobact, îmbunătățind rezultatele tratamentului imediat și la distanță.

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 realizat laringectomii tipice, extinse și combinate.

Bibliografie

1. Andrieș L., Cernetchi O., Barba D., Stratan V., Compendiu. *Imunologie Clinică*. Chișinău, 2014
2. Altman J.B., Benavides A.D., Das R., Bassiri H. *Antitumor responses of invariant natural killer T cells* // J Immunol Res. – 2015. – Vol. 2015: 652875. 3.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова 70 Т. 17, №2 – 2016
3. Apetoh L., Smyth M.J., Drake C.G. et al.

Consensus nomenclature for CD8+ T cell phenotypes in cancer // Oncoimmunology. – 2015. – Vol. 4, No. 4. – e998538.

4. Baxevanis C.N., Perez S.A. *Cancer dormancy: a regulatory role for endogenous immunity in establishing and maintaining the tumor dormant state* // Vaccines (Basel). – 2015. – Vol. 3, No. 3. – P. 597–619.

5. Birkholz A.M., Kronenberg M. *Antigen specificity of invariant natural killer T-cells* // Biomed J. – 2015. – Vol. 38, No. 6. – P. 470–483.

6. Birkholz A.M., Kronenberg M. *Antigen specificity of invariant natural killer T-cells*. Biomed J. 2015 Dec;38(6):470- 83. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.003. PMID:27013447.

7. Brumund K.T., Garcia D. et al., *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. a 25- year experience*. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2005. Apr; 114 (4): 314-22.

8. Chertkova A.I., Slavina E.G., Okruzhnova M.A. et al. *Peripheral blood effector and regulatory T-lymphocytes of breast cancer patients with triple-negative phenotype: relation to the clinical effect of chemotherapy*. Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal. 2016;12(2):43-47.

9. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D. *Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy* // J. Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3413–3421.

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

11. Komohara Y., Fujiwara Y., Ohnishi K., Takeya M. *Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy* // Adv Drug Deliv Rev. – 2016. – Vol. 99, (Pt B). – P. 180–185.

12. Meirou Y., Kanterman J., Baniyash M. *Paving the road to tumor development and spreading: myeloid-derived suppressor cells are ruling the fate* // Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 523.
13. Miron Lucian., *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iași, 2001.
14. Mureșanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Hașeganu”, Cluj –Napoca, 2001.
15. Roychoudhuri R., Eil R.L., Restifo N.P. *The interplay of effector and regulatory T cells in cancer* // Curr Opin Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 101–111.
16. Taniguchi M., Harada M., Dashtsoodol N., Kojima S. *Discovery of NKT cells and development of NKT cell-targeted anti-tumor immunotherapy* // Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. – 2015. – Vol. 91, No. 7. – P. – 292–304.
17. Teng M.W., Galon J., Fridman W.H., Smyth M.J. *From mice to humans: developments in cancer immunoediting* // J Clin Invest. – 2015. – Vol. 125, No. 9. – P. 3338–3346.
18. Țibîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p.
19. Țibîrnă A., Darii Valentina, Clipca A. et al., *Intervenții miniinvazive asupra proceselor pretumorale și a cancerului incipient al laringelui*. Rezumate și lucrări în extenso. Conferințele Institutului Regional de Oncologie Iași. 26-29 noiembrie.2016. P.285.
20. Țibîrnă Gheorghe, *ATLAS Chirurgia oncologică în imagini*, Chișinău 2011, p.327
21. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.

EFICACITATEA PUNȚIILOR ASPIRATORII COMBINATE CU AC FIN 21 ȘI 20 GAUGE ÎN TUMORILE MALIGNNE CU PATTERN SCHIROS A GLANDEI MAMARE

¹Cristina CUCIERU, medic oncolog, asistent universitar,

²Ecaterina MOCANU, medic citolog,

³Valerian CUCIERU, medic oncolog-mamolog,

⁴Mădălina PREPELIȚĂ, studentă anul VI.

¹Catedra de Oncologie a USMF „N. Testemițanu”

^{2,3}Centrul Consultativ Diagnostic a IMSP Institutul Oncologic

⁴USMF „N. Testemițanu”, facultatea Medicină Generală

Rezumat.

Cancerul glandei mamare este situat pe primul loc în structura morbidității oncologice la femei (50,5‰) cu o incidență în continuă creștere în ultimii ani atât în Republica Moldova cât și la nivel global. Tumorile maligne cu pattern schiros reprezintă o problemă atât pentru medicul mamolog clinician cât și pentru medicul citolog luând în considerație particularitățile structurale ale acestor tipuri de tumori caracterizate prin densitate tisulară crescută și rigiditate marcată, corelate cu dificultăți tehnice de confirmare citologică. Aceasta a servit drept imbold pentru realizarea unui studiu prin care ne-am propus efectuarea unei analize comparative a punțiilor aspiratorii cu ac fin 21 și 20 Gauge și citologiilor obținute la 139 paciente cu cancer mamar confirmat. Examinarea citologică la fiecare pacientă în parte a fost apreciată prin stabilirea comparativă a caracteristicilor „calitative” a materialului din aceeași tumoare cu ac fin calibru 21G și 20G.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, punții aspiratorii cu ac fin 20 și 21 Gauge, citologie

Summary. Efficacy of combined fine needle aspiration with 21 and 20 Gauge in malignant tumors with squirrel pattern.

Breast cancer is situated on the first place in the structure of oncological morbidity in women (50.5‰), with an increasing incidence in last years in the Republic of Moldova and globally. Malignant tumors with squirrel pattern represent a problem for both the clinician and the cytologist taking into consideration the structural features being characterized by high tissue density and the rigidity of these tumors correlated with technical difficulties of cytological confirmation. This served as an impetus for conducting a study in which we aimed to perform a comparative analysis of 21 and 20 gauge needle aspiration and cytologies obtained in 139 patients with confirmed breast cancer. The cytological examination in each patient was assessed by comparing the „qualitative” characteristics of the material from the same tumors with the fine needle size 21G and 20G.

Key-words: breast cancer, fine needle aspiration with fine needle 20 and 21 Gauge, cytology

Резюме. Эффективность комбинированных аспирационных пункций при помощи тонкой иглы 20G и 21G в злокачественных скirroзных опухолях молочной железы

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин (50,5‰), причем в последние годы заболеваемость растет, как в Республике Молдова, так и во всем мире. Злокачественные скirroзные опухоли представляют собой проблему как для врача маммолога так и для цитолога принимая во внимание структурные особенности этих типов опухолей, характеризующихся высокой плотностью тканей и выраженной жесткостью, что связано с техническими трудностями при цитологическом подтверждении. Это послужило стимулом для проведения исследования, в котором мы стремились провести сравнительный анализ комбинированных аспирационных пункций с тонкой иглой 20G и 21G и цитологий, полученных у 139 пациенток с подтвержденным раком молочной железы. Цитологическое исследование у каждой пациентки оценивалось путем сравнения «качественных» характеристик материала изъятых из тех же опухолей при помощи тонкой иглы 21G и 20G.

Ключевые слова: рак молочной железы, аспирационные пункции тонкой иглой 20G и 21G, цитология.

Introducere:

În multitudinea metodelor complexe de confirmare a diagnosticului de CGM, puncția aspiratorie cu ac fin (PAF) este o metodă iminentă. O serie de factori pot influența stabilirea diagnosticului citomorfologic. Astfel de o importanță majoră în acest sens servesc factori precum: abilitatea specialistului clinicist ce efectuează această procedură, calitatea preparatului citologic, nivelul profesional înalt al medicului citolog și nu în ultimul rând informația clinică ce include toată anamneza pacientei, datele clinice și imagistice. PAF reprezintă o parte componentă a examinării primare a pacientelor incluse în grupul clinic I A și anume această metodă răspunde la întrebarea cheie: „Este această formațiune benignă sau malignă?” [8].

PAF poate fi efectuată cu ajutorul ghidajului eco-grafic sau efectuat „orb” în cazul tumorilor mamare palpabile. Pe lângă PAF în diagnosticul cancerului mamar este folosită trepanbiopsia (TB), o metodă mai costisitoare, mai traumatică, care necesită condiții speciale (pregătire clinico-paraclinică, echipament specializat, anestezie locală, asistență medicală auxiliară) și cu un rezultat morfologic mai îndelungat. PAF are multe avantaje și utilizări potențiale, ceea ce o face o opțiune populară pentru diagnosticul și tratamentul anumitor leziuni ale sânului [6, 8].

Conform datelor literaturii sensibilitatea medie a metodei citologice de diagnostic (PAF-ului) constituie 84% (61-98%), specificitatea - 97% (56-100%) și eficacitatea - 92,7% (50-98,5%) [12].

Valoarea predictivă pozitivă a PAF în combinație cu datele clinice și imagistice, atinge 92-95%. Valoarea predictivă negativă – 95-99%. Un triplu test constând în examen clinic, mamografie și PAF este considerat standardul de aur în stabilirea unui diagnostic definitiv a tumorilor glandelor mamare [4, 7, 9].

Tipurile clinico-morfologice de creștere ale cancerului glandei mamare:

- Solid (60-70% cazuri)
- Schiros (25-30%)

- Medular (până la 5%)
- Formele difuze (3-5%)
- Maladia Paget (0,7-1%) [2].

Carcinoamele schiroase numite în literatură și cancer fibroase („*scirrhus*”) au forme neregulate, o delimitare incertă și ocazional invadează glanda mamară adiacentă. Ele au o consistență densă, chiar dură, de culoare alb-cenușie sau maro-galben și posedă tendința de a adera către țesuturile adiacente. Morfologic sunt caracterizate prin: stroma foarte densă, celularitate săracă, prezența celulelor tumorale mici care creează dificultate de diferențiere de hiperplazie cu atipie, hiperchromie pronunțată a nucleelor. Imagistic de obicei sunt reprezentate de noduli neomogeni, cu contur neregulat formând spiculi, în formă de stea, cu distorsiunea arhitecturală a țesutului adiacent [10, 12].

Cancerul schiros prezintă trei varietăți anatomico-clinice:

- *schirul atrofice* determinat mai frecvent la femeile în vârstă, fiind caracterizat prin evoluție trenantă, atrofia glandei mamare cu posibila dispariție treptată a mamelonului, afectare ganglionară tardivă;

- *schirul în cuirasă* clinic poate fi caracterizat de prezența unor placarde roșii sau brune, indurate sau confluențe în jurul toracelui însoțite frecvent de durere violentă, cu senzație de constricție toracică;

- *schirul pustular diseminat* asociat cu apariția multiplilor noduli cutanați, duri, nedureroși care înconjoară tumora primară [1].

Comparativ cu alte tipuri de tumori maligne a glandei mamare, cancerul schiros are următoarele deosebiri: gradul de diferențiere este mai înalt, o rată mai mare de afectare a ganglionilor limfatici regionali, perioada de supraviețuire fără progresare (PFS) este mai mică, apariția precoce a metastazelor la distanță, supraviețuirea la 5 și 10 ani mai mică. Respectiv, prognosticul în cazul cancerului schiros este nefavorabil. De aceea diagnosticul cito-morfologic precoce și inițierea tratamentului specializat va con-

tribui esențial în îmbunătățirea ratei de răspuns la terapie și a calității vieții acestor paciente [1].

Confirmarea citologică a cancerului schiros reprezintă o problemă majoră. Rata scăzută de citologii pozitive – 30-50% în schir, necesită de multe ori punctii repetate, uneori trepanbiosii pentru confirmare. În practica medicală deseori sunt efectuate câteva PAF-uri repetate (de la 2 până la 5-6) pentru confirmarea diagnosticului malign [5].

În majoritatea cazurilor, în cadrul Centrului Consultativ Diagnostic al IMSP IO, pentru PAF sunt folosite seringile de 10 și 20 ml cu ac 21G. Mai rar se întrebuițează seringile cu ac 18G, 20G, 22G și 23G.

În literatura de specialitate pentru efectuarea PAF sunt descrise acele cu calibru 18G, 20G, 21G, 22G, 23G, 25G. Preferabil este pentru PAF simplu – acul 21G, iar pentru PAF ecoghidat – 20G, deoarece anume calibru 20G creează o imagine opacă ecografică ceea ce nu poate fi obținut cu ac 21G. În studiile referitoare la punctiile aspiratorii, studii de metaanaliză a PAF glandei mamare nu au fost cercetate eficacitatea PAF combinat cu 20/21 G. Dificultatea diagnosticului cito-morfologic a tumorilor maligne schiroase nu a fost descrisă nicăieri [3, 11].

Astfel ne-am propus în cercetarea noastră să evaluăm eficacitatea punctiilor aspiratorii combinate cu ac subțire de calibru 21 și 20G în cancerele mamare schiroase.

Scopul: analiza punctiilor aspiratorii combinate cu ac subțire de calibru 20G și 21G în cancerele mamare cu pattern schiros.

Material și metode:

A fost efectuată o cercetare retrospectivă epidemiologică analitică tip cohortă. În studiu au fost incluse 139 paciente cu cancer mamar de tip schir - confirmate citologic în perioada 01.06.2017 – 31.12.2018. În cazul tuturor pacientelor a fost efectuată PAF combinată cu ac de calibru 21 și 20G (vezi tabelul 1). Aprecierea tipului schiros a fost realizată în baza examenului clinic și imagistic, ulterior în majoritatea cazurilor confirmate și prin examenul cito/morfologic (citologie, trepanbiopsii și operațiile radicale). PAF 21/20G și examenele citologice ulterioare au fost efectuate doar de către un singur medic clinician și un medic citolog, pentru a reduce maximal rata de eroare preanalitică și clinică, precum și excluderea factorului uman și profesional.

Tabelul 1

Caracteristica tipurilor de ac fin folosite pentru PAF

	21 Gauge	20 Gauge
Diametrul extern	0,8192 mm	0,9081 mm
Diametrul intern	0,514 mm	0,603 mm
Grosimea peretelui	0,1524 mm	0,1524 mm

Rezultate și discuții:

În toate 139 de cazuri a fost obținută confirmarea citologică de carcinom.

Examinarea citologică la fiecare pacientă în parte a fost apreciată comparativ între extragerea materialului din aceeași tumoră cu ac fin calibru 21G și 20G, și clasată de către medicul citolog în 3 categorii (tabelul 2):

1. 21G>20G – material citologic mai informativ în 21G decât în 20G
2. 20G>21G – material citologic mai informativ în 20G decât în 21G
3. 21G=20G – material citologic cu informativitate similară în 21G și 20G

Tabelul 2

Aprecierea comparativă a rezultatelor citologice 21/20G

Aprecierea comparativă a rezultatelor citologice	Nr. abs. cazuri	Procente
21G>20G	26	18,7
20G>21G	98	70,5
21G=20G	15	10,8
Total	139	100%

Astfel în 98 cazuri (70%) informativitatea a fost mai mare în citologiile 20G decât în 21G, materialul citologic prezentat fiind de o celularitate mai înaltă, cu un tablou mai amplu, ceea ce în mare parte i-a permis medicului citolog stabilirea diagnosticului de tumoră malignă cu o certitudine maximă. Doar în 26 cazuri (19%) a fost determinat un efect invers celui de mai sus și în 15 cazuri (11%) – materialul citologic a fost similar conform criteriului de informativitate (figura 1).

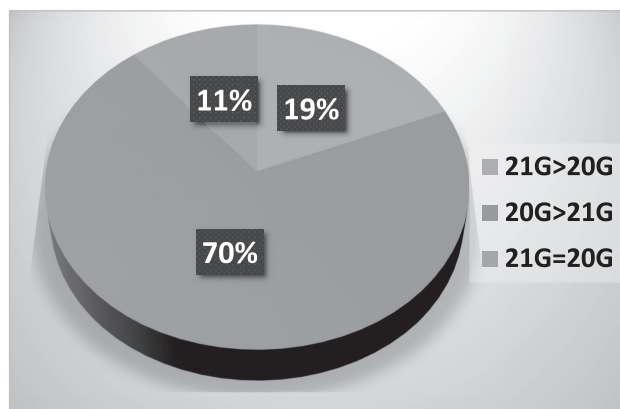


Figura 1. Aprecierea comparativă a rezultatelor examenului citologic 21/20G

Au fost analizate toate cazurile în raport cu posibilitatea stabilirii diagnosticului malign doar în baza unei singure probe citologice (doar 21G sau doar 20G) și revizuite de către alt medic citolog. (tabelul 3)

Tabelul 3

**Rata de răspuns citologic a probelor
singulare 21G versus 20G**

Tipul acului - calibru	Cazuri absolute	Rata de pozitivitate	Rata de negativitate
21G	87	62.6%	37.4%
22G	129	92.8%	7.2%

Astfel în 52 cazuri (37,4%), nu ar fi fost posibil stabilirea diagnosticului de carcinom doar în baza PAF cu 21G și în 10 cazuri (7,2%) în urma PAF cu 20G (figura 2).

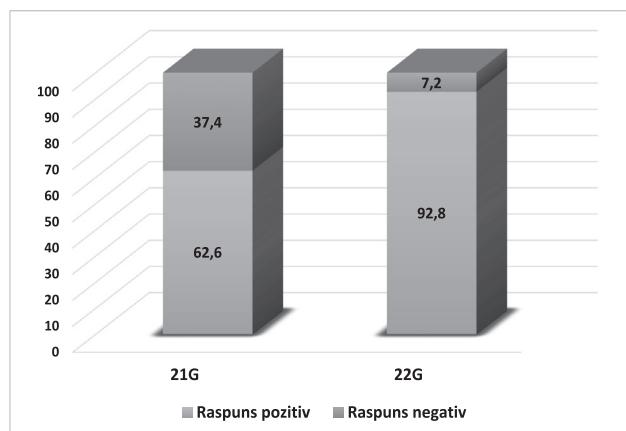


Figura 2. Rata de răspuns pozitiv și negativ a citologiilor singulare 21 / 20 G

În cele din urmă este evident faptul că în tumorile schiroase, efectuarea puncțiilor combinate cu ac fin 21G și 20G va mări esențial rata de răspunsuri pozitive cu 7,2-37,4% (22,3±15,1%).

Concluzie:

- Informativitatea PAF 20G este mai mare decât a celor cu 21G.
- Rata de răspunsuri negative (neconfirmare a diagnosticului malign) a fost de 37,4% pentru PAF singulare 21G și 7,2% pentru PAF singulare 20G.
- Cancerul mamar cu pattern schiros necesită efectuarea puncțiilor aspiratorii cu ac fin combinate 21/20G pentru obținerea unei informativități maxime la examenul citologic.

Bibliografie

1. Anastassiades O.T., Pryce D.M. *Fibrosis as in indication of time in infiltrating breast cancer and its importance in prognosis*. Breast Journal of Cancer, 1974, Vol.29, p.232– 239.
2. Cancerul glandei mamare – Protocol clinic național – 102, Chișinău, 2012.
3. Daltrey I.R., Lewis C.E., McKee G.T., Kissin M.W. *The effect of needle gauge and local anaesthetic on the diagnostic accuracy of breast fine-needle aspiration cytology*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). Volume 25, Issue 1, February 1999, p.30-33.
4. David E. Ibikunle, John A. Omotayo and Olufemi O. Ariyibi. *Fine needle aspiration cytology of breast lumps with histopathologic correlation in Owo, Ondo State, Nigeria: a five-year review*. Ghana Med Journal, Vol. 51(1): p.1-5, 2017. <http://dx.doi.org/10.4314/gmj.v51i1.1>
5. Gerhard O.R., Malcolm B. D., Theron Clagett. *Diffuse infiltrating scirrhus carcinoma of the breast. Special consideration of the single filing phenomenon*. Cancer Journal, Volume 20, Issue 3, 1967, p.363-370.
6. Jesse T. Casaubon; John-Paul Regan. *Fine Needle Aspiration Of Breast Masses*. Pub. Med. July 31, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470268>.
7. Jindal U, Singh K, Kochhar A. *Fine Needle Aspiration Cytology of Breast Lumps with Histopathological Correlation: A Four Year and eight month study from rural India*. Internet J Pathol. Vol. 13(3), 2012.
8. Mereuță Ion, Cucieru Valerian, Prepeliță Diana, Cucieru Cristina, Ancuța Eugen. *Eficacitatea puncțiilor aspiratorii și trepanbiopsiilor în confirmarea cito-morfologică a cancerului mamar*. Revista științifico-practică „Info-Med”, Numărul 2(28-2), 2016, pag.74-77. ISSN 1810-3936
9. Mišković J, Zorić A, Radić Mišković H, Šoljić V. *Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration Cytology for Breast Tumors*. Acta Clin Croat. 2016 Dec; 55(4), p.625-628. doi: 10.20471/acc.2016.55.04.13.
10. Page D.L., Anderson T.J. *Diagnostic histopathology of the breast*. New York, Churchill Livingstone, 1987, p.193–197.
11. Ying-Hua Yu, Wei Wei, Jian-Lun Liu. *Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis*. BMC Cancer Vol.12, Nr. 41, 2012. doi:10.1186/1471-2407-12-41.
12. Савостикова М.В., Соколова В.К., Кудайбергенова А.Г., Фурминская Е.Ю., Федосеева Е.С. *Цитоморфологическая диагностика рака молочной железы*, ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, УДК 618.19-006.6-076.5, Москва, 2014.

ROLUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN CANCERUL MAMAR LOCAL AVANSAT ȘI DISEMINAT

¹V. MACHIDON, ¹Larisa SOFRONI, ¹Diana SOCHIRCĂ,
¹V. JOVMIR, ²A. BADAN, ³Daniela MACHIDON.

¹IMSP „Institutul Oncologic”- Laboratorul științific „Tumori ale organelor reproductive”.

²IMSP, Institutul Oncologic – „Clinica ATI”.

³Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Rezumat:

În aprecierea strategiei de tratament a cancerului mamar local avansat și diseminat, clinicianul, este obligat de a reieși absolut din diferite scopuri-țintă. În prim plan, tratamentul necesită de a fi direcționat în asigurarea radicalității, în plan secundar – tratamentul radical este imposibil, și scopul tratamentului se limitează în a prelungi durata și a îmbunătăți calitatea vieții. În studiu au fost incluse rezultatele tratamentului a 41 pacienți cu cancer mamar local avansat-metastatic, examinate și tratate în incinta Institutului Oncologic în 2015, precum și opinii ai mai multor cercetători din domeniul oncologiei ce vizează problema dată.

Cuvinte-cheie: cancer mamar local avansat, tratament.

Summary: The importance of surgical treatment of local advanced and disseminated breast cancer.

In this research paper are presented the results of the treatment of 41 patients diagnosed with locally advanced metastatic breast cancer that were examined and treated in the Institute of Oncology in Chisinau in 2015, as well as the opinions of other oncologists. In planning treatment strategy of locally advanced and spread breast cancer, the clinician is bound to come up from different targets. In the foreground, the treatment needs to be directed to radical cure. In the background, radical cure is impossible and the purpose of the treatment is limited to prolong life and to improve the quality of it.

Key-words: locally advanced breast cancer, treatment.

Резюме: Роль хирургического лечения местно-распространённого - диссеминированного рака молочной железы.

В работе обсуждаются результаты лечения 41 больных, леченых в 2015г., и мнения ряд авторов по поводу местно-распространённого, диссеминированного рака молочной железы. При планировании лечения больных местно-распространённым и диссеминированным раком молочной железы надо исходить из совершенно различных целей. В первом случае лечение должно быть направлено на радикальное излечение, во втором – радикальное излечение невозможно в принципе, и целями лечения являются продление жизни и улучшение её качества.

Ключевые слова: местно-распространённый - рак молочной железы.

Actualitatea:

În aprecierea strategiei de tratament a cancerului mamar local avansat și diseminat, clinicianul, este obligat de a reieși absolut din diferite scopuri-țintă. În prim-plan tratamentul necesită de a fi direcționat în asigurarea radicalității, în plan secundar – tratamentul radical este imposibil și scopul acestuia se limitează în a prelungi durata și a îmbunătăți calitatea vieții.

Scopul studiului: Aprecierea strategiilor de tratament ale cancerului mamar local avansat și diseminat.

Material și metodă de cercetare: În studiu au fost incluse rezultatele tratamentului a 41 de pacienți cu cancer mamar local avansat cu diseminare, examinate și tratate în Institutul Oncologic în anul 2015.

Rezultate:

În lotul de studiu, de tratament neoadjuvant au beneficiat 29,3% pacienți. În 58,3% cazuri tratamentul a constat din polichimioterapie de inducție, urmat de radioterapie, în 33,4% cazuri doar chimioterapie și în 8,4% cazuri - din radioterapie. Administrarea tra-

tamentului neoadjuvant modest îl însușim procesului agresiv de răspândire a CM, precum și a depistării pacienților în stadii avansate, tardive cu imposibilitatea ulterioară de a efectua o intervenție chirurgicală. Avansarea procesului de bază în lotul de studiu până la un an în 53,6% cazuri versus 25% la pacientele ce au beneficiat de tratament neoadjuvant, demonstrează raționalitatea administrării tratamentului neoadjuvant în particular a chimioterapiei.

Intervenției chirurgicale cu caracter radical au fost supuse 34,1% pacienți – mastectomie tip Madden și doar într-un caz intervenția chirurgicală a avut caracter paliativ. Nu putem exclude faptul (diverse momente, retrospectiv) că numărul pacienților ce ar fi putut beneficia de intervenție chirurgicală în realitate ar fi fost mai mare, astfel cineva năzuia la o șansă în plus. Susținem integral, principiile generale – de bază a tratamentului chirurgical.

De terapie adjuvantă au beneficiat doar șase pacienți: 83,3% au administrat chimioterapie și 16,6% radioterapie. Datorită cazurilor reduse de administra-

re a terapiei adjuvante este greu de expus în privința beneficiului chimioterapiei administrate adjuvant. Totuși, suntem de părerea că administrarea integrală a tratamentului neoadjuvant ar restrânge la limită tratamentul adjuvant în CM local avansat.

În lotul de studiu, forma edem infiltrativă a fost prezentă în 7,3% cazuri (3 paciente). Doar un singur caz a fost supus tratamentului chirurgical. Cu regret, boala s-a constatat recăzută, în toate cazurile, până la un an. Totuși cancerul mamar, forma edem infiltrativă, rămâne o formă agresivă și are un prognostic mai rezervat.

Discuții:

În literatura de specialitate noțiunea de cancer mamar local avansat este conturată vag: unii autori consideră cancerul mamar local avansat începând cu stadiul T2NoMo. Majoritatea autorilor, consideră cancerul mamar local avansat ca: T3N1Mo, T0-3N2-3Mo, T4N0-3 și stadiul IV în cazul afectării nodulilor limfatici supraclaviculari – ipsilateral. Conform datelor Registrului Național de Cancer din ultimii 5 ani, CM local avansat în Republica Moldova constituie 42%. Practic, fiecare a doua pacientă se adresează în legătură cu neoplazii mamare în stadii avansate ale maladiei – stadiul III-IV: în 2016 – 45,1%, în 2017 – 43,7% cazuri (9). Tratamentul CM local avansat (primar inoperabil) este constituit din tratament chimioterapic neoadjuvant (de inducție), tratament local (mastectomie+radioterapie sau radioterapie+mastectomie) și tratament adjuvant. Pacientul neoperabil primar, istoric, se trata cu radioterapie, ulterior se intervine chirurgical. Tratamentul adjuvant era completat cu chimioterapie și hormonoterapie. Rezultatele nesatisfăcătoare erau atribuite tratamentului neoadjuvant administrat în tratamentul bolii sistemice, din considerente că tratamentul sistemic era administrat în final. Revoluționară a fost propunerea de a trata neoadjuvant CM local avansat ca boală sistemică – prin administrarea chimioterapiei atât sistemice, cât și regionale, care ulterior a permis mărirea cazurilor intervențiilor chirurgicale, micșorarea cazurilor de recidivă locală și a metastazelor la distanță cu ameliorarea rezultatelor tratamentului CM local avansat (14, 15). Schema de bază folosită în tratamentul chimioterapic de inducție este CMF (ciclofosfamida, metotrexatul, fluorouracila). Necătând că schema de chimioterapie CMF rămâne cea mai populară, tot mai des se aplică scheme de tratament ce combină antraciclina (FAC, FEC, AC, EC) și taxanii (paclitaxel-doxorubicină sau taxoter-doxorubicină). Se consideră că neoadjuvant pacienta necesită de administrarea a 4-6 cure de polichimioterapie. Chimioterapia de inducție este administrată în doze standard, fiecare a treia săptămână

(împreună cu antraciclina), sau fiecare a 4 săptămână (cu CMF), nu mai puțin de 4-6 serii. Ca terapie adjuvantă se poate administra tamoxifenul (12). Tratamentul local prevede radioterapie și intervenție chirurgicală. Orice abatere de la metoda de tratament este însoțită frecvent de dezvoltarea recidivei locale.

Există oare posibilitatea de a prevedea dezvoltarea recidivei maladiei în baza caracteristicilor biologice a tumorii în urma administrării chimioterapiei de inducție? Ewers S. et al., remarcă că *ploidia celulelor tumorale*, proporția celulelor în faza S, nivelul receptorilor hormonalilor steroizi nu dețin influență expresivă suplimentară în prognozarea recidivei loco-regionale a maladiei (4). Necesită de menționat și faptul că schimbarea regimului de chimioterapie, în caz de avansare a procesului tumoral, nu contribuie autentic la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului, fapt confirmat de *Smerage JB în 2013* (8).

Administrarea radioterapiei și chimioterapiei concomitent, care la moment nu se practică, dar care pe larg s-a administrat și se mai administrează în alte centre oncologice, ar avea o perspectivă benefică (13).

Intervenția chirurgicală în cancer mamar (CM local avansat și diseminat) este posibilă:

1. În cancerul mamar local avansat: mastectomia radicală (una din variante), se efectuează după o terapie neoadjuvantă efectivă ca component al tratamentului radical complex, sau ca tratament paliativ în caz de destrucție tumorală.

2. În caz de cancer mamar diseminat în afară de mastectomie paliativă și excizia recidivelor locale, mai des se efectuează intervenții chirurgicale pentru eradicarea metastazelor osoase, creier, plămân, ficat.

În practică, intervențiile chirurgicale de acest gen se efectuează mai rar din motivul agresivității, precum și a procesului diseminat al maladiei.

Raționalitatea efectuării tratamentului chirurgical în cancerul mamar local avansat este contestată de F. Baillet (1), care a efectuat o analiză a rezultatelor de tratament la 134 paciente cu CM local avansat (108-T3, 27-T4). Toate au fost tratate cu chimioterapie neoadjuvantă urmată de radioterapie. La finalizarea radioterapiei tratamentul fiind prelungit cu chimioterapie (aceeași schema: vinblastină, tiinfosamidă, metotrexat, fluorouracilă, doxorubicină) - cu durata de 12-18 luni. Intervenția chirurgicală fiind efectuată numai în cazul dezvoltării recidivei loco-regionale cu o supraviețuire la 5 și, respectiv 10 ani: 64 și 50%. Recidiva loco-regională fiind atestată în 20% cazuri. Autorii consideră că combinarea oricărui altor metode de tratament, inclusiv și tratamentul chirurgical, condiționează un rezultat mai puțin favorabil. Alte încercări de a omite intervențiile chirurgicale au avut

un rezultat mai puțin rezultativ. D.B. McLaren (6), retrospectiv, analizează rezultatele tratamentului a 91 pacienți cu CM local avansat, 2/3 cu T4 și afectarea nodulilor limfatici. Tratamentul chimioterapic neoadjuvant (scheme diferite) s-a constatat efectiv în 61% cazuri, asocierea radioterapiei a îmbunătățit eficacitatea la 93%, 31% pacienți doar fiind supuși intervenției chirurgicale. Supraviețuirea, fără recidivă, la 5 și 10 ani fiind atestată respectiv în 18 și 8% cazuri. Supraviețuirea generală atestată în 28 și 11% cazuri. Avansarea maladiei în 31% este însoțită de recidive locale și a recidivei locale cu metastaze la distanță în 15% cazuri. M. Buric (2) și colab., prezintă rezultatele tratamentului conservativ a 30 pacienți cu CM – forma edem infiltrativă. Tratamentul include 3 serii de polichimioterapie, regim CAF (ciclofosamidă 500 mg/m²+doxorubicină 50 mg/m²+5 fluorouracilă 500 mg/m²) cu interval de 4 săptămâni, urmat de radioterapie și succedat de încă 3 cure de chimioterapie CAF. La 1-32 luni în 22 (73%) cazuri este atestată progresarea locală a maladiei, 7 paciente au dezvoltat metastaze la distanță. Problema evaluării posibilității efectuării intervenției chirurgicale în CM local avansat (sau primar inoperabil) se referă numai la pacienții cu răspuns parțial sau stabilizarea maladiei în urma administrării tratamentului neoadjuvant. În cazul progresării procesului tumoral, pacienții sunt socotiți inoperabili, intervenția chirurgicală este indicată numai în scop paliativ (destrucția tumorii, hemoragie). Pacientele cu răspuns complet în urma administrării chimioterapiei neoadjuvante sunt supuse mastectomiei radicale, în vederea obținerii unui control loco-regional de durată (5).

Posibilitatea efectuării intervențiilor chirurgicale cu păstrarea organului în CM local avansat este tratată în literatura de specialitate divers. Se speculează două direcții principale: 1. În cancerul mamar cu tumoră primară până la 3 cm - intervenția chirurgicală cu păstrarea organului în combinație cu radioterapia are eficacitate identică ca și mastectomia radicală. 2. Pacientelor cu cancer mamar loco-regional avansat, tratate cu radioterapie neoadjuvantă și tumoare reziduală până la 3 cm, pot beneficia de același tratament local ca în cancerul mamar incipient. Prima direcție se bazează în urma unui studiu randomizat (EBCTCG), a doua necesită de a fi confirmată.

Literatura de specialitate relatează, că varianța optimă a intervenției chirurgicale este mastectomia radical modificată cu păstrarea marelui pectoral (Patey&Disson) sau a ambilor mușchi pectorali cu evadarea nodulilor limfatici regionali – nivelul I, II și III (7, 3). Intervențiile chirurgicale tip Halsted în CM stadiul III, nu au prioritate mastectomiilor radical modificate, fapt confirmat și de Centrul Oncolo-

gic din Moscova (11). M.P. Osborne și P.I. Borgen au elaborat indicațiile pentru mastectomie tip Halsted, care este recomandată în cazul concreșterii tumorii în marele pectoral, afectarea nodulilor limfatici Rotter și în caz de intervenții chirurgicale paliative, care sunt acceptabile și în prezent (10).

Intervențiile chirurgicale paliative în CM local avansat sau metastatic se efectuează din motive vitale (hemoragie, destrucția tumorii). Intervenția chirurgicală paliativă are caracter relativ. Mastectomia paliativă efectuată pacienței fără metastaze la distanță, sau în perspectiva de a iradica boala diseminată, după posibilitate necesită de a avea un caracter radical. Nu e exclus faptul că în urma administrării chimioterapiei adjuvante prima pacientă s-ar dovedi tratată radical, a doua beneficiind ani de viață. Intervențiile chirurgicale în scop de eradicare a metastazelor cerebrale, hepatice, pulmonare se efectuează rar, datorită caracterului vast de metastazare, tipic pentru CM. Decizia despre oportunitatea acestor intervenții chirurgicale trebuie să fie centrată pe starea oncologică generală a pacienței. Ar fi de dorit de a propune următoarea întitulare a indicațiilor în aceste intervenții chirurgicale: Rezonabil de înlăturat metastaza solitară dacă nu mai puțin de 6 luni de terapie sistemică metastaza nu dispare în lipsa altor indicii de progresare a maladiei.

Terapia adjuvantă: Administrarea chimioterapiei adjuvante după efectuarea chimioterapiei de inducție (4-6 cure) și a tratamentului local (radioterapie, intervenție chirurgicală) rămâne controversată. Se pune în discuție eficacitatea administrării chimioterapiei adjuvante cu aceleași preparate administrate neoadjuvant și că administrarea chimioterapiei supradozată nu a contribuit benefic în tratamentul CM. Posibil, pe viitor, apariția noilor preparate anticanceroase cu mecanisme diametral opuse vor favoriza administrarea tratamentului adjuvant la pacienții cu CM local avansat. La moment, este recomandabil administrarea hormonoterapiei pacienților cu receptori tumorali: estrogeni sau progestogeni pozitivi, administrarea tamoxifenului în premenopauză sau după blocarea funcției ovariene cu o durată de 5 ani. Pacienții care nu au beneficiat de radioterapie neoadjuvantă, necesită administrarea adjuvant după intervenția chirurgicală. Atestăm: tratamentul CM local avansat include chimioterapia de inducție, tratament local (radioterapie, mastectomie) și hormonoterapie adjuvantă (12).

Rămâne neclar, nedovedit în tratamentul local avansat a CM: prioritatea administrării la prima etapă a tratamentului chimioterapic tradițional atribuit liniei a doua de tratament, oportunitatea intervențiilor organomenajante, beneficiul chimioterapiei supradozate, tratamentul agresiv chimioradioterapeutic de durată, etc. Rămân în discuții și alte multe întrebări

ce țin de tratamentul CM local avansat, precum și a metastazelor cu localizare diversă, nu uităm și de cazuri când administrarea tratamentului neoadjuvant duce la progresarea procesului tumoral – pierdem momentul intervenției chirurgicale suplimentând un caz inoperabil, când refuzăm de chimioterapie și tratăm corect în general? Multiple aspecte legate de tratamente sistemice, hormonale, tratamente chimio-preventive, probleme de stadializare, particularități de chirurgie, radioterapie etc... Multiple alte concepte rămân controversate, deși nenumărate studii au căutat să le clarifice. Uneori rămânem uimiți să constatăm că unele aspecte considerate deja tranșate, cu impact major asupra practicii curente, la o analiză în detaliu pot prezenta fațete controversate.

Concluzii:

1. Mastectomia rămâne intervenția chirurgicală standard-optimală în tratamentul cancerului mamar local avansat.

2. Avansarea procesului de bază în primul an la 53,6% paciente versus 25% care au beneficiat de tratament neoadjuvant, demonstrează raționalitatea administrării tratamentului neoadjuvant, în particular a chimioterapiei.

3. Administrarea radioterapiei și chimioterapiei concomitent, neoadjuvant, ar putea avea un beneficiu cert privind controlul bolii neoplazice în cancerul mamar local avansat.

4. Administrarea tratamentului neoadjuvant la 29,3% paciente și efectuarea intervențiilor chirurgicale (34,1% paciente) denotă o agresivitate și o evoluție rapidă, practic necontrolabilă a cancerului mamar local avansat.

Bibliografie:

1. Baillet F., Rozec C., Ucla L., et al. *Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy*. Pisa Symposia in Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy. October 19–21, 1992, Pisa, Italy, p. 22.
2. Buric M., Filipovic S., Projevic M., Veselinovic S. *Metastatic dissemination in the inflammatory breast cancer (IBC)*. European J. Cancer, 1996, v.32A, Suppl. 2, PP–8–22 (abstract).

3. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M., et al. *Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer*. Long-term results. Am. J. Clin. Oncol. 1996, 19, 1, 10–17.

4. Ewers S.B., Attewell R., Baldetorp B., et al. *Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer*. Acta Oncol; 31(7): 733–40. 1992.

5. Haagensen C. *Diseases of the breast*. 1965.

6. McLaren D.B., Keen C.W., Webster D.W., Barrett-Lee P.J. *15 years of neoadjuvant chemotherapy in advanced carcinoma of the breast*. Br. J. Cancer 1995, 72, Suppl. 25, 4.

7. Morrell L.E., Lee Y.J., Hurley J., et al. *Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) in the treatment of locally advanced breast cancer (LABC)*. Proc. ASCO, 1997, v.16, 643 (abstract).

8. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagay GN et al. *SWOG S0500: a randomized phase III trial to test the strategy of changing therapy versus maintaining therapy for metastatic breast cancer patients who have elevated circulating tumor cell (CTC) levels at first follow-up assessment*. San Antonio breast cancer symposium 2013, abstract S5-07.

9. Sofroni Larisa. *Cancerul glandei mamare – maladie întregii civilizații*. // Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 2-3 (59-60) 2018. P.134. ISSN 1857-0011.

10. Osborne M.P., Borgen P.I. *Role of mastectomy in breast cancer*. Surg. Clinics North Am. 1990, 70, 5, 1023–1046.

11. Портной С.М. *Рак молочной железы: (факторы прогноза и лечение)*: Дисс. Д-р мед. наук. – М., 1997.–306 с.

12. Портной С.М. *Лечение местно-распространённого рака молочной железы*. – В кн.: Новое в терапии рака молочной железы/Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой.–М., 1998, С. 36–42.

13. Сдвижков А.М., Г.В. Петрова. *Выживаемость больных с местно-распространёнными формами рака молочной железы в зависимости от предоперационного лечения*. 2008 (ONCOLOGY.RU®).

14. Семглазов В.Ф. *Роль хирургического вмешательства в паллиативном лечении рака молочной железы*. // III ежегодная Российская онкологическая конференция, 29 ноября – 1 декабря 1999 г. СПб: С. 134.

15. Соколова И.Г. *Предоперационная полихимиотерапия в комплексном лечении местно-распространённого рака молочной железы*. Дисс. ... канд. мед. наук, – М., 1983.–143 с.

EVALUAREA EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI COMBINAT (CHIRURGIE ȘI RADIOTERAPIE) LA PACIENȚII CU SARCOAME ALE ȚESUTURILOR MOI ALE EXTREMITĂȚILOR CARE AU SUPORTAT OPERAȚII ECONOMICE

Ion MEREUȚĂ, d.h.ș.m., prof. universitar, Dumitru BUTUCEL, cercetător științific,
Ion DĂSCĂLIUC, d.m., Sergiu MURA, d.m., conf. cercetător, Veronica ȘVEȚ, asistent universitar.

IMSP Institutul Oncologic
e-mail: dimitrbutucel@mail.ru

Rezumat.

S-a stabilit că sarcoamele țesuturilor (părților) moi (SPM) apar mai des (49%) la vârsta de 31-40 ani și sunt localizate în principal în regiunea extremităților inferioare (49,6%) și trunchi (29,1%). Morfologic, la majoritatea pacienților (52,0%), au fost determinate variante de fibrosarcom.

Metoda chirurgicală rămâne lider în tratamentul SPM. Tratamentul combinat pentru SPM este tratamentul de elecție. Majoritatea pacienților au posibilitatea de a urma operații organmenajante. Tratamentul combinat al pacienților cu SPM este o metodă eficientă care ameliorează calitatea vieții și durata vieții bolnavilor.

S-a stabilit că factorii prognostici, cum ar fi sexul masculin, dimensiunea tumorii mai mică și absența metastazelor sunt favorabili. Intervențiile chirurgicale radicale sunt factorii cei mai importanți în supraviețuirea pacienților fără recidivă. Un grup de pacienți cu tumori cu grad înalt de SPM care au suferit o intervenție chirurgicală organmenajantă și pacienți cu vârsta de 50 de ani și mai mult, care au suferit o intervenție chirurgicală economă și cărora li s-a aplicat un tratament chimioradioterapeutic de inducție au un prognostic nefavorabil.

Cuvinte-cheie: evaluare, tratament combinat, sarcoame, țesuturi (părți) moi, operații economice.

Summary. Evaluation of the effectiveness of the combined treatment (surgery and radiotherapy) in patients with sarcomas of the soft tissues of the extremities who have undergone economic operations

It has been established that Malignant Tissue Sarcomas (MTS) occur more often 49% at an early age (31-40 years) and are most commonly located in the region of the lower extremities (46,6%) and trunk (29,1%). Different variants of fibrosarcoma are determined morphologically. Surgical method is the main treatment for malignant tissue tumors. The use of only the surgical method without chemotherapy significantly reduces the overall survival and recurrence of patients. The combined treatment is the treatment of choice. The use of chemotherapy reduces the risk of recurrence and metastasis. Most of the patients were performed on surgery organomenajate. The complex treatment of malignant tissue sarcomas is an election method that offers high survival rates without recurrence and overall survival.

It was established that the prognostic factors, with is the male, the smaller tumor size and the absence of metastases are favorable. Radical surgery is the most important factor in the survival of patients without relapse. A group of patients with high-grade MTS tumors who had surgery treatment and patients over the age of 50 who had induction chemotherapy have an unsatisfactory prognosis of the disease.

Key-word: evaluation, combination treatment, sarcomas, soft tissue (parts), economical operations.

Резюме. Оценка эффективности комбинированного (операция и лучевая терапия) лечения больных саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям

Установлено, что саркомы мягких тканей (СМТ) чаще (49%) имеют место в молодом возрасте (31-40 лет), преимущественно локализируются в области нижних конечностей (49,6%) и туловища (29,1%). При этом морфологически у большинства больных (52,0%) определяются различные варианты фибросарком.

Хирургический метод остается ведущим в лечении СМТ. Комбинированное лечение СМТ является методом выбора. У большинства пациентов появляется возможность проведения органосохраняющих операций. Комплексное лечение больных с СМТ является эффективным методом, обеспечивающим лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости.

Определено, что такие прогностические факторы, как мужской пол, меньшие размеры опухоли, отсутствие метастазов, являются благоприятными. Радикальные оперативные вмешательства являются наиболее значимыми факторами в выживаемости пациентов без рецидивов болезни. Группа больных с опухолями высокой степени злокачественности МСМТ, которым проведены органосохраняющие операции, и больные старше 50 лет, перенесшие индукционное химиолучевое лечение, имеют неблагоприятный прогноз заболевания.

Ключевые слова: Оценка, комбинированное лечение, саркомы мягких тканей, органосохраняющие операции.

Introducere

Sarcoamele ţesuturilor (părţilor) moi (SPM) constituie 0,5-2,0% din totalul tumorilor maligne umane [1, 250-255; 3, 264-267; 4, 243-249]. În Statele Unite ale Americii (SUA) în 2003 s-au înregistrat 11120 de cazuri, care au reprezentat 0,8% din tumorile maligne nou diagnosticate. În Federaţia Rusă în ultimele decenii numărul cazurilor de SPM primar depistate variază de la 4,5 la 5,0 mii de persoane [2, 122-134; 4, 140; 8, 357-358]. SPM în 50-70% din cazuri sunt localizate pe extremităţi [2, 1-22; 7, 291-294, 10, 193-197; 11, 2885-2890]. Problemele clinice, diagnosticul şi tratamentul SPM sunt încă departe de a fi rezolvate. Erorile de diagnosticare în etapele examinării în ambulatoriu ajung la 50-70%. Rezultatele tratamentului pentru SPM nu pot fi considerate satisfăcătoare, deoarece supravieţuirea de cinci ani, după diverşi autori, se situează în intervalul 45-60% [5, 1686; 6, 284-291; 9, 455-460]. Un motiv suplimentar pentru a studia această problemă este acel că neoplasmul date afectează preponderent persoanele în vârstă fragedă. Cea mai mare atenţie trebuie acordată problemei eficacităţii tratamentului sarcoamelor ţesuturilor moi, a căror complexitate constă în varietatea formelor nosologice şi localizările acestor neoplasme. Până acum, principala metodă de tratament pentru SPM rămâne cea chirurgicală. Printre operaţiile radicale pe extremităţi se disting două tipuri principale: operaţiile economice (organmenajante) şi cele schilodante (amputaţiile şi dezarticulaţiile). În prezent, în tratamentul pacienţilor cu tumori maligne există o tendinţă de extindere a indicaţiilor pentru operaţiile organmenajante. Această situaţie poate fi atribuită pe deplin pacienţilor cu SPM. Cu toate acestea, în pofida realizărilor semnificative ale chirurgiei plastice (cu piele, lambouri vasculare, grefe osoase, etc.), astăzi se poate recunoaşte că operaţiile organmenajante pentru SPM ale membrelor se efectuează doar în 75 - 80% din cazuri. Aproape fiecare al patrulea pacient este supus amputării sau dezarticulaţiei. Există opinia că combinaţia radioterapiei cu suportul chirurgical poate contribui la extinderea indicaţiilor pentru operaţiile organmenajante fără încălcarea principiului de bază al oncologiei de zonă şi teacă a intervenţiei chirurgicale. Cu toate acestea, nu există indicaţii directe pentru operaţiile organmenajante. De asemenea, nu există o părere unică pentru efectuarea radiaţiilor preoperatorii sau postoperatorii ca parte componentă a tratamentului combinat. Nu există indicaţii directe expunerii la radiaţii preoperatorii şi postoperatorii în cadrul tratamentului combinat. Nu există indicaţii la doza de radioterapie preoperatorie şi postoperatorie. O evaluare comparativă a rezultatelor tratamentului este realizată fără a ţine cont de factorii prognostici de

frunte, precum tipul histologic al tumorii, stadiul, gradul de malignitate al neoplasmelor. În plus, numărul de observaţii în multe lucrări este mic pentru a obţine concluzii argumentate.

Până în prezent, nu există o corelaţie între mărimile SPM şi volumul de expunere iradierii. Este clar, că limitele câmpurilor de iradiere în toate cazurile trebuie să depăşească dimensiunea tumorii. Problema complicaţiilor apărute în urma tratamentului combinat nu este încă suficient studiată.

Scopul studiului

Scopul acestui studiu este ameliorarea eficacităţii tratamentului pacienţilor cu sarcoame ale ţesuturilor moi ale extremităţilor care au fost supuşi operaţiilor organmenajante cu aplicarea radioterapiei pre- şi postoperatorii.

Materiale şi metode

Au fost analizate datele a 302 de pacienţi cu sarcoame primare ale ţesuturilor moi ale extremităţilor, trataţi în secţiile chirurgicale şi radioterapie a IMSP Institutul Oncologic, care au demonstrat că operaţiile organmenajante sunt efectuate în 77,8%, în timp ce amputaţiile şi dezarticulaţiile - în 22,2% din cazuri. Rata de supravieţuire de cinci ani pentru operaţiile economice au fost de 63,4%, iar pentru amputaţiile extremităţilor, care au fost realizate cu factori mai puţin favorabili, 34,3%.

Ca urmare a programului de tratament combinat, care a fost utilizat în 54,4% din cazuri la pacienţii cu sarcoame ale părţilor moi ale extremităţilor care au fost supuşi operaţiilor economice, rata de supravieţuire de cinci ani a fost de 69,5%, în timp ce la utilizarea metodei chirurgicale, aceasta a fost de 56,1%.

Datele despre frecvenţa recidivelor locale şi media perioadei fără recidivă indică, de asemenea, avantajul tratamentului combinat: rata recidivei în primul an de observaţie a fost de 5,5% cu metoda de tratament combinată, comparativ cu 18,7% în grupul de control, iar media perioadei fără recidivă este de 22,5 luni cu tratament combinat, iar cu tratament chirurgicală numai de 15,0 luni.

În baza analizelor multilaterale şi unilaterale ale supravieţuirii pacienţilor cu sarcoame ale ţesuturilor moi ale membrelor, a fost descoperită o combinaţie a celor mai defavorabili factori de prognostic: stadiul III al maladiei, gradul avansat de malignitate tumorală, dimensiunea neoplasmului mai mare de 15 cm, răspândirea sarcomului la os, doar o metodă de tratament chirurgical şi peste 55 ani.

Utilizarea unui program de tratament combinat vă permite să lărgim indicaţiile către operaţiile organmenajante. În 75,0% din cazuri după radioterapia

pia neoadjuvantă, s-a observat o regresie parțială sau completă a tumorii, care în 12,5% din cazuri a permis o intervenție chirurgicală economă, deși amputarea membrilor a fost planificată înainte de radioterapie.

Rezultate

Pe un material clinic reprezentativ, s-a efectuat o analiză comparativă multilaterală a evaluării eficacității radioterapiei în tratamentul combinat (chirurgical și radioterapie) la pacienții cu sarcoame ale părților moi ale extremităților care au suportat operații organmenajante. Ținând cont de localizarea anatomică și topografică a tumorii pe membre, s-au elaborat indicații pentru operații economice (organmenajante) și s-au stabilit posibilele rezerve pentru lărgirea indicațiilor pentru acestea, folosind un program de tratament combinat.

Au fost elaborate cele mai raționale scheme de radioterapie și chirurgie pentru sarcoamele țesuturilor moi ale extremităților, ținând cont de factorii prognostici de supraviețuire. În evaluarea eficacității tratamentului, împreună cu un studiu a supraviețuirii de cinci ani, a fost efectuată o analiză amplă a frecvenței apariției recidivelor locale, a momentului depistării acestora și a datelor privind durata perioadei fără recidivă.

Au fost elaborate indicațiile pentru radioterapia pre- și postoperatorie la distanță, ținând cont de factorii prognostici, care vor ameliora utilizarea eficientă a tehnologiilor moderne ale radioterapiei în tratamentul sarcoamelor țesuturilor moi ale extremităților, servind drept ghid în alegerea opțiunilor pentru un tratament combinat.

Discuții și concluzii

S-a stabilit că SPM-urile apar mai des (49%) la vârsta de 31–40 ani și sunt localizate în principal în regiunea extremităților inferioare (49,6%) și trunchi (29,1%). Morfologic, la majoritatea pacienților (52,0%), au fost determinate variante de fibrosarcom.

Metoda chirurgicală rămâne lider în tratamentul SPM. Tratamentul combinat pentru SPM este tratamentul de elecție. Majoritatea pacienților au posibilitatea de a urma operații organmenajante. Tratamentul combinat al pacienților cu SPM este o metodă eficientă care ameliorează calitatea vieții și durata vieții bolnavilor.

S-a stabilit că factorii prognostici, cum ar fi sexul masculin, dimensiunea tumorii mai mică și absența metastazelor sunt favorabili. Intervențiile chirurgicale radicale sunt factorii cei mai importanți în supraviețuirea pacienților fără recidivă. Un grup de paci-

enți cu tumori cu grad înalt de SPM care au suferit o intervenție chirurgicală organmenajantă și pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, care au suferit o intervenție chirurgicală economă și cărora li s-a aplicat un tratament chimioradioterapeutic de inducție au un prognostic nefavorabil.

Bibliografie

1. Алиев М.Д. *Современные подходы к лечению сарком мягких тканей*. // Практическая онкология.- 2004.- Т.5, №4. С. 250 - 255.
2. Васильев С.Н. *Хирургическое и комбинированное лечение первичных и рецидивных сарком мягких тканей*. // Автореф. канд. дисс.- Челябинск.-2001.- 22 с.
3. Курилович Н.Н. *Лечение больных местно-распространенными низкодифференцированными саркомами мягких тканей*. // Автореф. канд. дисс. Минск.- 2002.- 21 с
4. Столяров В.И., Колосов А.Е., Кастельянос Х.Э. *Сберегательные операции и прогноз при саркомах мягких тканей и костей*. — Л: Медицина, 1991.-160 с.
5. Abeloff M.D., Armitage J. O., Niderbuber J.E., et al. *Sarcomas of the soft tissues*. -N.Y.: Clinical Oncology.-2003. -3- ed.- 1686 p.
6. Mereuță I., Dăscăliuc I., Butucel D., Mura S., Eftodii D, Dolganiuc N. *Tehnologii moderne în diagnosticul și tratamentul tumorilor aparatului locomotor și pielii*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2015, 3 (48), p.284-291.
7. Mereuță I., Borovic D. *Recidivele tumorilor țesuturilor moi după diferite metode de tratament*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2015, 3 (48), p.291-294.
8. Бутучел Д.П., Мереуцэ И.Е., Дэскэлюк И.И., Мура С.И., Долганюк Н.И., Попович А.М. *Отдаленные результаты хирургического лечения местно-распространенных опухолей мягких тканей передней брюшной стенки гипогастральной области*. Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 23-25 апреля, 2018, Россия, Сочи. стр.357-358.
9. Adelani M.A., Holt G.E., Dittus R.S., Passman M.A. et al. *Revascularization after segmental resection of lower extremity soft tissue sarcomas*. // J. Surg. Oncol.- 2007.- Vol. 95, № 6.- P. 455-460.
10. Aray S., Nagarkatti D.G., Dudhat S.B., Nandkarni K.S., et al. *Soft tissue sarcomas: Ultrasonographic evaluation of local recurrences*. //Clin. Radiol.-2000.- Vol. 55, №3.-P. 193- 197.
11. Huuhtanen R.L., Blomqvist C.P., Bohling T.O., et al. *Expression of cyclin A in soft tissue sarcomas correlated with tumor aggressiveness*. // Cancer Res.-1999.- Vol.- 59, №12.- P. 2885- 2890.

CANCERUL GLANDEI TIROIDE, CONFORM STADIALIZĂRII NOI

Andrei TÎBÎRNĂ, conferențiar universitar,
Gheorghe TÎBÎRNĂ, profesor universitar, catedra de oncologie,
Ion MEREUȚĂ, profesor universitar.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,
Institutul Oncologic

Rezumat.

Ediția curentă a Manualului AJCC de stadializare Cancerului și a Clasificării TNM Tumorilor Maligne a UICC a fost publicată la sfârșitul anului 2016 și a intrat în vigoare începând cu 1 ianuarie 2017. Ediția a opta a AJCC – TNM, consideră ediția curentă ca fiind o „punte” între abordarea „populațională” și cea „personalizată” a managementului oncologic. A fost elaborat rolul medicului curant în aprecierea stadiului, deoarece este singurul specialist care are acces la toate informațiile, începând de la examinarea clinică, imagistică, rezultate histopatologice și elaborări chirurgicale.

Cancerul glandei tiroide după stadializare nouă a fost divizată: Carcinom papilar, folicular, cu celule Hurtle, carcinom tiroidian slab diferențiat, carcinom anaplastic (nediferențiat). Carcinom tiroidian medular.

Detalii privind modificarea carcinomului tiroidian medular sunt tratate într-un capitol separat. Mutația tumorală a fost adăugată ca o nouă categorie, precum și nivelurile calcitoninei și ale antigenului carcinom-brionar.

Modificarea valorilor vârstei la diagnostic utilizată pentru stadializare a crescut de la 45 de ani la 55 ani.

Tumora primară: extensia extratiroidiană minimală a fost înlăturată din definiția tumorii T3. Ca urmare, extensia extratiroidiană minimală nu influențează nici una dintre categoriile T, nici stadializarea în ansamblu. Categoria N1a include acum ganglionii de la nivelul VII (mediastinii superiori). Conform acestui sistem de clasificare a fost elaborat un capitol nou – carcinomul paratiroidian.

Cuvinte-cheie: cancerul, glanda tiroidă, stadializarea AJCC, clasificarea TNM, ediția a 8-a.

Summary. Thyroid gland cancer according of stage (Eightth edition 2018)

The current edition of AJCC of cancer stadialization and TNM classification of malignant tumor of UICC was published at the end of 2016 and has been in forced at 1 January 2017. The eighth edition of AJCC – TNM, the current edition is considering as a „bridge” between abording of „population” and „personalization” of oncological management. Was elaborated the roll of treating physician and appreciating of stage. Only the physician can appreciated the stage of the patient, because only him has access to all kind of information from clinical examination, images, hystopathology results and surgicale laboration.

Thyroid gland in knew classification was divide: Carcinoma papillary, follicular, with Hurtle cells, ill defined thyroid carcinoma, anaplastic carcinoma(undifferentiated). Medullare thyroid carcinoma. The details of medullare carcinoma is show in separate chapter. Tumor mutation was added into a knew category. Was added the calcitonin level and carcinoembrionar antigen. The age value of diagnosis for staging increase from 45 to 55years old. Category of N1a including now lymph nodes from level VII (superior mediastinum). In conformity of this system of classification it was elaborated a knew chapter – parathyroid carcinoma.

Key-words: cancer, thyroid gland, stage of AJCC edition, TNM classification, 8th edition.

Резюме. Рак щитовидной железы, соответственно новой стадиялизации

Настоящее издание Учебника UICC по стадиялизации Рака и Классификации TNM по злокачественным опухолям было опубликовано в конце 2016 года и вошло в силу с 1 января 2017 г. 8-ое издание классификации TNM UICC считает, что 10-е издание является своеобразным «мостом» между популяционным и персонализированным характером онкологического менеджмента.

В новом выпуске была четка определена роль лечащего врача в определении стадии заболевания, как единственного специалиста, которому доступна наиболее полная информация о больном, начиная с этапа клинического, инструментального, лабораторного и других типов обследования. Лечащий врач участвует в разработке плана лечения и в его осуществлении.

Согласно новой классификации, рак щитовидной железы под- разделяется на:

Папиллярный и фолликулярный рак, рак из клеток hurtle, низко дифференцированный рак, анапластический (недифференцированный) рак

Медулярный рак. Все детали, относящиеся к медулярному раку выделены в отдельный раздел.

Опухолевая мутация была выделена в отдельную категорию. Была выделена графа об уровне кальцитонина и карциноэмбрионального антигена.

В категории N1a были включены лимфоузлы VII уровня (верхне- медиастинальные). В новую систему классификации была включена новая глава – парашитовидный рак (рак парашитовидных желез).

Ключевые слова: рак, щитовидная железа, стадиялизация UICC, TNM классификация, 8-е издания

Anatomia

Glanda tiroidă umană este una dintre cele mai mari glande cu secreție internă. Prezintă o formațiune aplatizată, de culoare roșietică, este compusă din 2 lobi, uniți prin istm și cântărește 20-60 g. Este localizată pe suprafața anterioară a gâtului, inferior de cartilajul tiroidian, lobi se situează de ambele părți ale traheei. Lobul drept, de regulă, este puțin mai mare decât cel stâng. Marginea superioară a glandei ajunge la marginea superioară a cartilajului tiroidian, iar cea inferioară ajunge la nivelul inelelor traheale 2-3-4, uneori la 6.

Glanda tiroidă are 2 capsule: internă și externă. Cea internă învește glanda, aderând intim la parenchimul glandei, din această capsulă în interiorul glandei pătrund fibre, care împart glanda în lobuli. Capsula externă este mai groasă, cuprinde glanda în întregime în bloc cu o porțiune a laringelui. Din îngroșarea acestei capsule se formează un ligament de fixare, care leagă glanda de trahee și laringe. Astfel glanda tiroidă face mișcări în timpul actului de deglutiție. Între aceste 2 capsule trec vasele sangvine.

Pe suprafața posterioară a lobilor pe laterală între capsulele internă și externă se situează glandele paratiroidiene, numărul cărora variază de la 2-3 la 5-6, uneori până la 12.

Glandele paratiroidiene superioare aderă la capsula tiroidiană mai strâns decât cele inferioare.

Glanda tiroidă este unul dintre organele mai vascularizate, vasele sangvine formând anastomoze multiple nu numai între vasele sangvine proprii, ci și cu vasele organelor învecinate (faringe, laringe, trahee, esofag).

Alimentarea sangvină este asigurată de două artere tiroidiene superioare, 2 inferioare și una impară.

Prin glanda tiroidă trece nervul recurent, care intră în laringe printr-un singur trunchi, care se ramifică înainte de a penetra laringele. Acest nerv asigură fonarea, de aceea este important ca în timpul operațiilor să nu fie traumatizat, fapt care ar duce la tulburări de fonare, până la afonie totală.

Sistemul venos al glandei tiroide este foarte vast și formează foarte multe anastomoze. Sângele venos din venele tiroidiene superioară și medie se varsă în vena jugulară internă, iar cea inferioară – în vena brahifacială.

Vasele limfatice tiroidiene colectează limfa în ganglionii prelaringieni, para- și pre-traheali și în ganglionii jugulari.

Sistemul limfatic al glandei tiroide formează anastomoze vaste cu sistemul limfatic al rădăcinii limbii, al inelelor limfatice laringian și faringian.

Fiziologia și funcțiile glandei tiroide.

Glanda tiroidă este implicată și răspunde în mod direct de metabolismul de Iod în organism.

În funcție de saturație cu Iod deosebim monoiodtironină, diiodtironină, triiodtironină (T3) și tiroxină (T4, tetraiodtironină).

Cei mai importanți compuși sunt T3 și T4, în timp ce T1 și T2 sunt stadiile inițiale ale biosintezei.

Hormonul tiroidian specific – tiroxina – este un reglator al proceselor de oxidare intracelulară. A fost descoperit în 1915 de către Kendall, iar în 1952 cercetătorii I. Crossi A. Pitt-River sau descoperit hormonul triiodtironina. Acțiunea acestor hormoni constă în stimularea tuturor tipurilor de metabolism.

Glanda tiroidă conține 3 tipuri de celule:

„A” – celule de tip folicular – producătoare de tiroxină;

„B” – celule de tip parafolicular (așa-numitele celule Askanazy sau Hürthle) acumulează serotonina, care reglează funcția glandei tiroide și menține homeostaza în organism;

„C” – celule parafoliculare – producătoare de calcitonină (hormonul care reglează nivelul concentrației de calciu în organism).

Lobul anterior al hipofizei reglează funcția glandei tiroide prin hormonul tireotrop.

Un reglator al funcției glandei tiroide este microelementul „I” (iod), insuficiența căruia stimulează funcția glandei tiroide, iar surplusul o inhibă.

Activitatea funcțională a glandei tiroide depinde de concentrația de hormoni tiroidieni în fluxul de sânge.

S-a dovedit că hormonii tiroidieni au impact și asupra activității sistemului nervos central, iar prin acest mecanism se efectuează și interacționează cu celelalte organe endocrine: organele sexuale, cortexul suprarenalelor ș.a.

Acest fapt explică incidența mai înaltă a afecțiunilor glandei tiroide la femei, în organismul cărora pe parcursul vieții au loc fluctuații fiziologice considerabile (pubertatea, instalarea ciclului menstrual, graviditatea, nașterile, avorturile, climaxul etc.).

Epidemiologia și etiologia cancerului glandei tiroide

În ultimele decenii au crescut semnificativ indicii morbidității prin cancer tiroidian. Această creștere se explică prin majorarea longevității, prin ameliorarea diagnosticului precoce, poluarea accentuată a mediului ambiant, în special, cu substanțe radioactive, insuficiența de Iod în apă, sol. Numărul de cancere tiroidiene primare, înregistrate în Republica Moldova, crește cu cca 3% la 100 000 de populație.

Cancerul tiroidian afectează preponderent femeile, raportul femei/bărbați ajunge până la 10:1. Vârsta cea mai vulnerabilă este de 34-45 de ani, dar în ultimii ani a crescut și incidența la copii. Conform date-

lor OMS în ultimii 20 de ani morbiditatea prin cancer tiroidian s-a dublat.

Mortalitatea prin cancer tiroidian constituie 1% din toate decesele prin cancer în aceeaşi perioadă de timp.

Etiologia

În etiologia şi riscul apariţiei cancerelor tiroidiene sunt recunoscute 2 grupuri de factori etiologici: exo-şi endogeni.

Dintre factorii exogeni menţionăm:

- factorul alimentar – deficitul de Iod din alimentaţie;
- deficitul de vitamina A şi C, de proteine;
- de unele medicamente cum ar fi rezorcina, PASC, tireostatice, fenobarbital ş.a.;
- factorul radioactiv exogen din mediu şi iatrogen (iradierii în scop diagnostic sau curativ).

O majorare explozivă a cancerului tiroidian s-a înregistrat după catastrofa la staţia atomică de la Cernobîl. Drept exemplu poate servi incidenţa cancerului tiroidian în Ucraina, unde până la avaria de la Cernobîl indicele constituia 0,6‰, iar după (1991) a constituit 2,1‰.

În R. Moldova s-au majorat indicii morbidităţii prin patologii nodulare tiroidiene de 5 ori, raportul femeii/bărbaţi ajungând la 14:1, vârstele cele mai afectate fiind de 30-40-50 de ani.

Creşterea indicilor mortalităţii se explică într-o oarecare măsură şi prin diagnosticul precoce, în special, datorită examenului ecografic, care permite depistarea nodulilor tiroidieni sub 1 mm.

Dintre factorii endogeni menţionăm:

- predispunerea ereditară (antecedente familiale);
- tulburări dishormonale în organism.

Un loc aparte în etiologia cancerului tiroidian îl ocupă factorul de stres, care poate acţiona în 2 moduri: ca factor exogen şi endogen.

Clasificarea tumorilor tiroidiene

Stările precanceroase ale glandei tiroide.

Cancerul glandei tiroide, la fel ca şi cancerul altor organe se dezvoltă pe un teren pregătit, pe fondul unor procese patologice cu evoluţie lentă. Unele dintre procesele predecesoare iniţial cu evoluţie benignă se pot transforma în anumite condiţii în tumori maligne. Dar evoluţia lor latentă şi de durată maschează debutul malignizării. Din aceste motive cancerul tiroidian, deşi este localizat într-un organ vizibil, adeseori este diagnosticat la stadii avansate.

Din multitudinea de pre-cancere tiroidiene un risc mai mare de malignizare o au următoarele patologii nodulare:

- adenomul tiroidian;
- tiroidita autoimună (Hoshimoto);
- guşa toxică nodulară.

Adenomul glandei tiroide este una dintre cele mai răspândite tumori benigne ale glandei tiroide. Ade-noamele pot fi foliculare şi papilare. Afectează prevalent femeile (13:1). Se dezvoltă lent, simptomele sunt nesemnificative şi se referă la dereglări ale funcţiei glandei tiroide.

Tiroidita autoimună (stroma Hoshimoto)

Struma face parte din grupul de tiroidite cronice. Afectează preponderent femeile după 40 de ani. Glanda se măreşte în volum moderat, se indurează, este indolentă, cu suprafaţa tuberoasă sau netedă. Evoluţia este mai rapidă ca în strumite obişnuite, ţesutul glandei degenerează, ganglionii nu se implică. La momentul actual este nevoie de o abordare activă a acestei probleme şi anume – tratament chirurgical obligatoriu din cauza riscului major de malignificare.

Guşa toxică nodulară

Forma difuză a guşei toxice se dezvoltă în tireotoxicoză, iar cea nodulară – în caz de guşe edemice sau sporadice.

Apare pe fondul deficitului de Iod, rezultând din hipofuncţia glandei. Poate apărea şi în concentraţii normale ale Iodului, dar când acesta nu poate fi asimilat de organism. Guşele endemice şi sporadice, deşi au etiologie diferită, au o clinică şi patogeneză identică.

Clinic guşa toxică se manifestă prin insomnie, oboseală cronică, iritabilitate, tremor în mâini şi chiar în întregul corp.

Tratamentul conservativ s-a dovedit inefficient, de aceea în ultimul timp s-a recurs la o tactică activă chirurgicală.

Clinica cancerului tiroidian

Cancerul tiroidian este o maladie unică prin faptul că păstrează funcţia sa. Cancerul tiroidian nu se manifestă la stadii incipiente prin câteva simptome patognomonice sau specifice acestei boli, el decurge aproape asimptomatic sau pe fondul simptomelor patologiilor cronice de fond.

Malignizarea procesului pretumoral se poate suspecta după următoarele semne:

- creşterea bruscă şi rapidă în volum a glandei;
- apariţia induraţiei şi tuberozităţii;
- fixaţia nodulului tumoral.

Iniţial aceste simptome se referă doar la nodulul tumoral, ulterior se implică tot lobul sau întreaga glandă. Bolnavul acuză la debut doar o stare de disconfort sau senzaţii de compresiune. Starea generală este satisfăcătoare, pacientul nu acuză dureri.

Avansarea procesului tumoral în scurt timp provoacă apariția unor simptome îngrijorătoare: agravarea stării generale de sănătate, o pierdere bruscă în greutate, astenie accentuată, dispnee, răgușeala, disfagie, dureri în zona plexului humoral și cervical.

Ca simptome tardive menționăm dureri accentuate cu iradiere în regiunea occipitală, supraorbitală și în ureche.

În caz de răspândire a procesului tumoral în mediastin are loc compresia și deplasarea organelor și vaselor, situate în media stin, apare o rețea de vene dilatate, poate apărea asfixia și eliminări de spută sangvinolentă.

Așadar, simptomatologia cancerului tiroidian depinde de gradul de avansare a tumorii și de direcția de răspândire a acesteia.

Tulburări funcționale în cancerul tiroidian se întâlnesc rar, ceea ce se explică prin mecanismul compensator puternic de adaptare al tiroidei.

Diagnosticul cancerului tiroidian

Pentru ameliorarea diagnosticului pre-operator al cancerului tiroidian în clinica „Chirurgia tumorilor regiunii capului și gâtului” a Institutului Oncologic din Republica Moldova a fost elaborat un algoritm de

diagnostic al patologiilor nodulare ale glandei tiroide, inclusiv și al cancerului tiroidian.

Acest algoritm constă din:

1. Examenul clinic (anamneza, examenul vizual, palpator al glandei și al zonelor ganglionare).

Din anamneză aflăm istoricul bolii tratamentul aplicat anterior, acuzele la momentul adresării.

Din acuze cu caracter general fac parte: iritabilitate accentuată, tahicardie, astenie, exoftalm, insomnii, cardialgii, diaree, dismenoree, scăderea capacității de muncă.

Din acuzele cu caracter local menționăm: prezența formațiunii nodulare pe suprafața anterioară a gâtului, deglutiție dificilă, răgușeală sau disfonie.

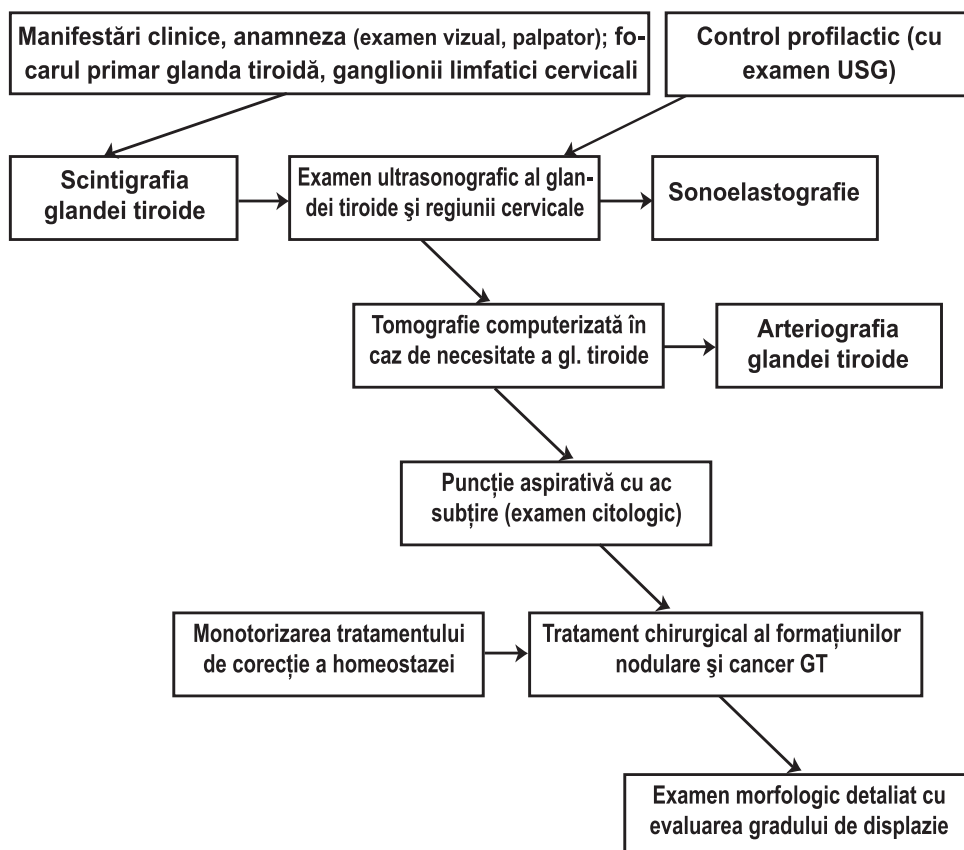
Aceste simptome se manifestă variat, de la caz la caz.

Vizual se apreciază volumul mărit al glandei, simetria, suprafața (tuberoasă, netedă), prezența sau lipsa exoftalmului, starea tegumentelor, tremorul etc.

Palpator se determină granițele tumorii, mobilitatea nodulului sau clasică a glandei, sindromul algic etc. Palpator se pot depista și ganglionii cervicali modificați.

Pentru un diagnostic mai exact se aplică metode de investigații speciale, instrumentale.

Algoritm de diagnostic și tratament al patologiilor nodulare și cancerul glandei tiroide



Algoritm de diagnostic și tratament al patologiilor nodulare și cancerul glandei tiroide

1. Scintigrafia glandei tiroide, care se bazează pe diferența de captare a Iodului radioactiv de către țesutul normal și cel tumoral. Zonele „reci” indică prezența țesutului tumoral.

2. Ultrasonografia glandei tiroide se utilizează pe larg, fiind o metodă relativ ieftină și destul de informativă. Ea permite depistarea nodulilor cu diametru sub 1 cm (microcarcinoame).

Dintre semnele ecografice specifice unor formațiuni maligne menționăm: contur neregulat al nodulului, densitate și ecogenitate diferită a țesutului normal comparativ cu cel tumoral, prezența calcinatelor, integritate a capsulei nodulare și/ sau a celei glandulare, formă asimetrică a glandei.

3. Sonoelastografia este o metodă nouă non-invazivă, care se bazează pe determinarea procesului tumoral după gradul de elasticitate. Elastograma se asociază cu fenomenul Doppler-color:

- nodul colorat în verde – elastic (SE-1);
- nodul predominant verde cu incluziuni albastre – elasticitate medie (SE-2);
- nodul albastru cu mici sectoare verzi – elasticitate redusă (SE-3);
- nodul complet albastru – nodul dur (SE-4).

SE înseamnă „scorul elasticității”. SE-4 indică caracterul malign al formațiunii nodulare.

4. Tomografie computerizată în diagnosticul cancerului glandei tiroide se folosește mai puțin și doar în cazuri mai puțin clare pentru a depista integritatea capsulei atât nodulare, cât și a întregii glande. Penetrarea capsulei este un semn de răspândire a procesului tumoral.

1. Metoda citologică prin biopsie punctată cu ac subțire la momentul actual este una dintre cele mai informative metode în diagnosticul diferențial al nodulilor benigni și maligni și este recunoscută ca „standardul de aur”.

Biopsia prin puncție aspirativă se poate face atât sub control palpat, cât și sub cel ecologic.

Sensibilitatea acestei metode variază între 65 și 98%, iar specificitatea metodei este de 92%. Precizia metodei nu depinde de dimensiunile tumorii, doar într-o oarecare măsură – de structura histologică. Mai puțin informativă metoda s-a dovedit a fi în tumorile solide (6-8%).

Biopsia aspirativă poate dezvolta complicații: hematoame neînsemnate, dureri în locul prelevării probei, foarte rar se pot dezvolta edeme cu compresia traheei și dispnee. Foarte rar se pot dezvolta abcese în glandă.

Biopsia aspirativă cu ac fin este folosită și pentru evaluarea stării ganglionilor cervicali.

În perioada preoperatorie se face evaluarea ganglionilor de la nivelurile II, III, IV și V, care la ecografie au prezentat semne de suspjecție de malignizare

2. Examenul histopatologic este cel mai informativ, dar este postoperatoriu, cu excepția cazurilor, când se aplică intra-operator „ex tempore” în cazurile diagnosticului dificil.

Examenul histopatologic permite determinarea tipului histopatologic al cancerului tiroidian (folicular, papilar, medular sau carcinom nediferențiat).

Tratamentul cancerului glandei tiroide

Selectarea unei metode optimale de tratament al cancerului tiroidian prezintă o sarcină dificilă, având în vedere polimorfismul structurii tumorilor, metastazarea rapidă și masivă, dificultățile unui diagnostic precoce, problemele discutabile ale tratamentului complex. Deși în ultimii ani au fost obținute anumite succese în radioterapie, tratamentul medicamentos și hormonal al cancerului tiroidian, ca metodă de bază rămâne chirurgia – intervențiile chirurgicale radicale.

În alegerea variantei optime de intervenție se ține cont nu numai de principiul radicalității, ci și de principiul funcționalității.

Tratamentul se planifică strict individual pentru fiecare pacient, reieșind din gradul de răspândire al tumorii, structura histologică, caracterul și direcția de răspândire, dar și de vârsta și sexul pacientului.

În cadrul tratamentului cancerului tiroidian au fost elaborate 3 tipuri de intervenție chirurgicală:

- 1) operații tipice;
- 2) operații lărgite;
- 3) operații combinate.

OPERAȚII TIPICE

1. Rezeecția glandei tiroide este indicată în stări pretumorale, adenoame tiroidiene, gușă toxică nodulară, tiroidită autoimună, cancer tiroidian T1N0M0, st. Ia.

Se efectuează în caz de nodul tumoral sub 1 cm în diametru în limitele parenchimei. Constă în excizia lobului afectat cu istmul. În acest tip de operație se ține cont numai de gradul de răspândire locală, indiferent de vârsta și sexul pacientului. Sunt strict respectate principiile ablastiei și păstrarea funcției glandei și a nervului recurent.

2. Rezeecția sub-totală – este indicată în caz de noduli tumorali mai mari de 1 cm, fără invazia capsulei, T2a-3aN0M0. Constă în rezeecția lobului afectat, istmului și parțial a lobului neafectat.

3. Rezeecția maximal sub-totală – este indicată în tumori 2-4 cm – constă în excizia lobului afectat în bloc cu lobul controlateral și a istmului. Se păstrează țesutul glandular sănătos în locul intrării nervului recurent în laringe (cca 3-5 g). Se păstrează glandele paratiroidiene, dacă nu sunt afectate.

În caz dacă procesul tumoral s-a răspândit până

în imediata apropiere de glandele paratiroidiene, ele sunt transplantate în mușchiul sterno-cleido-mastoidian.

4. Tiroidectomia – este indicată în caz de afectare a ambilor lobi și penetrarea capsulei, st. T2b-3b-N0M0. Tumoarea de 2-4 cm în dimensiunea cea mai mare în limitele glandei. Se efectuează excizia totală a ambilor lobi și a istmului, cu păstrarea nervului recurent și a glandelor paratiroidiene neafectate. În tiroidectomie de asemenea nu se ține cont de forma histologică a tumorii, de prezența sau lipsa metastazelor. Se ține cont numai de gradul de răspândire în limitele parenchimei glandei. Volumul tiroidectomiei poate fi schimbat intra-operator în caz de necesitate.

5. Operații organomenajante miniinvazive. Metoda operațiilor miniinvazive este o metodă relativ nouă. Are aceleași indicații ca în celelalte operații tipice. Are ca scop micșorarea sindromului algic postoperatoriu, obținerea unor rezultate cosmetice favorabile, reducerea termenului de spitalizare, sinecostul redus al tratamentului.

Pentru acest tip de operații există indicații speciale:

- afectarea unui singur lob;
- nodulul tumoral nu trebuie să depășească volumul de 2,0-2,5cm;
- lipsa metastazelor regionale;
- fără penetrarea capsulei;
- nu se efectuează la pacienții cu gâtul scurt.

Incizia pe suprafața anterioară a gâtului este de 2,5 - maximal 4,5 cm. Perioada postoperatorie decurge fără complicații, pacienții nu necesită tratament postoperatoriu. Are un mare avantaj cosmetic, în special, pentru femeile tinere.

OPERAȚII LĂRGITE

1. Tiroidectomia lărgită cu excizia țesuturilor moi cervicale și a mușchilor adiacenți (T3aN0M0) (T3aN1M0)

1 tip a – cu răspândire minimală în mușchi, în țesuturile moi, cu implicarea nervului recurent.

Se efectuează extirparea totală a glandei în bloc cu țesuturile moi cervicale și mușchii implicați și a ganglionului regional modificat).

OPERAȚII COMBINATE

1. T4N0M0 – sunt indicate în cancere tiroidiene răspândite, tumori de orice dimensiune, cu fixarea capsulei glandulare și răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag). Se efectuează tiroidectomia combinată + rezecția a 1-3 inele traheale, a cartilajului laringian și a stratului muscular al esofagului.

2. Sunt indicate în cancere tiroidiene cu răspândire majoră (în trahee, laringe, esofag T4N0M0) și în

cancere cu afectarea capsulei și metastaze în ganglionii cervicali, paratraheali și mediastinali - T3N2M0; T4N1M0, orice T, N1-2M0. În focarul primar se efectuează operația, reieșind din gradul de răspândire locală a tumorii + evidare ganglionară cervicală sau mediastinală.

Pacienții după operații combinate necesită radio- sau chimioterapie postoperatorie conform indicațiilor pentru fiecare caz concret.

Tuturor pacienților după intervențiile chirurgicale la glanda tiroidă le este administrat L-Thyroxin în doze necesare, Ca + vitamina D, și sunt la evidență la oncologul și endocrinologul de la locul de trai.

Radioterapia

În cancerul tiroidian radioterapia sub formă de telegamaterapie se folosește în perioada preoperatorie în caz de tumori primare răspândite sau în recidive după tratament chirurgical neradical. În blocul țesuturilor iradiate sunt incluse și zonele de metastazare regională.

În tratamentul cancerului tiroidian se folosește și radioterapia cu Iod radioactiv (I^{131}), metoda bazată pe capacitatea țesutului glandelor de a capta radionuclizi. Această capacitate o posedă adenocarcinomul folicular și foarte puțin celelalte forme (5-10%). Efectul curativ al acestei metode este de scurtă durată.

Tratamentul medicamentos

Cancerul tiroidian practic nu răspunde la acțiunea citostaticelor, cunoscute la ziua de azi, reacția pozitivă fiind înregistrată doar în 10-15% cazuri.

Un efect pozitiv neînsemnat a fost înregistrat la combinarea adriamicinei cu cisplatină sau bleomicină.

Chimioterapia la momentul actual este indicată în cancere diferențiate răspândite, rezistente la hormono- și radioterapie, în forme anaplazice, în cancere medulare și nediferențiate inoperabile.

Complicațiile în tratamentul cancerului tiroidian

Complicațiile în tratamentul chirurgical:

- a) generale:
 - hemoragii;
 - hematoame;
 - procese inflamatorii în plagă;
- b) complicații de ordin local:
 - traumarea nervului recurent;
 - traumarea nervului simpatic cu instalarea sindromului Horner (ptoază, exoftalm, îngustarea pupilei);
 - traumarea nervului accesoriu;
 - traumarea glandelor paratiroidiene cu instalarea hipoparatiroidismului.

Pronosticul în cancer tiroidian

Factorii, care influențează pronosticul și supraviețuirea fără recidive în cancerul tiroidian se împart în 4 grupuri:

1) Factori biologici – potențialul de invazie tumorală și metastazare;

2) Factorii demografici – vârsta și sexul pacienților;

3) factorul de timp – perioada de la debutul bolii până la diagnostic;

4) Radicalitatea tratamentului – acest factor este unic, care stă la dispoziția medicului. De diagnostic stabilit corect și de aplicarea metodei celei mai adecvate și maximal radicale va depinde, în mare măsură, pronosticul.

Pronosticul depinde și de tipul histologic al tumorii, de gradul de avansare, de prezența metastazelor ș.a.

Tiroidă - carcinomul diferențiat și cel anaplastic conform stadializării noi (Ediția a opta 2018)

Cancere stadializate conform acestui sistem de clasificare

Carcinom tiroidian papilar, carcinom tiroidian folicular, carcinom tiroidian cu celule Hurthle, carcinom tiroidian slab diferențiat, carcinoame tiroidiene anaplasie (nediferențiate)

Coduri topografice ICD-O-3

Cod Descriere
C73.9 Glandă tiroidă

Clasificarea OMS a tumorilor

Cod	Descriere
8050	Carcinom papilar
8341	Microcarcinom papilar
8340	VARIANTĂ foliculară
8230	VARIANTĂ solidă
8290	VARIANTĂ cu celule Hurthle
8330	Carcinom folicular
8331	Neinvazivă, încapsulată
8335	Minim invazivă
8350	Larg invazivă
8290	Carcinom cu celule Hurthle
83	Carcinom slab diferențiat (utilizat pentru carcinomul insular ca subtip al tumorilor slab diferențiate)
8021	Carcinom anaplastic

INTRODUCERE

Acest capitol furnizează informații legate de prognostic și recomandări cu privire la stadializarea cancerelor tiroidiene cu originea în celulele tiroidiene foliculare. Sunt cuprinse recomandări de stadializare

pentru carcinomul tiroidian papilar (*papillary thyroid cancer* - PTC), carcinomul tiroidian folicular (*follicular thyroid cancer* - FTC), carcinomul tiroidian anaplastic, carcinoamele tiroidiene slab diferențiate și diversele lor sub-tipuri. În plus, sunt prezentate informații legate de pronostic fără recomandări specifice legate de stadializare pentru neoplazmele tiroidiene cu originea în resturi ale duetului tireoglos și în struma ovarii. Date referitoare la stadializarea și prognosticul carcinomului tiroidian medular și a limfomului tiroidian sunt prezentate în Capitolele 74, respectiv 79-80.

Termenul de *cancer tiroidian* cuprinde câteva tipuri histologice distincte, cu originea în celulele tiroidiene foliculare sau parafoliculare C. Carcinoamele tiroidiene papilare și FTC (inclusiv variantele acestora) sunt clasificate drept cancere tiroidiene diferențiate care își au originea în celulele tiroidiene foliculare și care, în general, au un prognostic excelent, cu rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 90-95%. Cel mai frecvent cancer tiroidian este cel tiroidian papilar, reprezentând peste 90% din totalul neoplasmelor tiroidiene. Carcinoamele tiroidiene slab diferențiate derivă probabil din PTC sau FTC, au un prognostic mai nefavorabil, cu rate de supraviețuire la 10 ani de aproximativ 50%. În schimb, carcinomul tiroidian anaplastic este o tumoră nediferențiată agresivă, cu originea în celulele tiroidiene foliculare și, în majoritatea seriilor, se asociază cu rate de supraviețuire la 5 ani sub 10%. În ultimii 20 de ani s-a observat o creștere dramatică a incidenței cancerelor tiroidiene, fiind în prezent unul dintre diagnosticile de cancer cu cea mai rapidă creștere din Statele Unite ale Americii.¹ Incidența ridicată reprezintă, în mare parte, rezultatul unei creșteri a diagnosticării de PTC relativ mici (sub 2 cm), pe lângă o mult mai scăzută creștere a diagnosticării tumorilor mai mari.²

Au fost utilizate mai multe sisteme de stadializare pentru a prevedea mortalitatea specifică bolii în cazul cancerelor tiroidiene diferențiate.³ Fiecare dintre aceste sisteme de stadializare se bazează pe un set relativ restrâns de variabile clinico-histopatologice care sunt disponibile în momentul tratamentului inițial, incluzând vârsta la momentul diagnosticului, tipul histologic, dimensiunea tumorii, prezența sau absența extensiei extra-tiroidiene macroscopice și metastazele la distanță. Metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt considerate semnificative din punctul de vedere al prognosticului în anumite sisteme de stadializare, dar nu în toate.³ Deși pentru alte cancere localizate la nivelul capului și al gâtului, stadializarea se bazează în totalitate pe extensia anatomică a bolii, acest model nu se poate aplica grupului unic de tumori maligne care își au originea în glanda tiroidă.

Cancere care nu sunt stadializate prin intermediul acestui sistem de clasificare

Aceste tipuri histopatologice de cancer...	Sunt stadializate conform clasificării pentru...	Și pot fi găsite în capitolul...
Cancer medular tiroidian	Tiroidă - carcinom medular	
Limfom tiroidian	Limfoame Hodgkin și non-Hodgkin	
Cancer tiroidian cu originea în chist de duet tireoglos	Fără sistem de stadializare AJCC	
Cancer tiroidian cu originea în struma ovarii malignă	Fără sistem de stadializare AJCC	

Rezumatul modificărilor

Modificare	Detalii privind modificarea	Nivel de evidență
Factori de prognostic necesari pentru gruparea pe stadii	Valoarea-prag (cut off) a vârstei la diagnostic utilizată pentru I stadializare a crescut de la 45 de ani la 55 de ani.	I
Definirea tumorii primare (T)	Extensia extratiroidiană minimală a fost înlăturată din definirea tumorii T3. Ca urmare, extensia extratiroidiană minimală nu influențează nici una dintre categoriile T, nici stadializarea în ansamblu.	I
Definirea tumorii primare (T)	T3a reprezintă o nouă categorie și se referă la o tumoră >4 cm în dimensiunea maximă, limitată la glanda tiroidă.	I
Definirea tumorii primare (T)	T3b reprezintă o nouă categorie și este definită ca o tumoră de orice dimensiune, cu extensie extratiroidiană macroscopică, invadând doar mușchii infrahioidieni (mușchii sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian).	I
Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)	Definirea compartimentului central cervical (N1a) a fost extinsă pentru a cuprinde atât nivelul VI, cât și nivelul VII (mediastinal superior) ale compartimentelor ganglionilor limfatici. Anterior, ganglionii limfatici de la nivelul VII erau clasificați drept ganglioni limfatici laterocervicali (N1b).	II
Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)	Atribuirea pNO este clarificată ca unul sau mai mulți ganglioni limfatici confirmați citologic sau histologic ca fiind benigni.	II
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Definirea stadiilor I, II, III, IV a fost modificată pentru pacienții care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul I cuprinde acum tumori T1 și T2 dacă asociază NO / NX și MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul II cuprinde acum tumori T1 și T2 dacă asociază N1, precum și tumori T3a/T3b asociind oricare N dacă MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul III cuprinde acum doar tumori T4a asociind oricare N, dacă MO în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	Stadiul IV cuprinde acum tumori T4b asociind oricare N, oricare M și M1 cu oricare T sau N în cazul pacienților care au peste 55 de ani la momentul diagnosticului.	I
Definirea tumorii primare (T)	Spre deosebire de edițiile anterioare, când toate tumorile anaplastice erau clasificate ca T4, actuala categorie T a tumorilor tiroidiene anaplastice va utiliza aceleași definiții folosite pentru cancerul tiroidian diferentiat.	II
Grupuri AJCC de Stadiu Prognostic	În cazul carcinomului anaplastic, boala intratiroidiană reprezintă stadiul IVA, extensia extratiroidiană macroscopică sau metastazele ganglionare cervicale sunt stadiul IVB, iar metastazele la distanță sunt stadiul IVC.	II
Grad histologic(G)	Sistemul privind gradele de diferențiere histologică GX-G4 a fost înlăturat.	II

Atât diagnosticul histologic, cât și vârsta pacientului reprezintă variabile cu o asemenea importanță pentru comportamentul și prognosticul cancerelor tiroidiene, încât acești factori sunt incluși în sistemul de stadializare.

Deși nici unul dintre sistemele de stadializare nu s-a dovedit a fi în mod cert superior celorlalte disponibile, sistemul AJCC-TNM prezintă una dintre cele mai mari proporții ale variației explicate (o modalitate de a măsura statistic cât de fidel prezice rezultatul [outcome] de interes un sistem de stadializare) și constituie sistemul de stadializare recomandat de ghidurile Asociației Americane a Glandei Tiroide (*American Thyroid Association -ATA*) și ale Rețelei Naționale Globale a Cancerului (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) din America.^{3,5} Pe lângă stadializarea inițială utilizând sistemul TNM al AJCC, ATA recomandă și (1) folosirea unor sisteme de stadializare suplimentare, create cu scopul de a prezice alte rezultate clinice în afară de mortalitatea specifică bolii (de ex., riscul de recurență, riscul de boală persistentă), precum și (2) o metodă de a modifica estimările de risc în timp, ca o funcție a răspunsului la terapie și a comportamentului biologic al tumorii.^{3,4}

Cu toate că stratificarea riscului a fost considerată, în mod tradițional, o estimare statică obținută la momentul stratificării inițiale a riscului, abordarea actuală în managementul bolii subliniază utilizarea datelor obținute după tratamentul inițial, pentru a individualiza și a modifica estimările de risc inițiale.⁴ Factori precum valoarea nivelului seric al tireoglobulinei, obținută la 4 până la 6 săptămâni după operația inițială, calcularea timpului de dublare a tireoglobulinei, aviditatea leziunilor metastatice pentru iod radioactiv (*radioactiveiodine-RAI*) și fluorodeoxiglucoză (*fluorodeoxyglucose - FDG*), precum și identificarea recurențelor sau a progresiei bolii în cursul perioadei de urmărire a pacientului pot avea o valoare importantă în ceea ce privește prognosticul.^{3,4,6}

Cancere tiroidiene diferențiate cu origine în afara glandei tiroide.

Această secțiune este inclusă în scop informativ. Aceste tipuri de cancer nu sunt stadializate folosind acest sistem.

Cancer tiroidian cu origine în chist de duet tireoglos.

Chisturile de duet tireoglos, prezente la până la 7% din populația adultă, sunt captușite frecvent de un strat epitelial de celule scuamoase stratificate, celulele epiteliale ciliate columnare pse-udostratificate și celule tiroidiene ectopice.⁷⁻¹⁰ Peste 90-95% dintre PTC, care își au originea în chisturi de duet tireoglos,

sunt limitate la nivelul chistului, fără dovadă a unei invazii locale sau a diseminării metastatice, fiind de regulă diagnosticate după îndepărtarea chirurgicală a ceea ce se presupunea anterior a fi un chist benign al duetului tireoglos.⁷⁻¹²

După rezecția completă a chistului (de obicei prin procedura Sistrunk, cu sau fără tiroidectomie), prognosticul PTC dezvoltate la nivelul acestor resturi tisulare este unul excelent, cu rate de recurență foarte scăzute și rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 95%.¹² Carcinoamele cu celule scuamoase par să aibă un prognostic semnificativ mai rezervat. Având în vedere faptul că în literatura de specialitate au fost raportate mai puțin de 300 de cazuri de carcinom la nivelul resturilor duetului tireoglos, este dificil să se identifice cu precizie caracteristici specifice pentru prognostic. Pe de altă parte, Piazza et al.¹³ au propus clasificarea tumorilor limitate la nivelul resturilor duetului tireoglos ca tumori cu risc scăzut, ce pot fi gestionate doar prin procedura Sistrunk. Cu toate că prognosticul carcinoamelor tiroidiene papilare dezvoltate la nivelul resturilor duetului tireoglos este aparent similar cu cel al PTC dezvoltate primar în tiroidă, modelul drenajului limfatic poate diferi, întrucât ganglionii limfatici de nivel I pot fi afectați mai frecvent decât ar fi de așteptat în cazul cancerelor tiroidiene dezvoltate normal, la nivelul glandei tiroide.¹⁴ Deși nu a fost dovedit în mod concludent, este probabil ca, în cazul celor câtorva pacienți care prezintă extensie macroscopică a tumorii în afara chistului, metastaze regionale sau la distanță, sau un tipar histologic mai agresiv (de ex., carcinom cu celule scuamoase), să se aștepte un prognostic mai nefavorabil.

Cancere tiroidiene cu origine în struma ovarii malignă.

Struma ovarii reprezintă un tip monodermal-deteratom ovarian matur, care conține, în mod predominant sau exclusiv, țesut tiroidian.¹⁵ Cancerele tiroidiene cu originea în struma ovarii pot fi dificil de diagnosticat, având în vedere faptul că tind să reprezinte carcinoame tiroidiene papilare sau foliculare bine diferențiate.^{16,17} În literatura medicală au fost raportate mai puțin de 200 de cazuri.^{18,20} Cu toate că dimensiunea tumorii primare poate varia între 1 și 200 mm, 80% dintre tumori par a fi limitate la ovar în momentul diagnosticului.²¹ Metastazele sunt rar întâlnite, dar pot apărea la nivel intraabdominal, pulmonar sau osos.¹⁶

Ratele de supraviețuire globală după tratamentul inițial variază între 89 și 94% la 10 ani și între 84 și 85% la 20 de ani²¹⁻²², fiind raportat un singur deces specific bolii pe parcursul unei mediane de 8 ani de urmărire, într-o analiză a 68 de paciente din

baza de date Supravegherea, Epidemiologia și Rezultatele Finale (*Surveillance, Epidemiology, and EndResults-SEER*).²¹ Deși nu există un sistem de stadializare acceptat pe scară largă pentru struma ovarii malignă, Yassa et al.²³ au sugerat că paciențele cu carcinoame tiroidiene limitate la ovar, fără caracteristici histologice îngrijorătoare și cu dimensiunea sub 2 cm pot fi considerate ca având un risc scăzut, în timp ce paciențele cu tumori mai mari, extensie a bolii în afara ovarului, răspândire metastatică sau histologiei mai agresive pot fi considerate ca având un risc crescut.

ANATOMIE

Localizare primară/localizări primare

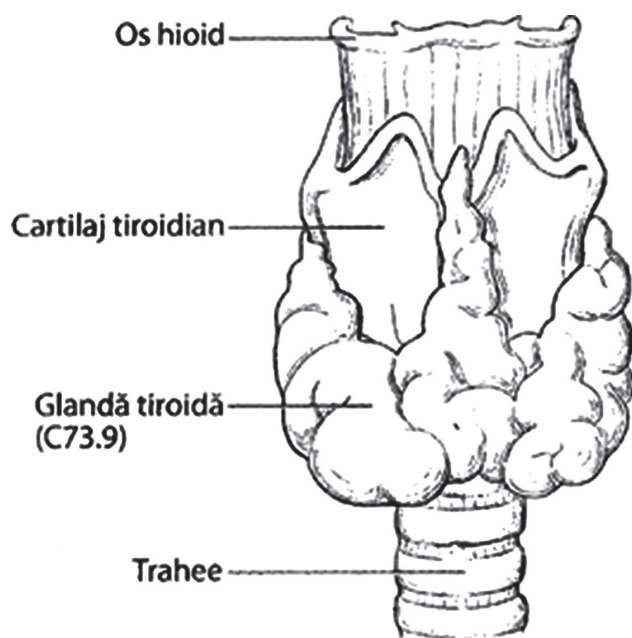


Figura 1. Anatomia glandei tiroide

Glanda tiroidă este formată de regulă dintr-un lob drept și unul stâng, fiind localizată adiacent și lateral de partea superioară a traheei și a esofagului (figura 1). Istmul tiroidian leagă cei doi lobi, iar în unele cazuri este prezent și un lob piramidă care se extinde cranial anterior de cartilajul tiroidian.

Rareori, neoplaziile tiroidiene se pot dezvolta din celule tiroidiene foliculare localizate în afara glandei tiroide, în localiza precum resturi de duet tireoglos, resturi tiroidiene de la nivelul gâtului / mediastinului superior (de-a lungul tractului tireotimic și în ovare (struma ovarii malignă).

Ganglioni limfatici regionali

Pentru definirea limitelor compartimentelor anatomice al ganglionilor limfatici, este utilizată frecvent o nomenclatură ce cuprinde șapte compartimente (figura 2).^{24,25} Termenii *compartiment central al gâtului* se referă de obicei la nivelurile VI și VII, în timp ce *compartimentul lateral* cuprinde nivelurile I, II, III, IV

și V. Primul eșalon al metastazării ganglionar cuprinde cel mai frecvent ganglionii paralarngieni, paratraheea și prelaringieni (delfieni), - adiacenți glandei tiroide.

Metastazele pot afecta și ganglionii limfatici jugulari superiori (nivelul HA), medii (nivelul III) și inferiori (nivelul IV), precum și ganglionii supraclaviculari (nivelul V) și (mai puțin frecvenți cei jugulari superiori profunzi și spinali accesori (nivelul IIB). Metastazele ganglionare de la nivelul submandibular și submortal (nivelul I) apar rar. Apare frecvent diseminarea ganglionar la nivelul mediastinal superior (nivelul VII), atât anterior, cât și posterior. Pot fi întâlnite metastaze ganglionare retrofaringiene, de obicei în prezența metastazelor cervicale laterale extensive. Diseminarea ganglionară bilaterală este des întâlnită.

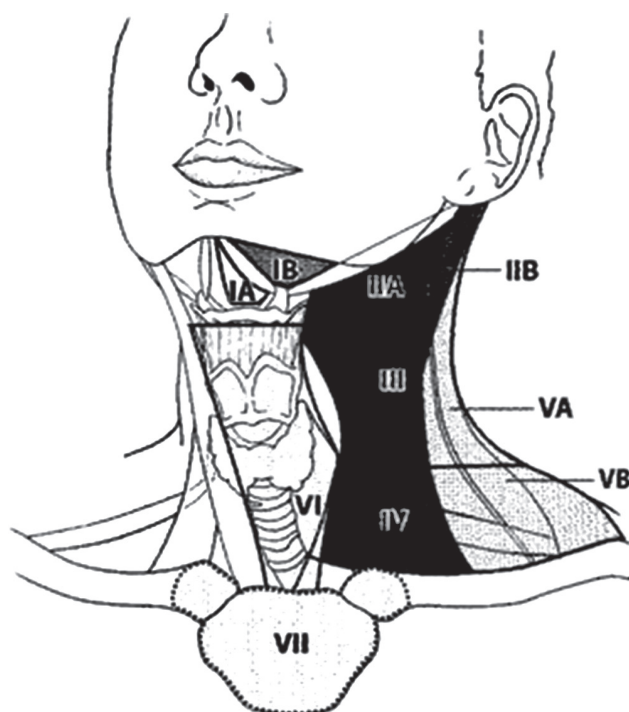


Figura 2. Localizarea nivelurilor ganglionilor limfatici în regiunea cervicală

Localizări metastatice

Metastazele la distanță sunt observate la momentul diagnosticului la 2-5% dintre pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat.^{2,7} Parenchimul pulmonar reprezintă cea mai frecventă localizare de metastaze, la distanță (80-85%), urmat de mai puțin comunele metastaze osoase (5-10%) și cerebrale (1%). Rareori, metastaze mai pot fi identificate în ficat, rinichi, glanda suprarenală, glanda hipofiză sau la nivelul pielii.

REGULI DE CLASIFICARE

Clasificare clinică

Majoritatea pacienților cu cancer tiroidian se prezintă cu noduli tiroidiene asimptomatici, în contextul unei funcții tiroidiene normale. Simptome precum

modificarea vocii, disfagie sau probleme ale căilor aeriene superioare sugerează o boală locală mai agresivă. La pacienții cu risc crescut, metastazele la distanță sunt de obicei identificate ca noduli pulmonari asimptomatici, dar se pot prezenta și ca metastaze osoase dureroase sau ca mase tumorale care afectează structurile nervoase sau vasculare locale.

Ghidurile NCCN și ATA cuprind recomandări detaliate în ceea ce privește abordarea și evaluările preoperatorii 4>5. În mod obișnuit, în stadializarea preoperatorie a neoplaziilor tiroidiene este inclusă ecografia cervicală, pentru a evalua glanda tiroidă și compartimentele centrale și laterale ale ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului. Aspiratia cu ac fin a nodulilor tiroidieni suspecti și/sau a ganglionilor limfatici cu aspect anormal ar trebui efectuată preoperator, pentru a obține un diagnostic cert și pentru a permite întocmirea unui plan chirurgical adecvat. Tomografia cu emisie de pozitroni (*positron emission tomography* - PET) cu FDG sau tomografia computerizată (*computed tomography* - CT)/imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu este recomandată, cu excepția pacienților cu suspiciune clinică de extensie extratiroidiană macroscopică sau a celor cu limfadenopatie cervicală/mediastinală extinsă vizibilă clinic.

În scopul stadializării, pentru majoritatea pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat, data tratamentului ar trebui să fie data tiroidectomiei, deoarece chirurgia tiroidei reprezintă aproape întotdeauna primul pas în terapie. Rareori pacienții pot beneficia și de radioterapie externă (EBRT), chimioterapie, rezecție chirurgicală a metastazelor sau alte terapii neoadjuvante ca tratament inițial (înaintea chirurgiei tiroidei sau în cazul în care pacienții nu vor fi supuși unei intervenții chirurgicale asupra tiroidei), în aceste situații, data tratamentului ar corespunde momentului inițierii celorlalte modalități terapeutice, atât timp cât acestea încep anterior intervenției chirurgicale a tiroidei.

Data diagnosticului trebuie să corespundă primei date a confirmării citologice sau histologice a cancerului tiroidian.

În ceea ce privește măsurarea dimensiunii tumorii primare (T), aceasta se bazează întotdeauna pe dimensiunea celui mai mare nodul tiroidian neoplazic diferențiat aflat în glanda tiroidă, caracteristică stabilită în momentul examinării histologice a specimenului tiroidian chirurgical, în situațiile în care cancerul tiroidian nu este îndepărtat chirurgical, dimensiunea tumorii primare poate fi dedusă prin corelarea rezultatelor de la evaluările imagistice în secțiuni transversale cu cele din examinarea biopsiilor (citologic sau histologic). Aceste situații pot deveni mai frecvente, având în vedere faptul că recomandările ATA

din 2015 permit o abordare activă de gestionare a supravegherii (monitorizare, în loc de chirurgie imediată) a nodulilor tiroidieni care au sub 1 cm, confirmați citologic ca PTC sau suspecti de neoplazie pe baza caracteristicilor ecografice înalt sugestive pentru această patologie.⁴ Cu toate că un aspect ecografic de suspiciune înaltă pentru neoplazie tiroidiană indică o probabilitate de peste 70-90% ca aceasta să fie prezentă^{28,30}, confirmarea citologică sau histologică a cancerului este necesară anterior stadializării.

Extensia extratiroidiană se referă la afectarea țesuturilor moi peritiroidiene prin invazie directă de la nivelul tumorii primare tiroidiene. Invazia structurilor din afara tiroidei, care poate fi identificată imagistic sau intraoperator, variază de la boală T3b (extensie extratiroidiană macroscopică afectând doar mușchii infrahioidieni) la boală T4a (care prezintă extensie extratiroidiană macroscopică ce invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, mușchiul sau nervul laringian recurent) și la boală T4b (care prezintă extensie extratiroidiană macroscopică ce invadează fascia prevertebrală sau invadează circumferențial (*encasing*) artera carotidă sau vasele mediastinale). Cei patru mușchi infrahioidieni care fie își au originea în, sau sunt inserați pe hioid sunt adesea numiți mușchi chingă (inclusiv mușchii sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian). Grade mai scăzute de extensie extratiroidiană (extensie minoră), care nu pot fi evaluate clinic, pot fi identificate microscopic, când tumora afectează țesutul adipos peritiroidian, mușchii infrahioidieni, nervii sau mici structuri vasculare, întrucât capsula fibroasă tiroidiană este adesea incompletă, uneori este dificil de stabilit dacă limita dintre cancerul tiroidian și țesutul fibro-adipos reprezintă un proces invaziv sau pur și simplu absența unei porțiuni bine definite a capsulei tiroidiene în zona respectivă. Din aceste motive, precum și pe baza lipsei unei semnificații în ceea ce privește prognosticul, extensia extratiroidiană minoră care afectează țesutul adipos peritiroidian, mușchii infrahioidieni, nervii sau micile structuri vasculare, detectată doar la nivel microscopic (nu este vizibilă macroscopic), nu constituie boală T3b.

Boala NI clinică (cNI) cuprinde metastaze ganglionare limfatice aparente clinic (palpabile sau vizibile la imagistică), care fie sunt confirmate citologic, fie sunt cu suspiciune înaltă pentru boală metastatică. La fel, statusul M1 poate fi confirmat prin evaluare citologică/histologică, înregistrarea avidității RAI a leziunii metastatice sau prin alte rezultate de imagistică cu suspiciune înaltă pentru metastaze la distanță, într-un context clinic adecvat (de ex., o creștere inadecvată a nivelului seric al tireoglobulinei, pacient cu risc înalt conform ATA).

Imagistică

Evaluare imagistică preoperatorie

Ecografia cervicală preoperatorie este de regulă recomandată ca primul pas în stadializare, pentru a evalua glanda tiroidă și compartimentele centrale și laterale ale ganglionilor limfatici de la nivelul gâtului. Metodele suplimentare de imagistică în secțiuni transversale, precum examinarea CT sau IRM la nivel cervical sau a localizărilor la distanță, sunt de obicei rezervate pentru pacienții care au semne clinice de boală avansată - tumoră primară locală invazivă, metastaze ganglionare limfatice multiple sau voluminoase evidente clinic, simptomatologie caracteristică metastazelor la distanță - sau pentru pacienții cu carcinom tiroidian anaplastic. Imagistica preoperatorie PET-FDG nu este recomandată de rutină, dar poate fi inclusă în stadializarea inițială a cazurilor cu o probabilitate ridicată a prezenței metastazelor la distanță, cum ar fi carcinoamele tiroidiene slab diferențiate, carcinoamele cu celule Hurthle și carcinoamele tiroidiene anaplastice.⁴⁻⁵

Ca urmare a probabilității ridicate de existență a metastazelor, atât regionale, cât și la distanță, în cazul carcinomului tiroidian anaplastic, stadializarea inițială include de obicei ecografie cervicală, evaluare imagistică prin CT sau IRM la nivel cranian, cervical, toracal, abdominal și pelvian și/sau imagistică PET-FDG. În locurile unde se utilizează imagistica PET optimizată prin asocierea cu tomografie computerizată (PET/CT), porțiunea de CT a scanării poate înlocui necesitatea de metode imagistice adiționale.⁴⁻⁵

Aceste evaluări imagistice preoperatorii constituie baza primară pentru stadializarea clinică preoperatorie. Stadializarea clinică T are la bază dimensiunea tumorii primare și aprecierea prin metode imagistice dacă tumora invadează mușchii infrahioidieni, țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, nervul laringian recurent, fascia prevertebrală sau dacă tumora a invadat circumferențial artera carotidă ori vasele mediastinale. Localizarea metastazelor ganglionare limfatice este folosită pentru a defini stadiul clinic N (invazie la nivelul compartimentelor cervicale centrale vs. laterale). Majoritatea pacienților se vor încadra în categoria de boală clinică MX, întrucât evaluarea imagistică (prin secțiune transversală sau funcțională, cu iod radioactiv) dincolo de zona cervicală nu este efectuată de rutină, exceptând cazurile pacienților cu boală locală avansată sau carcinoame tiroidiene anaplastice.

Una dintre provocările stadializării clinice o reprezintă faptul că limfadenopatiile cervicale nespecifice sunt decelate frecvent prin ecografiile de rutină și nu pot fi clasificate cu certitudine drept cNO sau

cNI. În practica clinică, aspirația cu ac fin ghidată ecografic a ganglionilor limfatici suspecți ecografic, care sunt mai mari sau egali cu 8 mm în dimensiunea minimă, este realizată frecvent atunci când rezultatul biopsiei ar modifica abordarea inițială.⁴ La fel, nodulii pulmonari nespecifici sunt relativ frecvenți la populația generală și, de regulă, nu pot fi clasificați cu certitudine ca leziuni benigne sau maligne anterior tratamentului chirurgical al leziunii tiroidiene.

Evaluare imagistică post-terapie

La numeroși pacienți se realizează examinarea imagistică cu RAI la câteva săptămâni după chirurgia tiroidei și în momente diferite pe parcursul perioadei de urmărire. Aceste scanări utilizează abilitatea unică a majorității celulelor tiroidiene (atât cele normale, cât și cele neoplazice) de a concentra iodul. Cu toate că, de obicei, o zonă din afara lojilor tiroidiene ce captează iod radioactiv indică prezența carcinomului tiroidian persistent sau recurent, există și rezultate fals-pozitive, ceea ce presupune că scanările cu RAI trebuie interpretate în contextul nivelului seric al tireoglobulinei sau al altor factori de risc pentru recidiv a bolii.

În majoritatea cazurilor, ecografia cervicală reprezintă metoda principală de evaluare imagistică, cu intervalul de repetare bazat pe stratificarea inițială a nivelului de risc al pacientului și pe răspunsul acestuia la terapie. Pacienții cu risc înalt pentru metastaze regionale sau la distanță pot fi evaluați prin imagistică în secțiuni transversale sau scanare PET-FDG, în funcție de clasificarea bazată pe nivelul seric al tireoglobulinei și pe răspunsul la tratament.⁴

Din cauza riscului foarte crescut de recidivă și al metastazelor la distanță, pacienții cu cancer tiroidian anaplastic necesită evaluări imagistice mai frecvente și mai extinse. Imagistica în secțiuni transversale cerebrală, cervicală, toracică, abdominală și pelviană se efectuează inițial la intervale de 1 până la 3 luni în primul an de urmărire a pacientului, apoi la intervale de 4 până la 6 luni, pentru încă un an, în plus, metoda PET-FDG este luată în considerare la 3-6 luni de la tratamentul inițial, având drept scop decelarea bolii persistente sau care a recidivat.³¹ Scanarea cu RAI este efectuată de obicei cu iod-123 sau iod-131.

Ambele metode întrebunțează pentru imaginea finală o cameră gamma convențională, de regulă la 24^8 de ore de la administrarea iodului radioactiv. Există un interes crescut pentru imagistica cu iod radioactiv, cu un izotop de iod ce emite pozitroni, permițând utilizarea scanării PET. Iod-124 are un timp de înjumătățire de 4,18 zile, permițând evaluarea imagistică mai întârziată. Scanarea PET prezintă sensibilitate înaltă pentru detectarea leziunilor cu volum

mic, iar achiziția imaginilor simultan cu evaluarea CT furnizează localizarea anatomică necesară stabilirii unui plan terapeutic. Fiind la bază o metodă de evaluare cantitativă, efectuarea PET permite și planificarea dozimetrică a terapiei cu iod radioactiv ce utilizează iod-131, optimizând propagarea acestuia la nivelul tumorii, limitând concomitent efectul toxic asupra măduvei osoase și asupra altor organe. Această tehnică imagistică încă nu este acceptată pe scară largă, dar este studiată în mod activ în cazul mai multor localizări.³²

Clasificare histopatologică

Stadializarea histopatologică necesită utilizarea tuturor informațiilor obținute atât în timpul stadializării clinice, cât și în urma examinării histologice a pieselor de rezecție chirurgicală. De asemenea, trebuie inclusă și descrierea extensiei extra-tiroidiene macroscopice realizată de chirurg.

În această ediție, prezența unei extensii extratiroidiene minore, care este identificată doar prin evaluare histologică și fără a fi vizibilă clinic, nu este utilizată drept factor de risc în stadializare. Nu se realizează o distincție între tumorile cu extensie extra-tiroidiană minoră și cele fără această extensie. Totuși, extensia extra-tiroidiană macroscopică decelată clar prin intermediul evaluărilor imagistice sau prin examinarea intra-operatorie este clasificată ca boală T3b (extensie extra-tiroidiană macroscopică afectând doar mușchii infrahioidieni), boală T4a (extensie extra-tiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul, mușchii, nervul laringeu recurent) sau boală T4b (extensie extra-tiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă sau vasele mediastinale). Mai mult, din cauza ratelor de supraviețuire mai scăzute asociate cu extensia extra-tiroidiană macroscopică, pacienții cu boală T3b și vârsta de peste 55 de ani la momentul diagnosticului sunt clasificați ca stadiul II, cei cu boală T4a sunt încadrați în stadiul III, iar cei cu T4b aparțin stadiului IV.

În scopul stadializării, „oricare N” include boala pNO, pN1, pNX, cNO sau cN1. Confirmarea histopatologică a statusului ganglionilor limfatici nu este necesară pentru stadializare. Mai degrabă pacienții cu boala pNX, care sunt cNO, vor fi clasificați drept „cNO/pNX” în cadrul tabelelor de stadializare. După cum s-a detaliat deja în secțiunea despre impactul pe care îl au metastazele ganglionare asupra prognosticului în cazul carcinomului tiroidian diferențiat, boala subclinică (cNO) cu volum redus pN1 are o importanță limitată în ceea ce privește prognosticul și este asociată cu rezultate foarte asemănătoare cazurilor cu boală pNO. Deoarece nu există o cerință cu privire

la numărul minim de ganglioni limfatici care trebuie evaluați, confirmarea histopatologică a unuia sau a mai multor ganglioni limfatici benigni solicită atribuirea categoriei pNO.

Un bilanț complet al statusului N/M poate să nu fie realizabil decât după efectuarea completă a scanărilor cu RAI, ceea ce se întâmplă de obicei la 1 până la 3 luni după intervenția chirurgicală inițială. Prin urmare, identificarea bolii metastatice (utilizând orice metodă) în cadrul primelor patru luni după intervenția chirurgicală a tiroidei ar trebui inclusă în perfecționarea statusului N și M al bolii.

Conform regulilor de stadializare ale AJCC, stadiul formal al bolii stabilit în primele patru luni de urmărire nu se modifică în timp, chiar dacă tumora progresează sau recidivează. Cu toate acestea, tumora poate fi „restadializată” odată cu apariția unor noi informații dobândite pe parcursul monitorizării bolii, utilizând aceeași abordare și aceleași definiții aplicate la stadializarea inițială. Indicativul „r” este folosit pentru a desemna procesul de restadializare în cazul carcinoamelor tiroidiene diferențiate, clinicienii identifică atât recurența/progresia bolii structurale (dovadă structurală sau funcțională a bolii), cât și recurența/progresia biochimică a bolii (nivel anormal al tireoglobulinei în lipsa dovezii structurale sau funcționale a bolii), în concordanță cu abordarea procesului de stadializare inițială, restadializarea ar trebui să se bazeze doar pe identificarea structurală sau funcțională a bolii și nu pe valori anormale ale biomarkerilor tumorali (nivelul seric al tireoglobulinei sau anticorpi ai tireoglobulinei).

FACTORI DE PROGNOSTIC

Factori de prognostic necesari pentru gruparea pe stadii.

Vârsta la momentul diagnosticului. Spre deosebire de majoritatea tumorilor maligne, în cazul cancerului tiroidian vârsta la momentul diagnosticului este aproape invariabil identificată ca un factor predictiv independent în ceea ce privește supraviețuirea specifică bolii (*disease-specific-survival-DSS*), în cadrul sistemelor de stadializare publicate, încă din anul 1979 au fost relatate rezultate nefavorabile ale pacienților cu carcinoame tiroidiene diferențiate și cu vârsta de peste 45 de ani la momentul diagnosticului.³³ Sistemul de stadializare TNM al AJCC a încorporat o valoare-prag (*cutoff*) a vârstei de peste 45 de ani la diagnostic, ca fiind un determinant major al supraviețuirii specifice bolii încă din momentul publicării celei de-a doua ediții a *AJCC Cancer Staging Manual*, în 1983. Majoritatea celorlalte sisteme clinico-patologice de stadializare utilizează în modelele proprii o li-

mită de vârstă cuprinsă între 40 și 50 de ani.³ Sistemul MACIS, creat a fi un sistem de stratificare a riscului postoperator, folosește vârsta pacienților drept o variabilă continuă în cazurile celor cu peste 40 de ani impliniți în momentul diagnosticului.³⁴

Mai multe studii au confirmat faptul că mortalitatea pacienților cu PTC crește progresiv odată cu avansarea în vârstă, începând în jurul vârstei de 35 de ani.³⁵⁻¹³ Din nefericire, nu există nici o limită anume de vârstă care să permită o alocare clară a pacienților în diferite categorii de risc. Mulți autori au recomandat utilizarea unor nomograme³⁷⁻⁴⁴, a unor modele matematice³⁴⁻⁴⁵ sau utilizarea diverselor categorii de vârstă³⁷⁻⁴⁶, cu scopul de a oglindi mai corect aspectul continuității relației dintre vârsta la diagnostic și supraviețuirea specifică bolii. Alți autori au sprijinit utilizarea unei limite de vârstă de 55 de ani drept vârstă potrivită pentru modele de prognostic.⁴⁷⁻⁵¹

Un studiu internațional recent, multicentric, retrospectiv, a demonstrat faptul că, deplasând limita de vârstă de la 45 de ani la 55 de ani, 17% din populația pacienților s-a redistribuit către o categorie inferioară de risc (*downstaging*)¹⁻². Per total, 10% dintre pacienții care ar fi fost inițial clasificați ca având boală avansată în cazul limitei de vârstă de 45 de ani (stadiul III/IV), folosindu-se limita de 55 de ani, au fost redistribuiți către stadii inferioare de risc, stadiul I/II, fără ca acest lucru să afecteze curbele de supraviețuire din categoriile cu risc scăzut, în plus, stabilirea limitei de vârstă la 55 de ani a condus la o distribuție mai largă a supraviețuirii în diferitele grupuri de risc, variind de la 99,6% pentru stadiul I, la 70% pentru pacienții cu stadiul IV, valori comparabile cu 99,6% și 79%, corespunzătoare utilizării limitei de 45 de ani. De asemenea, Ito et al.⁴⁹ au demonstrat stratificarea eficientă a riscului, comparativ cu modificările *iStage* din cadrul sistemului TNM al Uniunii pentru Controlul Internațional al Cancerului (*Union for International Cancer Control* - UICC). Prin urmare, cu toate că pare neverosimil faptul conform căruia creșterea limitei de vârstă are un impact semnificativ în ceea ce privește eficiența sistemului de stadializare, aceasta deține un beneficiu clinic important, și anume împiedică încadrarea pacienților într-un grup superior de risc (*upstaging*), având la bază doar vârsta între 45 și 55 de ani la momentul diagnosticului, la pacienți care altfel ar fi considerați ca având un risc scăzut (stadiul I sau II).

Aspecte histologice

Aspectele histologice specifice sunt descrise în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:I

Factori suplimentari recomandați pentru îngrijirea clinică

Extensia extratiroidiană

Extensia extratiroidiană poate varia de la extensie macroscopică în afara glandei, afectând structurile importante (boală T3b, T4a, T4b), la extensie minoră prin capsula tiroidiană, identificată doar prin examinare histologică.

Extensia extratiroidiană macroscopică este înregistrată în raportul chirurgical, pe când cea minoră se regăsește în raportul histopatologic, descrisă ca extensie a tumorii primare prin capsula tiroidiană și în structurile învecinate.

Extensia extratiroidiană macroscopică (a se vedea definițiile pentru boala T3b, T4a și T4b), identificată preoperator sau intraoperator, reprezintă un factor important pentru stadializare, pe când extensia minoră prin capsula tiroidiană, observată doar prin examinare histologică, nu este utilă pentru stadializare. Nivelul de evidență AJCC:I în cazul cancerelor tiroidiene diferențiate, extensia extratiroidiană macroscopică crește probabilitatea persistenței/recidivei bolii și scade rata de supraviețuire.⁵³⁻⁵⁵ Majoritatea sistemelor de stadializare pentru neoplazmele tiroidiene diferențiate încorporează extensia extratiroidiană macroscopică drept un factor predictiv pentru recidivă și/sau deces (AMES, MACIS, AJCC, UICC).³

Distincția între extensia extratiroidiană macroscopică și cea microscopică s-a făcut pentru prima dată în Ediția a șasea a *AJCC Cancer Staging Manual*. Autorii au încadrat astfel în stadiul inferior T3 „orice tumoră cu extensie extratiroidiană minimală (de ex., extensie în mușchiul sternohioidian sau în țesuturile moi peritiroidiene)”. Din momentul în care s-a realizat această de limitare în 2002, diverse studii histopatologice și clinice au încercat să definească relevanța acesteia în neoplazmele tiroidiene.

Din punct de vedere histopatologic, tiroida prezintă o capsulă incompletă, în circumstanțe normale, glanda tiroidă poate conține țesut adipos și musculatură scheletică. Conform Colegiului American al Medicilor Patologi (*College of American Pathologists-CAP*), „definirea extensiei extratiroidiene (minimale) se poate dovedi a fi problematică și subiectivă”. Ghossein și colegii⁵⁷⁻⁵⁸ avertizau că prezența țesutului adipos, dar și a celui muscular în anumite cazuri, în asociere cu carcinoamele tiroidiene, nu ar trebui să fie confundată cu extensia extratiroidiană.⁵⁶⁻⁵⁷ Pe parcursul ultimilor zece ani de studii, au fost identificate diverse nuanțe în spectrul dintre extensia extratiroidiană minimă și cea macroscopică. Câteva studii recente au demonstrat faptul că extensia extratiroidiană microscopică nu reprezintă un factor de prognostic in-

dependent pentru boala persistentă/recurentă; durata supraviețuirii fără boală este echivalentă la pacienții cu extensie extratiroidiană microscopică și la cei cu tumori strict intratiroidiene.⁵⁸⁻⁶² Un studiu realizat pe carcinomul tiroidian bine diferențiat, clasificat drept T1/T2, a arătat că nu există nici o diferență în ceea ce privește rata supraviețuirii specifică bolii la 10 ani și rata supraviețuirii fără recidivă la pacienții cu extensie extratiroidiană microscopică (care ar fi fost repartizați într-o categorie de risc superioară doar pe baza extensiei extratiroidiene).⁶³ Pare să existe un acord asupra faptului că, în cazul carcinoamelor tiroidiene diferențiate mici, extensia extratiroidiană microscopică/ minimală presupune un rezultat echivalent cu cel întâlnit în cazul tumorilor strict intratiroidiene.

Cu toate acestea, câteva studii retrospective sugerează existența unei asocieri între extensia extratiroidiană minimală și prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici sau în afara acestora^{59-61,54-65}, demonstrând că extensia extratiroidiană microscopică reprezintă un indicator al biologiei bolii în carcinoamele tiroidiene papilare. Nici un studiu nu a demonstrat faptul că extensia extratiroidiană minimală ar avea un rol predictiv independent pentru persistență/recurență sau pentru supraviețuire. O analiză recentă clinico-histopatologică de mare amploare a demonstrat faptul că prezența extensiei extratiroidiene în cazul PTC nu se asociază cu extensie extraganglionară, pe când numărul de ganglioni pozitivi sunt asociați cu acest tip de extensie.⁶⁶

Statusul pozitiv al marginilor chirurgicale în cazul neoplasmelor tiroidiene diferențiate poate fi considerat similar cu extensia extratiroidiană. Nu pare să fie vreo diferență în ceea ce privește rezultatele pacienților cu rezecție chirurgicală RO (marginii chirurgicale negative microscopic) comparativ cu ale celor cu rezecție R1 (marginii chirurgicale pozitive microscopic).⁶⁰⁻⁶⁷ Pe de altă parte, pacienții cu marginii chirurgicale pozitive macroscopic (R2 sau rezecție incompletă) au un risc semnificativ mai mare pentru recidivă și deces specific bolii.

Prezența/absența metastazelor în ganglionii limfatici

Informațiile necesare stadializării clinice se regăsesc în imagistica preoperatorie și în rapoartele examinării clinice, în timp ce stadializarea histopatologică se bazează pe raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC: I

Utilizarea combinată a tehnicilor imagistice de înaltă rezoluție, cu disecția extinsă a gâtului și examinarea histologică meticuloasă are ca rezultat identificarea de metastaze în ganglionii limfatici regionali la

80% dintre pacienții cu carcinom tiroidian papilar.⁶⁸ În numeroase cazuri, metastazele în ganglionii limfatici sunt relativ mici (sub 1 cm), dar până la 35% dintre pacienți se pot prezenta cu metastaze mai mari în ganglionii limfatici.⁶⁸⁻⁶⁹ De asemenea, metastazele în ganglionii limfatici regionali sunt frecvente și în carcinoamele tiroidiene medulare și anaplastice, dar sunt mai rare în cazul carcinoamelor tiroidiene foliculare și al cancerelor cu celule Hurthle.

Majoritatea studiilor⁵⁹⁻⁷⁰⁻⁷⁷, însă nu toate³⁴⁻⁷⁸⁻⁷⁹, au sugerat faptul că metastazele în ganglionii limfatici regionali au importanță în ceea ce privește prognosticul pentru pacienții cu neoplasme tiroidiene diferențiate. Impactul metastazelor în ganglionii limfatici asupra supraviețuirii este cel mai evident în cazul pacienților vârstnici.⁵⁹⁻⁷²⁻⁷⁴⁻⁷⁶⁻⁷⁷ Bazându-se pe aceste informații, sistemele de stadializare AJCC anterioare utilizau prezența bolii NI cu scopul de a influența stadiul la pacienții cu vârsta mai mare de 45 de ani la momentul diagnosticului.

Impactul pe care îl au metastazele ganglionare limfatice asupra pacienților tineri este în continuare controversat. Cu toate acestea, studii recente care se bazează pe seturi de date provenite de la SEER și Baza Națională de Date a Cancerului (*National Cancer Data Base - NCDB*) au furnizat dovezi puternice care susțin faptul că prezența metastazelor în ganglionii limfatici la pacienții cu vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului deține un impact semnificativ asupra supraviețuirii globale.⁷⁰⁻⁷⁶ Totuși, această diferență semnificativă statistic se transpune în rate de supraviețuire ajustate la 20 ani de 97% în cazul pacienților fără metastaze la nivelul ganglionilor limfatici, respectiv de 96% în cazul celor cu metastaze ganglionare limfatice și vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului.⁷⁰ Spre deosebire de informațiile disponibile legate de riscul de recidivă structurală a bolii, datele ce corelează caracteristicile ganglionilor limfatici cu supraviețuirea nu sunt la fel de bine dezvoltate. Câteva studii au demonstrat că metastazele în ganglionii limfatici cervicali laterali sunt asociate cu o supraviețuire compromisă⁷⁴⁻⁷⁶⁻⁸⁰, ceea ce reprezintă baza pentru diferențierea riscului în funcție de localizarea metastazelor regionale (compartiment cervical central vs. lateral). Cu toate acestea, având în vedere faptul că disecțiile cervicale profilactice sunt realizate rar la nivelul compartimentului lateral, aceste observații sunt confuze, întrucât ganglionii limfatici cervicali laterali afectați histopatologic sunt, de obicei, mai mari decât ganglionii limfatici metastatici identificați în compartimentul central al gâtului (adesea îndepărtați incidental sau identificați doar prin disecție cervicală profilactică). Prin urmare, este foarte dificil să se diferențieze efectul pe care îl are localizarea

(compartiment cervical central vs. lateral) de efectul dimensiunii și al numărului metastazelor în ganglionii limfatici în cadrul acestor seturi retrospective de date. Unii autori⁷⁰, însă nu toți⁷¹⁻⁷⁵, au sugerat faptul că numărul ganglionilor limfatici invadați ar putea fi corelat cu supraviețuirea pacienților. Utilizând atât baza de date a SEER, cât și pe cea a NCDB, ținând cont de factori ce ar putea crea confuzie și limitând analiza la pacienții cu vârsta sub 45 de ani la momentul diagnosticului, Adam et al.⁷⁰ au demonstrat o asocierie semnificativă din punct de vedere statistic între numărul de ganglioni limfatici invadați și supraviețuire, în cadrul analizei lor, mortalitatea a crescut incremental în rândul pacienților cu până la șase ganglioni limfatici implicați, după care nu s-a mai observat vreo creștere a mortalității la pacienții cu mai multe metastaze la nivelul ganglionilor limfatici.

Multiple studii au confirmat asocieria dintre extensia tumorală extra-ganglionară și boala persistentă/recurentă⁶⁸⁻⁸⁰⁸² și au demonstrat că extensia extraganglionară nu este rar întâlnită în cazul metastazelor ganglionare limfatice sub 1 cm.⁸³ Câteva studii⁶⁴, dar nu toate⁶⁶, au demonstrat că există o corelație între extensia tumorală extraganglionară și extensia extratiroidiană. În ciuda faptului că diverse articole publicate au demonstrat asocieri semnificative din punct de vedere statistic între extensia tumorală extraganglionară și supraviețuirea specifică bolii⁴⁸⁻⁸⁰⁻⁸²⁸⁴⁻⁸⁵, fiecare dintre aceste studii a fost efectuat într-un singur centru, de dimensiuni relativ reduse și nu a beneficiat de monitorizarea pe termen lung a pacienților. Mai mult, impactul pe care l-a avut extensia extraganglionară asupra supraviețuirii pare să depindă de contextul clinic, cu un efect mai puternic observat în cazul asocierii cu tumorile cu mutații *BRAF**2 sau în prezența invaziei tumorale a compartimentului cervical lateral.⁴⁸ Prin urmare, deși datele sugerează în mod cert o puternică asocierie între extensia tumorală extraganglionară și supraviețuirea specifică bolii la pacienții cu carcinoame tiroidiene diferențiate, dovezile disponibile în prezent nu se ridică la un nivel care să îi justifice includerea ca variabilă independentă de supraviețuire.

Alți cercetători au examinat impactul pe care îl are raportul ganglionilor limfatici metastatici (numărul de metastaze ganglionare împărțit la numărul total de ganglioni limfatici excizați și examinați) asupra prognosticului. Raportul ganglionilor limfatici metastatici (peste 0,42) a fost asociat cu o supraviețuire specifică bolii compromisă, dar semnificația acestui lucru a dispărut când au fost excluse metastazele ganglionare limfatice din compartimentul cervical lateral.⁷⁷ La fel, raportul ganglionilor limfatici metastatici nu a reprezentat un predictor semnificativ pentru supraviețuire în grupul pacienților tineri sau al

vârșnicilor care prezentau ganglioni limfatici afectați tumoral, nici măcar atunci când analiza a fost limitată la pacienții cu cel puțin șase ganglioni limfatici examinați.⁷¹

Nici un studiu nu a evaluat în mod adecvat impactul pe care îl are dimensiunea ganglionului limfatic metastatic în ceea ce privește supraviețuirea. Faptul că unii anatomopatologi raportează dimensiunea totală a ganglionilor limfatici, iar alții descriu dimensiunea focarelor metastatice din interiorul ganglionului complică această analiză, în orice caz, câteva observații clinice sugerează că metastazele ganglionare cu un volum mic au probabil un impact foarte redus asupra supraviețuirii globale. Disecțiile extinse ale ganglionilor limfatici pot identifica metastaze în ganglionii limfatici regionali pentru până la 80% dintre pacienți.⁶⁸ Cu toate că au o rată a supraviețuirii specifice bolii de peste 99%, disecțiile cervicale profilactice în cazul microcarcinomului papilar cNO pot identifica metastaze în ganglionii din compartimentul cervical central la 40-50% dintre „pacienți, precum și în compartimentul cervical lateral, la 45% dintre pacienți. Metastazele ganglionare limfatice detectate în cadrul disecțiilor cervicale profilactice reprezintă de regulă o boală cu volum mic (95% sub 1 cm, cu o medie de doi până la trei ganglioni invadați).⁸⁷⁻⁸⁸ Aceste date demonstrează faptul că numeroși pacienți clasificați ca având boală NO ar avea de fapt boală pNI de volum redus, în cazul în care se efectuează disecții cervicale extinse, luând în considerare că stadializarea se bazează de obicei pe evaluarea histologică a cel mult trei ganglioni limfatici cervicali⁷¹⁻⁷⁵ sau chiar fără a examina microscopic vreun ganglion.⁷⁰⁻⁷⁷ Astfel, pacienții clasificați cNO, pNO sau pNI de volum redus prezintă riscuri de recurență și rezultate de mortalitate foarte similare. Când aceste observații sunt asociate cu datele ce arată rate scăzute de recurență pentru metastazele ganglionare limfatice de volum redus (cel mult cinci ganglioni limfatici invadați, sub 1 centimetru)⁶⁸, devine evident faptul că metastazele ganglionare de volum redus au un impact scăzut asupra prognosticului în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu cancer tiroidian diferențiat. Pe scurt, metastazele în ganglionii limfatici regionali par a avea o semnificație importantă asupra prognosticului pentru majoritatea carcinoamelor tiroidiene diferențiate. Deși sunt semnificative statistic pentru toate grupurile adulte de vârstă, impactul clinic al bolii NI asupra supraviețuirii este cel mai evident la pacienții vârstnici, dar importanța efectului în ceea ce privește supraviețuirea globală pare a fi mult redusă dacă boala NI nu se asociază cu boala T4a, T4b sau M1, în ceea ce privește caracteristicile ganglionilor limfatici, invazia compartimentului cervical lateral prezintă un prognostic mai nefavorabil decât cea la ni-

velul compartimentului central, deși nu este clar dacă acest lucru este legat de localizare sau de dimensiunea/ numărul ganglionilor limfatici metastatici. Este probabil ca numărul ganglionilor invadați să se coreleze, de asemenea, cu supraviețuirea, dar sunt necesare studii suplimentare, mai ales în cadrul populației vârstnice. Metastazele de volum redus ale ganglionilor limfatici prezintă un impact scăzut asupra riscului de recurență a bolii structurale și asupra supraviețuirii specifice bolii.

Utilizarea vârstei la diagnostic, a extensiei extratiroidiene și a statusului ganglionilor limfatici regionali pentru a defini grupurile de stadiu prognostic

Edițiile anterioare ale sistemelor AJCC de stadializare a cancerului tiroidian furnizau o separare sub-optimală între boala în stadiul I și cea în stadiul II în ceea ce privește riscul de mortalitate specifică bolii. Mai mult, dintre pacienții clasificați ca fiind în stadiul III sau IV, mai puțin de 20% vor deceda efectiv din cauza cancerului tiroidian. În majoritatea studiilor, supraviețuirea la 5 până la 10 ani (numită în mod variabil supraviețuire globală sau relativă) ajunge la aproximativ 97-100% pentru cei în stadiul I și II, respectiv la 88-95% pentru cei cu boala în stadiul III. În cazul bolii în stadiul IV, este prevăzută de obicei o supraviețuire la 10 ani între 50% și 75%.^{52-90,92} Totuși, în cadrul Ediției a șaptea a *AJCC Cancer Staging Manual*, în grupu bolii de stadiul IV sunt observate rezultate semnificativ mai nefavorabile în subgrupul celor cu boală în stadiul IVc (boală MI, oricare N și oricare T), comparativ cu stadiul I Va/b (T4a sau T1-2, N1b, MO), ratele de supraviețuire la 10 ani fiind de aproximativ 50%, respectiv 70%.⁷⁶⁻⁹²

În Ediția a șaptea, identificarea metastazelor ganglionare limfatice la nivelul compartimentului cervical central clasifica pacienții într-o clasă superioară de risc (*upstage*), stadiul III, dacă tumora primară era T1-T3, pe când prezența invaziei la nivel cervical lateral (N1b) clasifica pacienții într-o clasă superioară de risc (*upstage*), stadiul I Va, dacă tumora primară era T1-T4a. Această stratificare s-a bazat pe studii anterioare care au demonstrat o supraviețuire mai scăzută pentru pacienții vârstnici cu boală NI și pe date ce sugerau faptul că boala N1b prezintă rezultate mai nefavorabile comparativ cu cea NI a.^{59,70-77-79} În majoritatea acestor serii, supraviețuirea globală la 10 ani pentru toți pacienții cu NO a fost de aproximativ 80-85%, pe când pentru cei cu NI, ajungea la 75-80%.⁷²⁻⁷⁷ Diferența la nivel de supraviețuire globală între pacienții NO și cei NI este mult redusă la tineri (sub 1-2%), față de pacienții vârstnici (5-10%).^{52-70,77-9(M)}

Mai mult, o mare parte din riscul de mortalitate asociat cu boala NI la pacienții vârstnici poate fi atribuită coexistenței frecvente a bolii MI și/sau T4a/b în contextul bolii N1b semnificative clinic. De exemplu, la pacienții în vârstă, boala NO prezintă o DSS de 99% (doar 1,5% au simultan boală MI), pe când pa-

cienții cu NI la nivelurile II până la VA (5% MI) au o DSS de 92%, iar cei cu invazie limfatică la nivelul Vb/VII, de 85% (10% MI).⁹³ Studiile care au analizat impactul metastazelor în ganglionii limfatici la pacienții fără boală MI sau T4b au demonstrat că riscul de mortalitate asociat cu boala T1-3N1bMO sau T4aN1MO este unul minimal.^{19-52-74,94-97} De exemplu, boala N1bMO a fost asociată cu o supraviețuire relativă la 15 ani de 85%.⁹² Mai mult, o DSS de 96-97% a fost raportată în cazul pacienților cu T1-3N1MO, pe când rezultate mult mai nefavorabile au fost observate pentru boala T4a, oricare N, MO (DSS de 82%) și pentru cea T4aN1b (DSS de 70%).

Deși majoritatea datelor demonstrează că metastazele ganglionare limfatice pot implica o creștere măsurabilă statistic în ceea ce privește riscul de mortalitate specifică bolii la pacienții vârstnici, și probabil într-un procent mai mic la pacienții adulți tineri, importanța reală a acestui risc este mult inferioară riscului generat de boala T4a/b sau MI. Prin urmare, în sistemul de stadializare din Ediția a opta a *Manualului AJCC de Stadializare a Cancerului*, boala NI este clasificată ca stadiul I la pacienții mai tineri de 55 de ani la momentul diagnosticului și reclassificată ca boală în stadiul II pentru cei vârstnici, întrucât supraviețuirea pacienților vârstnici cu boală NI, în absența bolii T4a/MI ar trebui să ajungă la aproximativ 85-95%, aceste modificări ar trebui să definească o cohortă de pacienți cu rezultate mai nefavorabile decât cele ale pacienților în stadiul I.

În ceea ce privește gruparea stadiului IV din Ediția a șaptea, este evident că se pot defini două subgrupuri diferite: pacienții cu metastaze la distanță (IVC) și cei cu extensie extratiroidiană macroscopică (T4a/T4b), indiferent de statusul ganglionilor limfatici, întrucât orice boală NI este în prezent clasificată ca stadiul II la pacienții vârstnici (însă tot stadiul I, la cei tineri), stadiul III anterior ar cuprinde doar boala T3NO, de la care nu se așteaptă o mortalitate semnificativă. Prin urmare, stadiul III din cadrul Ediției a opta cuprinde doar T4a la vârstnici, oricare N, MO și este de așteptat să aibă o curbă a supraviețuirii foarte similară celei a stadiului IV A din Ediția a șaptea, în cele din urmă, pacienții vârstnici cu T4b, oricare N, MO și oricare boală MI (oricare T, oricare M) vor reprezenta stadiul IV în Ediția a opta.

Pentru a valida sistemul de stadializare al Ediției a opta, modificările propuse au fost analizate utilizând datele publicate anterior ale Centrului Oncologic *Memorial Sloan Kettering* (o reanaliză de către Ian Ganly și Jatin Shah, secția de Chirurgie Cranio-Cervicală, MSKCC).⁵²

Localizarea ganglionilor limfatici afectați (N1avs. N1b).

Localizarea ganglionilor limfatici metastatici se referă la lanțurile limfatice cervicale centrale (N1a) sau la cele laterale (N1b). Localizarea ganglionilor limfatici metastatici se poate regăsi în raportul chi-

rurgical și în cel histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Numărul ganglionilor limfatici afectați.

Este necesar numărul ganglionilor limfatici confirmați histologic să includ focare metastatice de cancer tiroidian. Numărul ganglionilor limfatici invadați neoplazic este notat în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Numărul ganglionilor limfatici examinați.

Este necesar numărul ganglionilor limfatici examinați histologic (atât ganglioni metastatici, cât și benigni). Numărul ganglionilor limfatici invadați neoplazic este notat în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Dimensiunea celui mai mare ganglion limfatic afectat.

Este important diametrul maximal celui mai mare ganglion limfatic metastatic, în milimetri. Acesta va fi descris în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Dimensiunea focarelor metastatice din ganglionii limfatici afectați.

Este important diametrul maxim al focarelor tumorale metastatice din interiorul unui ganglion limfatic, în milimetri. Acesta va fi descris în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Extensia extraganglionară.

Este importantă extensia microscopică sau macroscopică a focarelor tumorale metastatice în afara capsulei ganglionului limfatic. Aceasta va fi descrisă în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Invazia vasculară.

Invazia vasculară este definită drept invazie a cancerului tiroidian în structurile vasculare. Aceasta va fi descrisă în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Nivelul seric postoperator al tireoglobulinei.

Reprezintă un marker tumoral seric specific pentru țesutul tiroidian (benign sau malign). Este măsurat în cadrul unui laborator clinic printr-o varietate de metode și este notat în dosarul clinic, în nanograme per mililitru. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Gradul complet al rezecției.

O descriere a gradului de rezecție: dacă s-a reali-

zat sau nu o rezecție completă a oricărui țesut tumoral vizibil macroscopic.

Aceasta este notată în rapoartele chirurgicale și este stadializată utilizând clasificarea pentru tumora reziduală (R). Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:I

Caracteristici histologice.

Pe lângă subtipurile histologice definite în tabelul *Clasificarea OMS a tumorilor*, alte câteva caracteristici histologice pot avea o importanță pentru prognostic, inclusiv invazie perineurală, existența focarelor multiple, indexul mitotic ridicat.⁴ Aceste caracteristici sunt înregistrate în raportul histopatologic. Nu există valori-prag (*cutoff*) relevante. Nivelul de evidență AJCC:II

Cancerale tiroidiene derivate din celulele foliculare prezintă un spectru al comportamentului biologic variind de la clinic nesemnificativ (microcarcinoamele papilare la vârstnici până la extrem de letal (cancer tiroidian anaplazic). În stadii echivalente, prognosticul carcinoamelor tiroidiene papilare și al celor foliculare este, de obicei, foarte similar. Un prognostic mai nefavorabil poate fi prezent în variantele mai agresive, cum ar fi cancerale tiroidiene slab diferențiate, variantele cu celule înalte, cele cu celule în formă de cui și cele cu celule columnare. Din contră, un prognostic mai bun prezintă carcinoamele tiroidiene foliculare încapsulate neinvazive și variantele foliculare încapsulate neinvazive ale carcinoamelor tiroidiene papilare.⁹⁸⁻⁹⁹ Carcinoamele cu celule Hurthle sunt clasificate drept o variantă a carcinomului folicular de către OMS, dar date noi sugerează că există diferențe la nivel de comportament biologic, iar prezența modificărilor genetice unice indică faptul că tumorile maligne cu celule Hurthle sunt cel mai corect clasificate drept o tumoră histologică distinctă (mai degrabă decât un subtip al FTC). Deși cancerul tiroidian anaplazic este asociat cu rate de supraviețuire la 1 an mai mici de 10-20%, cancerale tiroidiene anaplazice mici, descoperite incidental, care sunt rezecate complet, pot prezenta un prognostic mult mai bun.³¹⁻¹⁰¹

MODELE DE EVALUARE A RISCULUI

AJCC a stabilit recent ghiduri pentru evaluarea modelelor predictive statistice publicate, în scopul aprobării pentru utilizare clinică.¹⁰² Deși acest lucru reprezintă un pas monumental spre obiectivul medicinei de precizie, aceste studii au apărut abia recent. Prin urmare, modelele existente ce au fost publicate sau care ar putea fi utilizate în scop clinic nu au fost încă evaluate pentru acest tip de cancer de către Centrul Medicinei de Precizie (*Precision Medicine Core*) din AJCC. În viitor, modelele de predicție statistică pentru acest tip de cancer vor fi evaluate, iar cele care îndeplinesc toate criteriile AJCC vor fi aprobate.

DEFINIRI ALE TNM-AJCC**Definirea tumorii primare(T)****Carcinom tiroidian papilar, folicular, slab diferențiat, cu celule Hurthle și carcinom tiroidian anaplastic**

Categorie T	Criterii T
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
T1	Tumoră ≤ 2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1a	Tumoră ≤ 1 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1b	Tumoră > 1 cm, dar ≤ 2 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T2	Tumoră > 2 cm, dar ≤ 4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T3	Tumoră > 4 cm și limitată la tiroidă sau extensie extratiroidiană macroscopică invadând doar mușchii infrahioidieni
T3a	Tumoră > 4 cm, limitată la tiroidă
T3b	Extensie extratiroidiană macroscopică care invadează doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian)
T4	Extensie extratiroidiană macroscopică
T4a	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent
T4b	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă ori vasele mediastinale

Notă: Toate categoriile pot fi subdivizate: (s) tumoră solitară și (m) tumoră multifocală (cea mai mare tumoră determină clasificarea).

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați
N0	Nu există dovezi de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali
NOa	Unul sau mai mulți ganglioni limfatici benigni confirmați citologic sau histologic
NOb	Nu există dovezi radiologice sau clinice de metastaze în ganglionii limfatici loco-regionali
N1	Metastaze în ganglionii regionali
N1a	Metastaze în ganglionii limfatici de la nivelul VI sau VII (pretraheali, paratraheali sau prelaringieni/ delfieni, sau mediastinali superiori). Afectarea poate fi unilaterală sau bilaterală.
N1b	Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici din compartimentul cervical lateral unilateral, bilateral sau controlateral (nivelurile I, II, III, IV sau V) sau la nivelul ganglionilor limfatici retrofaringieni

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M
MO	Nu există metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC**Carcinom diferențiat**

Când vârsta la diagnostic este...	Și T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
<55 ani ≥	Oricare T	Oricare N	M0	I
<55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	II
≥55 ani	T1	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T1	N1	M0	II
≥55 ani	T2	N0/NX	M0	I
≥55 ani	T2	N1	M0	II
≥55 ani	T3a/T3b	Oricare N	M0	II
≥55 ani	T4a	Oricare N	M0	III
≥55 ani	T4b	Oricare N	M0	IVA
≥55 ani	Oricare T	Oricare N	M1	IVB

Carcinom anaplastic

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Atunci stadiul este...
T1-T3a	N0/NX	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Oricare N	M0	IVB
T4	Oricare N	M0	IVB
Oricare T	Oricare N	M1	IVC

VARIABLE ALE REGISTRULUI DE COLECTARE A DATELOR

1. Histologia
2. Vârsta la momentul diagnosticului
3. Numărul ganglionilor limfatici afectați
4. Diametrul maxim al ganglionilor limfatici afectați
5. Dimensiunea celor mai mari focare metastatice dintr-un ganglion limfatic afectat

GRAD HISTOLOGIC (G)

Nu există un sistem formal de clasificare pe grade pentru cancerul tiroidian.

TIP HISTOPATOLOGIC

Carcinom papilar Microcarcinom papilar Varianta foliculară Varianta solidă
Varianta cu celule Hurthle Carcinom folicular încapsulat neinvaziv Minim invaziv

Larg invaziv

Carcinom cu celule Hurthle

Carcinom slab diferențiat (termen folosit pentru carcinomul insular ca subtip al celui slab diferențiat)

Carcinom anaplastic

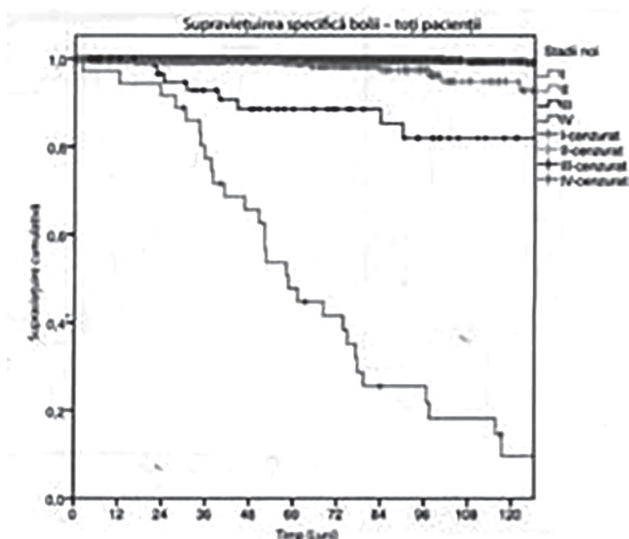
DATE PRIVIND SUPRAVIEȚUIREA

Figura 3. Supraviețuirea specifică bolii: toți pacienții, date MSKCC, Ediția a opta

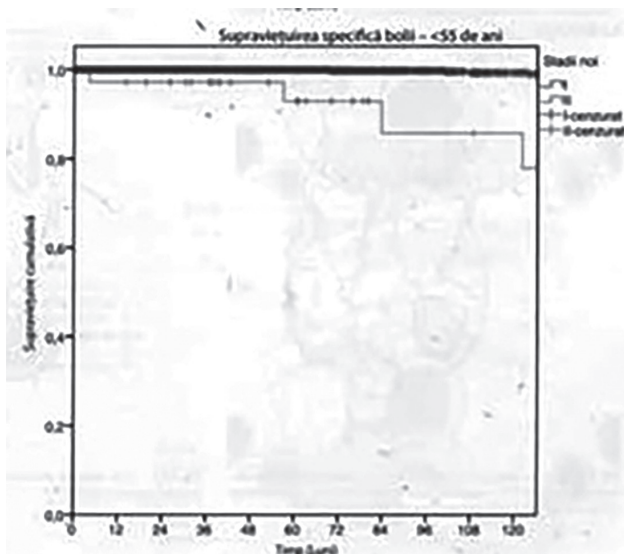


Figura 4. Supraviețuirea specifică bolii: pacienți sub 55 de ani, date MSKCC, Ediția a opta

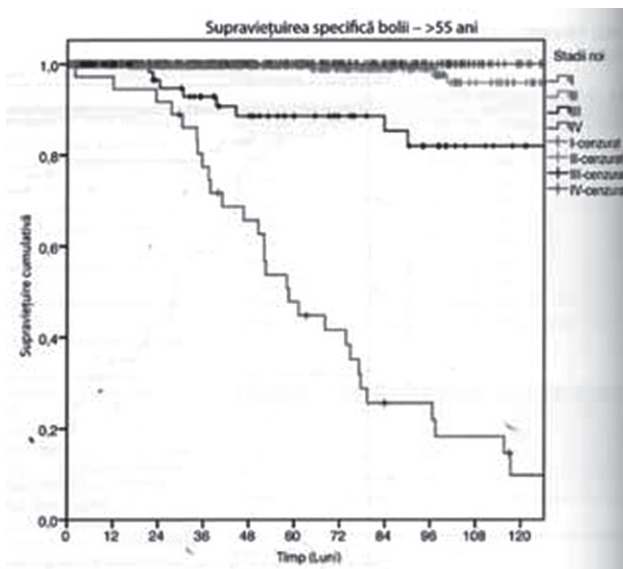


Figura 5. Supraviețuirea specifică bolii: pacienți peste 55 de ani, date MSKCC, Ediția a opta

ILUSTRAȚII

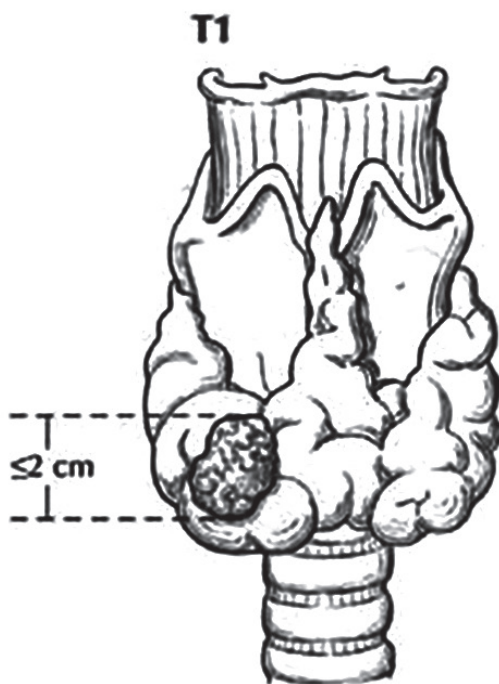


Figura 6. T1 se definește ca tumoră $\leq 2\text{ cm}$ în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă. T1a - tumoră $< 1\text{ cm}$, limitată la tiroidă. T1b - tumoră $> 1\text{ cm}$, dar $\leq 2\text{ cm}$ în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă.

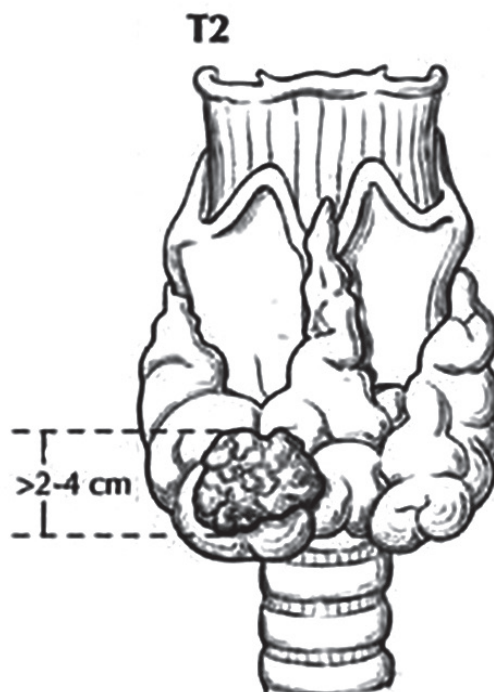


Figura 7. T2 se definește ca tumoră $> 2\text{ cm}$, dar $\leq 4\text{ cm}$ în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă.

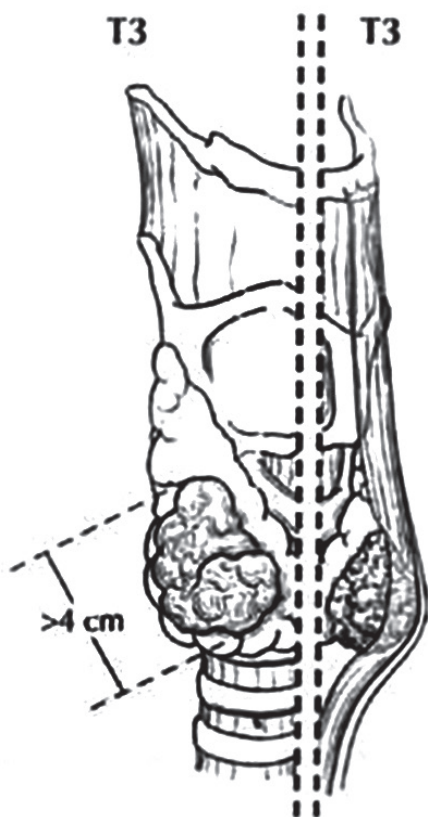


Figura 8. Două perspective asupra T3: în stânga, tumoră >4 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă (clasificată ca T3a); în dreapta, o tumoră de orice dimensiune, cu extensie extratiroidiană macroscopică, care invadează doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian) (clasificată ca T3b).



Figura 9. T4a se definește ca tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent.

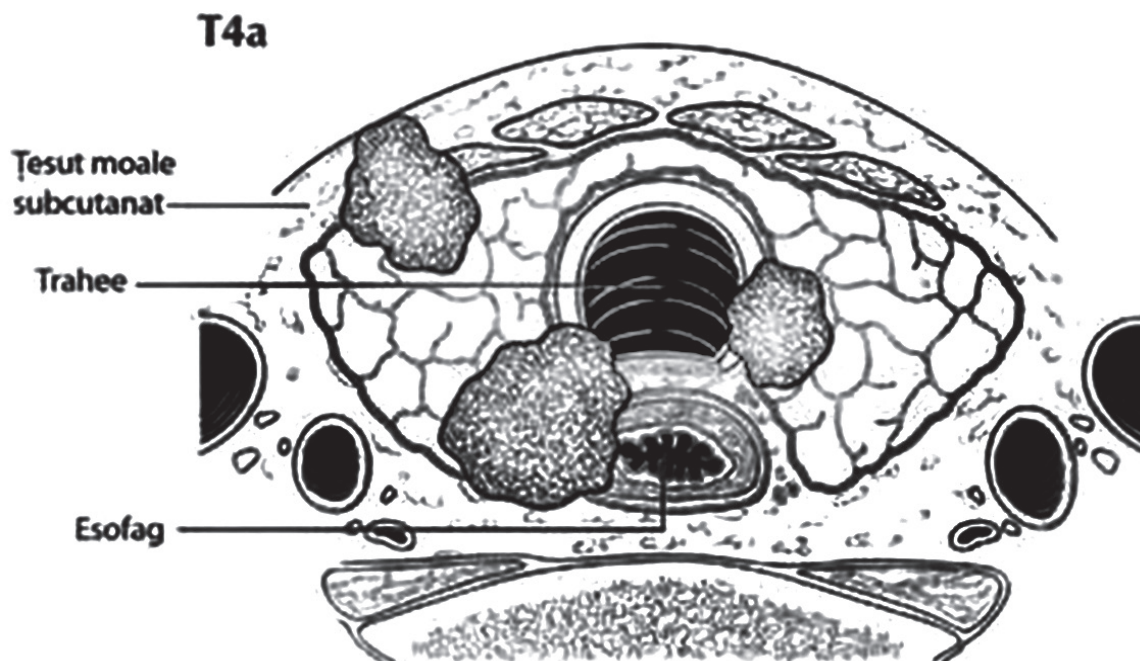


Figura 10. Diagramă în secțiune transversală ce cuprinde trei parametri diferiți ai T4a: tumoră invadând țesuturile moi subcutanate; tumoră invadând traheea; tumoră invadând esofagul.

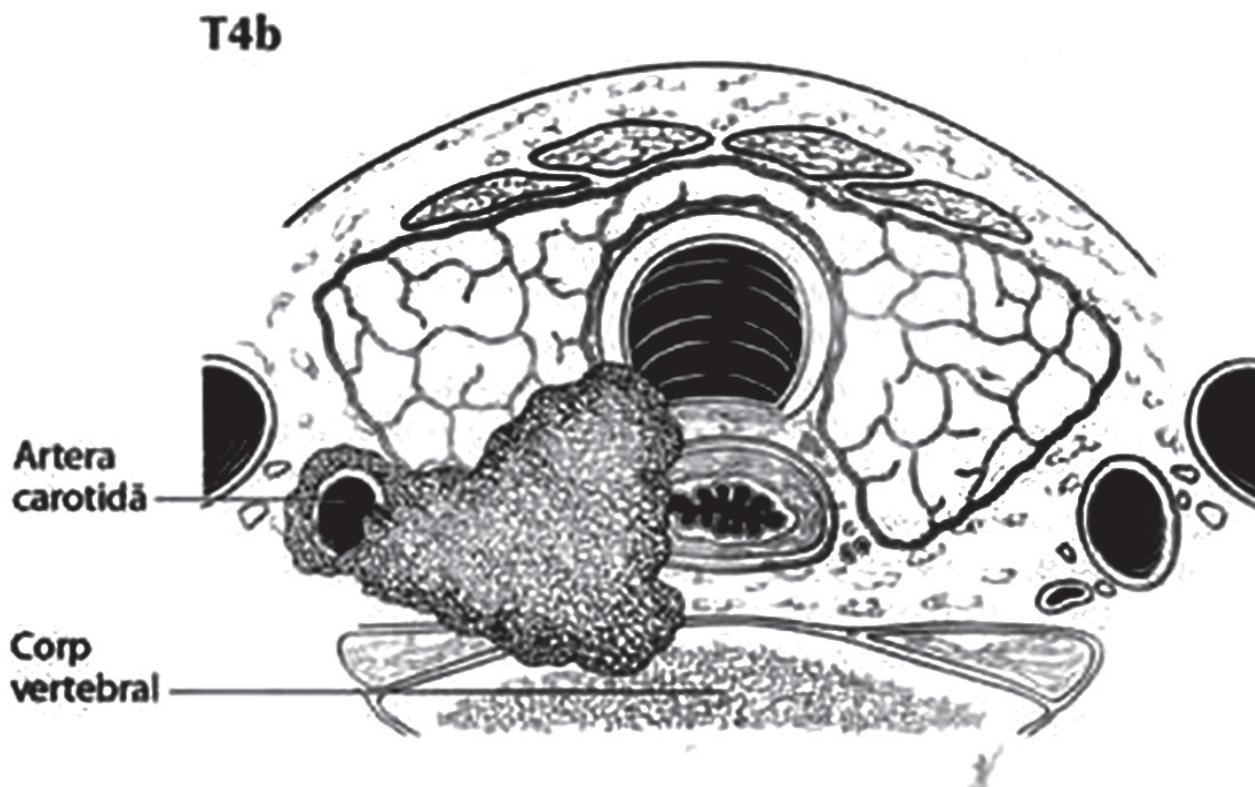


Figura 11. T4b se definește ca tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă sau vasele mediastinale. Diagramă în secțiune transversală ce cuprinde doi parametri diferiți ai T4b: tumora invadează circumferențial artera carotidă; tumora invadează corpul vertebral.

Referințe bibliografice

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngology - head & neck surgery*. Apr 2014; 140 (4):317-322.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. May 10 2006; 295 (18):2164-2167.
3. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, Jun 2014; 43 (2): 401-421.
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Jan 2016; 26 (1):1-133.
5. Tuttle R., Ball D., Byrd D., Dickson P., Duh Q., Farrar W. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma. Version 1. 2015. *NCCN Guidelines*. 2015.
6. Miyauchi A., Kudo T., Miya A., et al. Prognostic Impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression inpatients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Jul 2011; 21 (7):707-716.
7. Choi Y.M., Kim T.Y., Song D.E., et al. Papillary thyroid carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst: a single institution experience. *Endocrine Journal*. 2013; 60 (5): 665-670.
8. Wei S., Li Volsi V.A., Baloch Z.W. *Pathology of thyroglossal duct: an institutional experience*. *Endocrine pathology*. Mar 2015; 26 (1): 75-79.
9. Gordini L., Podda F., Medas F., et al. Tall cell carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: A case report. *Annals of medicine and surgery*. Jun 2015; 4(2):129-132.
10. Warner E., Ofo E., Connor S., Odell E., Jeannon J.P. Mucoepidermoid carcinoma in a thyroglossal duct remnant. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 13:43^7.
11. Carter Y, Yeutter N, Mazeh H. Thyroglossal duct remnant carcinoma: beyond the Sistrunk procedure. *Surgical oncology*. Sep 2014; 23 (3):161-166.
12. Patel S.G., Escrig M., Shaha A.R., Singh B., Shah J.P. Management of well-differentiated thyroid carcinoma-presenting within a thyroglossal duct cyst. *Journal of surgical oncology*. Mar 2002; 79 (3): 134-139; discussion 140-131.
13. Piazza C.P., Lopez M.E., Carrasco C.E., Meseguer L.M., Perucho Ade L. Management of well-differentiated thyroglossal remnant thyroid carcinoma time to close the debate? Report of five new cases and proposal of a definitive algorithm for treatment. *Annals of surgical oncology*. May 2006; 13 (5):745-752.
14. Dzodic R., Markovic I., Stanojevic B., et al. Sur-

gical management of primary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst: an experience of a single institution in Serbia. *Endocrine Journal*. 2012; 59 (6):517-522.

15. Kurman R., Carcangiu M., Herrington C., Young R. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

16. Garg K., Soslow R.A., Rivera M., Tuttle M.R., Ghossein R.A. *Histologically bland, extremely well differentiated thyroid carcinomas arising in struma ovarii can recur and metastasize*. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2009; 28(3): 222-230.

17. Park M. J., Kim M.A., Shin M.K., Min H.S. *Follicular proliferative lesion arising in struma ovarii*. *Journal of pathology and translational medicine*. May 2015; 49(3):262-266.

18. Leite I., Cunha T.M., Figueiredo J.P., Felix A. *Papillary carcinoma arising in struma ovarii versus ovarian metastasis from primary thyroid carcinoma: a case report and review of the literature*. *J Radiol Case Rep*. Oct 2013; 7 (10):24-33.

19. Marcy P.Y., Thariat J., Benisvy D., Azuar P. *Lethal, malignant, metastatic struma ovarii*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Sep 2010; 20(9): 1037-1040.

20. Salman W.D., Singh M., Twaij Z. *A case of papillary thyroid carcinoma in struma ovarii and review of the literature*. *Patholog Res Int*. 2010; 2010;352476.

21. Goffredo P., Sawka A.M., Pura J., Adam M.A., Roman S.A., Sosa J.A. *Malignant struma ovarii: a population-level analysis of a large series of 68 patients*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Feb 2015; 25 (2):211-215.

22. Robboy S.J., Shaco-Levy R., Peng R.Y., et al. *Malignant struma ovarii: an analysis of 88 cases, including 27 with extraovarian spread*. *Int J Gynecol Pathol*. Sep 2009; 28 (5): 405-422.

23. Yassa L., Sadow P., Marqusee E. *Malignant struma ovarii*. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*. Aug 2008; 4 (8):469-472.

24. American Thyroid Association Surgery Working Group, American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology, et al. *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Nov 2009; 19(11):1153-1158.

25. Stack B.C., Jr., Ferris R.L., Goldenberg D., et al. *American Thyroid Association consensus review and statement regarding the anatomy, terminology, and rationale for lateral neck dissection in differentiated thyroid cancer*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. May 2012; 22 (5):501-508.

26. Hay I.D. *Papillary thyroid carcinoma*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Sep 1990; 19(3):545-576.

27. Mazzaferri E.L., Kloos R.T. *Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Apr 2001; 86 (4):1447-1463.

28. Horvath E., Majlis S., Rossi R., et al. *An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 2009; 94 (5): 1748-1751.

29. Jto Y., Amino N., Yokozawa T., et al. *Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Dec 2007; 17 (12): 1269-1276.

30. Tae H.J., Lim D.J., Baek K.H., et al. *Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. May 2007; 17(5):461-466.

31. Smallridge R.C., Ain K.B., Aşa S.L., et al. *American Thyroid Association guide lines for management of patients with anaplastic thyroid cancer*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Nov 2012; 22(11):1104-1139.

32. Grewal R.K., Ho A., Schoder H. *Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment*. *Semin Nuci Med*. Mar 2016; 46 (2):109-118.

33. Byar D.P., Green S.B., Dor P., et al. *A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group*. *European Journal of cancer*. Aug 1979; 15(8):1033-1041.

34. Hay I.D., Bergstralh E.I., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S. *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989*. *Surgery*. Dec 1993; 114(6): 1050-1057; discussion 1057-1058.

35. Banerjee M., Muenz D.G., Chang J.T., Papaleontiou M., Haymart M.R. *Tree-based model for thyroid cancer prognostication*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 2014; 99 (10):3737-3745.

36. Bischoff L., Curry J., Ahmed I., Pribitkin E., Miller J. *Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer?* *Endocrine Practice*. 2013; 19 (6): 995-997.

37. Ganly I., Nixon U., Wang L.Y., et al. *Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do With It?* *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Oct 2015; 25 (10):1106-1114.

38. Krook K.A., Fedewa S.A., Chen A.Y. *Prognostic indicators in well-differentiated thyroid carcinoma when controlling for stage and treatment*. *The Laryngoscope*. Apr 2015; 125(4): 1021-1027.

39. Lang B.H., Chow S.M., Lo C.Y., Law S.C., Lam K.Y. *Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a study of 2 tertiary referral centers*. *Annals of surgery*. Jul 2007; 246 (1): 114-121.

40. Orosco R.K., Hussain T., Brumund K.T., Oh D.K., Chang D.C., Bouvet M. *Analysis of age and disease status as predictors of thyroid cancer-specific mortality using the surveillance, epidemiology, and end results data base*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. 2015; 25 (1):125-132.

41. Oyer S.L., Fritsch V.A., Lentsch E.J. *Comparison of survival rates between papillary and follicular thyroid carcinomas among 36, 725 patients*. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 2014; 123 (2):94-100.
42. Oyer Ș.L., Smith V.A., Lentsch E.J. *Reevaluating the prognostic significance of age in differentiated thyroid cancer*. *Otolaryngology-headandnecksurgery: official Journal of American Academy of Otolaryngology -Head and Neck Surgery*. Aug 2012; 147 (2): 221 -226.
43. Yang L., Shen W., Sakamoto N. *Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer*. *J Clin Oncol*. Feb 1 2013; 31 (4):468-474.
44. Pathak K.A., Mazurat A., Lambert P., Klonisch T., Nason R.W. *Prognostic nomograms to predict oncological outcome of thyroid cancers*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Dec 2013; 98 (12):4768-4775.
45. Gimm O., Ukkat J., Dralle H. *Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma*. *World journal of surgery*. iun 1998;22(6): 562—567; discussion 567-568.
46. Jonklaas J., Nogueras-Gonzalez G., Munsell M., et al. *The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2012; 97 (6):E878-887.
47. Hendrickson-Rebizant J., Sigvaldason H., Nason R., Pathak K. *Identifying the most appropriate age threshold for TNM stage grouping of well-differentiated thyroid cancer*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*.20\5.
48. Ito Y., Fukushima M., Tomoda C., et al. *Prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma having clinically apparent metastasis to the lateral compartment*. *Endocrine Journal*. 2009; 56 (6): 759-766.
49. Ito Y., Ichihara K., Masuoka H., et al. *Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma*. *World Journal of surgery*. Nov 2010; 34 (II):2570-2580.
50. Kim S.J., Myong J.P., Suh H., Lee K.E., Youn Y.K. *Optimal Cutoff Age for Predicting Mortality Associated with Differentiated Thyroid Cancer*. *PhSone*. 20\5;10(6):eOI30848.
51. Mazurat A., Torroni A., Hendrickson-Rebizant J., Benning H., Nason R.W., Pathak K.A. *The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer*. *Endocrine connections*. 2013; 2 (3):i54-160.
52. Nixon U., Kuk D., Wreesmann V., et al. *Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer*. *Annals of surgical oncology*. Feb 2016;23(2): 410-415.
53. Andersen P.E., Kinsella J., Loree T.R., Shaha A.R., Shah J.P. *Differentiated carcinoma of the thyroid with extra thyroidal extension*. *American Journal of surgery*. Nov 1995; 170 (5): 467-70.
54. Bellantone R., Lombardi C.P., Boscherini M., et al. *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients*. *Journal of surgical oncology*. Aug 1998; 68 (4):237-241.
55. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. *Prognostic significance of extra-thyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival*. *World Journal of surgery*. 2006; 30 (5):780-786.
56. Ghossein R. *Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin*. *Arch Pathol Lab Med*. May 2009; 133 (5):683-691.
57. Mete O., Așa Ș.L. *Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation*. *Modern pathology: an official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. Dec 2011; 24 (12):1545-1552.
58. Arora N., Turbendian H.K., Scognamiglio T., et al. *Extrathyroidal extension is not all equal: implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma*. *Surgery*. 2008; 144 (6):942-948.
59. Leboulleux S., Rubino C., Baudin E., et al. *Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Oct 2005; 90 (10):5723-5729.
60. Radowsky J.S., Howard R.S., Burch H.B., Stojadinovic A. *Impact of degree of extra thyroidal extension of disease on papillary thyroid cancer outcome*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Feb2014;24(2):241-244.
61. Shin J.H., Ha T.K., Park H.K., et al. *Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma*. *International Journal of surgery*. 2013; II (9): 944-947.
62. Woo C.G., Sung C.O., Choi Y.M., et al. *Clinicopathological Significance of Minimal Extrathyroid Extension in Solitary Papillary Thyroid Carcinomas*. *Annals of surgical oncology*. Dec 2015; 22 Suppl 3:728-733.
63. Nixon U., Ganly I. Patel S., et al. *The impact of microscopic extra-thyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer*. *Surgery*. Dec 2011; 150 (6):1242-1249.
64. Clain J.B., Scherl S., Dos Reis L., et al. *Extrathyroidal extension predicts extra-nodal extension in patients with positive lymph nodes: an important association that may affect clinical management*. *Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association*. Jun 2014; 24 (6):951-957.
65. Moon H.J., Kim E.K., Chung W.Y., Yoon J.H., Kwak J.Y. *Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor?* *Annals of surgical oncology*. Jul 2011; 18 (7):1916-1923.
66. Machens A., Dralle H. *Breach of the thyroid capsule and lymph node capsule in node positive papillary and medullary thyroid cancer: Different biology*. *European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. Jun 2015; 41 (6):766-772.
67. Wang L.Y., Ghossein R., Palmer F.L., et al. *Microscopic Positive Margins in Differentiated Thyroid Cancer is Not an Independent Predictor of Local Failure*. *Thyroid:*

official Journal of the American Thyroid Association. Sep 2015; 25 (9):993-998.

68. Randolph G.W., Duh Q.Y., Heller K.S., et al. *The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Nov 2012; 22 (11): 1144-1152.

69. Tufano R.P., Clayman G., Heller K.S., et al. *Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Jan 2015; 25 (1):15-27.

70. Adam M.A., Pura J., Goffredo P., et al. *Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer*. J Clin Oncol. Jul 2020 15;33(21): 2370-2375.

71. Beai S.H., Chen Ş.L., Schneider P.D., Martinez S.R. *An evaluation of lymph node yield and lymph node ratio in well-differentiated thyroid carcinoma*. The American surgeon. Jan 2010; 76 (1):28-32.

72. Hughes C.J., Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R. *Impact of lymphoid metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis*. Head & neck. Mar-Apr 1996; 18 (2): 127-132.

73. McHenry C.R., Rosen I.B., Walfish P.G. *Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer*. American Journal of surgery. Oct1991;162(4):353-356.

74. Nixon U., Wang L.Y., Palmer F.L., et al. *The impact of nodal status on out-come in older patients with papillary thyroid cancer*. Surgery. Jul 2014; 156(1):137-146.

75. Schneider D.F., Chen H., Sippel R.S. *Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer*. Annals of surgical oncology. iun 2013; 20(6):1906-1911.

76. Tran Cao H.S., Johnston L.E., Chang D.C., Bouvet M. *A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry*. Surgery. Aug 2012; 152(2): 145-151.

77. Zaydfudim V., Feurer I.D., Griffin M.R., Phay J.E. *The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma*. Surgery. Dec 2008; 144 (6): 1070-1077; discussion1077-1078.

78. Bhattacharyya N. *A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma*. Otolaryngology - head and neck surgery: official Journal of American Academy of Otolaryngology-Headand Neck Surgery. Jan 2003; 128(1):115-123.

79. Podnos Y.D., Smith D., Wagman L.D., Ellenhorn J.D. *The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer*. The American surgeon. Sep 2005; 71 (9):731—734.

80. Wu M.H., Shen W.T., Gosnell J., Duh Q.Y. *Prognostic significance of extra-nodal extension of re-*

gional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. Head&neck. Sep 2015; 37 (9): 1336-1343.

81. Lango M., Flieder D., Arrangoiz R., et al. *Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical end-points, nodal persistence, and systemic disease progression*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Sep 2013; 23 (9):1099-1105.

82. Ricatte-Filho J., Ganly I., Rivera M., et al. *Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can best ratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Jun 2012; 22 (6): 575-584.

83. Alpert E.H., Wenig B.M. Dewey E.H., Su H.K., Dos Reis L., Lirken M.L. *Sized istribution of metastatic lymph nodes with extranodal extension in patients with papillary thyroid cancer: a pilot study*. Thyroid: official Journal of the American Thyroid Association. Feb 2015; 25 (2):238-241.

84. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., Kawamoto H., Watanabe S. *Extracapsular it invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma*. Cancer. Dec151997;80(12): 2268-2272.

85. Yamashita H., Noguchi S., Murakami N., et al. *Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma*. Cancer. Sep. 1 1999; 86 (5):842-849.

86. Ito Y., Tomoda C., Uruno T., et al. *Ultrasonographically and anatomo-pathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma*. World Journal of surgery. Jul 2005; 29 (7): 917-920.

87. Roh J.L., Kim J.M., Park C.I. *Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis*. Annals of surgical oncology. Sep 2008; 15 (9):2482-2486.

88. Vergez S., Sarini J., Percodani J., Serrano E., Caron P. *Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma*. European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Aug 2010; 36 (8):777-782.

89. Wada N., Duh Q.Y., Sugino K., et al. *Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection*. Annals of surgay. Mar 2003; 237 (3):399-407.

90. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R. *A National Cancer Data Base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S.,1985-1995* [see commets J. Omc CT-. Dec 15 1998; 83(12):2638-2648.

91. Mankarios D., Baade P., Youl P., et al. *Validation of the QTNM staging system for cancer-specific survival in patients with differentiated thyroid cancer*. Endocrine. Jun 2014; 46 (2): 300-308.

92. Verburg F.A., Mader U., Tanase K., et al. *Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DT Cpatients.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jan 2013; 98 (1):172-180.
93. Smith V.A., Sessions R.B., Lentsch E.J. *Cervical lymph node metastasis and papillary thyroid carcinoma: does the compartment involved affect survival? Experience from the SEER database.* Journal of surgical oncology. Sep 15 2012; 106 (4):357-362.
94. Wada N., Masudo K., Nakayama H., et al. *Clinical outcomes in older or younger patients with papillary thyroid carcinoma: impact of lymph-adenopathy and patient age.* European Journal of surgical oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. Feb 2008; 34 (2): 202-207.
95. Fukushima M., Ito Y., Hirokawa M., Miya A., Shimizu K., Miyauchi A. *Prognostic impact of extrathyroid extension and clinical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma depend on carcinoma size.* World Journal of surgery. Dec 2010; 34 (12): 3007-3014.
96. Ito Y., Higashiyama T., Takamura Y., et al. *Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection.* World Journal of surgery. Nov 2007; 31(11):2085-2091.
97. Wada N., Nakayama H., Suganuma N., et al. *Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Jan 2007; 92 (1): 215-218.
98. Ghossein R. *Encapsulated malignant follicular cell derived thyroid tumors.* Endocrinepathology. Dec 2010; 21 (4):212-218.
99. Xu B., Ghossein R. *Encapsulated Thyroid Carcinoma of Follicular Cell Origin.* Endocrine pathology. Sep 2015; 26 (3): 191-199.
100. Ganly I., Ricarte Filho J., Eng S., et al. *Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. May 2013; 98 (5):E962-972.
101. Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H., Woeber K.A., McMillar, A. *Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors.* Cancer. Apr 1 2005; 103 (7): 1330-1335.
102. Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B., et al. *American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine.* CA: a cancer journal for clinicians. Jan 19 2016.
103. Țîbîrnă A. „Cancerul glandei tiroide”. Monografie, Chișinău 2017, Universul 320 p.

CANCERUL GLANDEI TIROIDE ȘI SARCINA

Andrei ȚÎBÎRNĂ, conf. univ., **Dumitru SOFRONI**, prof., dr. hab. în med.,
Tudor ROTARU, conf. univ., **Mariana VÎRLAN**, asist. univ.,
Cristina CUCIERU, asist. univ., **Veronica Șveț**, asist. univ.,
Oxana ODOBESCU, asist. univ., **Veronica MACOVEI**.

Universitatea de Stată de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” R. Moldova,
 IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

androstab@yahoo.com tel. 078846048

Rezumat:

Incidența patologiilor nodulare ale glandei tiroidiene inclusiv și a cancerului tiroidian în R. Moldova, în ultimii 20 de ani s-a dublat. S-a observat o „întinerire” a morbidității prin cancer tiroidian. Maladia afectează preponderent femeile, inclusiv și gravidele. Acest fapt impune cercetări în această direcție și elaborarea unor recomandări pentru tratamentul pacienților gravide, depistate cu patologii nodulare tiroidiene și elaborarea unei tactici de planificare a unei sarcini după tratament.

Cuvinte-cheie: cancerul, glanda tiroidă, sarcina

Резюме: Рак щитовидной железы и беременность

Заболеваемость узловатой патологией щитовидной железы, включительно злокачественными опухолями в Р. Молдова за последние 20 лет удвоилась. Отмечается значительное повышение заболеваемости среди лиц молодого возраста. Болезнь поражает преимущественно женщин, в том числе и во время беременности. Этот факт требует дальнейших исследований в этой направлении с целью разработки тактики лечения узловатых патологий щитовидной железы при беременности, а также с целью планирования семьи после операций по поводу рака щитовидной железы.

Ключевые слова: рак, щитовидная железа, беременность

Summary: Thyroid gland cancer and pregnancy

The incidence of thyroid pathology nodules inclusive the thyroid cancer in the Republic of Moldova, in the last 20 years has doubled. It observed a slight "rejuvenation" of morbidity by thyroid cancer. This pathology affect in majority cases women, inclusive pregnant. This fact means for researching in this direction, and to elaborate some recommendation for treatment of pregnant, detected with thyroid nodular pathology and elaboration of plan of tactic in pregnancy after the treatment.

Key-words: cancer, thyroid gland, pregnancy

Patologiile glandei tiroide sunt răspândite în toate țările lumii, incidența constituind circa 8% din populația adultă de pe glob.

Circa 2 mlrd de oameni locuiesc în zonele endemice cu deficit de Iod, iar circa 1 mlrd - suferă de gușă endemică. Formele nodulare ale patologiilor glandei tiroide au o incidență de 42-98,9%.

În ultimele decenii se observă o majorare constantă a cancerului tiroidian. Conform datelor OMS în ultimii 20 de ani incidența morbidității prin cancer tiroidian s-a dublat și constituie 0,5-3,5% din toate tumorile maligne înregistrate. Prevalează morbiditatea la femei, iar în ultimii ani se observă o „întinerire” semnificativă, cancerul afectează tot mai mult femeile tinere la o vârstă de reproducere, adolescențele și copiii mici.

Astfel, conform statisticii, în R. Moldova s-au înregistrat următoarele date:

Așadar, dacă în anii 1980 incidența a constituit 1,7‰, în 2000 - 2,4‰, în 2017 incidența a ajuns la 11,4‰.

Cancerul tiroidian se dezvoltă preponderent la femei, în ultimele decenii tot mai frecvent la cele de vârstă tânără (35-40 ani).

Numărul de cancere primare înregistrate crește anual în R. Moldova cu 3‰.

Patologiile tiroidiene nodulare, inclusiv și cancerul tiroidian se pot dezvolta și la femeile gravide sau, apărute înainte, se depistează în timpul sarcinii.

Depistarea unui cancer tiroidian în timpul sarcinii nu este o indicație pentru întreruperea acestei sarcini. Spre regret, încă mulți medici sunt de părerea, că în aceste cazuri este recomandat avortul.

În literatura de specialitate nu a fost publicat nici un articol despre impactul negativ al cancerului tiroidian diferențiat asupra gravidității și dezvoltării normale a fătului.

Tabelul 1

“Supraviețuirea la 5 ani și mai mult prin tumori maligne tiroidiene”

Anii	Incidența		Mortalitatea		Prevalența		Supraviețuirea 5 ani	
	c. a.	‰	c. a.	‰	c. a.	‰	c. a.	‰
1980	69	1,7	14	0,4	254	6,7	125	49,2
2000	103	2,4	25	0,7	800	22,0	442	55,3
2005	184	5,1	15	0,4	1291	35,9	633	49,0
2010	237	6,7	24	0,7	2115	59,4	1077	50,9
2017	406	11,4	49	1,4	3901	109,9	2157	55,3

Nu au fost publicate, de asemenea, nici informații despre o progresare a cancerului tiroidian diferențiat sub influența gravidității. Trebuie menționat faptul, că formele papilare și foliculare ale cancerului tiroidian se dezvoltă lent și tulburările hormonale din perioada sarcinii nu pot influența nici dezvoltarea procesului tumoral, nici prognosticul pentru femeia gravidă. Aceste două procese sunt absolut diferite din punct de vedere fiziologic. S-a constatat, că circa 5-6 % de femei la vârsta de procreație prezintă noduli în glanda tiroidă. Desigur, la depistarea acestor noduli în timpul sarcinii apar un șir de întrebări. Prima întrebare se referă la biopsia aspirativă cu ac subțire: poate fi efectu-

ată sau nu la femeile gravide. Mai multe cercetări au demonstrat că acest tip de biopsie nu prezintă pericol nici pentru mamă, nici pentru făt.

Alta, este situația în cazul diagnosticului cu Iod radioactiv, acesta fiind categoric interzis.

Biopsia aspirativă ar putea fi amânată până la nașterea copilului, dar este bine să se afle natura nodulului depistat cât mai degrabă, cu atât mai mult pentru că marea majoritate a acestor noduli sunt benigni și atunci femeia gravidă poate purta sarcina liniștită.

La depistarea unui cancer tiroidian este foarte important ca femeia gravidă să fie consultată cât mai degrabă de chirurg-oncolog cu experiență în tratamentul cancerului tiroidian la gravide. Operațiile pentru can-

cer tiroidian trebuie efectuate numai în centre oncologice specializate.

De regulă, operațiile pentru cancere tiroidiene sunt planificate pentru perioada de după naștere.

În rezultatul mai multor cercetări s-a constatat că pronosticul pentru pacientele operate în timpul sarcinii sau după naștere nu diferă principial.

Pentru a decide necesitatea tratamentului chirurgical al cancerului tiroidian diferențiat în timpul sarcinii trebuie luați în considerație următorii factori:

❖ *Trimestrul sarcinii;*

S-a constatat, că operațiile trebuie efectuate în trimestrul al doilea al sarcinii (până la săptămâna a 24-a), când riscul impactului negativ al narcozei asupra fătului este minimal. Operația este contraindicată în trimestrul I și III.

❖ *Dimensiunea și localizarea nodulului în glanda tiroidă;*

Dacă nodulul este mic (1-3 cm), e localizat în centrul lobului, la distanță de nervul recurent și trahee, nu aderă la capsula glandei, operația poate fi amânată până după naștere.

❖ *Raspândirea extraglandulară (ganglioni limfatici, metastaze la distanță);*

Dacă a fost depistată raspândirea extraglandulară a cancerului tiroidian, problema tratamentului chirurgical în trimestrul II al sarcinii trebuie discutată cu pacienta. În caz dacă tumoarea a fost depistată în trimestrul III - operația se amână până după naștere.

Referitor la tratamentul cu Iod radioactiv este de dorit, ca acest tratament să fie aplicat după perioada de alăptare la sân a copilului. Dacă este absolut necesar tratamentul cu ^{137}I , alăptarea la sân trebuie întreruptă.

După operația pentru cancer tiroidian diferențiat copilul poate fi alăptat la sân fără probleme, pentru că este cel mai fiziologic și sănătos mod de alimentare a copilului. Cu toată diversitatea de produse artificiale de alimentare a nou-născuților, nici unul dintre ele nu poate înlocui laptele matern totalmente.

După operația pentru cancer tiroidian poate să apară problema unei gravidități planificate sau deja apărute. S-a constatat, că după operația pentru cancer tiroidian papilar, dacă nu este necesar și tratament cu

Iod radioactiv, o eventuală graviditate se poate planifica peste 6-8 săptămâni după operație.

După tiroidectomie pacientele necesită o terapie de substituție cu tiroxină. Doza tiroxinei se determină strict individual în funcție de dimensiunile, tipul și gradul de răspândire al cancerului. Conform recomandărilor internaționale nivelul hormonului tireotrop la mamele cu risc minor în perioada alăptării trebuie să constituie 0,3-1,5 mU/zi, iar la cele cu risc major – 0,1-0,5 mU/zi. Orice schimbare a dozei de tiroxină trebuie să se efectueze doar de specialist în funcție de nivelul hormonului tireotrop.

Nu este de dorit să se omită o doză de tiroxină, dar în acest caz nu trebuie dublată doza, trebuie urmat tratamentul conform schemei.

După tratamentul cu Iod radioactiv o graviditate se poate planifica după 6-12 luni. Dacă, totuși, femeia a rămas însărcinată mai înainte de acest termen, problema păstrării sarcinii devine una foarte complicată, pentru că s-a constatat, că Iodul radioactiv pătrunde prin placentă și afectează țesuturile tiroidiene ale fătului.

Bibliografie

1. Țibîrnă Gh. „*Ghid clinic de oncologie*”. Editura „Universul”, Chișinău, 2003, 828p., Capitolul 12.7. Cancerul Glandei Tiroide, p. 268-282.
2. Anestiadi Zinaida, „*Epidemiologia patologiei tiroidiene în Republica Moldova*”, Materialele Conferinței Științifice dedicate jubileului de 90 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, 26 decembrie, 2007. Arpa Medica, Ediție specială.
3. Barbaro D., Simiu U., Mencci G., Lapi P., Orsini P., Pasquini C., „*Thyroid papillary cancers: microcarcinom and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers – are they different disease.*” *Clinical endocrinology*, 2005 -63, N5, p.577-581.
4. Catanio Antonio, Sorrenti Salvatore, Berni Alberto, Stefano Matteo, Antoni Eurico, „*Pronostic significance of the age factor in the thyroid cancer. Statistical analysis*”, *J. Surg. Oncol.*, 2004-88, Nr.4, p. 217-222.
5. Davies L., Welech H., „*Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002*”. *IAMA*, 2006, May 10; 295/18, p.21-54.
6. Țibîrnă A. „*Cancerul glandei tiroide*”. Monografie, Chișinău 20107, Universul 320 p.
7. Валдина Е.А. „*Заболевание щитовидной железы. Руководство*”, Изд. „Питер”, Санкт-Петербург, 2005, 368 стр.

PARTICULARITĂȚILE ADENOMULUI ȘI CANCERULUI FOLICULAR AL GLANDEI TIROIDE LA COPII

A. ȚÎBÎRNĂ, Gh. ȚÎBÎRNĂ, S. RAILEAN, A. SPINEI, G. GUȚUL

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
Institutul Oncologic din Republica Moldova

Rezumat.

Au fost cercetate – particularitățile adenomului și cancerului folicular al glandei tiroide la copii în perioada anilor 2002-2018. Au fost supuși tratamentului chirurgical 31 de copii cu cancer folicular al glandei tiroide și 42 copii cu adenom folicular. Vârsta 0-17 ani. Examenul histologic a depistat diferența între grosimea capsulei nodulului tumoral. Astfel, la majoritatea bolnavilor cu adenom folicular (77,5%) a fost depistată capsula de o grosime mai mare decât cea a tumorilor maligne. În rezultat se pot recomanda operații organomenajante în cancere foliculare la copii.

Cuvinte-cheie: adenomul, cancerul glandei tiroide, copii

Summary. The peculiarities of adenoma and follicular carcinoma of thyroid gland to the children

It was research the peculiarities of adenoma and follicular carcinoma of thyroid gland to children in period of 2002 – 2018. 31 of children were applied them surgical treatment with follicular carcinoma of thyroid gland, and 42 children with follicular adenoma. The range of age was 0 – 17 years old. The morphological examinations detect the differential between thickness of capsule of nodules. Thus, in majority of cases with follicular adenoma (77,5%) was detect a grater thickness of capsule than for malignant tumors. in the results, in follicular cancer can be recommended for children the surgical intervention as a preserving organ.

Key-words: adenoma, thyroid gland cancer, children

Резюме. Особенности между аденомой и фолликулярного рака щитовидной железы у детей

Были исследованы особенности аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы у детей. С 2002 по 2018гг, были подвержены хирургическому лечению по поводу фолликулярного рака щитовидной железы 31 ребёнок, и 42 ребёнка по поводу фолликулярной аденомы (возраст детей 0 – 17 лет). При гистологическом исследовании обнаружено разница в толщине капсулы опухолевых узлов, причем в 77,5% больных фолликулярной аденомой капсула опухоли была толще капсулы опухолевого узла при раке щитовидной железы. Поскольку фолликулярный рак щитовидной железы у детей является высокодифференцированным, инкапсулированным и не имеет тенденции к распространению (местному и гематологическому) рекомендуется хирургическое лечение в виде органосохраняющих операции.

Ключевые слова: аденома, рак щитовидной железы, дети

Scopul: A depista particularitățile clinice și morfologice ale adenomului și cancerului tiroidian folicular la copii.

Metode: În perioada anilor 2002-2018 au fost supuși tratamentului 31 de copii cu cancer folicular al glandei tiroide și 42 copii cu adenom folicular. În lotul de studiu au fost incluși copii cu vârsta 0-17 ani. Vârsta medie a fetițelor a constituit $12,6 \pm 2,6$, a băieților $11,4 \pm 3,4$ ani, media constituind $12,3 \pm 2,8$ ani. Raportul băieți - fete a constituit 1:3,4. Investigațiile clinice în perioada preoperatorie nu au depistat deosebiri importante între manifestările cancerului folicular minimal invaziv și adenomul folicular. În majoritatea cazurilor tumorile erau reprezentate printr-un singur nodul. Un diagnostic preoperator de tumoare foliculară a glandei tiroide a fost stabilit la 62 de pacienți (78,5%). Copii au fost supuși rezecției de glandă tiroidă cu implicarea istmului sau rezecției subtotale al glandei tiroide. La monitorizarea în termen de 1,5-

16 ani nu au fost înregistrat nici un caz de recidivă sau metastazare.

Rezultate: Examenul histologic a depistat diferența între grosimea capsulei nodulului tumoral. Astfel, la majoritatea bolnavilor cu adenom folicular (77,5%) a fost depistată capsula de o grosime mai mare decât cea a tumorii maligne. Din toate cazurile de carcinoame foliculare, 10 (22,6%) au fost cancere invazive, în 25 (71,4%) cazuri s-au depistat forme neinvazive, 2 pacienți au fost diagnosticați cu forme insulare ale cancerului folicular.

Concluzii: Datele obținute în acest studiu, arată, că la copii cancerul folicular este mai puțin agresiv. La un diagnostic veridic morfologic intraoperator se pot recomanda operații organomenajante în cancere foliculare la copii.

O deosebită importanță la copii prezintă cancere tiroidiene diferențiate cu origine în afara glandei tiroide

Cancer tiroidian cu origine în chist de duct tireoglos

Chisturile de duct tireoglos, prezente până la 3% la copii, sunt căptușite frecvent de un strat epitelial de celule scuamoase stratificate, celule epiteliale ciliate columnare pseudo-stratificate și celule tiroidiene ectopice. Peste 90-95% dintre PTC, care își au originea în chisturi de duct tireoglos, sunt limitate la nivelul chistului, fără dovadă a unei invazii locale sau a diseminării metastatice, fiind de regulă diagnosticate după îndepărtarea chirurgicală a ceea ce se presupunea anterior a fi un chist benign al ductului tireoglos.

După rezecția completă a chistului cu sau fără tiroidectomie, prognosticul PTC dezvoltate la nivelul acestor resturi tisulare este unul excelent, cu rate de recurență foarte scăzute și rate de supraviețuire la 10 ani ce depășesc 95%. Carcinoamele cu celule scuamoase par să aibă un prognostic semnificativ mai rezervat. Având în vedere faptul că în literatura de specialitate au fost raportate mai puțin de 150 de cazuri de carcinom la nivelul resturilor ductului tireoglos, este dificil să se identifice cu precizie caracteristici specifice pentru prognostic.

ANATOMIE

Localizare primară / localizări primare

Glanda tiroidă este formată de regulă dintr-un lob drept și unul stâng, fiind localizată adiacent și lateral de partea superioară a traheei și a esofagului. Istmul tiroidian leagă cei doi lobi, iar în unele cazuri este prezent și un lob piramidal care se extinde cranial anterior de cartilajul tiroidian. La copii macroscopic se depistează diferite forme de glandă tiroidă. (figura 1)

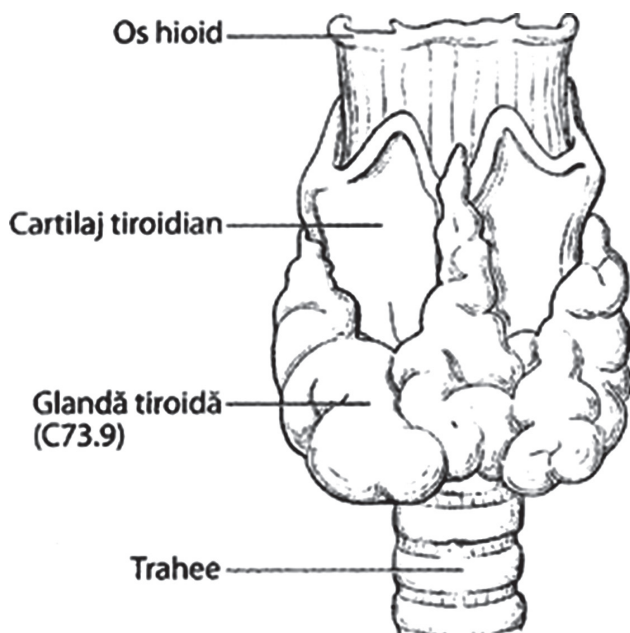


Figura 1

Rareori, neoplaziile tiroidiene se pot dezvolta din celule tiroidiene foliculare localizate în afara glandei tiroidiene, în localizarea precum resturi de duct tireoglos, resturi tiroidiene de la nivelul gâtului/mediastinului superior (de-a lungul tractului tireotimic și în ovare (struma ovarii malignă).

Ganglioni limfatici regionali

Pentru definirea limitelor compartimentelor anatomice al ganglionilor limfatici, este utilizată frecvent o nomenclatură ce cuprinde șapte compartimente. Termenul *compartiment central al gâtului* se referă de obicei la niveluri VI și VII, în timp ce *compartimentul lateral* cuprinde nivelurile I, II, III, IV și V. Primul eșalon al metastazării ganglionare cuprinde cel mai frecvent ganglionii paralarngieni, paratraheali și prelarngieni, adiacenți ai glandei tiroidiene. (figura 2)

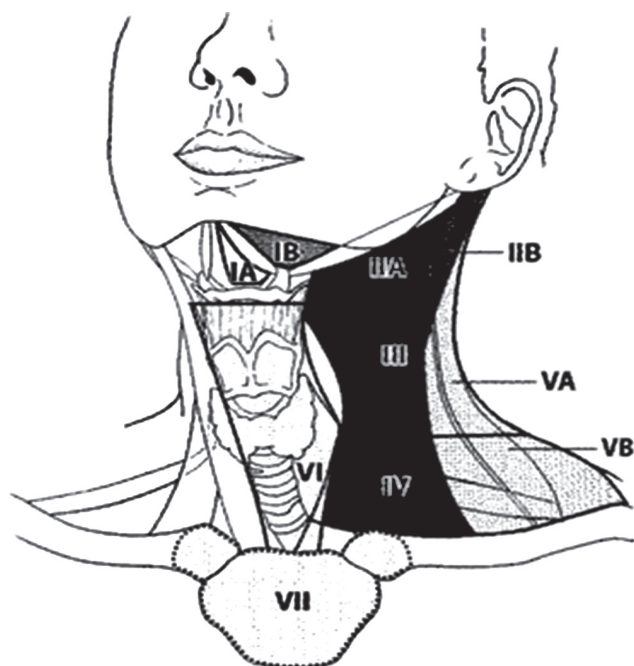


Figura 2

Metastazele pot afecta și ganglionii limfatici jugulari superiori (nivelul II), medii (nivelul III) și inferiori (nivelul IV), precursori și ganglionii supraclaviculari (nivelul V) și mai puțin frecvent cei jugulari superiori profunzi și spinali accesori (nivelul IIB). Metastazele ganglionare de la nivelul submandibular și submentonieni (nivelul I) apar rar. Apare frecvent diseminarea ganglionară la nivelul mediastinal superior (nivelul VII), atât anterior, cât și posterior. Pot fi întâlnite metastaze ganglionare retrofaringiene, de obicei în prezența metastazelor cervicale laterale extensive. Diseminarea ganglionară bilaterală este des întâlnită.

După stadializarea nouă a cancerului glandei tiroidiene (2019) nu a fost evidențiată aprecierea răspân-

dirii tumorii primare la copii. De aceea noi propunem o apreciere nouă a răspândirii tumorii primare la copii pe orizontală și verticală, la formele diferențiate.

DEFINIRI ALE TNM - AJCC
Definirea tumorii primare (T)

Carcinom tiroidian papilar, folicular, slab diferențiat, cu celule Hurthle și carcinom tiroidian anaplastic

Categorie T	Criterii T
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
T1	Tumoră 0,5 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1a	Tumoră 1 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T1b	Tumoră >1 cm, dar 1,5 cm în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T2	Tumoră >2 cm, în dimensiunea maximă, limitată la tiroidă
T3	Tumoră >3 cm și limitată la tiroidă sau extensie extratiroidiană macroscopică invadând doar mușchii infrahioidieni
T3a	Tumoră >3,5 cm, limitată la tiroidă
T3b	Extensie extratiroidiană macroscopică care invadează doar mușchii infrahioidieni (mușchiul sternohioidian, sternotiroidian, tirohioidian sau cel omohioidian)
T4	Extensie extratiroidiană macroscopică
T4a	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică care invadează țesuturile moi subcutanate, laringele, traheea, esofagul sau nervul laringeu recurent
T4b	Tumoră de orice dimensiune cu extensie extratiroidiană macroscopică invadând fascia prevertebrală sau invadând circumferențial artera carotidă ori vasele mediastinale

Notă: Toate categoriile pot fi subdivizate: (s) tumoră solitară și (m) tumoră multifocală (cea mai mare tumoră determină clasificarea).

Prezentăm tipul morfologic a tumorilor maligne a cancerului glandei tiroide la copii

TIP HISTOPATOLOGIC

- Carcinom papilar
- Microcarcinom papilar
- Varianta foliculară
- Varianta solidă
- Varianta cu celule Hurthle
- Carcinom folicular
- Incapsulat non-invaziv
- Minim invaziv
- Larg invaziv
- Carcinom cu celule Hurthle
- Carcinom slab diferențiat (termen folosit pentru carcinomul insular ca subtip al celui slab diferențiat)
- Carcinom anaplastic

Clasificarea clinică a tumorii primare a cancerului glandei tiroide la copii T (Andrei Țibîrnă 2019)

T — Tumora primară

- Tx Tumora primitivă nu poate fi evaluată
- T0 Tumora primară nu este decelabilă
- T1 Tumora de până la 1 cm în dimensiunea sa cea mai mare în limitele tiroidei (figura 3)
- T2 Tumoră între 1 și 4 cm în dimensiunea sa cea mai mare limitată cu tiroida (figura 4)
- T3 Tumoră mai mare de 4 cm în dimensiunea sa cea mai mare limitată cu tiroida (figura 5)
- T4 Tumoră de orice dimensiuni dar cu invazia capsulei tiroidei (figura 6)

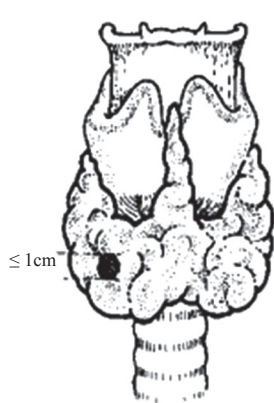


Figura 3

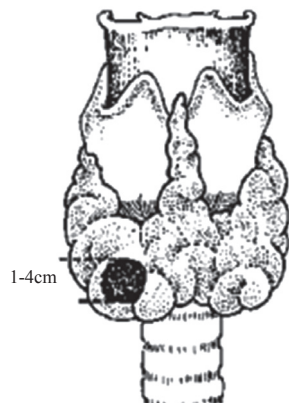


Figura 4

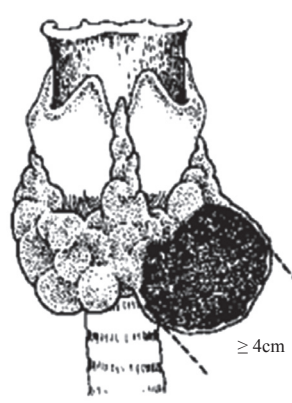


Figura 5

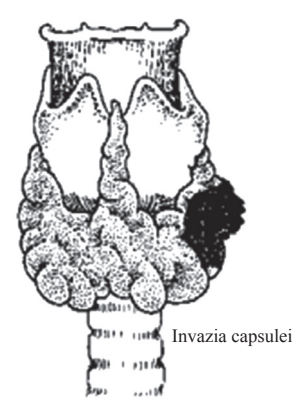


Figura 6

Bibliografie:

1. Anestiadi Z. „Epidemiologia patologiei tiroidiene în R. Moldova” 20.12.2007 Arta Medica ediție specială.
2. Țibîrnă Gh. „Ghid clinic de oncologie” editura Universul 2003 capitol 7 Cancerul glandei tiroide. Pag. 268 – 282.
3. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. «Рак щитовидной железы у детей (Последствия аварии на Чернобыльской АС)»; М.: Медицина. – 1996.
4. Шишков Р.В., Поляков В.Г., Павловская А.И., Яковлева И.Н., Болотин М.В., Пименов. Р.И. «Клинико-морфологические особенности рака щитовидной же-

лезы у детей и подростков из области незагрязнённых и загрязнённых радионуклидами после аварии на Чернобыльской АС», Дет. онкол. 2006 нр. 1 стр. 53 – 58.

5. Djatin P. Shath. „Surgical treatment of locally extensive thyroid cancer”. В кн.: «Рак щитовидной железы и эндемический зоб». Материалы региональной конференции. Екатеринбург, 2007 г. стр. 26.

6. Hu Xiao-Song. «Эхографическая диагностика узловых образований щитовидной железы» clin., J. med. imag. Tehnol. 2002 – 18 nr 8 pag. 763-764.

7. Țibîrnă A. „Cancerul glandei tiroide” Chişinău 2017.

PARTICULARITĂȚILE BIOLOGICE ALE TUMORII CA FACTORI DECISIVI ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI GLANDEI MAMARE

**Larisa SOFRONI, Vasile JOVMIR, Vitalie MACHIDON,
Diana SOCHIRCĂ, Alexandru COTRUȚĂ, Elena CUDINA**

IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova
Laboratorul Științific Tumorile Organelor Reproductive

Rezumat

Datorită incidenței în continuă creștere cancerul glandei mamare (CGM) a atras atenția cercetătorilor prin diferite aspecte: clinice, diagnostice, morfologice și de tratament. Tratamentul contemporan al cancerului mamar este greu de imaginat fără studierea particularităților biologice ale tumorii - factori decisivi în tratamentul pacientelor. De aceea, oncologia modernă este în căutarea unor noi soluții, a unui tratament personalizat care ar fi îndreptat spre studierea determinismului biologic, inclusiv imunohistochimic (IHC) al tumorii maligne.

În studiu au fost incluse 240 paciente cu CGM la care s-au apreciat indicii IHC: ReEs, RePg, HER 2/neu, Ki-67. Ne-am propus ca scop de a aprecia indicii sus-numiți maximal în perioada preoperatorie, utilizând metoda de trepan biopsie. Acest fapt ne-a permis de a selecta pacientele care necesită la I – a etapă intervenție chirurgicală, mai mult ca atât, am argumentat indicațiile către mastectomie sau operație organomenajantă. O înțelegere mai bună a semnalelor moleculare reciproce ce apar între celulele epiteliale neoplazice, poate duce la identificarea de noi metode de tratament și prevenție pentru cancerul de sân.

Cuvinte-cheie: cancer mamar, receptor, estrogen, progesteron, factor de proliferare, hormonoterapie, mastectomie.

Summary. The biological particularities of tumor decisive factors in the complex treatment of breast cancer

Due to the increasing incidence, breast cancer has gained the attention of researchers, through different aspects: clinical, diagnostic, morphological and treatment. The contemporary therapy of breast cancer is difficult to imagine without studying the biological particularities of the tumor - decisive factors in the treatment of patients. Therefore, modern oncology is in search of new solutions for personalized treatment, which would be aimed at studying biological determinism, including immunohistochemistry (IHC) of the malignant tumor. In the study were included 240 patients with breast cancer who was evaluated, preoperatively, with the help of ReEs, RePg, HER 2/neu protein. We aimed to assess the aforementioned indices during the preoperative period, using the core-biopsy method. This fact will allow us to select the patients who need the surgery at the first step, more than that we can argue the indications for mastectomy or organ preserving surgery. A better understanding of the mutual molecular signals that occur between neoplastic epithelial cells can lead to the identification of new methods of treatment and prevention for breast cancer.

Key-words: receptors, breast cancer, estrogen, progesterone, proliferation index, hormonal therapy, mastectomy.

Резюме: Биологические особенности опухоли решительные факторы в комплексном лечении рака молочной железы.

Высокая заболеваемость рака молочной железы (РМЖ) привлекла внимание исследователей данной проблемы по различным аспектам: клинических, диагностических, морфологических и терапевтических. Современное лечение рака молочной железы сложно представить без изучения биологических особенностей опухоли, которые являются решающим фактором в выработке тактики лечения пациентов. Поэтому современная онкология находится в поиске новых решений для персонализированного лечения РМЖ, которое будет основано на изучение и

применение биологического детерминизма, включая иммуногистохимическое исследование характеристик злокачественной опухоли.

В исследование были включены 240 пациенток РМЖ, которым были выполнены исследования: рецепторы эстрогена и прогестерона, HER2/neu и фактор пролиферации Ki-67. У 52 больных материал для исследования был получен методом трепан биопсии опухоли, что позволило выбрать оптимальную тактику на первом этапе лечения: хирургическое или химиотерапия. Полученные результаты послужили основой для определения оптимального объема оперативного вмешательства: мастэктомия или органосохраняющая операция. Лучшее понимание биологических характеристик злокачественной опухоли позволят вырабатывать новые методы лечения и профилактики рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецептор, эстроген, прогестерон, фактор пролиферации, гормонотерапия, мастэктомия.

Introducere

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.

Neoplasmul mamar continuă să fie o problemă de mare actualitate în oncologie luând în considerație faptul că morbiditatea și mortalitatea prin această localizare se menține la un nivel foarte înalt.

Potrivit datelor statistice, în Republica Moldova CGM ocupă primul loc în structura morbidității prin tumori maligne la femei, înregistrându-se anual în jur de 1000 de paciente cu această maladie, reprezentând 22% din morbiditatea oncologică anuală.

Conform ultimelor date statistice prezentate de *Cancer Registru* al IMSP Institutul Oncologic, incidența tumorilor maligne ale glandelor mamare crește din an în an. Prevalența cancerului glandei mamare în anul 2018 a fost cea mai înaltă și a constituit 522,5 la 100 mii populație, față de anul 2016 – 474,6 la 100 mii populație. Se estimează că una din 9 femei pe parcursul vieții vor fi afectate de această groaznică maladie.

De la începutul anului 2019 au fost deja luate la evidență în *Cancer Registru* al IMSP IO 924 paciente cu cancer mamar, dintre care practic fiecare al treilea caz a fost depistat în stadii avansate - III și IV. Cu părere de rău, rezultatele sunt alarmante, deoarece aceste paciente deseori nu pot beneficia de un tratament specific radical, iar rezultatele acestuia nu oferă un prognostic favorabil.

Datele reflectate anterior sunt un argument forte pentru acțiuni prompte în ameliorarea situației actuale. La moment, apare necesitatea unui șir de acțiuni concrete cu privire nu numai la diagnosticul precoce al cancerului mamar în RM, ci și a unui tratament oportun, bazat pe rezultate sigure și de durată. Tratatamentul contemporan al CGM este greu de imaginat fără studierea particularităților biologice ale tumorii - factori decisivi în tratamentul pacientelor. De aceea, oncologia modernă este în căutarea unor noi soluții a unui tratament personalizat, care ar fi îndreptat spre

studierea determinismului biologic, inclusiv imuno-histochimic (IHC) al tumorii maligne.

IHC este un proces de detectare a antigenilor (proteinelor), prin exploatarea principiului legăturii dintre anticorpi, în mod special în cazul anticorpilor prezenți în țesuturile biologice. IHC este utilizată și în cercetările fundamentale realizate pentru înțelegerea distribuției și localizării biomarkerilor și a diferențierii proteinelor din diferite părți ale țesutului biologic, care pune în evidență caracterele de agresivitate, evoluție și modulare terapeutică.

Prognosticul pacientelor cu CGM în bună parte depinde de vârstă, diametrul și tipul tumorii, gradul histologic, statutul ganglionilor axilari, expresia ReEs, RePg, a proteinei HER2/neu și a indicelui de proliferare Ki-67 etc. Studiarea IHC a markerilor biologici are avantajul impactului imediat în strategia terapeutică: prezența receptorilor hormonală asigură selectarea pacientelor care vor beneficia de terapie hormonală, iar statutul Her2/neu devine o opțiune terapeutică importantă pentru pacientele cu CGM care prezintă supraexpresia genei în cauză.

CGM la nivel molecular se grupează în 3 subtipuri de cancer: tipul luminal (tipul A și B), HER2/neu și tipul bazal. CGM de tip luminal exprimă ReEs și gene înrudite și pot fi sensibile la terapii hormonale.

Cancerul mai puțin agresiv (tipul A) poate fi mai sensibil la hormonoterapie decât tipul B. Cancerul HER2 pozitiv poate fi „țintit” cu anticorpul monoclonal Trastuzumab și poate fi sensibil la chimioterapie. Se consideră că CGM HER2 pozitiv este mai agresiv fiind caracterizat prin prognostic nefavorabil. Aproape jumătate din cancerurile pozitive HER2 exprimă și ReEs. Cancerurile de tip bazal nu exprimă, de obicei, receptori pentru nici unul dintre hormoni sau supraexprimă receptorul HER2, un fenotip denumit „triplu negativ” (tip bazal). Cancerurile de tip bazal sunt înalt proliferative și au un prognostic prost, deși multe dintre ele sunt foarte sensibile la chimioterapie. Nu există nici o terapie țintită pentru fiecare subtip.

Actualmente, semnificația clinică a expresiei genetice sau a profilului IHC în subtipurile cancerului mamar

nu e studiată suficient. Tumori cu profiluri moleculare similare continuă să varieze în răspunsul la tratament și în evoluție. Mecanismele progresiei tumorale pot duce la definirea unui set mai important de gene predictive.

Deci, o studiere mai profundă a biologiei moleculare a tumorii maligne poate duce la identificarea de noi metode de tratament și prevenție în CGM.

Scopul studiului: Ameliorarea rezultatelor tratamentului chirurgical, chimioterapic și hormonal prin elaborarea schemelor optime de tratament pre- și post-operator în funcție de particularitățile biologice ale tumorii.

Ținând cont de scopul studiului ne-am propus următoarele obiective :

- determinarea receptorilor de estrogen, progesteron și a oncoproteinei Her2/neu, a indicelui de proliferare Ki-67 în tumorile maligne la pacientele cu CGM cu stabilirea tipului molecular;
- selectarea volumului optim al intervenției chirurgicale (mastectomie sau operație organomenajantă) în funcție de tipul molecular al cancerului;
- selectarea pacientelor care vor administra tratament chimioterapic și hormonal în baza rezultatelor imunohistochemice obținute;
- elaborarea algoritmului de tratament al pacientelor cu cancer mamar în dependență de particularitățile biologice ale tumorii maligne.

Material și metode de cercetare

Studiul a înrolat 240 paciente cu CGM, care au fost tratate în IMSP IO în anii 2015-2018, cu vârsta de la 25-75 ani.

Drept sursă principală de informație despre parametrii studiați au servit observațiile asupra pacientelor, fișele medicale și datele din cartele de ambulator. În scopul procesării statistice au fost elaborate chestionare speciale cu codificarea datelor clinice și paraclinice ale pacientelor.

Pentru examinarea pacientelor incluse în studiu au fost utilizate metodele:

- *pentru aprecierea și confirmarea diagnosticului:* clinică, instrumentală (mamografia, USG GM, a organelor abdominale, bazinului mic, R-grafia cutiei toracice, tomografia mediastinului, scintigrafia sistemului osos), citologică, morfologică, imunohistochemică;
- *pentru stabilirea patologiilor concomitente:* clinică, instrumentală, de laborator;
- metoda imunohistochemică - pentru determinarea ReEs, RePg, HER2/neu, Ki-67;

- pentru prelucrarea statistică a datelor obținute s-a utilizat metoda interviului standard și de analiză matematică și statistică, utilizând indicatorii relativi, media aritmetică și marja de eroare a acesteia;
- rezultatele evaluărilor cantitative ale valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective, evaluând mediile aritmetice și erorile acestora.

Investigația profilului imunohistochemic al tumorilor maligne

Reacțiile imunohistochemice s-au realizat pe 7 secțiuni de 4 micrometri obținute din blocurile incluse la parafină, care au fost întinse pe lame de sticlă pretratate cu polilizină sau încărcate electric și au utilizat un panel bogat de anticorpi. Pentru receptorii de estrogen și progesteron au fost utilizați anticorpi monoclonali anti-Human Estrogen Receptor clona 1D5, anticorpii monoclonali anti-PR clona PR1A6, produși de firma Dako Cytomation – Danemarca.

Excesul HER2 va fi determinat utilizând o metodă imunohistochemică la nivelul blocurilor tumorale fixe, timidin fosforilaza este localizată în mare parte în celulele stromale ale tumorii. Pentru determinarea indicelui de proliferare Ki-67 s-au utilizat anticorpi Kit cu utilizarea unui complex peroxidază - biotină-avidină după marcarea antigenică.

Rezultate și discuții:

Pe parcursul derulării proiectului au fost investigate 240 paciente, câte 60 la fiecare etapă. Vârsta medie a pacientelor a constituit 58,2 ani (vârsta minimă - 29 ani, vârsta maximă - 75 ani). Tuturor pacientelor s-au efectuat investigațiile conform designului studiului.

Actualmente, este recunoscut faptul, că vârsta este un factor de risc nemodificabil în apariția CGM. Vârsta medie a pacientelor a constituit 59,0±0,75 ani. Pacientele investigate au fost repartizate conform intervalului de vârstă (*tabelul 1*).

Evaluând vârsta pacientelor din lotul de studiu am constatat, că cele mai multe paciente au fost depistate în intervalul cuprins între 51-60 ani, practic fiecare a treia pacientă (30,4 %), iar fiecare a patra pacientă (23,3 %) avea vârsta între 61-70 ani. Între 40-50 ani aveau 21,6% paciente, iar în alte perioade de vârstă frecvența depistării cancerului mamar a fost mai mică.

Examinarea morfopatologică a materialului biologic ne furnizează diagnosticul de certitudine, care include descrierea tipului morfologic al tumorii, gradul de diferențiere, gradul de patomorfoză, starea țes-

Tabelul 1

Repartizarea pacienților incluse în studiu în funcție de vârstă

Pacientele cu CGM	Intervalul de vârstă					
	21-30 ani	31-40 ani	40-50 ani	51-60 ani	61-70 ani	71-75 ani
	11 (4,6%)	34 (14,2%)	52 (21,6%)	73 (30,4%)	56 (23,3%)	14 (5,9%)

Tabelul 2.

Caracteristica morfologică a tumorilor pacienților incluse în studiu

Pacientele cu CGM	Forma morfologică							
	Ductal (NST)	Lobular	Ductal+lobular	Medular	Mucinos	Tubular	Papilar	Pat- ză gr. IV
240	158 (65,8%)	47 (19,6%)	13 (5,4%)	5 (2,1%)	4 (1,7%)	5 (2,1%)	7 (2,9%)	1 (0,4%)

sutului tumoral adiacent, starea ganglionilor limfatici regionali etc.

Analizând caracteristica formelor morfopatologice ale CGM în lotul pacienților incluse în studiu, am obținut următoarele date: (tabelul 2)

Cancerul ductal sau nespecific a fost depistat cu frecvența cea mai înaltă: 158 pacienți (65,8%), carcinomul lobular s-a depistat în 47 cazuri (19,6%), forma mixtă - carcinom ductal și lobular în 13 cazuri (5,4%), carcinomul medular și tubular s-au înregistrat în câte 5 cazuri (câte 2,1% de fiecare), carcinomul mucinos - la 4 (1,7%), iar cel papilar la 7 pacienți (2,9%). Patomorfoza de gradul IV s-a înregistrat numai într-un singur caz.

Examenul imunohistochimic relevă tipul molecular al cancerului mamar, care reprezintă caracteristicile biologice de importanță ale tumorilor maligne. După cum s-a menționat, diagnosticul morfopatologic furnizează o serie de factori cu valoare prognostică, dar pe lângă acești factori, investigația imunohistochimică mai poate evalua factori cu valoare predictivă asupra tratamentului.

Cu scopul stabilirii particularităților biologice ale tumorilor, procedeu obligatoriu în individualizarea tratamentului, pacienților lotului de studiu s-au apreciat ReEs, RePg, proteina HER2/neu și indicele de proliferare Ki-67. Pentru repartizarea pacienților conform profilului imunohistochimic am utilizat clasificarea moleculară a cancerului glandei mamare.

1. RE+/RP+/ HER2/neu – negativ (tip luminal A)
2. RE+/RP+/ HER2/neu + pozitiv (tip luminal B)
3. Tipul Her2/neu + pozitiv (Her2/neu + pozitiv)

4. Tipul RE– /RP– / HER2/neu –negativ (triplu negativ).

Tipul luminal A (RE+, RP+, HER2/neu –) este depistat mai frecvent în postmenopauză, tumori bine diferențiate (G1), cu indice de proliferare scăzut, care sunt eficiente la HT, cu prognostic favorabil.

Tipul luminal B (RE+, RP+, HER2/neu+) include tumori care nu evoluează bine sub Tamoxifen, ci sub inhibitori de aromatază, și pot beneficia și de terapie antineoplazică paralel cu hormonoterapia.

Tipul HER2/neu + pozitiv - vor beneficia de terapie „țintită” cu Trastuzumab.

Triplu negativ (tipul RE– /RP– / HER2/neu –), cancerul de tip bazal – depistat în premenopauză, tumori cu grad de diferențiere redus (G3), indice de proliferare crescut, rezistente la taxani, Trastuzumab și endocrinoterapie; sunt considerate actual de prognostic nefavorabil și sunt propuse pentru tratament cu chimioterapie.

În rezultatul studiului IHC efectuat, am stabilit, că cel mai frecvent a fost depistat tipul luminal A - la 95 pacienți (39,6%), tipul luminal B a fost stabilit în 68 cazuri (28,3%), iar tipul HER2/neu + pozitiv a fost depistat la 42 persoane (17,5%). Tipul triplu negativ a fost stabilit în 35 cazuri - (14,6%), (tabelul 3).

Este foarte important de a aprecia indicii sus-numiți anume în perioada preoperatorie, utilizând metoda de trepan-biopsie. Din numărul total de pacienți investigați - 240, la 52 pacienți (21,6%) parametrii biologici ai tumorii au fost stabiliți preoperator, prin metoda de trepan biopsie. Aceasta ne-a permis:

Tabelul 3.

Repartizarea pacientelor conform claselor moleculare ale cancerului mamar

Lotul de paciente	Clasele moleculare ale cancerului mamar			
	Tipul luminal A	Tipul luminal B	HER2/neu pozitiv	Triplu negativ
	95 (39,6%)	68 (28,3 %)	42 (17,5 %)	35 (14,6%)

Tabelul 4.

Selectarea volumului chirurgical în dependență de tipul IHC al tumorii

Lotul pacientelor	Mastectomii de diferite tipuri			Operație organomenajanta	Rezecție sectorala
	Pirogov	Madden	Halsted		
52	1 (1,9%)	40 (76,9%)	1 (1,9%)	9 (17,3%)	1 (1,9%)

- selectarea pacientelor care necesită intervenție chirurgicală la I-a etapă;
- argumentarea indicațiilor către mastectomie sau operație organomenajantă;
- individualizarea indicațiilor pentru chimioterapie sau/și hormonoterapie

În selectarea volumului intervențiilor chirurgicale ne-am condus de vârsta pacientei, de răspândirea procesului malign, de localizarea acestuia, de tratamentul administrat anterior, de rezultatele analizei IHC, de dorința pacientei, etc.

Cea mai mare parte a pacientelor - (76,9%) au fost supuse mastectomiilor radicale de tip Madden, 9 din ele (17,3%) au beneficiat de operații organomenajante, iar 2 paciente (câte 1,9%) au suportat mastectomii de tip Pirogov și Halsted. La o pacientă (1,9%) din cauza patologiei concomitente decompensate i s-a efectuat rezecția sectorială simplă.

Concluzii

1. Studiarea particularităților IHC ale tumorii are avantajul impactului imediat în strategia terapeutică: prezența receptorilor hormonal asigură selectarea pacientelor care vor beneficia de terapie hormonală, iar statusul HER2/neu devine o opțiune terapeutică importantă pentru pacientele cu CGM care prezintă supraexpresia genei în cauză.
2. Frecvența formelor morfologice ale tumorilor maligne denotă, că marea majoritate a pacientelor au prezentat forme ductale ale cancerului - 158 paciente (65,8%), carcinomul lobular s-a depistat în 47 cazuri (19,6%), forma mixtă - carcinom ductal și lobular în 13 cazuri (5,4%). Celelalte forme morfologice au fost depistate mai rar.

3. Repartizarea pacientelor conform claselor moleculare ale cancerului mamar denotă că au prezentat forme hormonodependente - tipul luminal A și tipul B - mai mult de jumătate dintre paciente – 163 (67,9%). În cadrul tratamentului aceste paciente vor beneficia de terapie hormonală.
4. Supraexpresia genei HER2/neu a fost depistată la 42 paciente (17,5%). Fiind procese cu un potențial mai agresiv și un prognostic nefavorabil, pacientelor li se va propune tratament cu Trastuzumab.
5. Pacientele cu procese triplu negative – 35 (14,6%) care se caracterizează la fel cu evoluție mai agresivă și prognostic nefavorabil vor fi supuse unor scheme mai agresive de chimioterapie.
6. Studiarea particularităților IHC ale tumorii la pacientele cu cancer mamar urmează să influențeze benefic nu numai asupra calității vieții și a supraviețuirii pacientelor, dar și asupra coeficientului „cost – calitate – eficacitate”.

Bibliografie

1. Zaha D.C., Lazăr E., Lăzureanu C. *Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer*. Rom J Morphol Embryol. 2015;51(1):85–9.
2. Kraft P., Haiman C.A. *GWAS identifies a common breast cancer risk allele among BRCA1 carriers*. Nat Genet. 2012;42(10):819–20.
3. Runnak M.A., Hazha M.A., Hemin H.A., Wasan A.A., Rekawt R.M., Michael H.D. *A population-based study of Kurdish breast cancer in northern Iraq: hormone receptor and HER2 status. A comparison with Arabic women and United States SEER data*. BMC Womens Health. 2012;12:16.

4. Zubeda S., Kaipa P.R., Shaik N.A., Mohiuddin M.K., Vaidya S., Pavani B., et al. *HER-2/neu status: a neglected marker of prognostication and management of breast cancer patients*. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(4):2231–5.
5. Yager J.D., Davidson N.E. *Estrogen carcinogenesis in breast cancer*. N Engl J Med. 2016;354(3):270–82.
6. Benson C.S., Babu S.D., Radhakrishna S., Selvamurugan N., Sankar B.R. *Grade Dependent Expression of Growth Factor Receptors and Signaling Molecules in Breast Cancer*. Journal of Cancer Therapy. 2013;4(07): 21.
7. Shou J., Massarweh S., Osborne C.K., Wakeling A.E., Ali S., Weiss H., et al. *Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer*. J Natl Cancer Inst. 2014;96(12):926–35.
8. Razandi M., Pedram A., Park S.T., Levin E.R. *Proximal events in signaling by plasma membrane estrogen receptors*. J Biol Chem. 2013;278(4):2701–12.
9. Mylonas I., Makovitzky J., Jeschke U., Briese V., Friese K., Gerber B. *Expression of HER2/neu, steroid receptors (ER and PR), Ki-67 and p53 in invasive mammary ductal carcinoma associated with ductal carcinoma in Situ (DCIS) Versus invasive breast cancer alone*. Anticancer Res. 2015;25(3A):1719–23.
10. Tovey S.M., Witton C.J., Bartlett J.M., Stanton P.D., Reeves J.R., Cooke T.G. *Outcome and human epidermal growth factor receptor (HER) 1-4 status in invasive breast carcinomas with proliferation indices evaluated by bromodeoxyuridine labelling*. Breast Cancer Res. 2014;6(3):R246–51.
11. Petrelli F., Barni S. *Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bN0M0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis*. Med Oncol. 2012;29(4):2586–93.
12. Osborne C.K., Shou J., Massarweh S., Schiff R. *Crosstalk between estrogen receptor and growth factor receptor pathways as a cause for endocrine therapy resistance in breast cancer*. Clin Cancer Res. 2015;11(2 Pt 2):865s–70s.
13. Bartlett J.M., Ellis I.O., Dowsett M., Mallon E.A., Cameron D.A., Johnston S., et al. *Human epidermal growth factor receptor 2 status correlates with lymph node involvement in patients with estrogen receptor (ER) negative, but with grade in those with ER-positive early-stage breast cancer suitable for cytotoxic chemotherapy*. J Clin Oncol. 2017;25(28):4423–30.
14. Antoniotti S., Taverna D., Maggiora P., Sapei M.L., Hynes N.E., De Bortoli M. *Oestrogen and epidermal growth factor down-regulate erbB-2 oncogene protein expression in breast cancer cells by different mechanisms*. Br J Cancer. 2016;70(6):1095–101.
15. Qui W.S., Yue L., Ding A.P., Sun J., et al. *Co-expression of ER-beta and HER2 associated with poorer prognosis in primary breast cancer*. Clin Invest Med. 2009;32(3):E250–60.
16. Martin M., Villar A., Sole-Calvo A., Gonzalez R., Massuti B., Lizon J., et al. *Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group*. Ann Oncol. 2009;14(6):833–42.
17. Martín M., Seguí M.A., Antón A., Ruiz A., Ramos M., Adrover E., et al. *Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer*. N Engl J Med. 2010;363(23):2200–10.
18. Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N., Hagerty K.L., Allred D.C., Cote R.J., et al. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*. Arch Pathol Lab Med. 2017;131(1):18–43.
19. Ross J.S., Slodkowska E.A., Symmans W.F., Pusztai L., Ravdin P.M., Hortobagyi G.N. *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine*. Oncologist. 2018;14(4):320–68.

STAREA PSIHO-EMOȚIONALĂ A FEMEILOR - LUCRĂTORI MEDICALI CU CANCER MAMAR LA ETAPA DE CONFIRMARE A DIAGNOSTICULUI

¹Veronica ȘVETȚ, asistent universitar, doctorand, coordonator:

²Ion MEREUȚĂ, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

¹Catedra de oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

²USMF „Nicolae Testemițanu”¹,

IMSP Institutul Oncologic.

Rezumat:

Un număr de 150 de lucrători medicali au fost investigați în etapa de stabilire a diagnosticului de cancer la sân: 54 (36%) erau medici și 96 (64%) erau asistente medicale, 90 (60%) care locuiau în mediul rural și 60 (40%) în mediul urban, unde 30 (20%) lucrători medicali lucrează în condițiile profilului chirurgical și 120 (80%) din profilul terapeutic. Au

fost examinate caracteristicile stării generale și mentale, comportamentul, anxietatea, fobia, deznădejde, diferite tipuri de fobii, sentimente de oboseală și vinovăție, tulburări de somn, stres, etc. Anxietatea personală și situațională a fost special studiată.

Cuvinte-cheie: lucrător medical, cancer de sân, stare psiho-emoțională, diagnostic.

Summary: The emotional-mental state of women – medical workers with breast cancer at the stage of confirming the diagnosis

A total of 150 women medical workers were investigated at the stage of establishing the diagnosis of breast cancer: 54 (36%) were doctors and 96 (64%) were nurses, 90 (60%) living in rural areas and 60 (40%) in the conditions of the city, 30 (20%) working in the conditions of surgical profile and 120 (80%) of the therapeutic profile. The features of general and mental state, behavior, anxiety, tension and fear, decrease in mood, tearfulness, despondency, various types of phobias, feelings of fatigue and guilt, sleep disorders, stress etc were examined. Personal and situational anxiety was specially studied.

Key-words: medical worker, breast cancer, mental state, diagnosis.

Резюме: Психо-эмоциональное состояние женщин – медицинских работников с раком молочной железы на этапе подтверждения диагноза

Были исследованы 150 женщин – медицинских работников: 54 (36%) – врачи и 96 (64%) – медицинские сестры, проживающие 90 (60%) в сельской местности и 60 (40%) в условиях города, работающие в условиях хирургического профиля 30 (20%) и терапевтического профиля 120 (80%), на этапе установления диагноза «Рак молочной железы». Обследовались особенности общего и психического состояния, поведения, тревожность, напряжение и страх, снижение настроения и плаксивость, подавленность, различные виды фобий, чувства усталости и вины, нарушения сна, стресс и другие. Специально изучались личностная и ситуационная тревога.

Ключевые слова: медицинский работник, рак молочной железы, психоэмоциональное состояние, диагностика.

Studiul a arătat că tensiunea și frica au fost stabilite la 62 (41,33%, $p < 0,05$) pacienți, tulburări de somn la 38 (25,33%, $p < 0,05$), însoțite de dureri de cap la 35 (23,33%, $p < 0,05$) pacienți, 22 (14,67%, $p < 0,05$) au avut palpitații și dureri în regiunea inimii.

Pacienții au avut tulburări psiho-emoționale în 64,67% din cazuri, $p < 0,05$, 32 (21,33%, $p < 0,05$) pacienți au observat stres psiho-emoțional repetat. Un nivel ridicat de anxietate personală (>46 de puncte) a fost notat în mod fiabil la 66 (58,93%) pacienți. Aceiași indicatori au fost observați în cazul anxietății situaționale 65 (58,04%, $p < 0,05$).

Studiul a arătat că sănătatea psihologică a lucrătorilor medicali este afectată în special la etapa de stabilire a diagnosticului „cancerul de sân”.

Sănătatea mintală este o parte integrantă a sănătății umane. La mijlocul secolului trecut, au fost dezvoltate bazele științifice ale psihologiei și au fost luate măsuri pentru a înțelege „psihicul” și „sănătatea mentală” [1, p. 19].

Oamenii de știință au modificat sănătatea psihologică la pacienții cu diferite profiluri, în special la cele oncologice. Caracteristici psihologice au fost, de asemenea, dezvăluite la pacienții cu cancer de sân și de reproducere [2, p. 36].

Studii speciale au fost efectuate la pacienți cu cancer - lucrători medicali, medici și în special oncologi [2, p. 114], [3, p. 214], [4, p. 21]. Factorii de risc au fost de asemenea, cercetați în funcție de activitatea profesională ale medicilor, de specificul muncii lor [6, p. 220], [7, p. 37].

Studiile au fost realizate în stadiul de stabilire a diagnosticului de cancer la sân la 150 de femei cu vârste cuprinse între 35 și 75 de ani - lucrători medicali, 90 (60%) - care lucrează în mediul rural, 60 (40%) - în condiții urbane, 120 (80%) - profil terapeutic, 30 (20%) - chirurgical, dintre care 54 (36%) erau medici, iar 96 (64%) asistente medicale. Particularitățile stării psiho-emoționale au fost studiate și evaluate în tabel (tabelul 1).

Starea psiho-emoțională a pacienților - lucrători medicali cu cancer de sân, s-a manifestat la majoritatea pacienților prin acuze la slăbiciune generală, oboseală, anxietate, apariția fobiilor, tulburări de somn etc: tensiunile și situații încordate, uneori chiar dificile au fost relevate la domiciliu și la locul de muncă, precum și în viața sexuală inadecvată, serviciul de noapte. Femeile au remarcat situații stresante de o singură dată și multiple.

Au fost studiate nivelurile de anxietate personală și situațională. Lucrătorii de sănătate de sex feminin - 150 au fost cercetați în stadiul de stabilire a diagnosticului „cancer de sân”: 54 (36%) erau medici și 96 (64%) erau asistente medicale, 90 (60%) erau înregistrate în mediul rural și 60 (40%) - în oraș, 30 (20%) - din profilul chirurgical și 120 (80%) - din profilul terapeutic.

Au fost examinate caracteristicile stării și comportamentului lor mental: anxietate, tensiune și frică, scăderea stării de spirit, deznădejde, diferite tipuri de fobii, sentimente de oboseală și vinovăție, tulburări

de somn, stres etc. Anxietatea personală și situațională a fost studiată în special.

Tabelul 1.

Starea psiho-emoțională a pacienților lucrători medicali incluși în studiu

Caracteristicile stării generale și psihologice ale femeilor examinate	n=150		P
	Abs.	%	
Slăbiciune generală, oboseală în timpul lucrului normal	54	36	< 0,05
Anxietatea	53	35,33	< 0,05
Deznădejde	62	41,33	< 0,05
Indispoziție	36	24,0	< 0,05
Tensiune și frică	25	16,67	< 0,05
Fobiile (frica de moarte, cancerul)	20	13,33	< 0,05
Tulburări de somn:	38	25,33	< 0,05
• Somn anxios	19	50,0	< 0,05
• Somnolență	14	36,84	< 0,05
Amețeață	25	16,67	< 0,05
Durere de cap	35	23,33	< 0,05
palpitație	23	15,33	< 0,05
Durere în inimă	22	14,67	< 0,05
Transpirație excesivă	24	16,0	< 0,05
Circumstanțe stresante:			
• Acasă	32	21,33	< 0,05
• muncă	51	34,0	< 0,05
• viața sexuală	8	5,33	< 0,05
Stres psiho-emoțional sever:			
• O singură dată	49	32,67	< 0,05
• multe ori	32	21,33	< 0,05

Studiul a arătat că tensiunea sau situații încordate, neplăcute și frica au fost stabilite la 62 (41,33%, p<0,05) paciente, tulburări de somn la 38 (25,33%, p<0,05), însoțite de dureri de cap la 35 (23,33%, p<0,05) pacienți, 22 (14,67%, p<0,05) au avut palpitații și dureri în regiunea inimii.

Pacientele au avut tulburări psiho-emoționale în 64,67% din cazuri, p<0,05. Aproximativ 32 (21,33%, p<0,05) paciente au observat stres psiho-emoțional

repetat. Un nivel ridicat de anxietate personală (>46 de puncte) a fost notat în mod fiabil la 66 (58,93%) paciente. De asemenea, 65 (58,04%, p<0,05) paciente au diferite nivele de anxietate în cazul cercetării anxietății situaționale.

Studiul a arătat că sănătatea psiho-emoțională a lucrătorilor medicali este afectată în special în etapa de stabilire a diagnosticului „cancerul de sân”.

Tabelul 2.

Nivelul de anxietate la pacientele incluse în studiu

Nivelele de anxietate	Nr de cazuri n=150		P
	Abs.	%	
Anxietatea personală:	46,78±0,806		
Nr. cazuri	117	78,0	
• nivel scăzut(0-30)	6	10,71	< 0,05
• nivel mediu (31-45)	45	40,18	
• nivel ridicat (>46)	66	58,93	
Total	117	100,0	
Situațional:	48,81±0,969		< 0,05
Nr de cazuri	112	74,67	
• nivel scăzut	5	4,46	< 0,05
• nivel mediu	42	37,5	< 0,05
• nivel ridicat	65	58,04	< 0,05
Total	112	100,0	

Bibliografie

1. Фурдуй Ф. И., Чокинэ В. К., и др. *Траат о научных и практических основах Санокреатологии Том 2.* 2018, 346 стр.
2. Брехман Г.И., Сцбчик Л. Н., Лапочкина Н. П. *Психологические особенности больных миомой матки // Миома матки. – Иваного-Винница – 2000 – с. 35-40.*
3. Mereuță I., Fornea I., Șveț V. *Evaluarea psihodiagnostică a medicilor oncologi.* În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2015, nr.3 (48), p.214.
4. Mereuță I., Șveț V. *Sindromul Burnout – supra-solicitare profesională sau oboseală cronică la medicii oncologi.* În: INFO-MED, 2013, nr21, p.28-32.
5. Șveț V. *Factorii de risc profesionali și controlul lor în activitatea medicilor oncologi.* În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2015, nr.3 (48), p.220.
6. Șveț V. *Dezechilibru efort-recompensă în activitatea medicilor oncologi.* În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2015, nr.3 (48), p.37.

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

Irina TRIPAC, d.m., Dumitru SOFRONI, d.h.ș.m., profesor, Lilian GUȚU, d.m., Veronica CIOBANU, d.m., Roman BALAN, d.m., Serghei ROȘCA, d.m., Nicolae Eșanu, Vlada BETA-MIDRIGAN

Institutul Oncologic, Republica Moldova

Rezumat.

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.

Cuvinte-cheie: cancer endometrial, tratamentul complex, tumorile 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 tratamentul 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 în-

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

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

Pentru prima dată în Republica Moldova se 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 par-

ticularitățile clinice și paraclinice ale pacientelor cu cancer endometrial cu risc înalt și crescut.

Materiale și metode.

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

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

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

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

Grupul 3. Control 100 de paciente cu CE ce au urmat tratamentul chirurgical în volumul operației Histerectomia totală cu anexele bilateral și tratamentul radioterapeutic 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 pacientele care prezentau acuze de metroragie.

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

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

Fixarea preparatelor prin metoda standard și colorația lor s-a efectuat în majoritatea cazurilor cu hematoxifilină – 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 pacientelor 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 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 radio-terapic 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-terapic 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 radio-terapic combinat.

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

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

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

Manifestările caracterului neregulat al ciclului menstrual și comparația frecvenței acestor manifestări la pacientele 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 muncă 75 (32,3±4,4%) nu erau angajate în câmpul muncii; 97 femei (41,8±5,0%; p<0,001) paciente 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 mediul 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 paciente (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 pacientelor au prezentat o instalare a postcoitală a metroragiilor alcătuită 81,9±3,1%, pe când în 18,0±6,5% acestea au apărut de la sine. De remarcat, că în 94,4±2,4% a

fost depistat sindromul algic, acesta fiind absent doar în 5,6±6,4%.

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)

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 în diferite grupuri de risc oncologic.

La pacientele 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 (figura 1).

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

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

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 paciente cu cancer ereditar al endometrului și 12 - preparate de uter cu anexe, extirpate la paciente cu cancer primar multiplu), a fost examinat țesutul

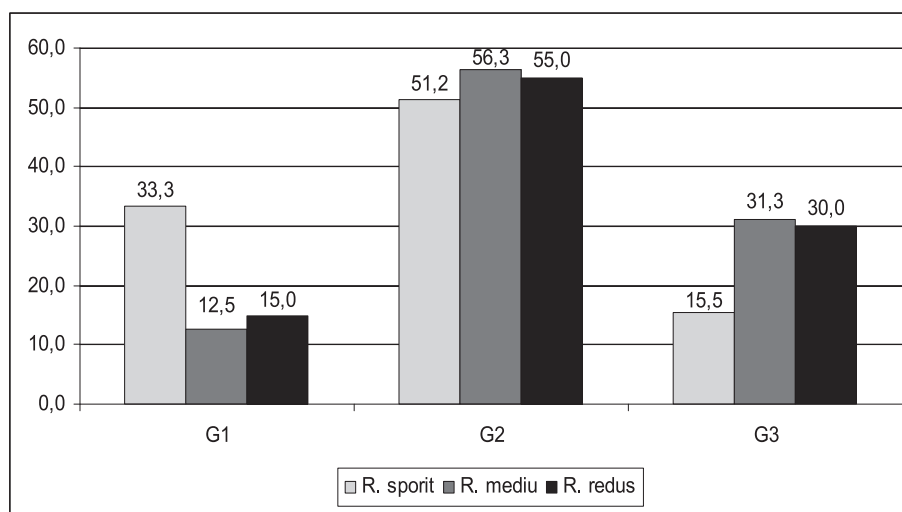


Figura 1. Frecvența gradului de diferențiere a CE în conformitate cu grupul de risc, %.

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 paciente s-a depistat cancer cu invazie în miometru. La paciente cu cancer primar multiplu, concomitent cu adenocarcinomul de tip endometrioid al endometrului, s-a depistat adenocarcinom mucinos al ovarelor, cancer infiltrativ al glandei mamare.

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 pacientele-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).

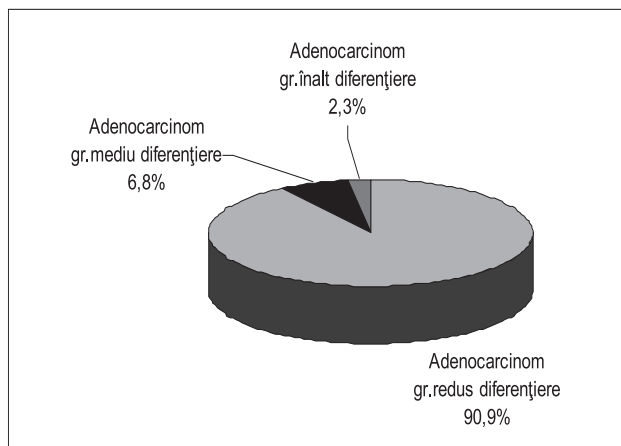


Figura 2. Structura materialului histologic în funcție de gradul de diferențiere al adenocarcinomului la pacientele cu cancer endometrial cu risc crescut și intermediar, %.

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

Discuții:

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.

Concluzii:

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: 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: 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: 1610–1621.
5. Pecorelli S. *FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium.* Int J Gynaecol Obstet 2009; 105: 103–104.
6. Kinkel K., Kaji Y., Yu K.K. et al. *Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis.* Radiology 1999; 212: 711–718.
7. Randall M.E., Filiaci V.L., Muss H. et al. *Randomised phase III trial of whole abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study.* J Clin Oncol 2006; 24: 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: 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: 3278–3285. 23. Colombo N., McMeekin D.S., Schwartz P.E. et al. *Ridaforolimus as a single agent in ad-*

vanced endometrial cancer: results of a single-arm, phase 2 trial. BJC 2013; 108: 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: 2119–2127.

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

ALGORITM DE RADIOCHIMIOTERAPIE PENTRU CANCERUL DE COL UTERIN LOCAL AVANSAT UTILIZÂND METODA CONFORMAȚIONALĂ TRIDIMENSIONALĂ DE RADIOTERAPIE EXTERNĂ

Virgiliu URECHI, șef secție Oncologie Radiologică IV (Brahiterapie), doctorand
Victor CERNAT, șef laborator „Diagnostic, Management și Tumori ALM”

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

urechivirgiliu@gmail.com; 079524562

cernatvictor@yahoo.com

Rezumat:

A fost studiată și implementată în practică metoda conformațională tridimensională de radioterapie externă în tratamentul cancerului de col uterin local avansat, utilizând metodologia modern, în concomitență cu monochimioterapia în asociere cu radioterapia intra-cavitară cu sursa de iradiere ¹⁹²Ir. Acest fapt ne-a permis să comparăm această metodă cu cea deja utilizată în republică, pentru tratamentul acestei maladii, cu elaborarea unui algoritm optim de tratament ce îmbunătățesc rezultatele tratamentului pe fon de toxicitate tolerabilă.

Cuvinte-cheie: radiosensibilizare, radioterapie externă conformațională, cancer de col uterin, algoritm de tratament.

Summary: Chemoradiotherapy algorithm for locally - advanced cervical cancer using the three-dimensional conformal method of external beam radiotherapy.

It has been studied and implemented in practice the three-dimensional conformal method of external radiation therapy in the treatment of locally advanced cervical cancer using modern methodology, concomitant with monochemotherapy in combination with intracavitary radiotherapy with the source of irradiation ¹⁹²Ir. This fact allowed us to compare this method with the one already used in the republic, in the treatment of this disease, with the elaboration of an optimal treatment algorithm that improves the results of the treatment on the background of tolerable toxicity.

Key-words: radiosensibilization, conformal external beam radiotherapy, cervical cancer, treatment algorithm.

Резюме: Алгоритм химиолучевой терапии для местно-распространённого рака шейки матки с использованием трехмерного метода конформной лучевой терапии.

Изучен и внедрён в практику трехмерный конформный метод дистанционной лучевой терапии при лечении местно-распространённого рака шейки матки, используя современную методологию, одновременно с монохимиотерапией в сочетании с внутрисполостной лучевой терапией с источником облучения ¹⁹²Ir. Этот факт позволил нам сравнить этот метод с уже применяемым в республике при лечении этого заболевания, с разработкой оптимального алгоритма лечения, который улучшает результаты лечения на фоне переносимой токсичности.

Ключевые слова: радиосенсибилизация, конформная дистанционная лучевая терапия, рак шейки матки, алгоритм лечения.

Introducere.

Instalarea în departamentul *Radioterapie* a acceleratorului liniar *CLINAC DHX* în 2009 a permis o abordare individuală în planificarea radioterapiei externe, datorată collimatorului multilamelar încorpo-

rat în gantry-ul aparatului, cu generarea câmpurilor de iradiere ce maximal repetă forma volumului țintă planificat, reducând toxicitatea din partea țesuturilor sănătoase [1, 2].

Luând în considerație incidența crescută a forme-

lor avansate de cancer de col uterin pentru doar o secție ce oferă tratament radiant pentru acest contingent de paciente, cu scop de optimizare a timpului total de tratament – planificarea și realizarea radioterapiei externe convenționale a fost utilizată la aparatul *CLINAC DHX*, ceea ce probabil nu ar fi cea mai bună soluție, reieșind din metoda modernă de radioterapie externă apărută în anul 2009 în Republica Moldova.

Metoda conformațională tridimensională se deosebește principial de cea convențională, ce necesită studierea metodologiei moderne de planificare și realizare a ei, conform recomandărilor internaționale, cu ulterioara implementare în practica Republicii Moldova pentru tratamentul cancerului de col uterin local avansat.

Scopul.

Studierea metodologiei moderne de radioterapie externă tridimensională conformațională pentru pacientele cu cancer de col uterin local avansat cu implementarea în practică a ei pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului radiant de fon de toxicitate tolerabilă.

Materiale și metode.

Materialul cercetat a fost prezentat de 2 loturi de paciente cu cancer de col uterin stadiul IIB, IIIA și IIIB. Lotul de cercetare a fost prezentat de pacientele la care a fost utilizată planificarea și realizarea radioterapiei externe conformaționale conform metodologiei moderne în baza recomandărilor internaționale, lotul de control – de pacientele la care metodologia de radioterapie externă convențională a fost transpusă la aparatul *CLINAC DHX*.

Rezultate.

Cancerul de col uterin ocupă locul 5 în structura incidenței prin cancer la populația de gen feminin în Republica Moldova și locul 2 în structura maladiilor oncoginecologice [3].

Conform datelor din *Cancer Registrului Național* pe anul 2018, aproximativ 80% din cazurile primar depistate de cancer de col uterin sunt deja în stadiile local – avansate [3].

Tratamentul cancerului de col uterin local avansat reprezintă radiochimioterapia bazată pe cisplatină, administrarea ei fiind recomandabilă pe tot parcursul radioterapiei externe [4-7].

În secția *Radioginecologie*, pînă în anul 2009, metoda de radioterapie externă pentru tratamentul cancerului de col uterin local avansat a fost cea convențională, fiind caracterizată prin metode simple de iradiere, cu formarea câmpurilor de formă dreptunghiulară, din cauza lipsei collimatorului multilamelar. Protejarea organelor de risc și a țesuturilor sănătoase

se efectua doar în rezultatul blocurilor din plumb, fiind necesară trecerea de la metoda tridimensională de iradiere – la cea din 2 câmpuri opuse cu aplicarea ecranării centrale, cu ulterioara protejare a triunghiului paracervical (punctul *A*), vezicii urinare cît și a rectului, tratamentul fiind efectuat la aparatul *Terabalt*.

Acest fapt permite asocierea radioterapiei intracavitare în timpul radioterapiei externe cu optimizarea timpului total de tratament și conform protocolului instituțional al secției *Brahiterapie*, ecranarea centrală se efectuează la doza totală absorbită = 20-30 Gy de la radioterapia externă, conform acestei metode au fost tratate pacientele din lotul de control. Cliniciștii, inclusiv din țările estice, descriu așa metoda de tratament, aplicând blocul central la doza totală absorbită = 36-40 Gy [8-13].

Totuși utilizarea acestei metode de tratament duce la limitarea administrării de citostatic pe parcursul radioterapiei externe, de la 5-6 administrări recomandate (în dependență de doza pe fracție), la 2-3, ceea ce nu mărește semnificativ curba indicatorilor supraviețuirii, mărirea numărului de ședințe de radioterapie intracavitare - duce la incidența crescută de toxicitate postradică din partea organelor de risc. De asemenea, mișcarea pacientei în timpul sesiunii de fotonoterapie, umplerea fiziologică a organelor de risc, insuficiența sistemelor calitative de imobilizare – poate duce la suprainradieră organelor de risc, la supra/subdozaj în punctul *A*, cu ulterioare dificultăți în calcularea dozei totale absorbite [14].

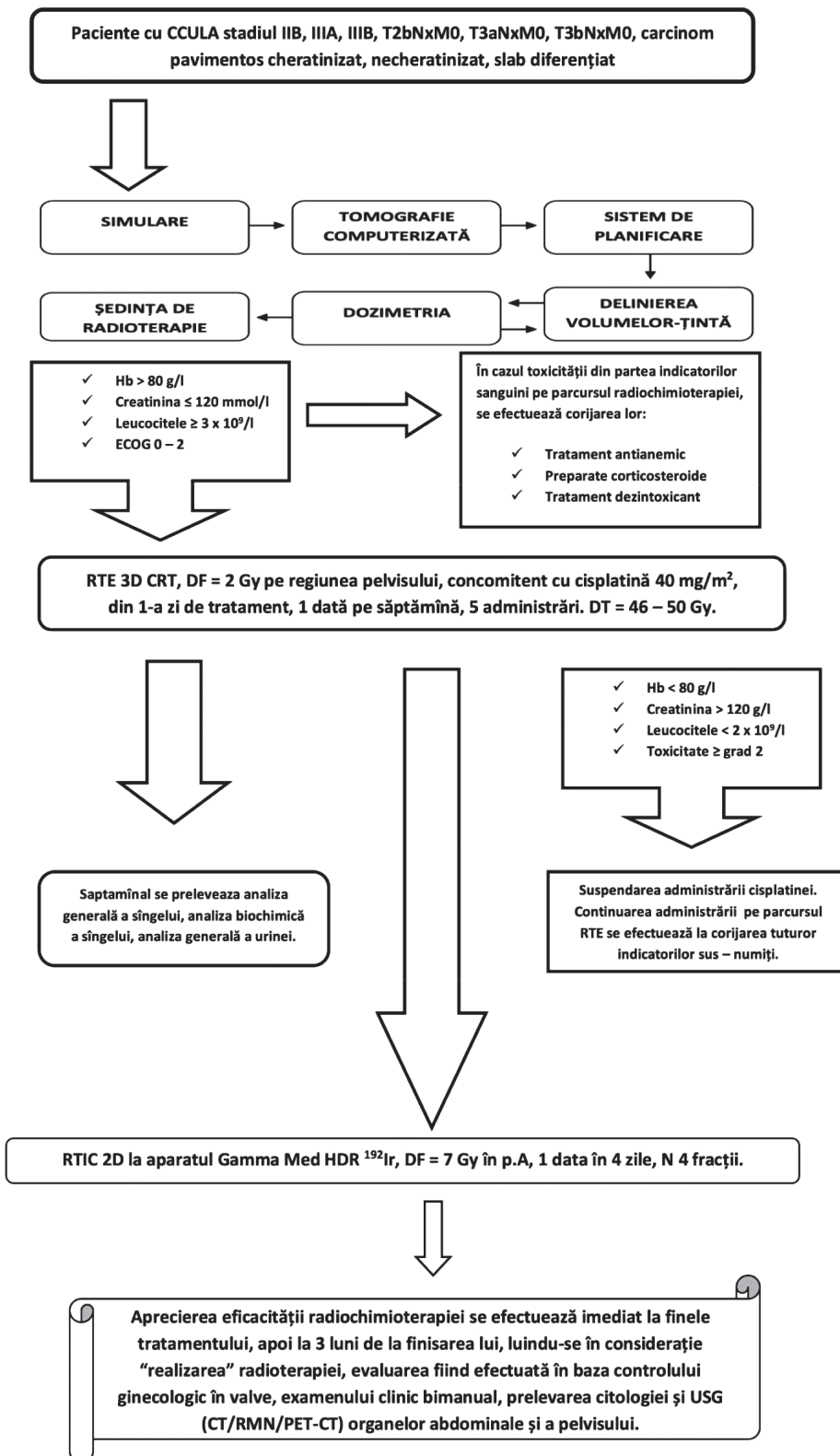
Sistemul de collimator multilamelar permite excluderea ecranării centrale, cu posibilitatea calculării reale a dozelor absorbite în volumele țintă, punctele de referință și organele de risc.

Pacientele din lotul de cercetare au fost tratate respectând metodologia modernă pentru această metodă de radioterapie externă, doza totală absorbită fiind de 46-50 Gy în dependență de volumul tumorii și tumoarea restantă în spațiile parametrare, a permis administrarea numărului recomandat de citostatic pe parcursul radioterapiei externe; scăderea numărului de ședințe de radioterapie intracavitare și respectarea timpului total de tratament recomandat (49-55 zile).

În rezultatul analizei indicatorilor răspunsului imediat la finisarea radioterapiei asociate din focarul primar și spațiile parametrare, indicatorilor supraviețuirii generale și fără recidivare, incidenței metastazelor la distanță, incidenței și severității toxicității postradice acute din partea vezicii urinare, tractului gastro – intestinal inferior, mucoasei vaginului și a indicatorilor sîngelui periferic, toxicității postradice tardive din partea rectului, vezicii urinare și a mucoasei vaginului, a fost elaborat un algoritm optim de radiochimioterapie pentru cancerul de col uterin

local avansat utilizând metodologia modernă de radioterapie externă conformațională, ce a permis de a respecta protocoalele internaționale privind numărul recomandat de administrări de citostatic, de a reduce numărul de ședințe de radioterapie intracavitară, scăzând incidența toxicității postradice din partea organelor de risc.

Algoritmul de radiochimioterapie pentru cancerul de col uterin local avansat a fost prezentat la ședința *Consiliului Calității* din IMSP Institutul Oncologic, a fost discutat, aprobat și recomandat spre includerea în *Protocolul Clinic Național – 142* privind *cancerul cervical*.



Concluzii.

Studierea și implementarea în practică a metodologiei moderne de radioterapie externă conformațională în tratamentul cancerului de col uterin local avansat ne-a permis să prezentăm finalitatea acestei metodologii, obținând rezultate convingătoare ale tratamentului cu păstrarea calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie:

- Gandhi A.K., Sharma D.N., Rath G.K., et al. *Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study*. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, nr. 87, p. 542-548.
- Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А. *Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии*. В: *Сибирский онкологический журнал*, 2015, № 1, с. 33-37.
- Cancer: Registru Național, Republica Moldova, 2018.
- Colombo N., Carinelli S., Colombo A., et al. *ESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Ann. Oncol.*, 2012, nr. 23, suppl. 7, p. 27-32.
- Endo D., Todo Y., Okamoto K., et al. *Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort*. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2015, nr. 26(1), p. 12-18.
- Haie-Meder C., Morice P., Castiglione M. *MESMO Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. In: *Ann. Oncol.*, 2010, nr. 21, suppl. 5, v37-v40, p.63-64.
- Markman M. *Chemoradiation in the management of cervix cancer: current status and future directions*. In: *Oncology*, 2013, nr. 84(4), p.246-250.
- Dose-volume histogram analysis of composite EQD2 dose distributions using the central shielding technique in cervical cancer radiotherapy Tamaki, Tomoaki et al*. In: *Brachytherapy*, 2016 Sep.-Oct., nr. 15(5), p. 598-606.
- Lim M.C., Lee M., Shim S.H., et al. *Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement*. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2017, nr. 28(3), p. 22.
- Murakami N., Kasamatsu T., Wakita A., et al. *CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer*. In: *BMC Cancer*, 2014, nr. 14, p. 447.
- Tharavichitkul E., Wanwilairat S., Watcharawipha A., et al. *The effect of central shielding in the dose reporting for cervical cancer in EQD2 era*. In: *J. Contemp. Brachytherapy*, 2013, nr. 5, p. 236-239.
- Toita T., Kato S., Niibe Y., et al. *Prospective multi-institutional study of definitive radiotherapy with high-dose rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4cm) stage I and II uterine cervical cancer*. In: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2011, nr. 82, p. 49-56.
- Yokoi E., Mabuchi S., Takahashi R., et al. *Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma*. In: *Journal of Gynecologic Oncology*, 2017, nr. 28(2), p. 19.
- Tamaki T., Ohno T., Noda S., et al. *Filling the gap in central shielding: three-dimensional analysis of the EQD2 dose in radiotherapy for cervical cancer with the central shielding technique*. In: *Journal of Radiation Research*, 2015, nr. 56(5), p. 804-810.

REZULTATELE DIAGNOSTICULUI ȘI A TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL BOLNAVILOR CU CHISTURI MEDIASTINALE

Valentin MARTALOG, dr. med., conf. univ.

IP USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de oncologie
IMSP Institutul Oncologic

tel.: 079514440, valentin.martalog@usmf.md

Rezumat.

Scopul studiului este evaluarea rezultatelor metodelor diagnostice și a tratamentului chirurgical la 50 de bolnavi cu chisturi mediastinale. Este descris rolul metodelor radiologice și a bronhoscopiei în depistarea chisturilor mediastinale. Tratamentul de bază a chisturilor mediastinale este chirurgical. Au fost analizate tipurile operațiilor efectuate în tratamentul chirurgical al bolnavilor cu chisturi mediastinale. Analiza morfologică a permis stabilirea diagnosticului clinic definitiv și a spectrului chisturilor mediastinale.

Cuvinte-cheie: chist mediastinal, diagnostic, tratament.

Summary. Results of the diagnosis and surgical treatment of the mediastinal diseases.

The aim of the study is to evaluate the results of the diagnostic methods and the surgical treatment of 50 patients with mediastinal cysts. The role of radiological methods and bronchoscopy in the detection of mediastinal cysts is described. The basic treatment of mediastinal cysts is surgical. Were analyzed types of surgical operations carried out in the treatment of patients with mediastinal cysts. The morphological analysis allowed to establish the definitive clinical diagnosis and the spectrum of mediastinal cysts.

Key-words: mediastinal cyst, diagnosis, treatment

Резюме. Результаты диагностики и хирургического лечения медиастинальных заболеваний.

Целью исследования является оценка результатов диагностических методов и хирургического лечения 50 больных с кистами средостения. Описана роль рентгенологических методов и бронхоскопии в выявлении кист средостения. Основное лечение кист средостения является хирургическим. Проанализированы виды операций, выполняемых при хирургическом лечении больных с кистами средостения. Морфологический анализ позволил установить окончательный клинический диагноз и спектр кист средостения.

Ключевые слова: киста средостения, диагноз, лечение.

Introducere

Chisturile mediastinale reprezintă 12-20% dintre tumorile mediastinale și în cele mai multe cazuri sunt congenitale și situate în mediastinul mediu. În funcție de structura epiteliului care le căptușește există mai multe tipuri de chisturi: bronhogene, enterice, pericardice etc. De cele mai multe ori evoluează asimptomatic, simptomatice devin în caz de compresiune asupra organelor din vecinătate [1].

Depistarea formațiunilor mediastinale este favorizată de metodele radiologice, cele instrumentale sunt utilizate în confirmarea morfologică a diagnosticului. Examenul imagistic al formațiunilor mediastinale presupune o caracterizare complexă: localizarea, forma, dimensiunile, intensitatea, conturul, extensia, raporturile cu organele adiacente și mobilitatea. Tomografia computerizată (CT) și rezonanța magnetică nucleară (RMN) permite diferențierea dintre chisturi și masele mediastinale: timom, teratom, limfom, unele din tumorile neurogene. Pentru examenul imagistic al mediastinului este necesară o abordare secvențială. Examenul radiologic polipozițional furnizează date despre localizarea formațiunii prin imaginea mediastinului dilatat și/sau deplasarea structurilor anatomice adiacente. Posibilitățile caracterizării structurale sunt limitate, însă cu acest scop poate fi utilizată tomografia computerizată. RMN oferă informații suplimentare despre structura și relația cu țesuturile adiacente, având deseori rolul decisiv în aprecierea invaziei formațiunii [2, 6].

Bronhoscopia pune în evidență compresia extrinsecă a arborelui traheobronșic, prezența secrețiilor purulente, sangvinolente s-au a unei eventuale fistule în trahee ori bronhii în cazul chistului bronhogen [3].

Tratamentul chirurgical al chisturilor mediastinale depinde în mare măsură de tipul chistului (bronhogen, pericardic, gastroenteric, timic, de duplicație

esofagiană etc), de simptomatologia pe care o prezintă, de amplasare (atașate de organele vitale) și de riscul pe care-l poartă asupra stării generale a pacientului. Astfel în cazul chisturilor asimptomatice se recomandă tratament chirurgical și dispensarizarea pacientului, iar în cele simptomatice – se poate utiliza rezecția chirurgicală prin toracotomie sau prin chirurgie asistată endoscopic (videotoracoscopie). În rezecția chirurgicală a chisturilor mediastinale prin toracotomie căile de acces mai des utilizate sunt: toracotomia laterală, anterolaterală și posterolaterală. Excizia chistului mediastinal depinde de legătura lui cu organele vitale și poate fi totală s-au subtotală [4].

Scopul studiului

Evaluarea rezultatelor metodelor diagnostice și a tratamentului chirurgical ale chisturilor mediastinale.

Rezultate proprii și discuții

Studiul include un lot de 50 pacienți cu chisturi mediastinale aflați la tratament în secția chirurgie toraco-abdominală a IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova în perioada anilor 1990- 2016.

Printre pacienții cu chisturi mediastinale luați în studiu au fost 34 femei (68,0%) și 16 bărbați (32,0%) (figura 1).

Conform literaturii de specialitate, chisturile mediastinale sunt mai frecvent întâlnite la persoanele cu vârstă medie, cu toate acestea, ele au fost descrise la copii de 4-5 și 6 ani, precum și la adulți cu vârsta de 70 și chiar 86 ani [2]. Vârsta pacienților investigați a fost cuprinsă între 17 și 79 de ani, media fiind de 56,5 ani.

Distribuția bolnavilor conform vârstei este prezentată în figura 2.

Astfel, chisturile mediastinale au fost depistate mai frecvent la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 ani, constituind 26,0%, urmată de pacienții de

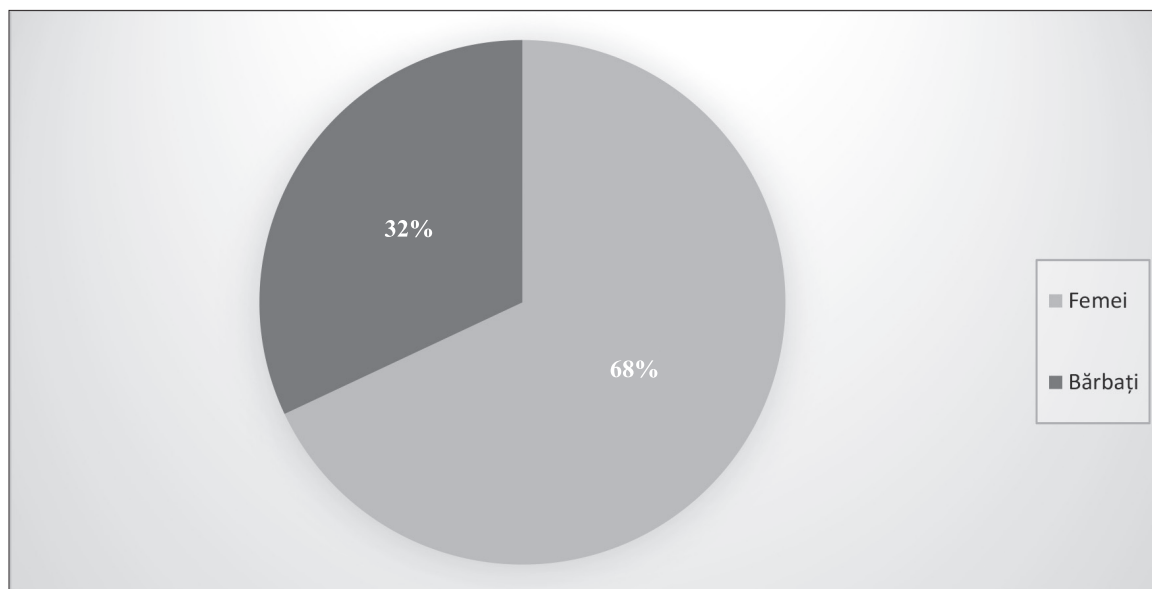


Figura 1. Repartizarea bolnavilor după sex

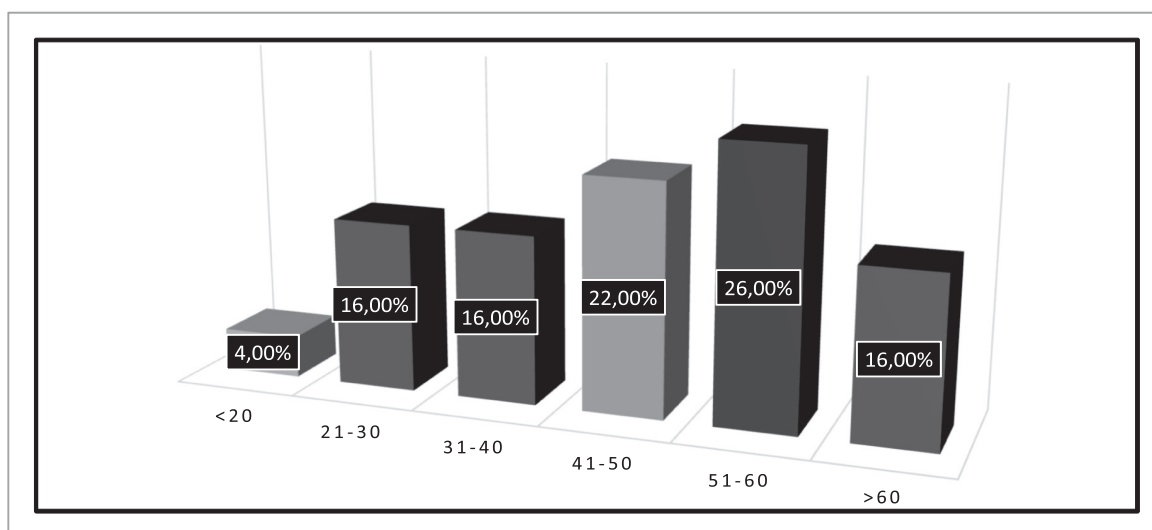


Figura 2. Distribuția pacienților conform vârstei

41- 50 ani - 22,0% din cazuri. Mai puțin întâlnite au fost la pacienții cu vârsta cuprinsă între 21-30 ani, 31-40 ani și >60 ani – respectiv câte 16,0% și la cei cu vârsta mai mică de 20 ani - 4,0%.

Analiza bolnavilor în funcție de mediul de proveniență este prezentată în figura 3.

Din figură se observă că pacienții din mediul rural și cel urban au fost în egală măsură, constituind câte 50,0%.

Tuturor bolnavilor spitalizați li s-au efectuat explorări clinice și paraclinice: analiza generală a sângelui, urinei, analiza biochimică, ECG, spirometria, radioscopia și radiografia toracelui. La o parte din pacienți s-a efectuat fibrobronhoscopia diagnostică și tomografia computerizată a toracelui. La necesi-

tate au fost efectuate Echo cordului, esofagoscopia, radioscopia și radiografia baritată a esofagului, USG organelor cavității abdominale.

Diagnosticul chisturilor mediastinale la bolnavii simptomatici începe cu acuzele pacienților, iar în cazurile asimptomatice ele pot fi depistate prin metode imagistice. Semnele clinice sunt în dependență de localizarea chistului (mediastinul superior, inferior și posterior) și de implicarea organelor învecinate. Astfel, tabloul clinic include simptomatologia proprie, dependentă de natura procesului patologic (chistul mediastinal) și semnele clinice care se instalează în rezultatul comprimării structurilor mediastinului [2].

Acuzele pacienților cu chisturi mediastinale sunt prezentate în tabelul 1.

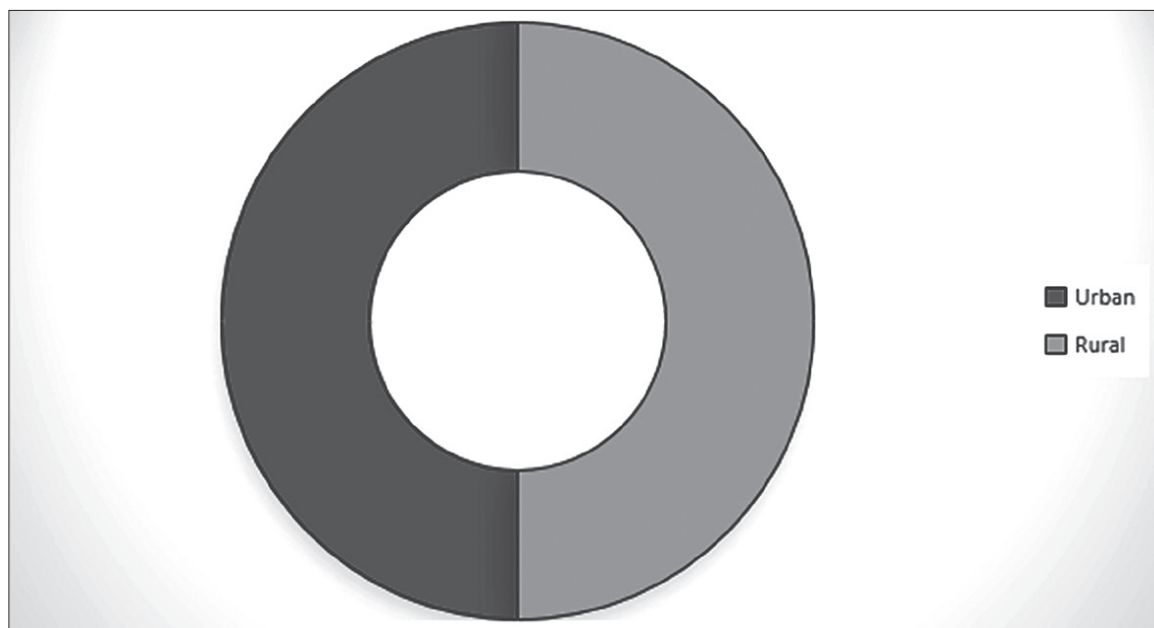


Figura 3. Repartizarea bolnavilor în funcție de mediul de proveniență

Tabelul 1.

Semnele clinice ale bolnavilor cu chisturi mediastinale

Semne clinice	Număr absolut	%
Dureri în torace	18	36,00
Dispnee	10	20,00
Tuse uscată	9	18,00
Slăbiciune generală	8	16,00
Tuse cu eliminări mucopurulente	4	8,00
Astenie	4	8,00
Dureri retrosternale	4	8,00
Scădere ponderală	3	6,00
Febră	3	6,00
Disfagie	2	4,00
Durere epigastrică și în rebordul costal drept	2	4,00
Transpirații nocturne	2	4,00
Subfebrilitate	2	4,00
Cefalee	1	2,00

Din tabel se observă, că dintre semnele clinice, cel mai des întâlnite a fost durerea toracică la 18 pacienți (36,0%), dispneea – la 10 bolnavi (20,0%), tusea seacă - în 9 cazuri (18,0%) și slăbiciunea generală – la 8 pacienți (16,0%).

Radiografia toracică permite obținerea unor imagini care oferă posibilitatea de a depista formațiunea și unele caracteristici ale ei – localizarea, forma și dimensiunile. În diagnosticul chisturilor mediastina-

le radiografia toracică deține un rol important, în ce privește presupunerea diagnosticului și orientarea pașilor următori pentru confirmarea sau infirmarea acestui diagnostic [5].

Rezultatele radiografiei și radioscopiei cutiei toracice la bolnavii cu chisturi mediastinale sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Concluzia radiologică a pacienților cu chisturi mediastinale

Concluzia radiologică	Numărul absolut	%
Chist mediastinal	17	34,00
Neurinom	6	12,00
Tumoră mediastinală	5	10,00
Chist pericardic (celomic)	5	10,00
Formațiune mediastinală	4	8,00
Chist hidatic	3	6,00
Chist bronhogen	2	4,00
Chist S2 plămân drept	1	2,00
Două și mai multe concluzii	7	14,00
Total	50	100

Concluzia radiologică mai des întâlnită a fost chist mediastinal – la 17 pacienți (34,0%), urmată de neurinom – 6 bolnavi (12,0%), tumoră mediastinală și chist pericardic (celomic) – la câte 5 pacienți, respectiv (10,0%). Mai rar a fost descrisă formațiune

mediastinală – 4 bolnavi (8,0%), chist hidatic – 3 pacienți (6,0%), chist bronhogen – în 2 cazuri (4,0%) și chist S2 plămân drept la un bolnav (2,0%). Două și mai multe concluzii radiologice au fost descrise la 7 pacienți (14,0%).

Diagnosticul radiologic al chisturilor mediastinale include și tomografia computerizată care aduce informații utile privitor la structura chisturilor, dimensiunile, legătura lor cu organele învecinate. Concluziile TC de multe ori stau la baza deciziilor despre necesitatea utilizării de mai departe a metodelor invazive în stabilirea diagnosticului. Tomografia computerizată a fost efectuată la 20 (40,0%) din 50 de pacienți cu chisturi mediastinale. Rezultatele TC sunt prezentate în *tabelul 3*.

Tabelul 3.

Concluziile TC a toracelui

Rezultatul CT	Numărul absolut	%
Chist mediastinal	12	60,00
Tumoare mediastinală	5	25,00
Limfom mediastinal	3	15,00
Total	20	100

În baza tomografiei computerizate au fost descrise următoarele concluzii: chist mediastinal - la 12 pacienți (60,0%), tumoare mediastinală - la 5 bolnavi (25,0%) și limfom mediastinal- în 3 cazuri (15,0%).

Localizarea chisturilor mediastinale în compartimentele mediastinului este prezentată în *figura 4*.

Chisturile mediastinale au fost localizate mai frecvent în mediastinul posterior - la 19 pacienți (38,0%),

urmate de cele din mediastinul mediu – la 13 bolnavi (26,0%), mediastinul anterior – la 10 pacienți (20,0%) și mediastinul superior – în 8 cazuri (16,0%).

Dimensiunile chisturilor mediastinale sunt variate și depind în mare măsură de tipul chistului. Astfel chisturile pericardice (celomice) și chisturile bronhogene pot avea dimensiuni de la 3 până la 20 cm și mai mult, iar chisturile dermoide pot ajunge până la 15-25 cm [2]. Dimensiunile chisturilor mediastinale stabilite la examenul radiologic sunt prezentate în *figura 5*.

Din figură se constată, că cele mai multe chisturi mediastinale au avut dimensiuni cuprinse între 6 și 10 cm - la 22 pacienți (44,0%), urmate de chisturile cu dimensiuni de până la 5 cm – la 11 bolnavi (22,0%), 11-15 cm – în 10 cazuri (20,0%) și mai mari de 16 cm – la 7 pacienți (14,0%).

Fibrobronhoscopia a permis vizualizarea arborelui bronșic și stabilirea gradului de compresie a căilor respiratorii. Bronhoscopia a fost efectuată la 20 (40%) din 50 pacienți cu chisturi mediastinale. Concluziile fibrobronhoscopiei sunt prezentate în *tabelul 4*.

Tabelul 4.

Rezultatele fibrobronhoscopiei la bolnavii cu chisturi mediastinale

Concluziile bronhoscopiei	Numărul absolut	%
Comprimarea bronhiilor	10	50,00
Bronșită mucopurulentă	6	30,00
Bronșită catarală	4	20,00
Total	20	100

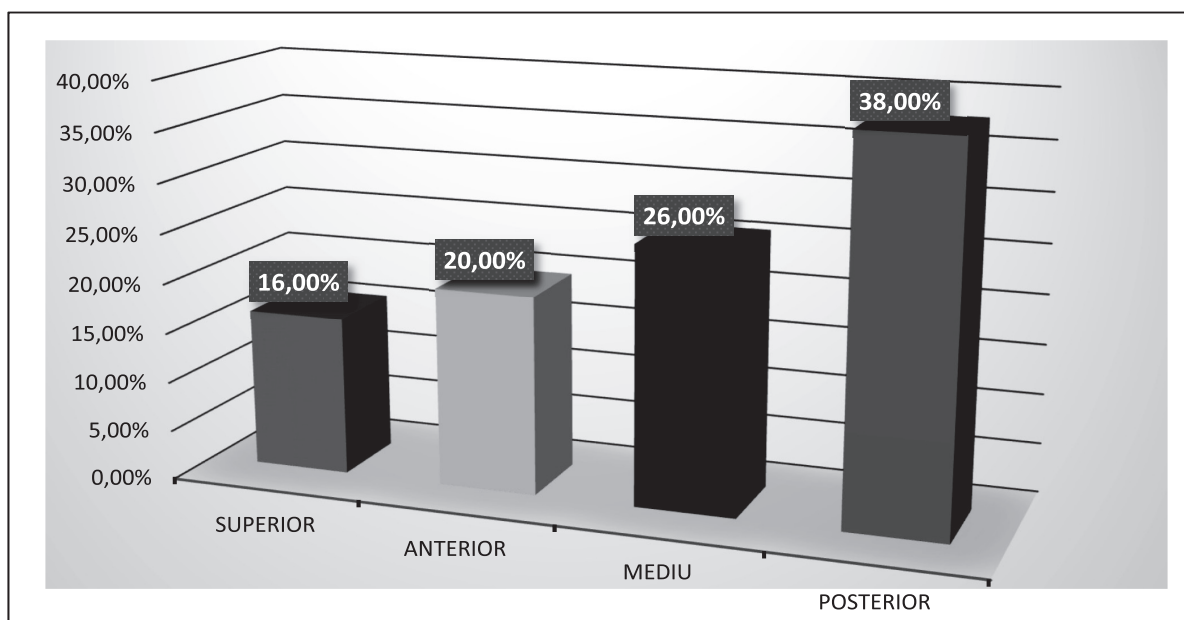


Figura 4. Repartizarea chisturilor mediastinale în compartimentele mediastinului

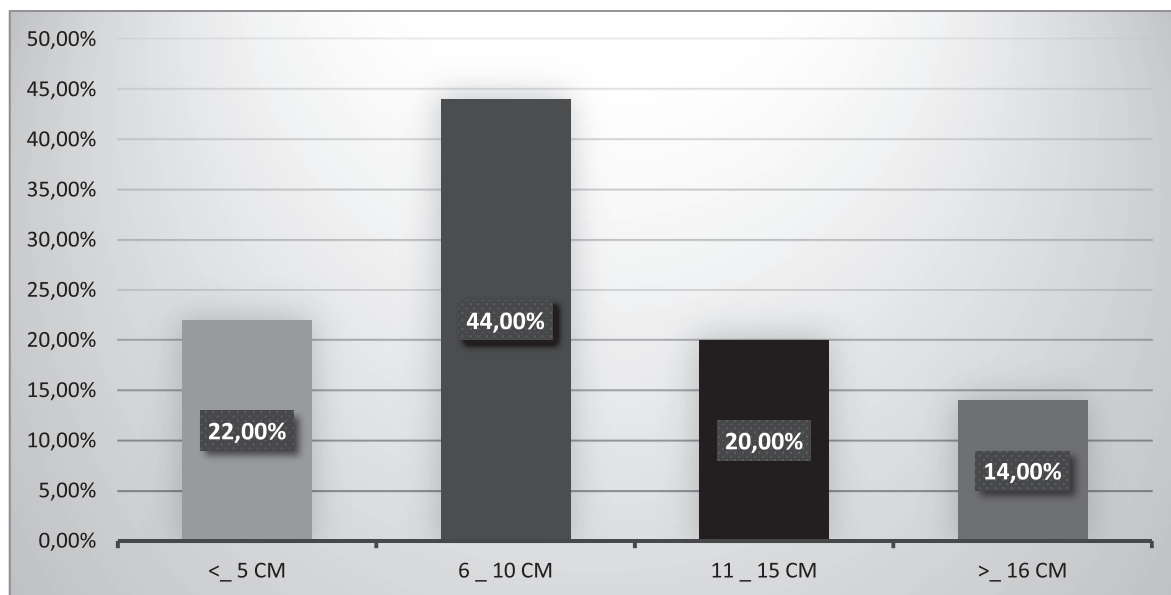


Figura 5. Dimensiunile chisturilor mediastinale

Din tabel se observă, că comprimarea bronhiilor a fost stabilită la 10 pacienți (50,0%), endobronșita mucopurulentă – la 6 bolnavi (30,0%) și bronșita catarală – în 4 cazuri (20,0%).

Tratamentului chirurgical au fost supuși 43 (86,0%) din 50 de pacienți cu chisturi mediastinale (tabelul 5). Restul 7 pacienți (14,0%) au refuzat categoric intervenția chirurgicală.

■ Operații radicale ■ Operații citoreductive

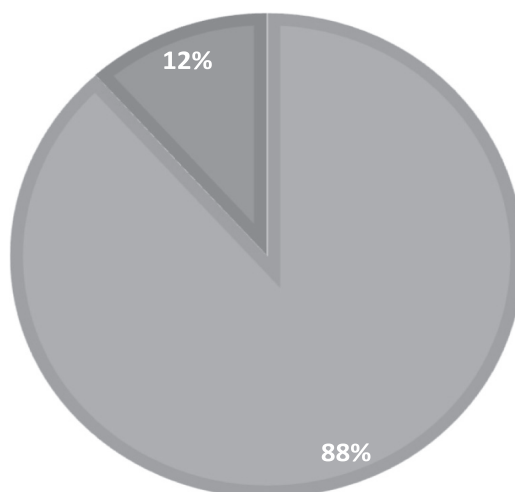


Figura 7. Tipurile intervențiilor chirurgicale

Tabelul 5.

Spectrul intervențiilor chirurgicale

Metodele chirurgicale	Numărul absolut	%
Exereza chistului	38	88,37
Rezecția pereților chistului	4	9,30
Fenestrarea chistului	1	2,33
Total	43	100

Astfel, la pacienții cu chisturi mediastinale de cele mai dese ori a fost efectuată exereza chistului – la 38 bolnavi (88,37%). Rezecția pereților chistului a fost utilizată – în 4 cazuri (9,30%), iar fenestrarea chistului - la un pacient (2,33%).

Intervențiile chirurgicale radicale au ca scop înlăturarea completă a formațiunii împreună cu capsula, iar cele citoreductive sunt utilizate în cazuri complicate cum ar fi: aderarea formațiunii la organele vitale, vase mari, etc [7]. Printre intervențiile chirurgicale efectuate la bolnavii cu chisturi mediastinale la 38 pacienți (88,37%) au fost radicale, iar la 5 bolnavi (11,63%) - citoreductive (figura 7).

Intervenția chirurgicală a făcut posibil confirmarea morfologică a chisturilor care a stat la baza diagnosticului clinic definitiv și este prezentată în tabelul 6.

Tabelul 6.

Rezultatele examenului histopatologic la pacienții cu chisturi mediastinale

Rezultatul histologic	Numărul absolut	%
Chist mediastinal	28	65,12
Chist pericardic (ce- lomnic)	7	16,28
Chist bronhogen	6	13,95
Chist dermoid	2	4,65
Total	43	100

Din tabel se constată, că de cele mai multe ori a fost descris chistul mediastinal la 28 pacienți (65,12%), urmat de chistul pericardic - la 7 bolnavi (16,28%), chistul bronhogen - în 6 cazuri (13,95%) și chistul dermoid care a fost stabilit la 2 pacienți (4,65%).

Complicații postoperatorii s-au dezvoltat la un pacient (2,33%) din 43 bolnavi supuși tratamentului chirurgical. Pacientul cu diagnosticul de chist dermoid mediastinal de dimensiuni mari 20×25cm, căruia i s-a efectuat operația: extirparea chistului mediastinal prin toracotomie anterolaterală, la a cincea zi după operație s-a depistat hemotorace coagulant și din acest motiv a fost efectuată retoracotomie, unde s-a depistat un cheag de sânge în cavitatea pleurală de aproximativ 200-300 ml, care a fost înlăturat. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități.

Concluzii:

1. Dintre semnele clinice cel mai des întâlnite la pacienții cu chisturi mediastinale au fost: dureri în torace – la 18 pacienți (36,0%), urmată de dispnee – 10 bolnavi (20,0%), tusea seacă - în 9 cazuri (18,0%) și slăbiciune generală – la 8 pacienți (16,0%).

2. Metoda radiologică este determinantă în depistarea chisturilor mediastinale. Ea oferă date importante despre localizarea, forma, dimensiunile, structura chisturilor și legătura lor cu organele învecinate. Fibrobronhoscopia a permis vizualizarea arborului bronșic și stabilirea compresiei căilor respiratorii.

3. Au fost evaluate rezultatele tratamentului chirurgical la pacienții cu chisturi mediastinale. Astfel, de cele mai dese ori a fost efectuată exereza chistului – la 38 bolnavi (88,37%), urmată de rezecția pereților chistului – în 4 cazuri (9,30%) și fenestrarea chistului care a fost utilizată la un pacient (2,33%).

Printre intervențiile chirurgicale efectuate la bolnavii cu chisturi mediastinale, la 38 pacienți (88,37%) au fost radicale, iar la 5 bolnavi (11,63%) - citoreductive.

4. Intervenția chirurgicală a făcut posibilă confirmarea morfologică a chisturilor mediastinale care a stat la baza diagnosticului clinic definitiv. Printre rezultatele histopatologice, de cele mai multe ori a fost descris chistul mediastinal la 28 pacienți (65,12%), urmat de chistul pericardic - la 7 bolnavi (16,28%), chistul bronhogen - în 6 cazuri (13,95%) și chistul dermoid care a fost stabilit la 2 pacienți (4,65%).

Bibliografie

1. Duwe B.V., Sterman D.H., Musani A.I. *Tumors of the mediastinum*. Chest 2005; 128: 2893-2909
2. Traian O. *Tumorile mediastinale: Studiu anatomic clinic. Particularități diagnostice și terapeutice*. București, 1971, p. 95-200.
3. Dimitriu C.C. *Diagnosticul bolilor mediastinului*. În: *Diagnosticul Clinic*, Ed. Medicală, București, 1958, vol. I p. 333.
4. Park D.R., Vallieres E., *Tumors and cysts of the mediastinum*. Chapter 76, *Textbook of Respiratory Medicine*. 5th eds. Mason R.J., Broaddus V.C., Martin T.R., King T.E., Schraufnagel D.E., Murray J.F. and Nadel J.A., Philadelphia, Elsevier Saunders; 2010, 1814-1835.
5. Cepoida E., Rotaru N., Gladun N., Ungureanu S., Condrea S., Cepoida P. *Diagnosticul imagistic în patologia mediastinului*, Chișinău, 2009, p. 5-40
6. Вишнеvский А.А., Адамян А.А. *Хирургия средостения*. //«Медицина», Москва, 1977, 390 с.
7. Хамидуллин Р. Г., Сигал Е.И., Бурмистов М.В. *Хирургическое лечение опухолей и кист средостения* // IV съезд онкол. и радиол. СНГ, избр. Лекций и докл. Баку, 2006, с. 164-167

HISTOLOGICAL COMPARISON OF BONE-IMPLANT CONTACT – WHEN ADMINISTERING COORDINATION COMPOUNDS OF ZINC AND VANADIUM

¹Adrian GRANCIUC, doctor stomatolog,

²Gheorghe GRANCIUC, doctor habilitat în științe medicale,

¹Public Academy of Dentistry of the Republic of Moldova, Chișinău

²USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

e-mail (granciuc@gmail.com)

Summary.

Theoretical concept about description of the implant integration into the bone on a microscopic view remains to be a wide studied subject. The study of the morphological preparates with sections on the border implant-bone had been done on different depths and sides of the implant using hematoxylin-eosin stain. Remarkable result had been observed on comparative analysis of studied groups on administrating TS-2Z and TS-1Z, TS-9V that did stimulate bone regeneration. Histological studies confirm the results of improvement of biochemical and blood indexes after implant surgery at the animal that had received coordinative compounds of Zn(L-H)₂;Zn(L-H)etazol;[Vo(L-H)etazol]₂SO₄.

Key-words: coordinative compounds, zinc, vanadium, bone regeneration processes, implants, osteointegration.

Rezumat. Comparația histologică a contactului osos cu implantul la administrarea compușilor coordonativi de zinc și vanadiu.

Conceptul teoretic și descrierea integrării implantului în os din considerente microscopice rămâne un subiect larg studiat. Studiul preparatelor morfologice cu secțiuni a osului la hotar cu implantul a fost realizată la diferite adâncimi și laturi ale implantului - utilizând colorație de hematoxilină-eozină. Rezultate remarcabile au fost depistate la analiza comparativă a grupurilor studiate unde au fost administrate TS-2Z și TS-1Z, TS-9V, ele stimulând regenerarea osoasă. Studiile histologice sînt confirmate și de rezultatele îmbunătățirii indicilor biochimici, indicilor hematologici, după operația inserării implantului la animalele experimentale - cărora le-au fost administrați compuși coordonativi Zn(L-H)₂;Zn(L-H)etazol;[Vo(L-H)etazol]₂SO₄.

Cuvinte-cheie: compuși coordonativi, zinc, vanadiu, procese osteoregenerative, implanturi, osteointegrare.

Резюме. Гистологическое сравнение контакта кости с имплантатом при администрировании координационных соединений цинка и ванадия.

Теоретическая концепция описания интеграции имплантата в кость с микроскопической точки зрения остается предметом широкого изучения. Изучение морфологических препаратов с разрезами на границе имплантат-кость проводилось на разных глубинах и сторонах имплантата с использованием гематоксилин-эозиновой окраски. Успешный результат наблюдался при сравнительном анализе исследуемых групп при администрировании TS-2Z и TS-1Z, TS-9V, которые стимулировали регенерацию костных тканей. Гистологические исследования подтверждаются результатами улучшения биохимических и кровяных показателей в динамике имплантационной операции животным которым были администрированы координационные соединения Zn(L-H)₂;Zn(L-H)etazol;[Vo(L-H)etazol]₂SO₄.

Ключевые слова: координационные соединения, цинк, ванадий, остеорегенеративные процессы, имплантаты, остеointegrация.

Introduction

One of the most important problems of modern implantology is the bone integration of dental implants and by default management of its process. The essential stage is the surgical one; the insertion of the implant in the alveolar socket and obtaining the adherence of the bone to the implant and achieve a direct bone implant surface without involving connective tissue layer. Branemark's concepts of bone integration of the implants are based on clinical and experimental studies, describing the complexity of the process of bone integration of the implants. His postulates confirm that until now the research assures clinical efficacy of implant use, require continued

research [1, 2, 6]. Histomorphological data of osteointegration process of dental implants are in continuous research [3, 4, 5], this way studies of the microscopic structure of the implant-bone contact surfaces are required for a fine examination.

Material and methods:

The animals were sacrificed at intervals of 2 weeks and 1 month with light anesthesia overdose. The surgery was performed and the samples of respected mandibles and bones of rats within which remain implants. Hemi-mandibular samples were kept 10 days in 10% formalin solution and then 2 days in 70% alcohol, ethyl alcohol 90% 2 days, 2 days 96%

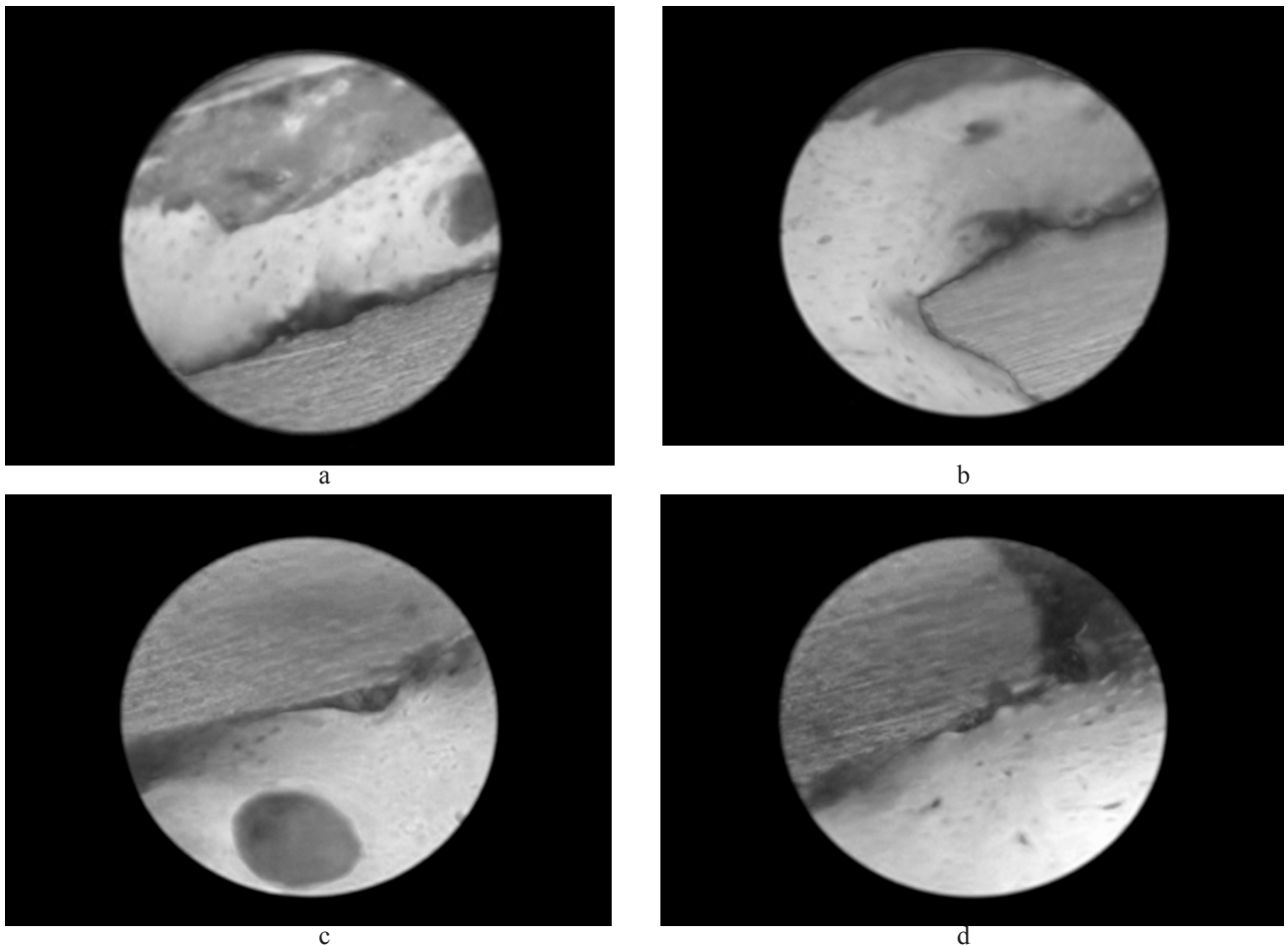


Fig. 1 (a, b, c, d). Microphotograms. Haematoxylin eosin stain .Images of implants with surrounding tissue in the control group at 2 weeks (a, b) since the surgery of inserting the implant. The new are of young bone tissue covered the area directly bordering the implant. The tissue maturation is a continuous process, fibrous tissue is noticed on the bordering of the implant (a), bone only rarely adhere to the implant surface (a, b).Histology images (c, d)-images had been taken after 1 month after surgery.

alcohol, absolute alcohol one week, 24 hours a mixture of ethanol + acetone (1:1) 100% acetone and finally one week with daily changes of acetone. After these procedures, the portion of jaw bone where the implant had been inserted had been placed into a propylene resin solution. Solidification of the preparations lasted one week. The slice cuts of the preparations on the limit bone-implant were performed at different depths and parts of the implant and haematoxylin-eosin staining was performed.

Purpose of the research:

Comparative histological examination of potential of osseointegrated implants in different groups of rats which have been given coordinative compounds Zn (LH)₂, Zn (LH) etazol, [VO (L-H) etazol]₂SO₄ respectively with indices TS-1Z, 2Z-TS, TS-9V, this way getting the opportunity to study the contact area between the surface of the substrate of the titanium implant with surrounding tissue structures, including the dynamics of their formation.

Results:

Groups of control. Mandibular bone plus implant film was made in 15 days after experience had been done (*fig. 1, b*) an area of tissue regeneration had been noticed.

The structure of newly regenerated trabecular bone surrounds the whole surface of the implant. The tissue is partially separated from the implant surface by a few elongated cells like fibroblasts (*fig. 1 b*). The prepares and photos made after 30 days do not show any big changes than after 15 days, the process of tissue maturation has not progressed further. The development and maturation of essential components of fibroblast cells is observed at the edge of the implant surface and new bone formation, but rarely the last more compact adhere to the implant surface (*fig. 1 c, d*). There are incomplete spaces between implant and bone is more limited, highlights rich blood vascularity. *Groups of vertebrates with implants inserted*

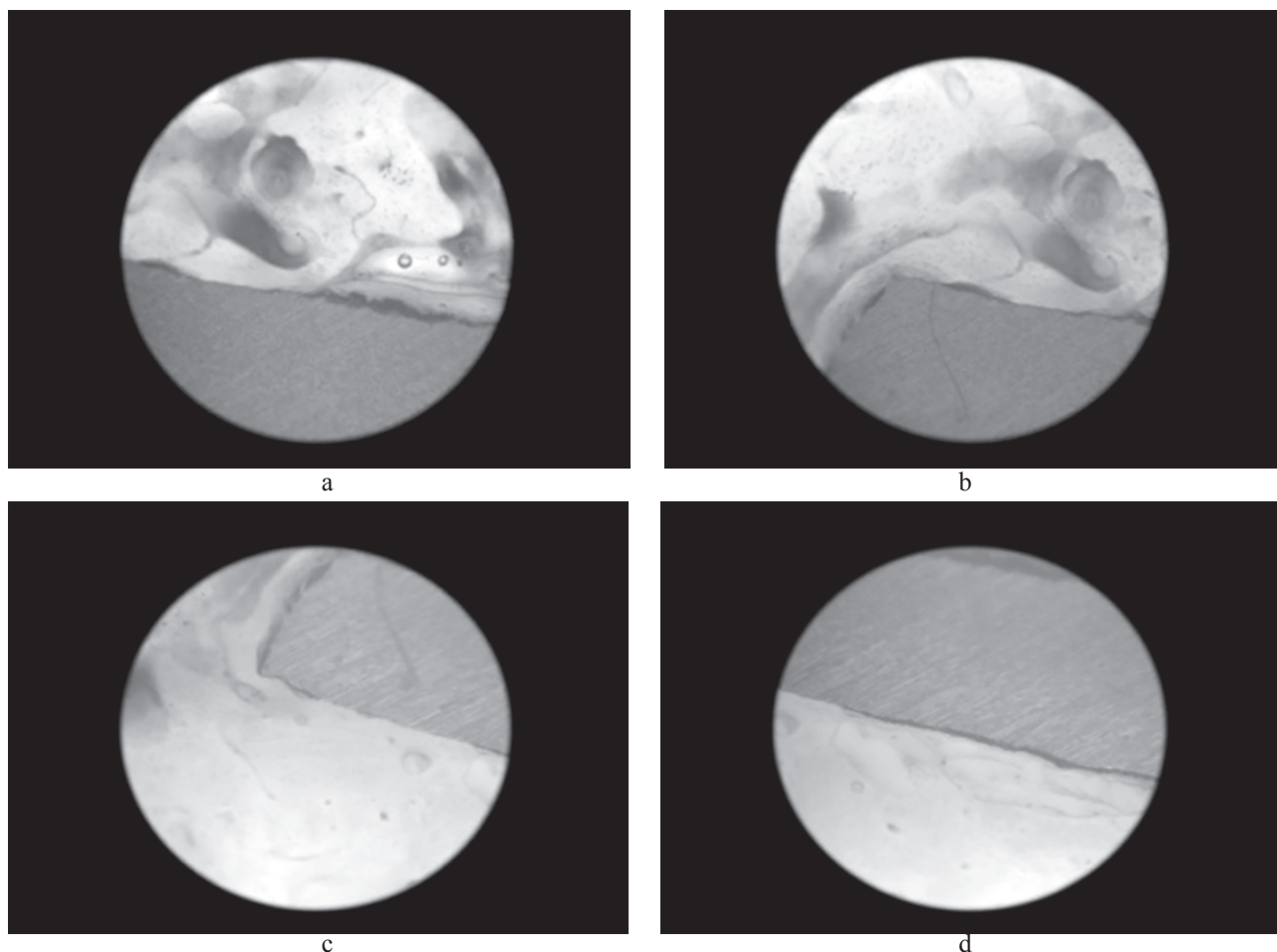


Fig.2 (a, b, c, d). Microphotograms (hematoxylin eosin staining) The group which were given TS-1Z.. Results after 2 weeks (a, b) after surgery. Bone implant is surrounded by fibrous tissue which may be substituted by bone tissue (c, d) - histology results after 1 month after surgery.

into the bone which were given TS-1Z. Histological examination at 2 weeks after surgery (fig. 2 a, b) the defect is observed, the periphery of which is occupied by granulation tissue rich in cells and blood vessels.

Mandibular bone is traumatized by trepanation of bone creating a cavity for insertion of the implant (fig 2 a), but no inflammatory phenomenon had been observed. Also, the microscope image (fig. 2 b) highlights the implant-bone postsurgical area with bone trabeculae since implant insertion and that image show precursors of tissue cells transformed into cells recruited osseoblastic bone formation process - osseinduction.

After 1 month of surgical intervention (fig. 2 c, d) on mandible bone defect caused by insertion of the implant in cavity is regenerated with bone structure, which replaced fibrous tissue. The junction between implant and adjacent bone is completely renewed and implant is completely anchored into the bone. We can notice the thin structure of bone trabeculae and newly formed bone, with a network which is mostly fibrous tissue.

Groups of prepartate animal implant+bone which were given TS-2Z. Administration of coordinative compounds TS-2Z showed that the defect is replaced by spongy bone, newly formed bone trabeculae and presence of osteoblasts (fig. 3, b). in none of the histological preparations were observed inflammatory processes, changes in the prevalence of destructive or fibrous tissue. Analysis of junction surface bone to implant after 1 month of implant insertion time (fig. 3 c, d) and (fig. 3 d, e) showed that there are areas where the trabeculae grow in size and regenerate bone in a lamellar structure in comparison to osseointegration processes after 15 days (fig. 2, b). Formation of direct contact between bone and implant with connective tissue layer is considered low as a morphological manifestation process of osseointegration. Directly on implant surface was formed bone, presence of fibrous tissue.

Groups of prepares implant + bone of animals which were administered TS-9V. Histological analysis of preparations of this studied group demonstrated that TS-9V preparation stimulates the regeneration

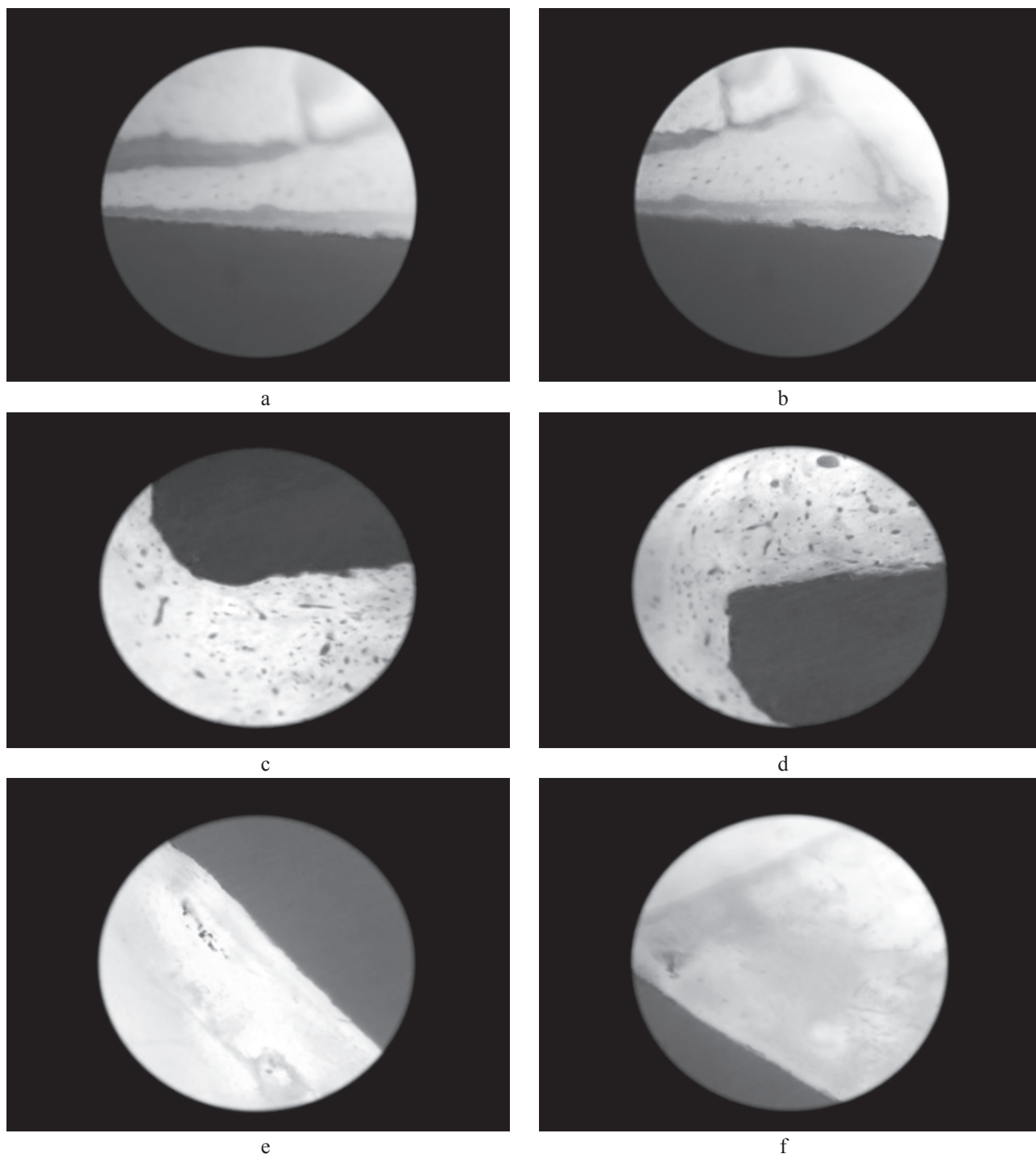


Fig. 3 (a, b, c, d, e, f). Microphotograms. Hematoxylin eosin stain. Histological implant-bone preparations of rats that received the TS-2Z for 2 weeks (a, b) since implant insertion. On the implant surface we can notice roughness which is due to sandblasting. Rich in blood vascularity. The implant is surrounded by a capsule mostly fibrocellular (a, b) in image (b) the right to see the regeneration of new bone. Image (c, d) of preparation implant + bone after 1 month since implant insertion. (e, f) - another preparation from the same group - image after 1 month-final stage of bone integration.

of bone tissue comparing to experiment with compounds administered in previous groups, but the process starts a little later. The images (*fig. 4 a, b*) – in 15 days on implant surface there is newly formed bone present, continuing maturation, portions of connective tissue, the consequences of posttraumatic cavity

formation in the stage insertion of the implant. After 1 month implant insertion (*fig. 5, b, c, d*) - osseogenesis in evolution. The area around postsurgical implant bone defects are restored by a new bone structure, the osseointegrated implant is formed. The process has a satisfactory result.

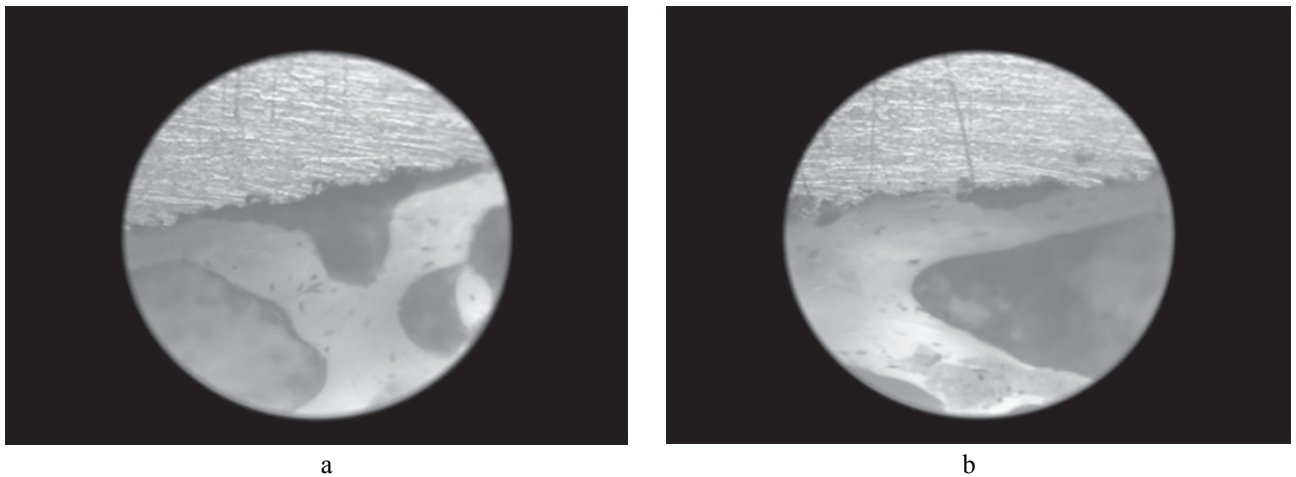


Fig.4 (a, b). Microphotograms 2 weeks since implant insertion. Group that was administered TS-9V. At the implant-bone boundary is revealed reduced bone tissue regeneration (a) on the implant surface there are bone trabeculae with irregular outline (b).

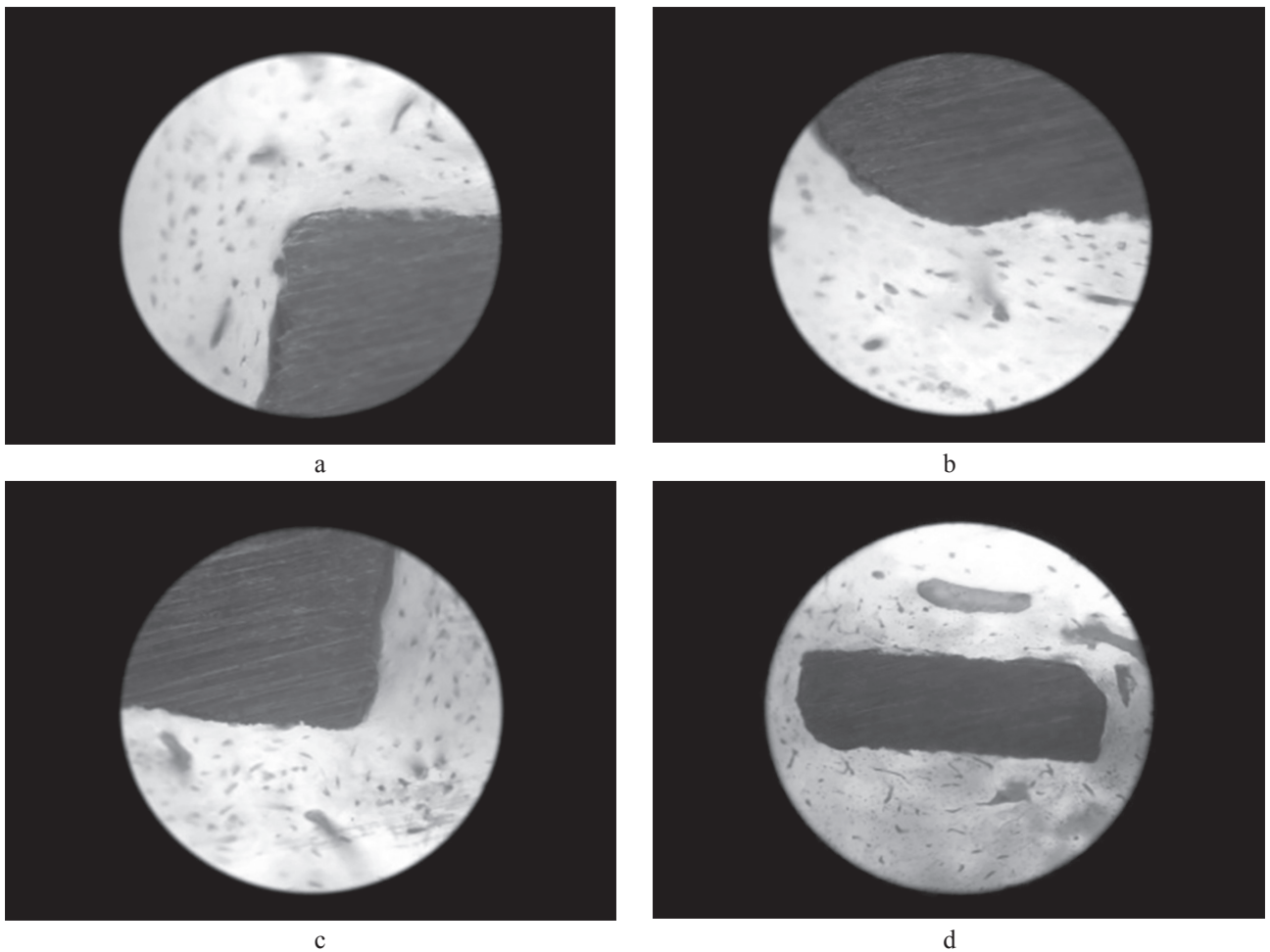


Fig.5 (a, b, c, d). Microphotograms. Implant-bone group preparations on mandible, which has been administered TS-9V. Hematoxylin eosin stain. Osseogenesis after 1 month since implantation. Regeneration of the bone is anchoring on the implant surface flowing uniformly throughout the perimeter area of the implant. Osteoconduction of osteoblastics cells prevail.

Conclusions:

Analyzing the histological examination with the results we conclude that the best indicators of osseointegration process are found in all groups which

have been given coordinative compounds $Zn(LH)_2$, $Zn(LH)etazol$, $[VO(L-H)etazol]_2SO_4$.

The results of this study also come up with arguments of guidance on the use of dental implants

with administering of coordinative compounds of Zn. There are coordinative compounds that can be used in implantology and there is a necessity to make direct studies of implant-bone interface involving molecular medicine studies. Histological analysis of the pre-preparates which received compounds mentioned above, comparison with control group, demonstrated success of guided tissue and bone formation in intimate contact with implant surface but also its penetration into the pores of the implant. Bone integration of the implants were observed in most unique comparative analysis between group of study and the administration of TS-2Z compound, but TD-1Z compounds, TS-9V that stimulated bone regeneration. Histological results confirm the benefic results with biochemical and hematological indices which improved after implant application at the animals that were administered coordinative compounds Zn (LH)₂, Zn (LH) etazol, [VO (L-H) etazol]₂SO₄.

Bibliography

1. Cooper, L. F. *Biologic determinants of bone formation for osseointegration: clues for future clinical improvements* // J Prosthet Dent. – 1998. – Vol. 80, Nr. 4. – P. 439-449.
2. Earthman J. C., Y. LI, L. R., Van Schoiack, et al. *Reconstructive materials and bone tissue engineering in implant dentistry* // Dent Clin North Am. -2006. – Vol. 50, Nr. 2. – P. 229-244.
3. Granciuc Gh., Ciuntu O. *Action du remede stimulant l'osteogenese sur l'application des implants de titane chez les rats blancs.* / Granciuc Gh., Ciuntu O. // [Action of osteogenesis stimulating remedy on the application of titanium implants in white rats] V Congres de l'Entente Medicale Mediterranienne et XXII Semaine medicale Balkanique [V Congress of the Mediterranean Medical Agreement and XXII Balkan Medical Week]. Istanbul, Turcia, 1994.
4. Granciuc Gh. *Evaluarea compuşilor coordinativi ai zincului şi vanadiului la stimularea proceselor osteoregenerative în ţesuturile parodontale şi la utilizarea implanturilor din titan.* Teză de doctor habilitat în ştiinţe medicale, Chişinău, 2012.
5. Gulea A. *in vitro antiproliferative activity and antioxidant capacity of new organometallic coordination compounds, results correlation analysis* / A. Gulea, V. Gudumac, O. Garbuz and others // Buletinul ASM. Ştiinţele vieţii – 2016. № 3 (330). – P. 65.
6. Granciuc Gh., Nastas I., Gulea A. *Influenţa unor preparate noi de zinc şi vanadiu asupra proceselor osteoregenerative în parodonţiu.* Granciuc / Gh., Nastas I., Gulea A. // [Influence of new preparations of zinc and vanadium on osteoregenerative processes in periodontium]. Anale Ştiinţifice ale Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu”, Vol. 1: Probleme medico – biologice şi farmaceutice, Chişinău, 2005, p. 336-339.
7. Triplett R. G., U. Frohberg, N. Sykaras, R. D. Woody. *Implant materials, design, and surface topographies: their influence on osseointegration of dental implants.* // J Long Term. Eff. Med. Implants. – 2003. – Vol. 13, Nr. 6. – P. 485-501.

ВЛИЯНИЕ ПИКОЛИНАТА ЦИНКА НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ТКАНЯХ ПАЦИЕНТОВ

¹ Adrian GRANCIUC, doctor stomatolog, MD,

² Gheorghe GRANCIUC, доктор медицинских наук, MD

¹Public Academy of Dentistry of the Republic of Moldova, Chişinău

²State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Moldova

Резюме.

В ряде клинических исследований (57 пациентов) было продемонстрировано остеорегенерирующее действие пиколината цинка, без каких-либо неблагоприятных последствий. Была разработана новая конструкция дентального имплантата, которая позволяет инсерировать во внутреннюю полость конструкции стимулятор остеорегенераторного процесса, диффузия которого в соседние костные ткани способствует более безопасной регенерации, что сводит к минимуму неудачи. Анализ клинических результатов, полученных в процессе применения курсов лечения, продемонстрировал преимущество комплексных методов лечения пародонтита с использованием пиколината цинка. Таким образом, положительный эффект при использовании пиколината цинка был получен у 92% пациентов и проявляется в клинической стабилизации процесса (в ликвидации воспалительных процессов в пародонте, укреплении краев десен, остановке кровотечения и гнойных выделений). Дополнительные исследования индекса PI, РМА, ОНI-S, SBI, глубина пародонтальных карманов, биохимические, радиовизиологические, денситометрические, проведенные в 6 и 12 месяцев, выявили стабилизацию патологического процесса в пародонте, что проявляется в снижении воспалительно-деструктивных изменений, вместе с тем отмечается тенденция к

интенсификации плотности межальвеолярных перегородок. Плотность костной ткани увеличилась по сравнению с исходными показателями. Поэтому целесообразно изучить возможность включения указанного препарата в комплексную терапию заболеваний пародонта, что часто сопровождается деструктивными изменениями костной ткани, наличием выраженного воспалительного компонента.

Ключевые слова: пиколинат цинка, пародонтит, ткани пародонта, регенеративные процессы, дентальные имплантаты.

Rezumat. Efectul picolinatului de zinc asupra proceselor regenerative în țesuturile parodontale la pacienți.

Într-o serie de studii clinice (57 de pacienți), a fost analizat efectul osteoregenerativ al picolinatului de zinc, demonstrându-se lipsa consecințelor adverse. A fost realizat un nou design de implant dentar, care permite introducerea stimulatorului procesului osteoregenerativ în cavitatea internă a structurii, a cărei difuzie în țesuturile osoase adiacente contribuie la o regenerare mai sigură și care reduce la minimum eșecul. O analiză a rezultatelor clinice obținute în timpul aplicării cursurilor curative a demonstrat avantajul metodelor complexe de tratament a parodontitei cu administrarea picolinatului de zinc. Astfel, la 92% dintre pacienți s-a obținut un efect pozitiv atunci când se administra picolinatul de zinc, manifestându-se în stabilizarea clinică postoperatorie, eliminarea proceselor inflamatorii din parodonțiu, întărirea marginilor gingiilor, oprirea sângerării. Studiile suplimentare privind indicii PI, PMA, OHI-S, SBI, adâncimea buzunarelor parodontale, indicii biochimici, radioviziografia, densitometria efectuate la 6 și 12 luni au relevat stabilizarea procesului patologic a țesuturilor parodontale, manifestându-se într-o scădere a proceselor inflamatorii și distructive. Există o tendință de intensificare a densității septelor interalveolare. Densitatea osoasă a crescut comparativ cu valoarea de bază. Prin urmare, este recomandabil să se studieze posibilitatea includerii acestui medicament în terapia complexă a bolilor parodontale, care este adesea însoțită de modificări distructive ale țesutului osos, inclusiv prezența componentelor inflamatorii pronunțate.

Cuvinte-cheie: zinc picolinat, parodontită, țesuturi parodontale, procese regenerative, implanturi dentare.

Summary. The effect of zinc picolinate on the regenerative processes in the periodontal tissues of patients

A number of clinical studies (57 patients) demonstrated the osteoregenerating effect of zinc picolinate, without any adverse effects. A new design of the dental implant was developed, which allows the stimulator of the osteoregenerative process to be inserted into the internal cavity of the structure, the diffusion of which into the adjacent bone tissues facilitates safer regeneration, which minimizes the failure. An analysis of the clinical results obtained in the course of applying treatment courses demonstrated the advantage of complex methods for the treatment of periodontitis using zinc picolinate. Thus, a positive effect when using zinc picolinate was obtained in 92% of patients and is manifested in the clinical stabilization process, (in the elimination of inflammatory processes in the periodontium, strengthening the edges of the gums, stopping blood flow and purulent discharge). Additional studies of the index PI, PMA, OHI-S, SBI, the depth of periodontal pockets, biochemical, radiovisiological, densitometric, conducted at 6 and 12 months, revealed the stabilization of the pathological process in the periodontium, which is manifested in the reduction of inflammatory and destructive changes, at the same time the tendency to an intensification of density of interalveolar partitions is noted. Bone density increased in comparison with baseline. Therefore, it is advisable to study the possibility of including this drug in the complex therapy of periodontal diseases, which is often accompanied by destructive changes in bone tissue, the presence of a pronounced inflammatory component.

Key-words: zinc picolinate, periodontitis, periodontal tissue, regenerative processes, dental implants.

Введение.

Проблема совершенствования методов и средств лечения заболеваний пародонта и сегодня является актуальной [4, 5, 7]. Прогноз ее решения зависит в значительной степени и от свойств использованных медикаментозных материалов [5, 7]. Чтобы улучшить впоследствии успешные показатели инсерированных дентальных имплантатов, необходимо разработать новые стратегии остеоиндуктивности эндооссальных поверхностей, которые приблизят к основной цели лечение и профилактика пациентов в условиях стабильности и эффективности, с кратким сроком выздоровления и меньшими осложнениями. Таким образом, исследование действия новых коорди-

национных соединений переходных металлов на процессы регенерации в пародонтальных тканях является актуальным [1, 4, 5] и особо важным в теоретической и практической стоматологии. Эти средства должны способствовать приостановлению процесса остеолиза в деструктивных формах хронического пародонтита и усилению процессов остеогенеза путем совершенствования механизмов самозащиты и костной регенерации.

Цель исследования.

Исследовать регенеративное влияние дополнительного включения пиколината цинка в терапевтическом лечении пародонтита. Предложить новую конструкцию зубного имплантата с воз-

возможностью инсерции медикаментозного вещества.

Материалы и методы исследования.

Нами было обследовано 57 пациентов с пародонтитом (24 получали традиционную терапию, в том числе 6 имплантаты и протезирование). Исследование биохимических анализов проводилось у 33. Последние были разделены на 3 группы: группа I - пациенты с пародонтитом и зубными имплантатами (15), получившие традиционное лечение с включением пиколината цинка (контрольная группа 1); Группа II - пациенты с пародонтитом (12), проходящие традиционное лечение (контрольная группа 1); III группа - пациенты с пародонтитом и дентальными имплантатами (6), подвергнутые традиционному терапевтическому лечению, но не включающие пиколинат цинка (контрольная группа 2). Кроме клинического обследования дополнительно анализировались динамика индекса PI, PMA, ОНI-S, SBI, глубина пародонтальных карманов, биохимические параметры, радиовизиографические исследования, денситометрия. В сыворотке крови были исследованы: динамика маркеров метаболизма костной ткани; концентрация Ca, P, Fe и Zn; перекисное окисление липидов (POL); эволютивная динамика протеолитического энзима – трипсина, его тормозящего препарата α_1 антитрипсина; церулоплазмин – белок фракции α -глобулина; активность трансаминаз ALAT, ASAT; уровень глюкозы, креатинина и сыворотки мочевины; показания липидного обмена.

Результаты исследования и их обсуждение.

Исследованием были охвачены 57 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет. Анализ результатов, полученных в процессе курсов лечения, продемонстрировал преимущество комплексных методов лечения пародонтита с использованием пиколината цинка. Так, как следствие проведенных исследований, положительный эффект от использования пиколината цинка был получен у 92%, проявляющийся в клинической стабилизации процесса (ликвидации воспалительных процессов в пародонте, укреплении краев десен, остановке кровотечения и гнойных выделений). Радиовизиографические исследования, проведенные в течение 6 и 12 месяцев, свидетельствуют о стабилизации патологического процесса в пародонте, что проявляется в ослаблении или отсутствии роста воспалительно-деструктивных изменений, параллельно отмечается склонность к интенсификации плотности межальвеолярных перегородок.

Плотность костной ткани возросла по сравнению с исходными показателями.

В контрольной группе, пациентам которой было предписано стандартное лечение (50% из пациентов), было отмечено уменьшение воспалительных явлений в пародонте сразу после курса лечения, радиовизиографическая картина оставалась прежней, то есть показатели костной плотности не изменились. У 20% из пациентов клинико-радиографическая картина оставалась та же. У 30% пациентов была отмечена интенсификация воспалительно-деструктивного процесса в пародонте, подтвержденная радиовизиографически, показатели плотности костной ткани имели тенденцию к росту, значит указывали на осложнение патологического процесса.

Был разработан новый способ изготовления зубного имплантата из титана, (Изобретение №2379 2004. MD) [1, 2], позволяющий создать оптимальные условия для обеспечения эндоссальной части устойчивой иммобилизации с последующей остеоинтеграции. Сущность разработанного способа состоит во введении дентального имплантата под видом эндооссального элемента со спиральной нарезкой, в которой проделано отверстие с нарезкой резьбы, с острым концом и абатмент. Абатмент является сборным, имеет нарезной винтообразный хвост и соединяется с эндоссальной частью винтообразным скреплением.

Конструкция дентального сборного имплантата, изготовленная из отдельных частей, составляющих эндоссальный элемент и абатмент, является более эффективной, поскольку успех остеоинтегративных процессов эндооссального элемента с костными тканями зависит в большей степени от исключения факторов травматизации. Форма имплантата в целом преследует цель, улучшения стабильности инсерцированного имплантата, расширения площади поверхности имплантата, а также улучшения распределения жевательного давления со стороны будущего протеза.

Самые последние данные литературы показывают, что при инсерции дентального имплантата широко используются стимулянты остеогенеративного процесса. В связи с этим была разработана новая конструкция имплантата путем модификации дизайна, в которой эндооссальный элемент содержит емкость для наложения остеогенеративного препарата, призванный впоследствии взаимодействовать с костными тканями (Изобретение №2668 2005.MD.) Каждая из техник по имплантации снабжена указаниями к применению, которые определяются, в первую очередь, физиологическим или патологическим состоянием

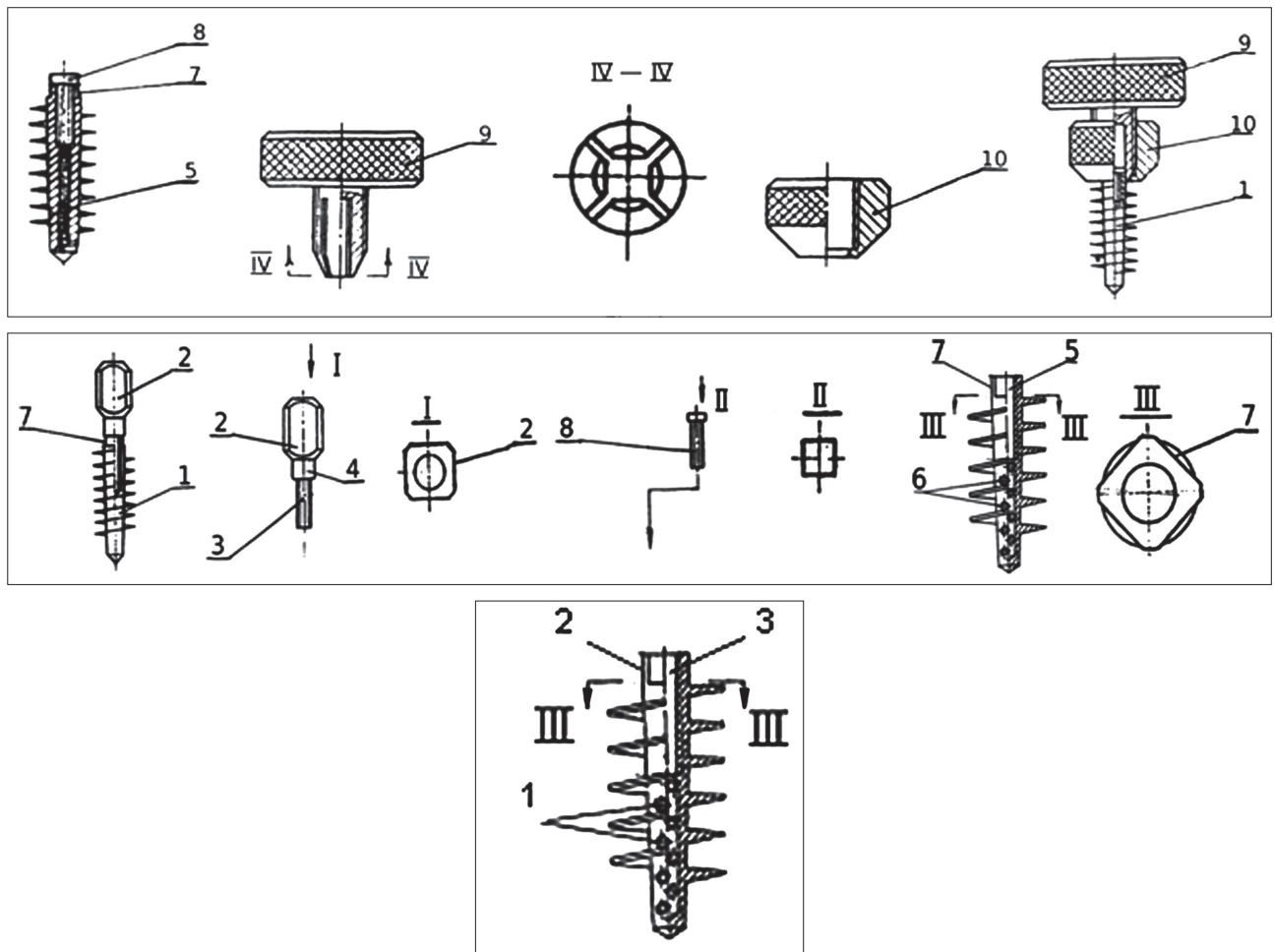


Рис.1. Конструктивные чертежи зубного имплантата [Изобретение № 2379 2004. AGEPI.MD; Изобретение № 2668 2005. AGEPI.MD].

организма. Следует отметить, что выбор момента операции по имплантации зависит от разных факторов, среди которых нужно выделить состояние пародонтальных тканей.

Полученные результаты показывают, что у 15 пациентов, подверженных стандартному лечению с включением пиколината цинка (исследуемая группа), отмечается рост, подтвержденный статистически, активности фосфатазы и ее термолabileй фракции до уровня контроля и которые были выше исходных величин. Рост функционального уровня термолabileй щелочной фосфатазы –маркера остеогенеза, свидетельствует о стимулирующем остеорегенерирующем действии пиколината цинка с формированием или регенерацией костной ткани.

Согласно данным литературы [4, 5, 7] остеобласты и клетки периодонта показывают выраженную активность щелочной термолabileй фосфатазы в зонах остеорегенерации, а в зонах остеолитического остеокласты и преостеокласты показывают интенсивную активность щелочной фосфатазы устойчивой к зубному камню. Исходя из

вышесказанного, энзимологическое исследование маркеров костной ткани было предложено как информативный метод исследования процессов остеорегенерации и прогноза остеорепаративной динамики в лечении пациентов с различными формами пародонтита.

Пиколинат цинка благотворно влияет на модификации минерального метаболизма, спровоцированного пародонтитом, а также при инсерции имплантатов.

У пациентов с пародонтитом до начала лечения происходит значительная интенсификация перекислительного окисления липидов, подобно процессу окисления по цепочке, выделившемуся преобладанием кетодиенических конъюгатов и карбонильных соединений типа Schiff, ростом уровня конечного продукта липидного перекисления - малонического диальдегида (МДА) и уровня метаболитов азотной кислоты ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной партией, в то время как антиокислительная активность (АОА) снизилась по отношению к урону контроля.

Лечение с использованием пиколината цинка

способствует снижению интенсивности окислительного стресса, что приводит в итоге к ее уменьшению до уровня величин исходных продуктов переокислительного окисления липидов в кровяной сыворотке у пациентов с пародонтитами и имплантатами. Одновременно применение пиколината цинка ведет к улучшению, потенциации и восстановлению до уровня нормальных величин общей антиокислительной активности. Эти данные являются объективным доказательством того факта, что все пациенты с пародонтитами были носителями некоторых воспалительных осложнений и нуждались в стимулирующей системе защиты против вредных эффектов переокисления с включением гипоксантных, антиокислительных препаратов (аевит, токоферол ацетат, аскорбиновая кислота, пиколинат цинка).

Таким образом, окислительный стресс, который проявляется в неуровновешенности между системами, выпускающими свободные радикалы кислорода, с одной стороны, и защитными антиокислительными системами, с другой стороны, является важным патогенетическим элементом в самоподдержании и обострении воспалительного ответа, стоящих в основе костного рассасывания у пациентов с пародонтитами.

В эволюции пивоспалительного и деструктивного процессов в клетках важную роль играет дисбаланс в системе трипсин-антитрипсин. Для определения роли этой системы в эволюции вышеназванных процессов, в разработке диагностических критериев пивоспалительных процессов, методов лечения, мы исследовали эволютивную динамику протеолитического энзима – трипсина, его тормозящего препарата α_1 -антитрипсина у пациентов с пародонтитами и при инсерции денальных имплантатов. Следует отметить, что у всех исследованных пациентов на исходном уровне исследования был зарегистрирован значительный рост активности трипсина и уровня α_1 -антитрипсина. Проведенные исследования показали, что у пациентов, проходящих стандартное лечение, уровни трипсина и α_1 -антитрипсина оставались высокими, подобно зарегистрированным в исходном периоде. Введение в схему лечения пиколината цинка привело к снижению высоких уровней трипсина и α_1 -антитрипсина до величин контроля. Так, исследование системы трипсин-антитрипсин отмечает некоторые особенности у пациентов с пародонтитами и при введении денальных имплантатов, именно существенное усиление активности трипсина и рост активности концентрации α_1 -антитрипсина. Обнаруженные изменения позволяют установить основной де-

структивный фактор в развитии патологического процесса и включить в лечение препараты по торможению системы высокого протеолиза и исправления данной системы.

Сложности в диагностике по устаревшим методам обязали нас разработать новые критерии по определению степени и интенсивности воспалительного процесса. Как показатель был выбран церулоплазмин – белок фракции α_2 -глобулина, который содержит медь, синтезируется в печени в его периферических долях, обладает проокислительными и антиокислительными качествами. Этот белок окисляет разные соединения, такие как: норадреналин, адреналин и другие катехоламины, нейтрализует суперокислительные радикалы. Из крови извлекает различные токсические продукты, лишает их токсичности, стимулирует эритропоэз, иммунитет. Рост уровня церулоплазмينا имеет место в разных воспалительных процессах, поскольку он является белком острой фазы воспаления. Проведенное исследование выявило увеличение концентрации церулоплазмينا на исходном этапе исследования и связан с воспалительным процессом. Необходимо отметить, что включение в схемы лечения пиколината цинка ведет к нормализации повышенного уровня церулоплазмينا. Для медикаментозного лечения была характерна более плавная тенденция к нормализации концентрации церулоплазмينا. Этот показатель может быть использован не только в качестве диагностического критерия определения характера и степени активности патологического процесса, но и как цель для прогнозирования эволюции болезни, осложнений, а также в разработке терапевтических комплексов по предупреждению воспалительных осложнений в пародонте.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что биохимические маркеры играют важную роль в патогенезе заболеваний пародонта и используются при диагностировании клинко-эволютивного фактора, указаний эффективности пародонтологического лечения в динамике и программы профилактики осложнений.

Включение в схемы лечения пиколината цинка у пациентам с пародонтитами и зубными имплантатами приводит к улучшению биохимических процессов промежуточного метаболизма, интенсификации костного формирования путем ликвидации остеокластной активности и роста возможности остеинтеграции введенного имплантата.

Радиовизиографические исследования показали рост положительного действия пиколината цинка на регенерацию костной ткани, проявляющийся в увеличении сроков формирования кост-

ной ткани вокруг имплантата. Одновременно отмечается явная тенденция к более полному и раннему окончанию процесса остеоинтеграции, что позволяет раньше проводить зубное протезирование непосредственно на этих имплантах.

Заклучение.

Анализ клинических, радиовизиографических, энзимологических результатов (щелочная фосфатаза и фосфорная кислота) и др. доказывает, что пиколинат цинка оказывает терапевтическое действие на пародонтальные ткани и может быть расценен как значительный лечебный вклад, с определенно высокими качествами развития остеорегенеративных процессов.

Литература

1. Gulea A. Novițchi Gh., Ciuntu O., Granciu Gh. *Aductul trifluoracetatului de Zn cu γ -picolina* [Patent, Adduct of zinc trifluoroacetate with γ -picolin. <http://www.db.agepi.md/inventions/details/95-0188/Eng~95-0188>] MD. 950188 din 06.03.1995. BOPI nr. 3/1995.
2. Granciu Gh., Godoroja P. *Implant dentar și cheie tubulară manuală pentru acesta*. [Patent, Dental implant and hand socket key therefor. http://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_02_2004.pdf] MD. 2379 din 29.02.2004. BOPI nr. 2/2004.
3. Granciu Gh., Godoroja P., Granciu A. *Implant dentar*. / [Patent, Dental implant. http://agepi.gov.md/sites/default/files/bopi/BOPI_01_2005.pdf] // MD. 2668 din 25.11.2005. BOPI 01/2005.
4. Godoroja P., Matasa C., Granciu Gh. *Ortodonție*. [Orthodontics] / Godoroja P., Matasa C., Granciu Gh. // Chișinău: Medicina, 2010, 244 p. [in Romanian] Gudumac V., Tagadiuc O., Sardari V., Granciu Gh. și alții. *Diagnosticul de laborator al osteoporozei. Elaborare metodică*. [Laboratory diagnosis of osteoporosis. Methodological elaboration] / Gudumac V., Tagadiuc O., Sardari V., Granciu Gh. and others. // Chișinău: 2007. 50 p.
5. Nicolau Gh., Barbuț M., Bodrug V. și alții. *Unele aspecte ale osteogenezei implantelor dentare*. [Some aspects of osteogenesis of dental implants] / Nicolau Gh., Barbuț M., Bodrug V. And others // Chirurgie generală, oncologie, neurochirurgie. [General Surgery, Oncology, Neurosurgery] 2008, vol. 4, p. 416-419.
6. Tagadiuc O. *Changes of lipid peroxidations intensity in bone and blood serum of rats induced by carnosine and carnosine-Zn complex*. // Buletinul AȘ a Moldovei. Chișinău, 2008 vol. 18, nr. 2, p. 48-52.
7. Zetu L., Moldovanu A., Popovici D., Stan E. *Studiul unor factori ce influențează rezultatul regenerării parodontale: morfologia leziunii*. / Zetu L., Moldovanu A., Popovici D., Stan E. [The study of some factors that influence the outcome of periodontal regeneration: the morphology of the lesion] // Probleme actuale de stomatologie. [Current issues of dentistry] Chișinău, 1999, p. 77-79.

SARCOMUL SINOVIAL MEDIASTINAL - PREZENTARE DE CAZ

Valentin MARTALOG, dr. med., conf. univ., **Dumitru SOFRONI**, dr. hab. med., prof. univ.

Victor EFTODI, dr. hab. med., conf. cercet., **Sergiu BRENIȘTER**, dr. med., conf. univ.,

Inga CHEMENCEDJI, șef secție anatomie patologică

IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de oncologie

IMSP Institutul Oncologic

tel.: 079514440, valentin.martalog@usmf.md

Rezumat:

Sarcomul este o tumoră ce se dezvoltă din celule mezenchimale. Sarcomul sinovial mediastinal este o patologie oncologică, rar întâlnită și constituie 0,01% din neoplațiile toracelui. Prezentăm un caz cu sarcom sinovial mediastinal depistat prin metode radiologice, tratat chirurgical și confirmat morfologic.

Cuvinte-cheie: Sarcom sinovial, mediastin, tratament chirurgical.

Summary: Mediastinal synovial sarcoma - case presentation.

Sarcoma is a tumor that develops from mesenchymal cells. Synovial mediastinal sarcoma is a rare oncological pathology constituting 0.01% of the thoracic neoplasms. A case with synovial mediastinal sarcoma is detected by radiological methods, surgically treated and morphologically confirmed.

Key-words: Synovial sarcoma, mediastinum, surgical treatment.

Резюме: Медиастинальная синовиальная саркома – клинический случай.

Саркома развивается из мезенхимальных клеток. Синовиальная саркома средостения встречается редко и

составляет 0,01% из опухолей грудной клетки. Представляется случай с синовиальной саркомой средостения выявленная при рентгенологических методах исследования с хирургическим лечением и морфологическим подтверждением.

Ключевые слова: Синовиальная саркома, средостение, хирургическое лечение.

Introducere

Sarcomul defineşte tumorile ţesutului conjunctiv (ţesut care se formează din celule mezodermale sau mezenchimale), spre deosebire de carcinom, care se dezvoltă din epiteliu. Sarcomul se întâlneşte mai frecvent la copii, şi se împarte în tumori osoase şi tumori ale ţesuturilor moi, acestea din urmă fiind mai puţin frecvente. Sarcoamele de părţi moi se întâlnesc în circa 1% din toate tumorile maligne [8].

Există aproximativ 50 tipuri de sarcoame ale ţesuturilor moi, care includ: liposarcomul, leiomiiosarcomul, sarcomul sinovial, angiosarcomul, tumorile gastrointestinale stromale etc. Aproape 80% din sarcoame se dezvoltă din ţesuturile moi, cum ar fi muşchii, ţesutul adipos, nervi, vase sanguine şi ţesut fibros. Într-un studiu, publicat în 2004 şi realizat pe 10000 pacienţi cu sarcoame, 40% din tumori au fost depistate la nivelul extremităţilor, 38% - retroperitoneal şi visceral, iar restul au avut localizări diverse în organism [1]. Aceste date diferă de la studiu la studiu, WHO (World Health Organization) a raportat în 2013, o prevalenţă de 75% a sarcoamelor de extremităţi, 10% în torace şi 10% localizate retroperitoneal [4].

Sarcomul mediastinal este o patologie oncologică, rar întâlnită şi mai rar descrisă în literatura de specialitate. Matthew Pakuett et al., (2010) au descris 16 cazuri de sarcom mediastinal la pacienţi cu vârstă cuprinsă între 21 şi 70 ani, trataţi pe parcursul anilor 1990-2016. Printre aceştia au fost 3 bolnavi (19,0%) cu sarcom sinovial, 3 pacienţi (19,0%) fără aprecierea tipului de sarcom, câte 2 cazuri de liposarcom şi leiomiiosarcom, respectiv 13,0% şi restul câte un sarcom de alte tipuri. Autorii menţionează că sarcomului primar mediastinal îi revine circa 1% din numărul total al sarcoamelor înregistrate. În acelaşi timp, alţi autori consideră că sarcomul mediastinal constituie până la 10% din numărul total al tumorilor mediastinale şi circa 1-2% din numărul total al tumorilor [5].

Sarcomul sinovial constituie 0,01% din totalul neoformaţiunilor cutiei toracice [12]. Unii autori, consideră că 17% din sarcoame se dezvoltă în regiunea cutiei toracice cu o frecvenţă de 6 la un milion de populaţie [3]. Primele publicaţii despre sarcomul sinovial mediastinal au apărut în anii 1990 şi deoarece această tumoră se întâlneşte foarte rar, în literatura de specialitate sunt descrise puţine cazuri [11].

Paul H. Hartel et al., (2007) a publicat rezultatele investigaţiilor şi a tratamentului a 60 de pacienţi cu

sarcom a toracelui dintr-un număr total de 119 diagnosticate ca şi sarcom pe parcursul a 15 ani într-o clinică din SUA. În 58% din cazuri localizarea a fost în plămâni, în 33% cazuri a fost afectată pleura şi în 9% - mediastinul prognosticul sarcomului sinovial este nefavorabil. În acelaşi timp, sunt descrise cazuri de supravieţuire de 14 ani după un tratament agresiv multimodal [13].

Caz clinic. Pacienta O., de 54 ani spitalizată în secţia chirurgie toracoabdominală, IMSP Institutul Oncologic la 05.02.2019 şi externată la 25.02.2019. Acuzele la internare: dureri în porţiunea posterioară a hemitoracelui drept.

Istoricul evoluţiei bolii în cauză: se socrate bolnavă din 2017, debutul bolii cu dureri în spate pe dreapta la efort fizic. La medic nu s-a adresat. În august 2018 la radiografia toracică s-a depistat o opacitate în plămânul drept. Ulterior a fost efectuată tomografia computerizată a toracelui, unde s-a descris formaţiune în mediastinul posterior pe dreapta. În legătură cu aceasta pacienta a fost trimisă la Centrul consultativ diagnostic a IO.

Examen obiectiv: starea generală satisfăcătoare. Tegumentele obişnuite, turgorul şi elasticitatea satisfăcătoare, ţesutul adipos subcutanat bine dezvoltat. Ganglionii limfatici cervicali, supraclaviculari şi axilari nu se palpează. Cutia toracică normostenică. În plămâni se aude murmur vezicular. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Ps 84 băt. pe min., T/A 150/80. În 2012 a suportat infarct miocardic. Abdomenul moale, indolor.

Investigaţii paraclinice. Analiza generală a sângelui şi biochimică fără particularităţi. Electrocardiograma: Ritm sinusal. FCC 80/min. dereglat de extrasistole atriale solitare. AEC orizontală. Schimbări ale proceselor de repolarizare zona inferioară a ventricolului stâng. La radiografia şi radiosopia toracelui s-a depistat în proiecţia mediastinului posterior pe dreapta la nivelul coastei 6, 7 formaţiune ovală 4,0×6,0 cm cu contur clar, regulat. Concluzia radiologică – neurinom. Ultrasonografia (USG) organelor cavităţii abdominale – colecistită calculoasă.

Tomografia computerizată (TC) a toracelui 23.08.2018: în cavitatea cutiei toracice paravertebral pe dreapta la nivelul Th6-Th7, 8 se determină formaţiune de volum de densitate tisulară neomogenă de +27 UH până la 38 UH cu contur neregulat 2,7×3,4 cm, care intim aderă la coastele şi corpurile vertebra-



Figura 1. Tomografia computerizată a toracelui

le. **Concluzie:** semne de formațiune de volum para-vertebral pe dreapta nivelul Th6, 7 suspectă pentru neurom (figura 1).

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) din 26.09.2018: paravertebral pe dreapta la nivelul Th6,Th7 se vizualizează formațiune solidă cu semnal neomogen și component necrotic de dimensiuni 37×27×47 mm cu implicarea radiculilor spinale Th6, Th7. **Concluzie:** Date RMN sugestive pentru proces de volum paravertebral pe dreapta Th6, Th7 mai mult caracteristic pentru Shwannom. (figura 2).



Figura 2. Rezonanța magnetică nucleară

După pregătire preoperatorie la 12.02.2019 a fost efectuată operația. Exereza tumorii mediastinului posterior pe dreapta. În timpul intervenției în mediastinul posterior pe dreapta la nivelul vertebrei Th6 s-a depistat tumoare dură-elastică 5,5×4,0 cm plasată pe corpul vertebrei. A fost desecată pleura mediastinală și mobilizată tumora până la extirpare. Cu scop hemostatic în loja tumorii a fost introdus burete hemostatic și suturată pleura mediastinală.

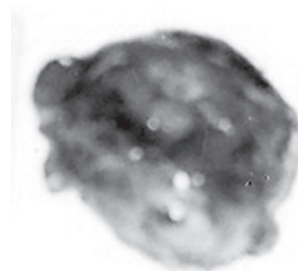


Figura 3. Tumora înlăturată

Rezultatul histopatologic: materialul trimis este prezentat de țesut tumoral malign, alcătuit din celule fuziforme cu nucleu alungit, hiperchrom cu patern de creștere de tip palisad, pe alocuri se observă discrete infiltrație limfoidă. Celularitatea tumorală prezintă grad histologic moderat (G2) (scor 5 - French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC): diferențiere - 3 puncte; activitate mitotică - 1 punct (7 mitoze/10 câmpuri microscopice de obiectiv 40/0,55); necroza tumorală <50% - 1 punct). Invazie intralimfo-vasculară absentă (LV0).

Teste imunohistochimice:

Vimentin – reacție pozitivă citoplasmatică de intensitate înaltă, difuză în celulele tumorale.

TLE 1- reacție pozitivă nucleară de intensitate înaltă, difuză în celulele tumorale;

PCK (clone AE1/AE3) - reacție negativă în celulele tumorale;

CD 34 – reacție negativă în celulele tumorale, pozitivă în celulele endoteliale (control intern);

S100 – reacție pozitivă în celulele tumorale;

CD117 – reacție negativă în celulele tumorale,

Bcl2 – reacție pozitivă în unice celule tumorale

Aspectul histopatologic descris, corelat cu testele imunohistochimice, pledează pentru un sarcom sinovial monofazic; imunofenotip: (TLE1+; CD99+; -Vimentin+;).

Concluzii:

Cazul prezentat demonstrează încă o dată, că polimorfismul tumorilor mediastinale pune în dificultate stabilirea diagnosticului clinic definitiv. Timp îndelungat tumorile mediastinale decurg asimptomatic, clinic se manifestă odată cu dezvoltarea sindromului de compresie mediastinală. Investigațiile radiologice sunt fundamentale în depistarea tumorilor mediastinale, însă nu satisfac clinicienii, deoarece pentru stabilirea diagnosticului clinic definitiv și aprecierea metodei de tratament este necesară structura morfologică a tumorii. Intervenția chirurgicală a permis înlăturarea tumorii din mediastinul posterior, iar rezultatul histologic cu includerea imunohistochimiei stabilirea diagnosticului de sarcom sinovial.

Bibliografie:

1. Brennan M.F., Antonescu C. R., Moraco N. & Singer S. (2014). *Lessons learned the study of 10.000 patients with soft tissue sarcoma*. Ann. Surg. 3(260).416-422.
2. Chatterjee A.S., Kumar R., Purandare N., Jiwnani S., Karimundaktal G., Pramesh C.S. *Management of locally advanced primary mediastinal synovial sarcoma*. Lung India 2017; 34; 185-8.

3. Ducimeti'ere F., Lurkin A., Ranch'erevince D. *Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing*. PLoS One.2011; 6 (8).

4. Fletcher C. D., Bridge J.A., Hagendeorn P.C.& Mertens F.(2013)*WHO clasification of tumors of soft tissue and bone*. ed. 4th. Lyon: Iarc.

5. Lin F., Pu Q., Me L., Lui C., Liu C. *Success full resection of a huge mediastinal liposarcoma extended to the bilateral thorax*. Toracic Cancer.2016;7:373-76.

6. Marcos Alexandre Baliero, Agnato Jose Lopes, Bruno Pineiro Costa, Gustavo Perisse Moreira Veros, Paulo Sergio Perelson, Rodolfo Acataussu Nunes & Eduardo Haruo Saito. *The surprising autcome of a giant primary mediastinal synovial sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy*. J. Thorac. Dis. 2013. Feb; 5 (1);(94-96).

7. Matthew the Mediastinum. Paquette, Paulline T.Truong, Jaso Hart et al. *Primary Sarcoma of A report of 16 Cases o the British Columbia cancer Agency*. TJ. Thorac. Oncol. 2010;5; 896-906.

8. C. Meșina, I. Vasile, I. D. Vilcea et al. *Sarcomul de părți moi – probleme de diagnostic și tratament*. Chirurgia (2010)105:257-266.Nr.2., Martie – aprilie.

9. Mitrache Luminița Elena. *Contribuția imunohistochimiei în diagnosticul, clasificarea și prognosticul tumorilor maligne de părți moi*. Rezumat teză de doctorat. București. 2017.

10. Paul H. Hartel, Julie C. Famburg-Smith, Aleeta. Frazier, Jeffrey R. Galvin, Jack H. Lichy, Constantin Shilo&Teri J. Franks. *Primary Pulmonary and mediastinal synovial sarcoma a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series*. Modern Pathology 20,760-769 (2007).

11. Peoc'h M., Le Marc'hardour F., Pasquer D., Roux J.J., Pinel N. et al. *Primary synovial sarcoma of the mediastinum. A case report with immunohistochemistry, ultrastructural and cytogenetic study*. [French]. Ann. Pathol. 1995;15 (3): 203-6.

12. O'Sullivan P.J., Harris A.C., Munk P.L. *Radiological features of synovial cell sarcoma*. Br.J. Radiol.2008;81 (9640):346-356).

13. Van der Mieren G., Willems S., Dumez H., Van Oosterom A. *Pericardial synovial sarcoma: 14-year survival with multimodality therapy*. Ann.Thorac. Surg. 2004; 78: p.41-42.

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE GASTRICE GIGANTE

¹ M. CERNAT, ^{2,3} I. MIȘIN, ⁴ V. CERNAT

¹Laboratorul științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP Institutul Oncologic,

²Catedra Chirurgie nr.1 „N. Anestiadi” și Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu”,

³Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,

⁴Laboratorul științific diagnostic, management și tumori ALM, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova.

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (TGIS) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal. Conform incidenței, stomacul este cea mai frecventă localizarea primară. TGIS gigante (>15 cm) ale stomacului se întâlnesc destul de rar. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorii c-KIT(CD117)(+). TGIS ale stomacului rămân asimptomatice până la atingerea dimensiunilor mari. Tratamentul principal îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale. Tratamentul modern al bolii combină intervențiile chirurgicale cu noile direcții ale terapiei țintite.

Cuvinte-cheie: TGIS gigantă; imunohistochimie; analiza mutațională; tratament chirurgical; terapie țintită; recurență.

Summary. Giant gastric GISTs

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. Stomach is the most common affected site. Giant GISTs (> 15cm) of the stomach are rare. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features – c-KIT(CD117) positivity. GISTs of the stomach are asymptomatic until reaching large size. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

Key-words: Giant GIST; immunohistochemistry; mutational analysis; surgical treatment; targeted therapy; recurrence.

Резюме. Гигантские гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. По заболеваемости, желудок является самой распространенной локализацией. Гигантские ГИСО (>15 см) желудка встречаются редко. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - c-KIT(CD117)(+). ГИСО желудка остаются бессимптомными, пока не достигнут больших размеров. Основной метод лечения является радикальная хирургическая резекция. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

Ключевые слова: Гигантские ГИСО; иммуногистохимия; мутационный анализ; хирургическое лечение; таргетная терапия; рецидив.

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – “gastrointestinal stromal tumors” – GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastro-intestinal (TGI) [1, 2] și constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale [3]. Numeroase studii au susținut ipoteza că TGIS pot deriva din celulele stem care în final se diferențiază spre fenotipul celulelor interstițiale Cajal și au confirmat markerul c-KIT(CD117) ca un instrument de diagnostic pentru TGIS [4].

Etiopatogenie și epidemiologie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția TGIS îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei KIT [5]. Cu toate că în literatură au fost raportate TGIS familiale cu mutații ereditare, majoritatea mutațiilor KIT în TGIS sunt somatice [6]. În prezent se cunoaș-

te că 70-80% din TGIS expresează o mutație în gena KIT care cauzează activarea tirozin-kinazei [7], 5-10% expresează mutații în gena PDGFRA, iar aproximativ 9-15% din toate tumorile TGIS nu prezintă mutații în oricare din genele KIT sau PDGFRA și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl.* – *wild-type*) [8].

Incidența TGIS în populația generală variază între 6,5 și 14,5 per milion pe an, însă, în realitate, incidența poate fi mult mai mare, dacă luăm în considerare studiile retrospective care au demonstrat prezența micro-TGIS (<10 mm) la aproximativ 20% din indivizii supuși necropsiilor, majoritatea în porțiunea proximală a stomacului și joncțiunea gastro-esofagiană și mult mai rar în intestinul subțire și gros [9].

TGIS sunt diagnosticate, cel mai frecvent, la vârsta de 60-65 de ani, iar raportul dintre bărbați și femei este de 1:1 [10]. Circa 80% din TGIS sunt localizate în limitele TGI. Cea mai frecventă localizare a TGIS

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților cu TGIS gastrice gigante publicate în literatura de specialitate.

nr. d/o	Autor (an)	Sex/ Vârsta	Dimensiuni tumoră (cm)	Volum operație	Tip histo- logic	Activitate mitotică	Terapie tar- get (doză)	Termen supra- veghere / recidivă (da/nu)
	Kimura H. et al. (2004) [13]	F/84	20x15	rezeecție gastrică par- țială	fuziform	1-5/50 HPF	-	NR
	Mehta RM. et al. (2005) [14]	M/75	13x10	GE totală + SE + re- zeecție colon transvers	fuziform	>5/50 HPF	+ 400 mg IM	11 luni / nu
	Dal Corso HM. et al. (2007) [15]	F/88	17x13x9	rezeecție gastrică + re- zeecție colon transvers	-	4/50 HPF		
	Pamukcuoglu et al. (2007) [16]	M/68	24x16x13	gastrectomie totală				
	Tanaka N. et al. (2008) [17]	M/69	23x14x12					
	Cruz RJ Jr. et al. (2008) [18]							
	Pavlakis E. et al. (2008) [19]							
	Funahashi H. et al. (2008) [20]							
	Cavallaro G. et al. (2008) [21]	M/72	15.5x13x9.5	rezeecție gastrică par- țială	epitelioid	10-15/ 50 HPF		
		M/63	19x17.5	rezeecție gastrică parți- ală + oment	fuziform	18/50 HPF		
	Kruger AG. et al. (2011) [22]		33					
	Zhou L. et al. (2012) [23]							
	Capellani A. et al. (2013) [24]	M/67	37x24x13	sleeve-GE + pancrea- tec-tomie distală + SE	fuziform	>5 / 50 HPF	+ 400 mg IM	48 luni / nu
	Colovic et al. (2013) [25]	F/52	20.5x16	rezeecție gastrică B-II	fuziform+ epitelioid	5/ 50 HPF	+ 400 mg IM	24 luni / nu
	Notani et al. (2013) [26]	F/58	22x19x20	rezeecție gastrică	--	5-10/50 HPF	+ 400 mg IM	12 luni / nu
	Yılmaz B. et al. (2014) [27]	M/63	15	--	--	--	--	--
	Bara T. et al. (2015) [28]	F/76	12x9.5x7	rezeecție gastrică parți- ală + oment	fuziform + epitelioid	2/50 HPF	nu	36 luni / nu
	Ionescu S. et al. (2015) [29]							
	Koyuncuer A. et al. (2015) [30]	M/43	39x17x14	rezeecție gastrică	fuziform	30/50 HPF		
	Muñoz E. et al. (2015) [31]							
	Lech G. et al. (2015) [32]	M/52	16x8x12	rezeecție gastrică cu- neiformă	epitelioid	<5/50 HPF	-	4 luni / NR
	Miyazaki R. et al. (2016) [33]	M/76	23x20x13	rezeecție gastrică dis- tală	fuziform	7-8/50 HPF	+ 400 mg IM	24 luni / nu
	Sun KK. et al. (2016) [34]	M/75	13x10x6	rezeecție gastrică	fuziform	<5/50 HPF	+ 400 mg IM	14 luni / nu
	Fukuda S. et al. (2017) [35]						+ 400 mg IM	12 luni / nu
	Navarrete A. et al. (2017) [36]	F/63	32	GE subtotală	NR	>10/50 HPF	+ 400 mg IM (NA)	NR
	Wang L. et al. (2017) [37]	F/74	15.6x14.7	rezeecție gastrică pro- ximală + SE	fuziform	10/50 HPF	-	20 luni / nu
	Matsuo K. et al. (2018) [38]	F/71	20x20	rezeecție gastrică par- țială	fuziform	3/50 HPF	-	7 luni / nu
	Zhang Y. et al. (2018) [39]	F/71	30x30x25	rezeecție gastrică dis- tală	fuziform	>5/50 HPF	-	60 luni / nu

GE – gastrectomie; SE – splenectomie; TT-terapie target, IM – imatinib mesilat, NA-neoadjuvant, NR – (“no record”) nu este înregistrat, HPF – (“high power fields”) câmpuri de înaltă rezoluție.

este stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30-40%) [11, 12]. 5-10% din TGIS apar în colon și rect, 5% în duoden, iar 5% sunt situate în esofag și apendice [10].

TGIS gigante (>15cm) ale stomacului se întâlnesc destul de rar, în literatura de specialitate fiind descrise cazuri clinice unice sau serii de cazuri clinice (tabelul 1).

Prezentare clinică și diagnostic

TGIS ale stomacului posedă un caracter exofit de creștere în cavitatea peritoneală și rămân asimptomatice până la atingerea dimensiunilor mari [40]. Tumorile gigante deplasează organele adiacente ceea ce face dificilă aprecierea originii tumorii. TGIS gigante pot provoca dureri abdominale, mărirea în dimensiuni a abdomenului, sindrom ocluziv sau sindrom de compresie asupra structurilor adiacente. Uneori TGIS gastrice gigante pot invada organele adiacente precum pancreasul, colonul sau mezocolonul și pot provoca ocluzie intestinală sau disfuncția organului respectiv [40].

TGIS gigante prezintă frecvent modificări chistice intratumorale cauzate de vascularizarea insuficientă a tumorii, succesivă șirului de fenomene: proliferare tumorală agresivă – necroză – hemoragii intratumorale – lichefiere și degenerare chistică [37]. Acest tip de TGIS sunt agresive și au potențial de a metastaza la distanță, prezentând la momentul stabilirii diagnosticului diseminare peritoneală avansată. Pronosticul acestor TGIS este extrem de nefavorabil [35].

Diagnosticul TGIS, este bazat pe tehnici imagistice. Metoda imagistică „standard de aur” este tomografia computerizată (fig.1 a, b), care permite nu doar presupunerea diagnosticului și caracterizarea leziunii, dar și stadializarea și urmărirea în dinamică a răspunsului la tratament, prin raportarea la criteriile RECIST și Choi [41]. Utilitatea metodei în stabilirea diagnosticului definitiv preoperator este elucidată, în

multe cazuri, fiind necesară biopsia percutantă preoperatorie sau ecografia endoscopică cu prelevarea biopsiei. Aceste metode, însă, sunt deseori asociate cu un risc semnificativ de complicații – ruptura tumorii, hemoragie sau diseminare [42].

Fiind cele mai frecvente sarcoame ale sistemului digestiv, diagnosticul diferențial al TGIS gigante trebuie făcut cu alte tumori mezenchimale cu punct de pornire din peretele organelor tubului digestiv: leiomiiosarcomul, liposarcomul, tumori desmoide, schwanomul [43].

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de pronostic. În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți, a propus clasificarea potențialului malign al TGIS conform elementelor: localizarea tumorii primare, dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (tabelul 2) [44].

Tratament

Tactica tratamentului în TGIS depinde de caracteristicile bolii: localizată sau extinsă (metastatică). Excizia completă a tumorii, în cazul unei tumori locale rezecabile, cu margini de rezecție fără elemente tumorale rămâne unicul tratament cu potențial curativ al TGIS. Atingerea acestui obiectiv este, însă, complicată în cazul TGIS gigante, iar rezecțiile „en bloc” sunt dificile din cauza implicării multiviscerale. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră sunt asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [45]. Din acest motiv 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [46].

Terapia țintită cu imatinib mesilat este principala metodă de tratament al TGIS nerezecabile. Studiile recente au demonstrat că pronosticul TGIS nerezecabile poate fi îmbunătățit prin aplicarea tratamentului chirur-

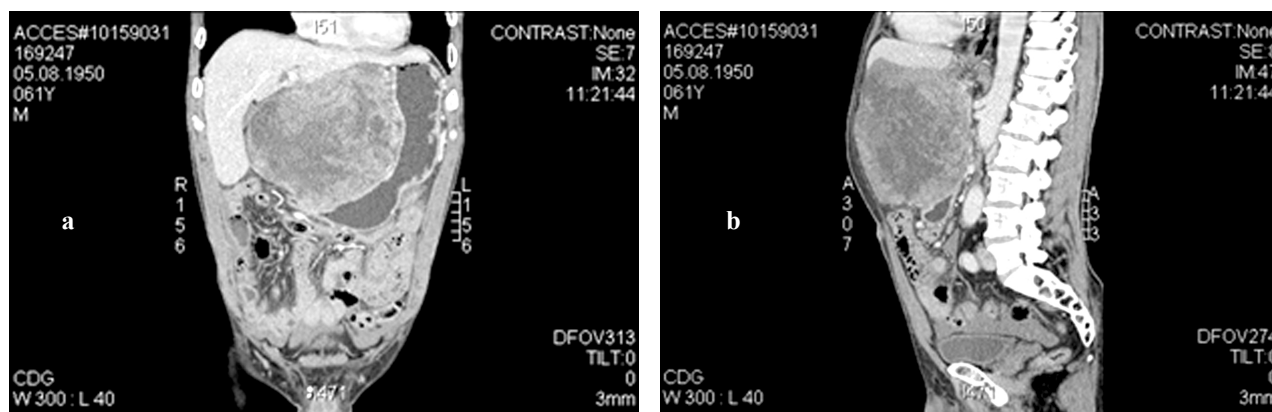


Figura 1. (a, b) Tomografie computerizată: formațiune solidă cu component chistic 16×12×14 cm, cu acumularea neomogenă a substanței de contrast. (*)

Tabelul 2.

**Clasificarea riscului pentru TGIS primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii.
Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [44].**

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1,9%)	redus (8,3%)	redus (4,3%)	redus (8,5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus(3,6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- ^a	date insuficiente	înalt ^a	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

^a – denotă număr mic de cazuri

gical după convertirea tumorilor în rezecabile succesiv terapiei țintite neoadjuvante cu imatinib [47-50].

Bibliografie

- Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
- Steigen S.E., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
- Katz S.C., DeMatteo R.P. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas*. J Surg Oncol 2008;97(4):350-9.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
- Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J., et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients*. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(5):1542-7.
- Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene*. Nat Genet. 1998;19(4):323-4.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science. 1998;279(5350):577-80.
- Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., et al. *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib*. J Clin Oncol. 2005;23(23):5357-64.
- Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A., Giljaca V., Jureckova A., Bulusu V.R. *Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies*. Cancer Epidemiol. 2016;40:39-46.
- Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature*. Am J Surg Pathol. 2005;29(10):1373-81.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):477-89.
- Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):52-68.
- Kimura H., Yoshida T., Kinoshita S., Takahashi I. *Pedunculated giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing extragastric growth: report of a case*. Surg Today. 2004;34(2):159-62.
- Mehta R.M., Sudheer V.O., John A.K., Nandakumar R.R., Dhar P.S., Sudhindran S., Balakrishnan V. *Spontaneous rupture of giant gastric stromal tumor into gastric lumen*. World J Surg Oncol. 2005;3(1):11.
- Dal Corso H.M., Solej M., Nano M. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach in an elderly patient*. J Gastrointest Surg. 2007;11(6):804-6.
- Pamukcuoglu M., Budakoglu B., Han O., Tad M., Oksüzöglü B., Abali H., Zengin N. *An extraordinary case in whom gastrointestinal stromal tumor and low-grade malignant lymphoma are seen together in the stomach*. Med Oncol 2007;24:351–353.
- Tanaka N., Saka M. *A case of huge GIST of the stomach successfully resected following effective neoadjuvant chemotherapy*. Jpn J Clin Oncol. 2008 ;38(11):790.
- Cruz R.J. Jr., Vincenzi R., Ketzner B.M., Cecilio A.L., Cepeda L.A. *Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient*. World J Surg Oncol. 2008;6:76.
- Pavlikis E., Avgerinos E., Sathouloupoulos A., Godevenos D., Diamantopoulou K., Thomas-Tsagli E., Condilis N., Smailis D., Christianakis E., Tsatsoulis P., Skandalakis P., Filippou D. *Gastrointestinal stromal tumor of the gastric serosa protruding to the greater omentum. Report of a giant tumor with a rare histological pattern*. Ann Ital Chir. 2008;79(5):363-6.
- Funahashi H., Okada Y., Sawai H., Wakasugi T., Akamo Y., Manabe T. *Complete extragastric growth in a giant gastrointestinal stromal tumor: report of a case*. Int Surg. 2008;93(1):45-9.
- Cavallaro G., Sadighi A., Polistena A., Rossi V.,

- Cristaldi M., Paparelli C., De Toma G. *Pedunculated giant GISTs of the stomach with exophytic growth: report of two cases*. *Int J Surg*. 2008;6(6):e80-2.
22. Kriger A.G., Kochatkov A.V., Kolygin A.V., Korolev S.V., Konstantinova M.M., Makeeva-Malinovskaia N.Iu. *The giant gastrointestinal tumor of the stomach*. *Khirurgiia (Mosk)*. 2011;(2):69-72.
23. Zhou L., Liu C., Bai J.G., Wei J.C., Qu. K., Tian F., Tai M.H., Wang R.T., Meng F.D. *A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: a case report and literature review*. *World J Surg Oncol*. 2012;10:66.
24. Cappellani A., Piccolo G., Cardì F., Cavallaro A., Lo Menzo E., Cavallaro V., Zanghi A., Di Vita M., Berretta M. *Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management*. *World J Surg Oncol*. 2013;11:172.
25. Colović R., Micev M., Matić S., Colović N., Grubor N., Atkinson H.D. *Malignant stromal tumor of the stomach with giant cystic liver metastases prior to treatment with imatinib mesylate*. *Vojnosanit Pregl* 2013;70:225–228.
26. Notani H., Kawamura T., Sato T., Hoshino A., Sato Y., Nakajima A. *[A case of a gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth]*. *Jpn J Cancer Chemother* 2013;40:2179–2181.
27. Yılmaz B., Ekiz F., Altınbas A., Aktaş B., Altıntaş S. *Synchronous giant gastric gastrointestinal stromal tumor and gastric malignant melanoma*. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E574.
28. Bara T., Jung I., Gurzu S., Kádár Z., Kövecsi A., Bara T. Jr. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a challenging diagnostic and therapeutically approach*. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(4):1503-6.
29. Ionescu S., Barbu E., Ionescu C., Costache A., Bălășoiu M. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach*. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):239-45.
30. Koyuncuer A., Gönülşen L., Kutsal A.V. *A rare case of giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach involving the serosal surface*. *Int J Surg Case Rep*. 2015;12:90-4.
31. Muñoz E., Pardo-Aranda F., Puértolas N., Lاراña I., Camps J., Veloso E. *Management of a gastrobronchial fistula connected to the skin in a giant extragastric stromal tumor*. *Case Rep Surg*. 2015;2015:204729.
32. Lech G., Korcz W., Kowalczyk E., Guzel T., Radoch M., Krasnodębski I.W. *Giant gastrointestinal stromal tumour of rare sarcomatoid epithelioid subtype: case study and literature review*. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3388-93.
33. Miyazaki R., Arihiro S., Hayashi E., Kitahara T., Oki S., Kamba S., Ide D., Komoike N., Satoh K., Kato T., Saruta M., Tajiri H., Aoki H., Omura N., Mitsumori N., Mitsuishi T., Yanagisawa H., Takahashi H. *A Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth*. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(2):344-351.
34. Sun K.K., Xu S., Chen J., Liu G., Shen X., Wu X. *Atypical presentation of a gastric stromal tumor masquerading as a giant intraabdominal cyst: A case report*. *Oncol Lett*. 2016;12(4):3018-3020.
35. Fukuda S., Fujiwara Y., Wakasa T., Kitani K., Tsujie M., Yukawa M., Ohta Y., Inoue M. *Giant gastric gastrointestinal stromal tumor with severe peritoneal dissemination controlled by imatinib therapy following debulking surgery: a case report*. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):33.
36. Navarrete A., Momblán D., Almenara R., Lacy A. *Giant gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(1):202-204.
37. Wang L., Liu L., Liu Z., Tian Y., Lin Z. *Giant gastrointestinal stromal tumor with predominantly cystic changes: a case report and literature review*. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):220.
38. Matsuo K., Inoue M., Shirai Y., Kataoka T., Kagota S., Taniguchi K., Lee S.W., Uchiyama K. *Giant GIST of the stomach: a successful case of safe resection with preoperative simulation using three-dimensional CT angiography: Case report*. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9945.
39. Zhang Y., Wang Y.J., Lu C.J., Shu G.M., Bai T. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a case report with surgical treatment*. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(3):e46-e48.
40. H. C. Kang, C. O. Menias, A. H. Gaballah et al., „Beyond the GIST: mesenchymal tumors of the stomach”. *Radiographics*, vol. 33, no. 6, pp. 1673–1690, 2013.
41. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., et al. *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria*. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-9.
42. Jamali F.R., Darwiche S.S., El-Kinge N., et al. *Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy*. *Oncologist*. 2007;12(4):438-42.
43. Bennett J.J., Rubino M.S. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach*. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(1):21-33.
44. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83;
45. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladeji O., et al. *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854-9.
46. Keung E.Z., Raut C.P. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):437-452.
47. Du C.Y., Zhou Y., Song C., Wang Y.P., Jie Z.G., He Y.L. *Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to imatinib: a retrospective randomised trial in China*. *Eur J Cancer*. 2014;50:1772–8.
48. Rubió-Casadevall J., Martínez-Trufero J., Garcia-Albeniz X., Calabuig S., Lopez-Pousa A., Del Muro J.G. *Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS)*. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2948–57.
49. Keung E.Z., Raut C.P. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):437-452.
50. Lim K.T. *Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: current status and future perspective*. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:104.

TERAPIA FOTODINAMICĂ ANTIMICROBIANĂ O STRATEGIE PENTRU PREVENIREA CARIILOR DENTARE LA COPII

Aurelia SPINEI, Iurie SPINEI, Gheorghe ȚÎBÎRNĂ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Rezumat.

Scopul studiului a fost evaluarea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene (TFDA) asupra proprietăților *biofilmului dentar* la copiii cu risc carios mare.

În studiu au fost incluși 120 de copii cu risc carios mare cauzat de activitatea cariogenică sporită a biofilmului dentar. Predicția cariei dentare și evaluarea complexă a riscului carios a fost efectuată cu aplicarea *Software Cariogram*. A fost studiată sensibilitatea tulpinilor microbiene din biofilmul dentar la acțiunea TFDA prin determinarea numărului total de germeni în 1 g de biofilm dentar (NTG/g) și identificarea bacteriilor din probele de biofilm dentar cu utilizarea cartelei *GPI* a sistemului automat *Vitek 2*. Datele obținute au demonstrat că efectuarea TFDA urmată de administrarea probioticelelor au influențat proprietățile cariogenice a biofilmului dentar la copii prin: modificarea peisajului microbial al biofilmului dentar caracterizată de scăderea numărului *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* simultan cu creșterea numărului *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguinis*, reducerea cazurilor de asocieri agresive a bacteriilor și a producerii de acizi. Acest fapt a majorat șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi de 1,79 ori la copiii inițial cu risc carios mare și extrem. Concluzii: aplicarea TFDA oferă noi oportunități în elaborarea metodelor eficiente de prevenire a cariilor dentare la copiii cu risc carios mare cauzat de activitatea cariogenică sporită a biofilmului dentar.

Cuvinte-cheie: risc carios, biofilm dentar, terapia fotodinamică antimicrobiană, probiotice.

Summary. Antimicrobial photodynamic therapy as a strategy to prevent dental caries in children

Aim was to evaluate the effect of antimicrobial photodynamic therapy on dental biofilm properties at high caries risk children. The study included 120 children with high caries risk caused by increased activity of cariogenic dental biofilm. Prediction of dental caries and the complex assessment of caries risk was carried out through *Cariogram Software*. The sensitivity of microbial strains from dental biofilm was studied through APDT action by determining the total number of bacteria in 1 g of dental biofilm (TNB/g). Identification of bacteria from samples of dental biofilm was realized using *GPI* card of automatically system *Vitek 2*. The obtained data have shown that APDT application followed by administration of probiotics, influences the properties of cariogenic dental biofilm in children: microbial modification of dental biofilm picture characterized by the decrease number of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* simultaneously with the growth of *Streptococcus salivarius* and *Streptococcus sanguinis*, reduction of aggressive combination of bacteria and acid producing. This has increased chances of avoiding the emergence of new carious cavities 1.79 times in children with initially high and extreme caries risk. Conclusions: APDT application offers new opportunities in developing effective methods to prevent dental caries in high caries risk children, resulted from increased activity of cariogenic dental biofilm.

Key-words: caries risk, dental biofilm, antibacterial photodynamic therapy, probiotics.

Резюме. Антимикробная фотодинамическая терапия стратегия профилактики кариеса зубов у детей

Целью исследования было оценить влияние антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) на свойства биопленки зубов у детей с высоким риском развития кариеса. Материал и методы. В исследование были включены 120 детей с высоким риском кариеса, вызванным повышенной кариогенной активностью биопленки зуба. Прогнозирование кариеса зубов и комплексная оценка риска кариеса проводились с использованием *Software Cariogram*. Чувствительность микробных штаммов из биопленки зуба к действию АФДТ была изучена путем определения общего количества микроорганизмов в 1 г биопленки зуба (ОКМ/г) и идентификации бактерий в пробах биопленки зуба с использованием карты *GPI* автоматической системы *Vitek 2*. Результаты. Полученные данные показали, что выполнение АФДТ с последующим введением пробиотиков влияло на кариогенные свойства зубной биопленки у детей путем: изменения микробного состава зубной биопленки, характеризуемого уменьшением количества *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sobrinus* одновременно с ростом *Streptococcus salivarius* и *Streptococcus sanguinis*, редукции частоты агрессивных ассоциации бактерий и продукции кислот. Этот факт увеличил шансы избежать появления новых кариозных полостей в 1,79 раза у детей, первоначально находящихся в группе высокого и экстремального риска кариеса зубов. Выводы: применение АФДТ открывает новые возможности в разработке эффективных методов профилактики кариеса у детей с высоким риском, вызванным повышенной кариогенной активностью биопленки зуба.

Ключевые слова: риск кариеса, зубная биопленка, фотодинамическая антимикробная терапия, пробиотики.

Introducere

Odată cu progresul științei, caria dentară (CD) nu mai este considerată un proces distructiv ireversibil, iar în anumite situații clar definite acesta poate fi reversibil [2]. Datorită acestui fapt măsurile cariopreventive dobândesc tot mai mult teren. Prin urmare, orientarea, în primul rând spre prevenire și nu spre tratament, necesită eficientizarea metodelor de profilaxie primară și secundară, axate pe evaluarea riscului individual [25]. În acest context, Adrian S., 2015, afirmă că modelul medical de tratament în CD s-a dezvoltat grație elaborării teoriei ecologice a biofilmului dentar precum și identificării factorilor de risc, obiectivul principal al acestuia fiind „tratamentul etiologic, de control și eliminare a tuturor factorilor cu implicare clinică în inducerea unui mediu oral favorabil declanșării bolii carioase” [2].

Aas J. și coaut., 2008, au demonstrat că există o microbiotă distinctivă a cavității orale sănătoase, compoziția biofilmului dentar fiind diferită la persoanele cu CD și la cele libere de carie, odată cu avansarea procesului sau în perioada dentiției temporare și permanente. Aceste constatări susțin ipoteza rolului biofilmului în etiologia cariei dentare, conform căreia schimbarea factorilor ecologici provoacă modificarea compoziției comunității microbiene. Autorii au sugerat necesitatea realizării unor studii care ar identifica condițiile ecologice care influențează constituirea comunităților bacteriene specifice care contribuie la inițierea procesului carios [1].

Conform conceptului actual, biofilmul reprezintă o unitate biologică activă, un ecosistem specializat ce asigură vitalitatea și conservarea tipurilor sale constitutive de microorganisme, precum și creșterea populației lor generale [8, 15, 27]. Conceptul de biofilm reprezintă o nouă paradigmă în microbiologie, 99% dintre bacteriile de pe Terra trăind asociate în Consorții complexe, atașate suprafețelor. Stabilirea fenomenelor de diferențiere celulară și de specializare individuală a bacteriilor și comportamentul lor social au determinat savanții în domeniu să lanseze ipoteza că biofilmele sunt sisteme multicelulare primitive.

Placa bacteriană constituie un biofilm structural și funcțional organizat, atașat de suprafața dură a dintelui și acoperit cu o matrice din polimeri de origine bacteriană. În procesul de formare a leziunilor carioase, în compoziția biofilmului predomină streptococii, în special *Streptococcus mutans*. Un șir de cercetări [17, 19, 20] au confirmat rolul primordial al *Streptococcus mutans* în formarea leziunilor carioase la etapele inițiale. *Streptococcus mutans* sunt microorganismele adaptate perfect la mediul cariogen (concentrație ridicată de hidrocarbonate și o valoare scăzută a pH-ului), numite bacterii exclusiv cariogene. Tulpinile altor bacterii (*Streptococcus mitis*) posedă unele dintre aceste proprietăți care provoacă demineralizarea smalțului. În cazul avansării procesului

carios se majorează numărul de lactobacili și crește importanța lor patogenă [17]. Particularitățile biofilmului dentar sunt diversitatea mare de specii bacteriene regăsite în acesta și comunicarea între ele sau între microcomunități și *quorum sensing*. Scopul acestei comunicări este semnalizarea prezenței reciproce și modularea expresiei genetice ca răspuns la modificările densității populaționale. Patogenitatea biofilmului dentar este consecința rezistenței crescute a bacteriilor din componența sa față de substanțele antimicrobiene, precum și a incapacității celulelor de apărare ale gazdei de a le fagocita [24].

Luând în considerare caracterul multifactorial al CD și faptul că modificările în componența biofilmului dentar, care au loc în timpul inițierii și evoluției acestei afecțiuni, nu sunt identificate suficient, pentru prevenirea ei s-a propus utilizarea remediilor antibacteriene cu un spectru larg de acțiune [7].

Preparatele antibacteriene utilizate în prezent s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea formării biofilmului cariogen precum și profilaxia CD, cu condiția că sunt aplicate în conformitate cu indicațiile individuale [7, 24]. Deși numeroasele formule care conțin fluoruri, clorhexidină, triclosan ș.a. sunt aprobate pentru utilizarea individuală și în practica clinică, acești compuși chimici pot fi toxici și/sau pot provoca unele reacții adverse, în special dacă sunt folosiți o perioadă îndelungată de timp sau inadecvat.

Mai mult, la o utilizare de lungă durată a preparatelor antibacteriene se poate dezvolta rezistența bacteriană, fie prin intermediul unor adaptări fenotipice instabile sau a unei alterări genetice stabile [3]. Așadar, unele produse indicate frecvent pentru a preveni invazia biofilmelor microbiene influențează ecosistemul cavității orale și a tractului digestiv [3, 7, 12, 24, 34], dezvoltă rezistența bacteriană sau produc alte efecte adverse, fapt care impulsionează elaborarea unor terapii antibacteriene alternative. Fenomenul de rezistență a microorganismelor din biofilme la tratamentul antimicrobian a impulsionat cercetările în scopul elaborării terapiei alternative la care bacteriile nu vor putea să dezvolte rezistență [11, 17, 22, 33]. Exemple de astfel de terapii relativ noi sunt administrarea bacteriofagilor și aplicarea terapiei fotodinamice antimicrobiene [18].

Terapia fotodinamică antimicrobiană (TFDA) se bazează pe reacții fotochimice declanșate de interacțiunea unei substanțe fotosensibile (fotosensibilizator – FS) și lumina cu o anumită lungime de undă în prezența oxigenului în țesut, având ca rezultat formarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO) [11, 18, 21]. Efectul fotodinamic distructiv are un caracter localizat, acțiunea bactericidă fiind limitată de zona acțiunii iradierii laser sau LED, $\leq 0,02 \mu\text{m}$ [14]. Astfel, în momentul când un FS absoarbe un foton, un electron tre-

ce de la starea inițială la o stare excitată, singletică a moleculei. Într-o perioadă foarte scurtă de timp, circa 10^{-10} - 10^{-12} s, molecula excitată furnizează un surplus de energie electronică și vibratorie mediului înconjurător [4, 11, 14, 18, 21, 23, 26].

În urma impactului fotodinamic survine lezarea celulei bacteriene pe două căi: deteriorarea aparatului genetic și lezarea membranei citoplasmatică (MC), urmată de dezintegrarea componentelor celulare, inactivarea proteinelor de transport sau a enzimelor MC [11, 21]. Se presupune că prin iradierea unei zone limitate a macroorganismului, impactul fotodinamic poate atinge nu numai agentul infecțios, dar și microorganismele simbiotice. S-a constatat că TFDA nu doar distruge bacteriile, dar contribuie și la detoxifierea endotoxinelor, cum ar fi lipopolizaharidele, prin urmare, nu mărește producerea citokinelor proinflamatorii de către celulele mononucleare. Astfel, TFDA inactivează endotoxinele prin scăderea activității lor biologice [23].

Până în prezent a fost cercetat minuțios impactul TFDA asupra diferitor specii de bacterii în condiții *in vitro*. Un număr impunător de studii au elucidat că fototerapia, în combinație cu aplicarea metilenului albastru și albastrului de toluidină, este eficientă în distrugerea microorganismelor din componența biofilmului oral: *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus (Haemophilus) Actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus sobrinus* și *Actinomyces viscosus* [4, 14, 26, 30, 33].

Actualmente, TFDA reprezintă o metodă terapeutică adjuvantă în tratamentul gingivitelor, parodontitelor, periimplantitelor, stomatitelor, cheilitelor, cariei dentare și complicațiilor acesteia, și altor afecțiuni ale cavității orale. Conform cercetărilor efectuate de un număr mare de autori, la aplicarea TFDA se reduce numărul de bacterii patogene cu 92-100%, timp de 24 ore după efectuarea terapiei fotodinamice numărul de microorganisme se reduce de 10 ori [21] fără a utiliza preparate antiseptice și antibiotice care pot provoca reacții adverse [11, 21]. Studiile de ultimă oră atestă restabilirea echilibrului fiziologic între microflora aerobă și cea anaerobă a cavității bucale după efectuarea TFDA într-un raport de 75:25% [23].

În cercetările efectuate de mai mulți autori s-a constatat că efectul bactericid al TFDA asupra microflorei cavității orale este în funcție de tipul sau concentrația FS, parametrii iradierii laser sau LED, condițiile de localizare și forma de organizare a microorganismelor [21]. La ora actuală este cunoscută o varietate largă de FS (albastru de toluidină, albastru de metilen, radohlorin, fotolon, fotodithazină ș.a.) utilizați în TFDA a afecțiunilor cavității orale, care s-au dovedit a fi eficienți în suprimarea atât a bacte-

riilor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative [4, 14]. Studiile efectuate în condiții *in vitro*, experimentale și clinice, au demonstrat că TFDA distruge eficient și total microorganismele din biofilmul oral care provoacă afecțiunile parodontiului, CD și alte maladii stomatologice [4, 11, 14, 18, 21, 26], deși unele date sunt contradictorii [23].

Analiza datelor literaturii de specialitate de ultimă oră ne-a permis să concluzionăm că TFDA nu distruge selectiv unele specii, în majoritatea cazurilor având loc lichidarea în totalitate a florei existente. TFDA exercită un efect antibacterian asupra bacteriilor gram-pozitive, gram-negative și a fungiilor, provocând în egală măsură distrugerea microorganismelor aerobe, a celor facultativ-anaerobe și anaerobe [4, 11, 14, 18, 21, 23, 26, 30]. Pentru a obține rezultate optime după efectuarea TFDA este important de a lua în considerare condițiile de aplicare a substanțelor fotosensibile: tipul celulei cu care se vor lega, concentrația la care FS manifestă eficiență maximă, lungimea de undă și intensitatea iradierii laser sau LED necesare pentru activarea fotosensibilizatorilor, solubilitatea lor în lichidele și lipidele înconjurătoare și gradul de ionizare a acestora [14].

Avantajul aplicării TFDA constă în posibilitatea anihilării strict localizate a celulelor bacteriene amplasate atât la suprafață, cât și în spațiile intercelulare, fără survenirea unor reacții adverse asupra zonelor adiacente [14, 21, 23, 26]. Un avantaj incontestabil al TFDA vizavi de antibioterapie este caracterul multiplu al distrugerii oxidative a celulelor microbiene țintă, care previne formarea rezistenței la curele ulterioare [11, 14, 18, 21, 23, 26]. Astfel, în viitorul apropiat, TFDA poate deveni o alternativă eficientă și progresistă a metodelor tradiționale de tratament antibacterian. În același timp, utilizarea TFDA oferă noi oportunități pentru corecția numărului reprezentanților microflorei normale, stimulării biologice a proceselor ce se desfășoară în cadrul comunității microbiene [18].

La moment, majoritatea studiilor au relatat efectul TFDA asupra microorganismelor din biofilmul dentar în condiții *in vitro* sau experimentale, iar eficiența TFDA în prevenirea CD în condiții clinice este menționată doar în câteva lucrări, opiniile autorilor fiind controversate [4, 23]. Cauza numărului redus de studii sunt efectele secundare ale utilizării FS de natură chimică. În prezent se efectuează cercetări pentru identificarea substanțelor FS printre derivații clorinelor, bacterioclorinelor, purpurinelor, benzoporfirinelor, texafirinelor, etiopurpurinelor și ftalocianinelor [30-32]. FS aplicate în concentrații mici sunt dezactivate rapid de lichidul oral, iar utilizate în concentrații mai mari pot fi toxice pentru țesuturile înconjurătoare

ale cavității orale. Din această cauză, rămâne actual studiul și elaborarea noilor agenți de FS, care ar exercita o acțiune fotodestructivă asupra bacteriilor, suficientă pentru a asigura controlul biofilmului oral, dar fără a avea efecte nocive asupra țesuturilor cavității orale.

În studiile noastre anterioare efectuate în condiții *in vitro* și experimentale a fost demonstrat efectul TFDA asupra biofilmului oral, manifestat prin anihilarea sau reducerea semnificativă a numărului și activității tulpinilor bacteriene cariogene [28-32]. În cadrul acestui studiu ne-am propus să evaluăm în condiții clinice acțiunea comparativă a aplicării TFDA cu utilizarea a două tipuri de substanțe fotosensibile asupra biofilmului dentar la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a plăcii bacteriene.

Material și metode de cercetare

Studiul a fost realizat în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. Pentru realizarea obiectivului studiului a fost constituit un eșantion din 120 de copii psihosomatic sănătoși cu vârste cuprinse între 7 și 12 ani și cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Copiii au fost repartizați aleatoriu în 4 loturi identice după structură, raportul între loturi fiind 1:1:1:1.

Criteriile de selectare a subiecților în studiu: vârsta 7- 12 ani, copii sănătoși cu risc carios mare sau ex-

trem cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene din biofilmul dentar (scorul *Cariogram* 40,0%, numărul *Streptococcus mutans* $>10^5$ UFC/ml, viteza ridicată și foarte ridicată de acumulare a plăcii bacteriene, PFRI $>30\%$), acordul informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participare în studiu.

Criteriile de excludere a subiecților din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea în studiu, fluoroza dentară, sensibilitatea individuală la fototerapie sau la agentul de fotosensibilizare utilizat, administrarea tratamentului antimicrobian, participarea copiilor la alte programe de prevenire a CD.

Studiul dat a fost efectuat în două etape (A și B):

A – evaluarea efectului TFDA asupra cantității și compoziției biofilmului dentar timp de 30 de zile;

B – aprecierea eficienței TFDA urmată de administrarea probioticelor pe o durată de 6 luni.

Copiii din toate loturile au fost instruiți în tehnica igienizării cavității orale. Igiena orală a fost realizată de copii zilnic, utilizând obiecte și remedii de igienă corespunzătoare vârstei. În funcție de metodele preventive aplicate (*tabelul 1*), subiecții au fost repartizați aleatoriu în 4 loturi identice după gen, vârstă și mediul de trai.

În decursul etapei A a studiului, la copiii din loturile de cercetare (L_1 și L_2) a fost efectuată TFDA, eficiența căreia a fost comparată cu utilizarea apei de gură cu efect antiplacă (lotul L_3) și lotul martor (L_4). În calitate de agent de fotosensibilizare (AF)

Tabelul 1.

Metodologia studiului

Durata etapei	Lotul de studiu	Metodele preventive aplicate
A, 30 de zile	$L_1=30$	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA: agent de fotosensibilizare (AF) – 0,1 ml soluție de albastru de metilen 1%; sursă de lumină (SL) – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm
	$L_2=30$	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA: AF – 0,1 ml extract din struguri; SL – emițător de lumină LED cu emisia $\lambda=625-635$ nm
	$L_3=30$	Lotul de control: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Utilizarea apei de gură cu efect antiplacă
	$L_4=30$	Lotul martor: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale
B, 6 luni	$L_1=30$	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml soluție de albastru de metilen 1%; SL – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm) urmată de administrarea preparatelor probiotice
	$L_2=30$	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml extract din struguri, SL – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm) urmată de administrarea preparatelor probiotice
	$L_3=30$	Lotul de control: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Utilizarea apei de gură cu efect antiplacă
	$L_4=30$	Lotul martor: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale

etalon, la copiii din lotul L_1 a fost utilizată soluția de albastru de metilen 1%, iar la cei din lotul L_2 extractul din struguri. Durata acestei etape de studiu a fost de 30 de zile. La etapa B s-a evaluat eficiența utilizării TFDA, urmată de administrarea probioticelor, în prevenirea CD la copiii cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Studiul a continuat la aceiași copii după algoritmul descris mai sus. La copiii din loturile L_1 și L_2 , după distrugerea totală a biofilmului dentar prin efectuarea TFDA, s-au badijonat suprafețele dentare cu o suspensie care conține bacterii vii (*Lactobacillus rhamnosus* GG® și *Bifidobacterium BB-12*®) și s-au administrat pe cale orală preparate probiotice timp de 30 de zile. Durata totală a acestei etape de studiu a constituit 6 luni.

Terapia fotodinamică antibacteriană a fost efectuată după înlăturarea completă a depozitelor dentare. Pe suprafețele dentare și în spațiile interdentare s-a aplicat o substanță de FS (0,1 ml extract antocianic 5%, pH 8,0-9,0) pe 1-2 min, apoi s-au iradiat suprafețele tratate timp de 30 sec cu lumină LED, $\lambda = 625-635$ nm și puterea impulsului 2,0-3,0 W emisă de dispozitivul *FotoSan 630 LAD pen* (CMS Dental, Denmark). Pentru protejerea aparatului vizual al personalului medical și al pacienților au fost folosiți ochelari speciali de protecție (FotoSan 625-635 nm). TFDA a fost urmată de administrarea probioticelor (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* - $4,9 \times 10^9$ UFC) o dată în zi în decurs de 20 zile.

Predicția cariei dentare și evaluarea complexă a riscului carios a fost efectuată cu aplicarea *Software Cariogram*. În cadrul acestei cercetări s-au efectuat metode directe de diagnostic microbiologic: determinarea numărului total de germeni în 1 g de biofilm dentar (NTG/g) și examenul bacteriologic după metodele standard. Identificarea bacteriilor a fost efectuată cu utilizarea sistemului automat *Vitek2* (bioMérieux, USA), utilizând cartela GPI care permite identificarea a 49 de specii printre care stafilococi și streptococi. Cercetările au fost efectuate în secția de microbiolo-

gie a laboratorului de diagnostic „Micromed”, Chișinău.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” și realizat în conformitate cu cerințele etice, cu obținerea acordului scris al părinților copiilor sau reprezentanților lor legali. Analiza datelor de statistică descriptivă și folosind teste parametrice și non-parametrice a fost realizată utilizând programele EXCEL și Epi Info cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultate și discuții

La examinarea inițială, toți copiii incluși în cercetare prezentau risc carios mare, șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi variind între $27,2 \pm 4,08\%$ și $32,53 \pm 3,57\%$.

Rezultatele determinării NTG/g de biofilm dentar la etapa inițială și după efectuarea măsurilor preventive sunt prezentate în *tabelul 2*. Astfel, în debutul studiului, între loturile de cercetare și martor nu s-au depistat diferențe semnificative statistic. Imediat după efectuarea TFDA s-a constatat anihilarea tuturor tulpinilor cariogene din biofilmul dentar în L_1 (NTG/g = 0,0 UFC/g), iar în L_2 (NTG/g = $0,033 \pm 0,033 \log_{10}$ UFC/g) prezența bacteriilor a fost constatată doar la 1 copil ($3,333 \pm 3,275\%$). Mai puțin eficientă a fost utilizarea apei de gură cu efect antiplacă, la $43,33 \pm 9,047\%$ dintre copiii din lotul L_3 fiind identificate NTG/g = $0,47 \pm 0,104 \log_{10}$ UFC/g bacterii. Igienizarea cavității orale fără utilizarea altor metode de control al biofilmul dentar a avut cea mai redusă acțiune asupra tulpinilor cariogene din biofilmul dentar, NTG/g = $1,033 \pm 0,176 \log_{10}$ UFC/g, bacteriile fiind depistate la $56,667 \pm 9,047\%$ dintre copiii din lotul L_4 (*tabelul 2*).

La 30 de zile după tratamentul preventiv, la majoritatea copiilor s-a depistat restabilirea numărului total de microorganisme (până la $1,0 \times 10^8$ UFC/g) și peisajului microbial al biofilmului dentar, ponderea mare a *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, precum și asocierea tulpinilor de streptococi (loturile L_1 , L_2 și L_4). Doar în lotul de copii, care au beneficiat de igienizarea

Tabelul 2.

Numărul total de germeni în biofilmul dentar (\log_{10} UFC/g) la copii în funcție de măsurile preventive aplicate (etapa A)

Etapa studiului	$L_1=30$	$L_2=30$	$L_3=30$	$L_4=30$
Inițial (debutul studiului)	$8,133 \pm 0,104$	$8,167 \pm 0,097$	$8,1 \pm 0,100$	$8,2 \pm 0,088$
Imediat după ședința preventivă	0,0	$0,033 \pm 0,033$	$0,47 \pm 0,104$	$1,033 \pm 0,176$
6-7 zile	$6,967 \pm 0,112$	$6,067 \pm 0,106$	$6,2 \pm 0,088$	$7,99 \pm 0,074$
14 zile	$7,933 \pm 0,095$	$7,967 \pm 0,089$	$6,133 \pm 0,093$	$7,93 \pm 0,089$
30 zile	$8,017 \pm 0,079$	$7,90 \pm 0,074$	$6,067 \pm 0,095$	$7,91 \pm 0,074$
t, p inițial/30 zile	$2,504, p < 0,05$	$2,112, p < 0,05$	$6,998, p < 0,001$	$0,214, p > 0,05$

Tabelul 3.

**Numărul total de germeni în biofilmul dentar la copii (\log_{10} UFC/g)
în funcție de măsurile preventive aplicate (etapa B)**

Etapa studiului	L ₁ =30	L ₂ =30	L ₃ =30	L ₄ =30
Inițial (debutul studiului)	8,133±0,104	8,167±0,097	8,1±0,100	8,20±0,088
Imediat după ședința preventivă	0,0	0,0	0,451±0,133	0,784±0,112
6-7 zile	6,10±0,056	6,233±0,092	6,30±0,085	7,92±0,085
14 zile	6,10±0,056	6,2±0,074	6,967±0,169	7,933±0,097
6 luni	6,133±0,079	6,34±0,088	7,03±0,169	7,867±0,063
t, p initial/6 luni	7,883, p<0,001	12,794, p<0,001	0,494, p>0,05	0,340, p>0,05

cavității orale și gargarisme zilnice cu ape de gură cu efect antiplacă, după o lună s-a constatat reducerea statistic semnificativă a NTG/g până la 6,067±0,095 \log_{10} UFC/g t=6,998, p<0,001, comparativ cu etapa inițială a studiului. Simultan cu reducerea numărului de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* a scăzut semnificativ numărul bacteriilor saprofite *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* și a rămas nemodificat numărul de copii la care s-au depistat asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*. Prin urmare, aplicarea doar a tratamentului antimicrobian nu este eficientă în reducerea agresivității biofilmului dentar la copiii cu risc carios mare sau extrem, cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene.

Luând în considerare instituirea unei comunități microbiene constante în cavitatea orală la copiii de vârstă fragedă și ante-preșcolară, datorită utilizării probioticelor [164-169], am presupus că am putea efectua un tratament antimicrobian combinat. Acesta a inclus distrugerea totală a biofilmului dentar prin efectuarea TFDA, aplicarea prin tamponament ușor a 2-6 picături de produs probiotic care conține

Bifidobacterium BB-12[®], *Lactobacillus rhamnosus GG*[®]– 250 x 10⁸ UFC. În decurs de 30 de zile s-au administrat *per os* produse probiotice care conțin *Lactobacillus rhamnosus-LGG*, *Bifidobacterium BB-12* – 4,9×10⁹, 1-2 capsule/zi timp de 30 de zile [239, 240]. Pentru a evalua eficiența utilizării combinate a TFDA și probioticelor (loturile L₁ și L₂) în îngrijirea preventivă a copiilor cu risc carios mare sau extrem, cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar, a fost continuat acest studiu în decurs de 6 luni, după algoritmul descris anterior (etapa B).

Imediat după efectuarea TFDA suplimentată cu probiotice, la copiii din loturile L₁ și L₂ s-a depistat anihilarea totală a tuturor bacteriilor din biofilmul dentar, urmată de creșterea ulterioară a NTG/g, astfel încât timp de 14-30 de zile NTG/g să atingă nivelurile normei și să se mențină în decurs de 6 luni: 6,133±0,079 \log_{10} UFC/g, t=7,883, p<0,001 în lotul L₁ și 6,34±0,088 \log_{10} UFC/g, t=12,794, p<0,001 în lotul L₂ (tabelul 3).

S-a depistat modificarea peisajului microbial al biofilmului dentar caracterizată de scăderea statistic semnificativă a numărului *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* în biofilmul dentar, simultan

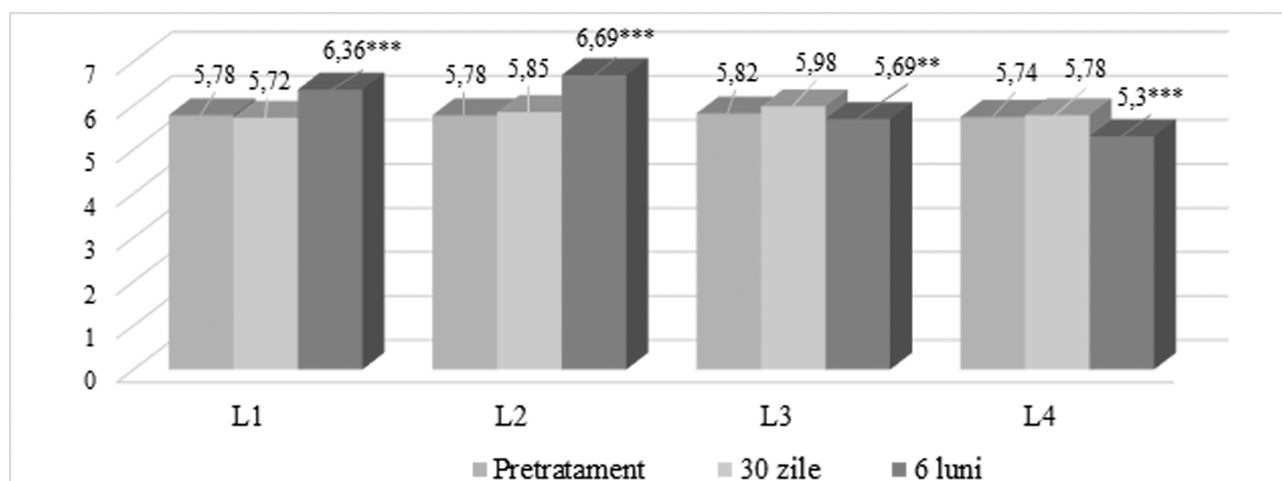


Figura 1. pH-ul biofilmului dentar la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu etapa inițială: ** p<0,01; *** p<0,001.

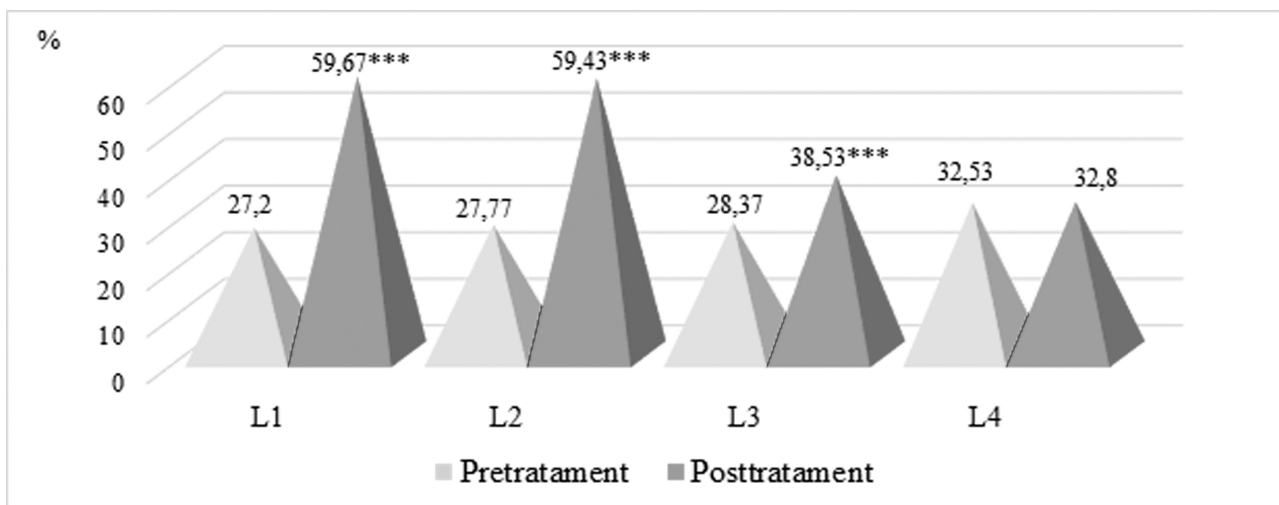


Figura 2. Șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi (%) la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive
Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu etapa inițială: *** $p < 0,001$.

cu creșterea statistic semnificativă a numărului de *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* în raport cu nivelul inițial și loturile L₃ și L₄ posttratament. În urma tratamentului preventiv efectuat, în L₂ nu s-au depistat asocierile agresive ale streptococilor: *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis* care la debutul studiului au redus pH-ul biofilmului dentar până la nivelul critic ($5,74 \pm 0,105$).

În urma îngrijirilor preventive efectuate a crescut semnificativ pH-ul biofilmului dentar (Figura 1) de 1,1 ori ($p < 0,001$) la copiii din lotul L₁, și de 1,16 ori, ($p < 0,001$) în L₂, diminuând capacitatea cariogenă a biofilmului dentar, asigurând reducerea considerabilă a riscului carios și majorând semnificativ efectul carioprotector, șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase crescând de 2,194 ori ($p < 0,001$) în lotul L₁ și de 2,14 ori ($p < 0,001$) în L₂ (figura 2).

Astfel, presupunem că substituția prin concurență a tulpinilor acidogene și cu grad sporit de capacitate cariogenă cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților și reducerea critică a pH-ului biofilmului dentar, contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă de 3-6 luni și reduce sau previne stările de dezechilibru microbial [5, 6, 9, 16, 28, 29, 32].

Gargarismele cu ape de gură cu efect antiplacă s-a soldat cu reducerea semnificativă a NTG/g în decurs de o lună, iar în următoarele 5 luni s-a constatat creșterea semnificativă a NTG/g până la $7,03 \pm 0,169 \log_{10}$ UFC/g, rezultatele nefiind statistic semnificative în raport cu cele inițiale ($t=0,494$, $p > 0,05$), aceste valori depășind semnificativ nivelul NTG/g estimat în loturile L₁ și L₂. A fost constatată creșterea ponderii

copiilor cu numărul de *Streptococcus mutans* $> 6 \log_{10}$ UFC/g cu $20 \pm 7,303\%$ și cu $16,667 \pm 6,804\%$ a celor cu asocieri agresive ale streptococilor. Acest fapt ar putea fi provocat de selectarea tulpinilor microbiene rezistente în urma utilizării antisepticelor. În primele 30 de zile ale studiului, pH-ul biofilmului dentar a crescut de 1,027 ori ($p < 0,01$), iar ulterior s-a redus de 1,023 ori în decurs de 6 luni, majorând și mai mult riscul carios, de 1,358 ori ($p < 0,001$) [29, 32].

Igienizarea cavității orale fără aplicarea altor metode de control al biofilmului dentar a avut o acțiune redusă asupra tulpinilor cariogene din biofilmul dentar și în etapa a doua a studiului ($\text{NTG/g} = 6,867 \pm 0,063 \log_{10}$ UFC/g, $t=0,340$, $p > 0,05$, $p < 0,01$), numărul de copii care prezentau asocierile streptococilor fiind neschimbat. S-a estimat scăderea în continuare a pH-ului biofilmului dentar până la valorile critice ($5,3 \pm 0,114$, $p < 0,001$ în raport cu nivelul inițial), riscul carios majorându-se de 1,008 ori [32].

În decursul perioadei de observație nu au fost semnalate cazuri de efecte adverse sau complicații în urma îngrijirilor preventive efectuate.

Așadar, la această etapă a studiului s-au relevat cele mai importante reduceri ale riscului carios în urma efectuării TFDA, suplimentată cu utilizarea produselor probiotice, grație anihilării momentane a bacteriilor din biofilmul oral, substituiri prin concurență a tulpinilor acidogene (cu capacitate cariogenă sporită) cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților, fapt care a contribuit la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp și prevenirea instituirii unui dezechilibru microbial [32].

Analizând datele din literatura de specialitate și rezultatele cercetărilor proprii, putem conchide că TFDA este o metodă de tratament care oferă numeroase avantaje, fiind o tehnică non-invazivă, fără sân-

gerare, care exclude necesitatea aplicării anesteziei locale. Poate fi aplicată în condiții de ambulator, cu efecte adverse minime, poate fi repetată, fiind lipsită de toxicitate cumulativă și timp de vindecare scurt. Spre deosebire de alte metode, care necesită tratamente pentru perioade mai îndelungate de timp și provoacă unele efecte secundare, în TFDA durată tratamentului este mult mai redusă. Prezintă importanță faptul că în timpul TFDA sunt afectate numai celulele sensibilizate (în care s-au acumulat derivații porfirinici) și nu este afectat țesutul adiacent. Eficiența metodei nu este influențată de sensibilitatea microorganismelor la preparatele antibacteriene, sunt distruse inclusiv tulpinile microbiene antibiorezistente și bacteriile persistente în biofilme. Eliminarea bacteriilor are loc foarte rapid, în câteva minute. TFDA are un spectru larg de acțiune asupra tuturor agenților patogeni microbieni, efectul antibacterian nu se reduce în timp în cazul ședințelor repetate. Acțiunea bactericidă are un caracter local, nu exercită efect nociv asupra florei saprofite a întregului organism [14, 18, 21, 26].

Conform rezultatelor studiilor efectuate de Hrynash H. și coaut., 2014 și Kim D. și coaut., 2015, flavonoizii, care se conțin și în extractul din struguri, nu irită mucoasa cavității orale, nu provoacă reacții alergice de tip lent sau imediat, nu exercită acțiune citotoxică, nu are acțiune mutagenă, fapt care exclude probabilitatea selectării tulpinilor microbiene rezistente [10, 13]. În studiul nostru clinic, la copiii convențional sănătoși s-a stabilit eficiența superioară, comparativ cu utilizarea etalonului, a extractului din struguri în calitate de AF în TFDA, soldată cu anihilarea microorganismelor cariogene – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sobrinus* ș.a. și asocierilor agresive ale streptococilor ceea ce reprezintă un pas important în elaborarea metodelor eficiente de micșorare a agresivității biofilmului dentar și controlul CD.

Concluzii

Prezentul studiu a demonstrat eficiența înaltă a aplicării extractului antocianic în calitate de substanță de fotosensibilizare în TFDA, confirmată prin reducerea numărului și activității tulpinilor bacteriene cariogene din biofilmul oral. Astfel, elaborarea metodei de TFDA (cu aplicarea AF autohton de origine vegetală) suplimentată cu administrarea probioticelor ar putea contribui la o nouă abordare terapeutică în controlul biofilmului microbial dentar.

Bibliografie

1. Aas J.A. et al. *Bacteria of Dental Caries in Primary and Permanent Teeth in Children and Young Adults*. Journal of Clinical Microbiology. 2008, nr.46(4), p.1407-1417. doi:10.1128/JCM.01410-07.
2. Adrian S. *Sistemul internațional de clasificare și*

management al bolii carioase: recomandări clinice și terapeutice. Colegiul Medicilor Dentisti Cluj, 2015. <http://www.centruereabilitareorala-umfiasi.ro/Files/e3ff126f-33d2-4e17-a4d3-38b740e59f69.pdf>.

3. Araujo P. et al. *Non-antibiotic approaches for oral applications. The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs FORMATEX*. 2015, p. 551-558.
4. Baptista A. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy as a strategy to arrest enamel demineralization: a short-term study on incipient caries in a rat model*. Photochem Photobiol. 2012, nr.88(3), p. 584–589.
5. Bhardwaj S.B. *Probiotics and oral health: an update*. Int J Contemporary Dent. 2010, nr.1 (3), p. 116-
6. Bhushan J., Chachra S. *Probiotics – their role in prevention of dental caries*. J Oral Health Com Dent. 2010, nr.4(3), p. 78-82.
7. David C. *Therapeutic Mouthrinses: Reaching Beyond Mechanical Plaque Control for Reduction in Dental Plaque and Gingivitis*. Inside Dental Hygiene. June 2015 RN. https://idh.cdeworld.com/courses/4922Therapeutic_Mouthrinses:Reaching_Beyond_Mechanical_Plaque_Control_for_Reduction_in_Dental_Plaque_and_Gingivitis
8. Falsetta M., Klein M., Colonne P. și alții. *Symbiotic Relationship between Streptococcus mutans and Candida albicans Synergizes Virulence of Plaque Biofilms in vivo*. Deepe GS, ed. Infection and Immunity. 2014, nr. 82(5), p. 1968-1981. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3993459>.
9. Hasslöf P. *Probiotic Lactobacilli in the context of dental caries as a biofilm-mediated disease*. Printed by Print & Media Umeå, Sweden 2013, 67 p.
10. Hrynash H. et al. *Anthocyanin Incorporated Dental Copolymer: Bacterial Growth Inhibition, Mechanical Properties, and Compound Release Rates and Stability by 1H NMR*. International Journal of Dentistry. 2014, 289401. doi:10.1155/2014/289401.
11. Ichinose-Tsuno A. et al. *Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial*. In: BMC Oral Health. 2014, nr. 14(1), p. 152-162.
12. Kalesinskas P. et al. *Reducing dental plaque formation and caries development. A review of current methods and implications for novel pharmaceuticals*. Stomatologija. 2014, nr.16(2), p. 44-52.
13. Kim D. et al. *Cranberry Flavonoids Modulate Cariogenic Properties of Mixed-Species Biofilm through Exopolysaccharides-Matrix Disruption*. Kreth J, ed. PLoS ONE. 2015; 10(12): e0145844. doi:10.1371/journal.pone.0145844.
14. Klepac-Ceraj V. et al. *Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria*. Lasers in Surgery and Medicine. 2011, 43(7), p. 600–606.
15. Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J. *Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2013; nr. 3(4), p.: 10306. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683961>.

16. Lazăr V. *Microbiologie medicală*. București: Ed. Univ., 2007, 188 p. <http://ru.scribd.com/doc/219419344/Recomandari-Actuale-in-Administrarea-Probiotice-lor-2#scribd>
17. Lear G., Lewis G.D. *Microbial Biofilms: Current Research and Applications*. Norfolk: Caister Academic Press, 2012, 220 p.
18. Mang T., Tayal D., Baier R. *Photodynamic therapy as an alternative treatment for disinfection of bacteria in oral biofilms*. *Lasers Surg Med*. 2012, nr. 44(7), p. 588-596.
19. Marsh P.D. *Role of the oral microflora in health*. *Microb Ecol Health Dis*. 2000, nr.12, p.130-137.
20. Marsh P.D. *Are dental diseases examples of ecological catastrophes?* *Microbiology*. 2003, nr. 149, p. 279-294. [PubMed]
21. Mârțu-Stefanache M., Solomon S., Mârțu S. *Terapia fotodinamică în controlul biofilmului microbial oral*. Date din literatură. *Romanian Journal of Medical and Dental Education* 2015, nr. 2(4), p. 17-26
22. Mihai A. și alții. *Biofilme microbiene în medicina dentară cu referire la reabilitarea implanto-protetică*. *Revista de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie*. 2010, nr. 1(1), p. 9-13.
23. Paschoal M., Duarte S., Santos-Pinto L. *Photodynamic antimicrobial chemotherapy for prevention and treatment of dental caries: a critical review*. *OA Dentistry*. 2013, nr.1, p.1-4.
24. Pentelescu C., Delean A., Pop D. și alții. *Biofilm Ring Test® – o nouă metodologie de evaluare in vitro a eficacității apelor de gură*. *Clujul Medical*. 2012, Vol. 85, nr. 3, p. 330-334.
25. Petersen P.E., Leous P. *The burden of oral disease and risks to oral health at global and regional levels*. *Medicina Stomatologica*. 2017, nr.1-2, p. 7-13.
26. Rolim J.P. et al. *The antimicrobial activity of photodynamic therapy against Streptococcus mutans using different photosensitizers*. *J Photochem Photobiol B*. 2012, nr.106, p. 40-46.
27. Short F., Murdoch S., Ryan R. *Polybacterial human disease: the ills of social networking*. *Trends in Microbiology*. 2014, nr. 22(9), p. 508-516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4158425>.
28. Spinei A., Spinei I. *The antimicrobial activity of photodynamic therapy against Streptococci species in dental biofilm using different photosensitizers: an in vitro study*. 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB. Iași, Romania. 2013, p. 841-844.
29. Spinei A., Spinei I. *Efectul in vitro al terapiei fotodinamice asupra biofilmului dentar*. *Medicina Stomatologică*. 2013, nr. 3 (28), p. 99-106. ISSN 1857-1328.
30. Spinei A. *Influența terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra biofilmului cavității orale: revistă de literatură*. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2015, nr. 1 (3), p. 61-80.
31. Spinei A. *Caria dentară la copiii cu dizabilități*. Print-Caro, Chișinău, 2016, 275 p.
32. Spinei A. *Efectul terapiei fotodinamice antibacteriene asupra biofilmului dentar la copii*. *Revista Română de Stomatologie*. București. 2017, nr.1 (63), p. 16-21.
33. Stănescu F. și alții. *Biofilmul microbial ca formă de organizare și comunicare superioară a bacteriilor*. *Revista română de stomatologie*. 2012, nr.4, p. 284-290.
34. Stratul Ș.I. și alții. *Tehnologia Triclozan/copolimer – o actualizare a cercetărilor recente, bazată pe dovezi*. *Revista Română de Stomatologie*. 2014, vol. LX, nr. 3, p. 118-122.

ASPECTUL COSMETIC EVOLUTIV AL FEȚEI LA COPIII CU DESPICĂTURI CRANIOFACIALE

Silvia RAILEAN, Roman LUPAN, Cristina POȘTARU,
Gheorghe GRANCIUC, Gheorghe ȚÎBÎRNĂ

USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție Ion Lupan

Rezumat

Introducere. A fost apreciat aspectul cosmetic al feței la copiii cu despicături faciale. Copiii cu despicături faciale permanent prezintă probleme de integrare socială. Tot mai multe studii dovedesc riscul înalt de dezvoltare la acești copii de anxietate psihoemoțională și sindromului depresiv.

Scopul. În acest studiu am pus scopul de a face un studiu cu privire la aprecierea aspectului estetic evolutiv al feței la copiii cu despicături faciale totale bilaterale și unilaterale în perioada preoperatorie, imediat postoperatorie și la distanță.

Rezultate. S-a constatat că defectele estetice ale feței în perioada preoperatorie sunt mult mai nefavorabile în comparație cele imediat postoperatorii. Preoperatoriu 4,8 un și 2,48 un; postoperatoriu 2,16 un și 0,84 un. În același timp s-a demonstrat că odată cu vârsta defectele estetice se înrăutățesc. (2,72 un și 1,92 un).

Concluzie. Aspectul estetic nefavorabil este prezent permanent la copiii cu despicături faciale bilaterale și unilaterale. Defectul estetic este un factor cu risc major de dezvoltare a problemelor psihoemoționale.

Cuvinte-cheie: despicături labiale, despicături palatinale, despicături totale unilateral, despicături totale bilateral, depresie, copii, adolescenți.

Summary. Cosmetic appearance of the face in children with craniofacial cleft

Introduction. Children with facial cleft have permanent problem with social integration. More and more studies show high risk of developing these children anxiety, psycho-emotional problems.

Objective. To estimate evolution of cosmetic facial appearance of children with bilateral and unilateral cleft lip and palate.

Results. It was found that aesthetic defects of the face in the preoperative period are much worse than immediate after surgery. (4,8 un preoperative and 2,48 un; postoperative 2,16 un and 0,84 un). But aesthetic defects gradually get worse in time. (2,72 un and 1,92 un).

Conclusion. Cosmetic defects of face in children with bilateral and unilateral facial cleft are permanently present. Esthetic defect is a major risk factor for development of psycho-emotional problems.

Key-words: Cleft lip; Cleft palate; Depression; Child; Adolescent

Резюме. Эволюция косметической составляющей у детей с челюстно-лицевыми расщелинами.

Введение. В работе была исследована эволюция косметической составляющей лица у детей с челюстно-лицевыми расщелинами. Дети с данной патологией представляют проблемы социальной адаптации и интеграции. Все больше и больше исследований показывают высокий риск развития у этих детей психоэмоционального беспокойства и депрессивного синдрома.

Цель исследования. В этой работе мы исследуем эволюцию эстетической составляющей лица у детей с двусторонней и односторонней полной расщелиной во время предоперационного, послеоперационного и отдаленного послеоперационного периода.

Результаты. Было установлено, что эстетические дефекты лица в предоперационном периоде значительно хуже чем в ближайшем послеоперационном периоде. До операции 4,8 un и 2,48 un, а после операции 2,16 un и 0,84 un. В то же время было установлено что с возрастом эстетические дефекты ухудшаются. (2,72 un и 1,92 un).

Заключение. Негативный эстетический аспект постоянно присутствует у детей с двусторонней и односторонней расщелиной лица. Эстетический дефект является одним из основных факторов риска развития психоэмоциональных нарушений у детей.

Ключевые слова: расщепление губ, небные расщепления, односторонние полные расщепления, двусторонние полные расщепления, депрессия, дети, подростки

Introducere.

Despicăturile labio-maxilo-palatine sunt cele mai răspândite dismorfii genetice în regiunea craniofacială. Ele sunt cauzele a dereglărilor anatomice, psihologice, comportamentale. Incidența lor variază în funcție de localizarea geografică a țării, rasă, statutul socio-economic, și în mediu se distribuie un caz la 700 nou născuți. În prezent mai multe studii sunt concentrate asupra riscurilor mari în dezvoltarea psihoemoțională a copiilor cu despicături labio-maxilo-facială și care a are un impact sever în apariția simptomului depresiv la copii și adolescenți. Dar studiile efectuate pînă în prezent constată că sindromul depresiv are o prevalență de 10% iar incidența de 2% în toată populația. Sindromul depresiv la copii crește odată cu vârsta, la 2% în perioada copilării ajunge la cel de la adulți în perioada de adolescență. Valorile sindromului în lume variază de la 0,4% la 3,0% la copii, și 3,3% la 12,4% la adolescenți. Variațiile în incidență sunt cauzate de condițiile familiare, școlare, sociale. În puține studii sunt indicate cauzele sindromului depresiv ca fiind malformațiile congenitale craniofaciale și în special a despicăturilor maxilofaciale. Una din cauzele care afectează copilul și care are un impact deosebit asupra apariției sindromului depresiv este aspectul estetic al feței. Se consideră că o față frumoasă determină o stare sănătoasă spirituală și morală. Dar necătând la toate eforturile de recuperare chirurgicală nu sunt constatate cum evoluează aspectul feței în perioada

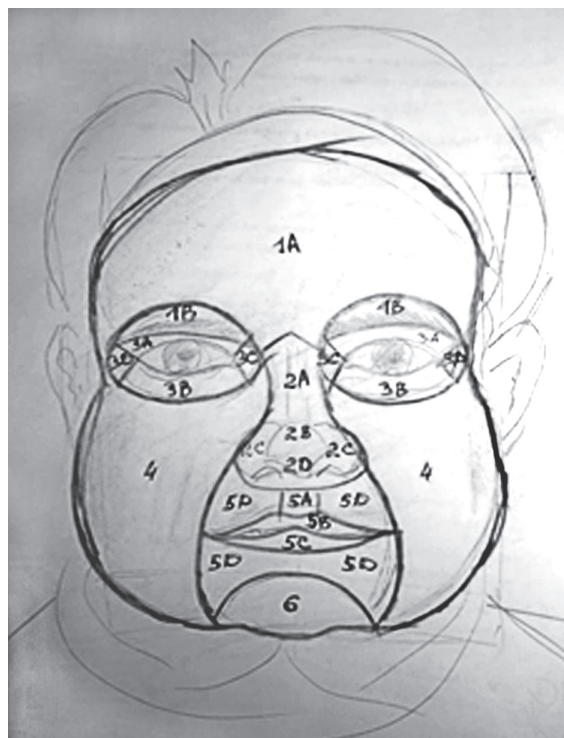


Figura 1. Unitățile și subdiviziunile feței. 1. Fruntea/Glabela (1A Fruntea, 1B Sprânceană); 2. Nasul (2A Dorsum, 2B Vârful, 2C Aripa, 2D Columela); 3. Orbita/Periorbital (3A Pleoapa superioară, 3B Pleoapa inferioară, 3C Unghiul medial al fantei palpebrale/cantusul, 3D Unghiul lateral al fantei palpebrale/cantusul lateral); 4. Maxilarul/Obraji; 5. Cavitatea bucală (5A Filtrum, 5B Buza superioară, 5C Buza inferioară, 5D perioarale); 6. Mandibula/Mentonul.

Tabelul 1.

Frecvența formelor nozologice ale despicăturilor labio-maxilo-palatine pe anii 2008-2017

Denumirea		Frecvența	Procent	Eroare	Eroare/procent
1.	DLMP stânga	118	18,8	19,2	19,2
2.	DLMP dreapta	63	10	10,2	29,4
3.	DLMP bilateral	64	10,2	10,4	39,8
4.	DLMP nu este indicat	73	11,6	11,9	51,7
5.	DL stânga	24	3,8	3,9	55,6
6.	DL dreapta	23	3,7	3,7	59,3
7.	DL bilateral	7	1,1	1,1	60,5
8.	DL nu este indicat	24	3,8	3,9	64,4
9.	DP	219	34,9	35,6	100
	Total	615	97,9	100	
	System	13	2,1		
	Total	628	100		

de dezvoltare de la nașterea copilului la adolescență. În acest studiu am pus scopul de a face un studiu cu privire la aprecierea aspectului estetic evolutiv al feței la copiii cu despicături faciale.

Materiale și metode.

În acest studiu au fost evaluate dosarele medicale ale pacienților tratați pe parcursul a 20 de ani (1998-2018) cu scopul de a determina structura afecțiunilor în teritoriul maxilo-facial la copiii care au fost tratați în secția de chirurgie oro maxilo-facială pediatrică a IMSP IM și C, clinica Em. Coțaga. Din totalitatea de copii examinați au fost aleși copiii cu despicături labio-maxilo-palatine la care s-a determinat structura și incidența pe parcursul ultimelor 10 ani 2008-2018. Tot odată la copiii cu despicături totale labio-maxilo-palatine unilaterale și bilaterale, s-a determinat aspectul cosmetic al copiilor în perioada preoperatorie, postoperatorie imediat și la distanță.

Evaluarea obiectivă a deformațiilor craniofaciale s-au efectuat în baza scorului VAS (Visual Analogue Scale). Conform acestei scheme fața este divizată în unități anatomice.

Fiecare unitate anatomică a fost estimată obiectiv prin determinarea defectelor clinice prezente (defec-tele părților moi) în formă de deformații de relief, distorsiune, malpoziții, asimetrii, cicatrici. Deformațiile prezente pentru fiecare unitate s-au apreciat printr-o unitate [7].

Rezultate. În perioadă de examinare s-a constatat că în secția de chirurgie oro maxilo-facială pediatrică au fost tratați 30599 pacienți cu patologii ale capului și gâtului. Analiza structurii maladiilor în procente au constatat, că infecțiile au constituit 40,4%, traumatismele regiunii oro-maxilo-faciale s-au constatat

în 22,28%. 15,52% de cazuri au fost malformațiile congenitale, iar deformațiile dobândite – 3,80%. Leziunile tumorale și pseudo-tumorile ocupă un loc important structura maladiilor și au fost depistate pe parcursul acestei perioade în 11,65%. Au fost examinate dosarele medicale ale bolnavilor cu despicături faciale atât primare cât și secundare. În analiza retrospectivă am comparat datele cu privire la frecvența despicăturilor labio-maxilo-palatine la copiii din Republica Moldova pe anii 1987-2008 și 2008-2017. În acest context am constatat, că incidența malformațiilor congenitale ale feței din anii 2008-2017 a scăzut în comparative cu cea din anii 1987-2008. Cei mai mulți copii cu despicături labio-maxilo-palatine au fost constatați în anul 1992 în mediu 269 copii iar cei mai puțini 89 copii în anul 2000. În mediu în fiecare an se nășteau 113 copii cu despicături. Din anii 2008-2017 s-a constatat o scădere a incidenței copiilor cu despicături labio-maxilo-palatine. Cei mai mulți au fost depistați în anul 2015 cu 90 copii iar cei mai puțini au fost în anul 2011 cu 46 copii în mediu în fiecare an se nasc 69 copii cu despicături faciale.

În analiza despicăturilor maxilo/palatine am ales grupa cu defecte severe ale feței – despicăturile labio-maxilo-palatine unilaterale și bilaterale. În scopul de a constata cum afectează fiecare formă nozologică aspectul estetic a fost analizat indexul VAS pînă la tratament chirurgical, după tratament chirurgical și la distanță. Astfel la copiii cu despicături labio/palatine unilaterale indexul VAS al feței a fost calculat la 2,48 unități, pe cînd la cei cu despicături bilaterale indexul a fost de două ori mai mare – 4,8 unități. Iar după recuperarea chirurgicală primară indexul s-a ameliorat de trei ori pentru despicăturile unilaterale. Pentru despicăturile bilaterale de două ori. Dar oda-

Tabelul 2.

Indexul VAS la copiii cu despicături labi/palatine unilaterale și bilaterale.

Denumire	Preoperativ		Postoperativ		La distanță	
	despicături unilaterale	despicături bilaterale	despicături unilaterale	despicături bilaterale	despicături unilaterale	despicături bilaterale
Fruntea/glabele	0	0	0	0	0	0
Nasul	5	9.8	0.8	5	4,8	4.8
Orbita/periorbita	0	0	0	0	0	0
Maxilarul/obrajii	3.4	3.2	0.8	2,2	1,4	2
Gura	3,4	10	1.8	2,6	3	6.8
Mandibular/mentonul	0.6	1	0.8	1	0.4	0
Total	2,48	4.8	0.84	2.16	1.92	2.72

tă cu dezvoltarea copiilor și modificările produse cu eruperea dinților permanenți indexul are tendința de a se mări aproximativ de două ori.

Discuții. Aspectul facial în societatea noastră deseori este asociată cu farmecul, frumusețea, succes. Frumusețea în copilărie și explozia de cerințe a frumuseții în perioada de tinerețe pînă în adolescență este o luptă constantă a persoanei pentru o armonie a proprietăților feței. Leonardo da Vinci a pus bazele criteriilor de frumusețe a feței. Dar pe parcursul anilor ele s-au modificat în funcție de etnie, gen, localizare geografică etc. Tot odată pînă în prezent însă, nu există criterii a unui aspect al feței ideale, care ar caracteriza fața din punct de vedere a istoriei, etniilor, vîrstă. În era progresului tehnic și mediatizării criteriile de aprecierea frumuseții feței se modifică rapid.

Cele mai frecvente malformații congenitale ale feței sunt despicăturile feței care se manifestă prin modificări morfologice și funcționale. Copiii cu despicături ale feței sunt supuși la numeroase etape de reabilitare chirurgicală începând cu primele luni după naștere și terminând cu perioada de adolescență. În aceste etape se obțin ameliorarea aspectului estetic facial, funcțional și psihologic. Copiii cu despicături ale feței de obicei au o dezvoltare fizică care nu le deosebește de copiii de aceeași vîrstă și a copiilor sănătoși. Dar din cauza aspectului estetic al feței prezintă un risc mare de apariție în dezvoltarea lor a problemelor emoționale, sociale, de comportament și academice cu care se confruntă zi de zi.

Numeroase studii sunt axate pe aprecierea statutului psihologic al copilului cu despicături faciale. După datele bibliografice existente s-a constatat că riscul de apariție al maladiilor psihiatrice și în special al sindromului depresiv la copiii cu despicături unilaterale și bilaterale [1, 2, 3, 4]. Millard T, și coaut. 2001 a constatat în studiile efectuate o incidență mare de anxietate, depresie, problemelor de studii și de de-

ficiențe de vorbire care se corelează cu despicăturile faciale.

În bibliografia de specialitate nu găsim multe studii cu privire la aspectul estetic al feței la copiii cu despicături faciale. Puținele studii prezente sunt axate pe aprecierea unor momente în aspectul facial. Astfel, un studiu efectuat recent pe copiii cu despicături faciale au demonstrat că 69% de copii cu despicături ale feței sunt batjocoriți de colegii de școală, iar în 84% sunt direct afectați de către ei în legătură cu despicătura de pe față [10]. Ferrari F.M., și coaut. 2015, au constatat că aspectul estetic al feței la adulți este constatat în 10% neplăcut, iar în 40% nefavorabile [11]. Unele studii sunt axate pe riscul crescând de dezvoltare a afecțiunilor legate cu dezvoltarea psiho-emoțională. Astfel riscul de dezvoltare a sindromului depresiv la copiii cu despicături faciale este mult mai mare în comparație cu alte grupuri [12, 13]. De asemenea au fost determinate riscuri mari de dezvoltare a problemelor de anxietate și depresie corelate cu dificultăți de studiere și vorbire la copiii cu despicături palatine [14]. Leonardo Santos, Lima și coaut., 2015 făcând comparație cu privire la prezența sindromului depresiv în grupele de control și cele cu despicături ale feței au căpătat rezultate similare dar fără statistic nu au fost veridice [15]. Alte studii de asemenea confirmă asocierea între malformația facială și adaptarea psiho-emoțională punând accentul pe dezvoltarea în general și integrarea în societate la copiii cu despicături faciale [16, 17]. În studiul prezent am pus accentual pe aspectul estetic al feței la copiii cu despicături ale feței. În bibliografia de specialitate nu am găsit informații cu privire la aspectul estetic al feței. Unele studii se axează doar la aspectul estetic la o grupă de copii și doar numai la etapă de dezvoltare a copilului.

În studiul prezent am constatat că aspectul estetic evolutiv al feței (perioada preoperatorie, post-

operatorie imediat și postoperatoriu la distanță) prin aprecierea sistemului VAS. În rezultatul studiului am constatat că copiii cu despicături faciale pe toată perioada de dezvoltare sunt apreciați cu scoruri mari de defecte estetice în unitățile faciale. Cele mai mari scoruri au fost determinate la copiii cu despicături faciale bilaterale urmate de cele unilaterale totale în perioada preoperatorie (4,8 un și 2,48 un). Imediat după tratamentul chirurgical aspectul estetic s-a ameliorat (scorul fiind 2,16 un și 0,84 un). Apreciind defectele estetice în fiecare unitate anatomică a feței la distanță am constatat că indicii cosmetici la copiii cu despicături faciale bilaterale și unilaterale au tendința de a se mări și spre adolescență ating scoruri mai mari decât cele imediat postoperatorii și totodată nu ajung la indicii primari [2,72 un și 1,92 un].

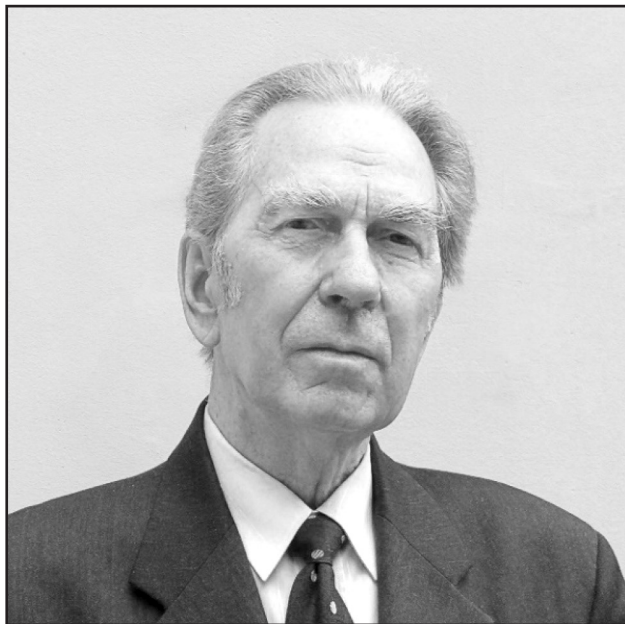
În concluzie putem spune că aspectul estetic al feței la copiii cu despicături faciale sunt permanent în situații de defecte estetice legate de particularitățile și tipul de despicătură ale feței. Luând în considerație că o față frumoasă stabilește o colaborare și integrare socială armonioasă putem spune că aspectul estetic al feței are un impact major în dezvoltarea sindromului depresiv, integrarea în societate. În viitor studiile chirurgilor plasticieni cât și a echipei de monitorizare ar trebui să fie accentuate pe aspectul estetic la etapele de dezvoltare a copilului și corelația între tehnica de reabilitare chirurgicală, etapa de dezvoltare a copilului și starea psiho-emoțională a copilului.

Bibliografia

- De Sousa A., Devare S., Ghanshani J. *Psychological issues in cleft lip and cleft palate*. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2009;14:55-8.
- Snyder H., Pope AW. *Psychosocial adjustment in children and adolescents with a craniofacial anomaly: diagnosis-specific patterns*. Cleft Palate Craniofac J. 2010;47:264-72.
- Leite G.I.C., Paumgarten R.J.F., Koifman S. *Oral clefts in the new-born and medical intakes and maternal health conditions: a case-control study in the city of Rio de Janeiro*. Brasil. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2005;5:35-43.
- Boes A.D., Murko V., Wood J.L., Langbehn D.R., Canady J., Richman L., et al. *Social function in boys with cleft lip and palate: relationship to ventral frontal cortex morphology*. Behav Brain Res. 2007;181:224-31.
- Pinquart M., Shen Y. *Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis*. J Pediatr Psychol. 2011;36:3
- Millard T., Richman L.C. *Different cleft conditions, facial appearance, and speech: relationship to psychological variables*. Cleft Palate Craniofac J. 2001;38:68-75
- Kiekens R.M., Maltha J.C., van't Hof M.A., et al. *A measuring system for facial aesthetics in Caucasian adolescents: reproducibility and validity*. Eur J Orthod. 2005;27(6):579-84.
- Okkerse J.M.¹, Beemer F.A., Cordia-de Haan M., Heineman-de Boer J.A., Mellenbergh G.J., Wolters W.H. *Facial attractiveness and facial impairment ratings in children with craniofacial malformations*. Cleft Palate Craniofac J. 2001 Jul;38(4):386-92.
- Courtney Zulauf M.A., Tawny Spinelli B.A. Janine Rosenberg PhD. *Advocating for the Child: The Role of Pediatric Psychology for Children*. With Cleft Lip and/or Palate Plastic Surgical Nursing Volume 38 Number 3 July–September 2018.
- Rita de Cássia Moura Carvalho Lauris, Leopoldino Capelozza, Filho, Louise Resti Calil, José Roberto Pereira Lauris, Guilherme Janson, and Daniela Gamba Garib. *Facial profile esthetics in operated children with bilateral cleft lip and palate*. Dental Press J Orthod. 2017 Jul-Aug; 22(4): 41–46.
- Ferrari F.M., Júnior, Ayub P.V., Capelozza L., Filho, Pereira Lauris J.R., Garib D.G. *Estetic evaluation of the facial profile in rehabilitated adults with complete bilateral cleft lip and palate*. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73(1):169.e1–169.e
- De Sousa A., Devare S., Ghanshani J. *Psychological issues in cleft lip and cleft palate*. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2009;14:55-8.
- Snyder H., Pope A.W. *Psychosocial adjustment in children and adolescents with a craniofacial anomaly: diagnosis-specific patterns*. Cleft Palate Craniofac J. 2010;47:264-72.
- Millard T., Richman L.C. *Different cleft conditions, facial appearance, and speech: relationship to psychological variables*. Cleft Palate Craniofac J. 2001;38:68-75.
- Leonardo Santos Lima, Gustavo Silveira Ribeiro, Sibebe Nascimento de Aquino Fernando Madalena Volpe Daniella Reis Barbosa Martelli Mário Sérgio Oliveira Swerts Lívia Maris Ribeiro Paranaíba- Hercílio Martelli Júnior. *Prevalence of depressive symptoms in patients with cleft lip and palate*. Braz. J. otorhinolaryngol. vol.81 no.2 São Paulo Mar./Apr. 2015.
- Christensen K., Mortensen P.B. *Facial clefting and psychiatric diseases: a follow up of the Danish 1936-1987 Facial Cleft cohort*. Cleft Palate Craniofac J. 2002;39:392-6.
- Lockhart E. *The mental health needs of children and adolescents with cleft lip and/or palate*. Clin Child Psychol Psychiatry. 2003;8:7-16.

IN MEMORIAM

**PROFESOR UNIVERSITAR
ARSENIE GUȚAN**



La 20 ianuarie 2020 se împlinesc 10 ani de la plecarea în eternitate a profesorului universitar, Arsenie Guțan – Om Emerit, șef catedră Chirurgie Oro-maxilo-facială, profesor-consultant la catedra de Chirurgie Oro-maxilo-facială, Ortopedie Stomatologică și implantologie orală, ex-decan, fondator al facultății de stomatologie USMF și ULIM, specialist coordonator în decanatul facultății de stomatologie USMF „Nicolae Testemițanu”, profesionist recunoscut în țară și peste hotare. Numele Arsenie Guțan este asociat cu nașterea și progresul stomatologiei naționale. Domnia sa are un loc aparte în istoria învățământului stomatologic din țară și din afară, este de neînlocuit atât ca savant, ca specialist cât și ca Om de omenie. Profesorul universitar Arsenie Guțan sa născut la 13 martie 1927 în satul Mitoc, județul Orhei. Fiind al șaptelea copil din cei 11, al familiei lui Manole și Eufrosiniei Guțan. Părinții săi au fost buni gospodari, cunoscuți, apreciați și stimați de săteni și de locatarii târgului Orheiului. Pe lângă multe lucruri frumoase, făcute de ei în timpul vieții, au mai reușit să cunune vre-o 15 perechi de tineri, să boteze copiii multor familii, dar și să întemeieze o gospodărie frumoasă. Când avea cinci ani, satul a fost inundat de apa Răutului, care s-a revărsat și peste casa lor. Familia a fost nevoită să-și părăsească gospodăria, complet ruinată, pe care au construit-o cu multă trudă. Când apele s-au retras, sinistrații n-au mai dorit să se întoarcă în satul vechi, înființând, pe un loc mai ridicat, altul, pe care

l-au numit Pelivan. Dar pentru că în satul nou încă nu era școală, iar până la cea din satul vechi era greu să ajungi, în 1940 familia se mută în orașul Orhei. Aici, la vârsta de 13 ani, băiatul Arsenie este înscris la școala primară, pe care a absolvit-o cu succes. Este un elev foarte bun, îi place să învețe, în 1949 termină clasa IX-a a școlii medii. În acest an peste familia Guțan, ca și asupra multor altor familii din Moldova, se abate o altă nenorocire – la 6 iulie ea este deportată în Siberia (r-nul Taișet - regiunea Irkutsk) unde afară de păduri nimic nu era.

Fiind doritor de carte s-a adresat în scris la tovarășul Stalin, care i-a permis să finiseze clasa 10-a la Taișet, orașel situat la 160 km de la punctul destinației, unde era posibil să ajungi numai cu trenul. În 1951 a absolvit școala din Taișet. După aceasta, se adresează din nou în scris tovarășului Iosif Visarionovici Stalin, împreună cu prietenul său Vladimir Luft, să le permită prelungirea studiilor mai departe. În 1951 sunt înmatriculați la Institutul de Medicină din Irkutsk, facultatea de stomatologie. Deja în cursul întâi pe Arsenie Guțan l-au numit „starosta” de curs, unde și-a îndeplinit obligațiunile timp de un an, apoi fiind eliberat din funcție considerându-l „dușman al poporului”. În 1956 A. Guțan și V. Luft cu eminență au absolvit Institutul de Medicină din Irkutsk, Rusia. În urma unei adresări în scris către Ministerul Sănătății al URSS sunt repartizați la baștină, în RSS Moldovenească. Arsenie Guțan își începe activitatea de doctor stomatolog și chirurg generalist în satul Isacova r-nul Orhei, apoi în spitalul raional din or. Orhei, mai târziu face secundariatul clinic în or. Sankt-Petersburg. Din 1962, după absolvirea secundariatului clinic activează la USMF „Nicolae Testemițanu” catedra de chirurgie oro-maxilo-facială în calitate de asistent, conferențiar, profesor universitar. Din 1971 până 1994 îndeplinește funcția de șef catedră.

Primii pași în știință A. Guțan i-a făcut sub conducerea profesorului universitar Nicolae Fetisov. În 1965 susține teza de doctor în științe medicale cu tema: „Osteosinteza mandibulei prin construcții heterogene”. În perioada de formare profesională A. Guțan a fost susținut de celebrul manager al sănătății Nicolae Testemițeanu, cu care a promovat noua generație de medici autohtoni: Gh. Țîbîrnă, P. Godoroja, D. Șcerbatiuc, I. Munteanu, V. Topalo, I. Lupan, G. Cebanachi, T. Popovici, V. Lungu, E. Balan, V. Cojocari, V. Ouat, I. Iluta, N. Chele, A. Cebanu,

S. Lungu, O. Solomon, V. Zagnat, V. Oineagră, A. Gumeniuc și alții.

Teza de doctor habilitat în științe medicale „Aspecte actuale ale problemei despicăturilor labio-palatine congenitale” profesorul Arsenie Guțan o susține cu *brio* în 1982 în Institutul Central de Cercetări Științifice în Stomatologie (Moscova) – pe atunci instituție deosebit de severă în aprecierea valorii tezelor științifice. Renumitul chirurg plastician, Laureat al Premiului Lenin, Feodor Hitrov, unul din cei trei referenți oficiali, care a menționat originalitatea metodei de uranoveloplastie elaborată de către savantul moldovean. Rezultatele activității științifice și practice, realizate de către profesorul Arsenie Guțan pe parcursul a 50 ani, au fost reflectate în peste 200 lucrări științifice publicate, inclusiv un manual „Stomatologia chirurgicală” (volum I și II) 1990, 200 p. coautor, 3 monografii, 2 îndreptări, 1 compendiu, 3 indicații metodice, 2 invenții și 23 inovații. Deține titlul de „Inventator al URSS”. Pe parcursul activității, fiind recunoscut ca Savant remarcabil, a evaluat ca referent oficial la 21 teze de doctor și doctor habilitat în științe medicale în Chișinău și peste hotarele țării (Kiev, Sankt-Petersburg, Odessa), a recenzat mai mult de 30 autoreferate ale tezelor de doctor în științe medicale și doctor habilitat.

Profesorul Arsenie Guțan a devenit unul dintre cei mai importanți savanți din RM, care ne-a reprezentat țara la diferite foruri științifice, făcând legături cu personalități, la care ulterior se îndreptau la doctoratură, secundariat clinic, cadre naționale. Profesorul Guțan a fost și un exemplu de omenie, de cumsecădenie, de modestie, de bunătate și alte calități omenești deosebite. Profesorul Arsenie Guțan în decursul a mai mult de patru decenii activ a executat mai multe funcții în USMF „Nicolae Testemițanu” și în medicina RM, în deosebi în stomatologie. În decurs de mai mulți ani a condus comisia metodică, comisia de concurs a facultății, comisia de problemă a Ministerului Sănătății, membru al consiliului de experți al MS RM, specialistul principal în domeniul stomatologiei pediatrice, membru al consiliului științific al Universității și facultății. În cadrul Societății (Asociației) Stomatologilor din RM a executat funcțiile de membru, secretar, vicepreședinte, președinte, delegat, membru al colegiului sau redactor responsabil al lucrărilor tuturor conferențelor (congreselor) stomatologilor din RM. A organizat Congrese și conferințe clinice invitând savanți iluștri din alte țări.

În Asociația stomatologilor din URSS a deținut funcțiile de membru al cărmuirii și prezidiului acestei organizații, în calitate de delegat a participat la lucrările a 5 congrese postbelice ale stomatologilor din URSS (1962; 1968; 1975; 1981; 1987). În anii 1991-1997 a deținut funcția de membru al colegiului de re-

dacție al revistelor „Curierul Medical” și „S.O.S” ale MS RM.

Din 2008 este fondatorul și redactor-șef al revistei „Medicina stomatologică”. Pe parcursul întregii sale activități, profesorul Arsenie Guțan a acordat o mare atenție pregătirii cadrelor medicale (studenți, rezidenți, cursanți) și științific-didactice. A lăsat în urma sa o școală de specialiști de performanță înaltă care fac față în țară și peste hotare. Savantul recunoscut și clinicistul de categorie superioară Arsenie Guțan a fost distins cu titluri: Medalia Jubiliară 100 ani de la nașterea lui V. I. Lenin (1970), Medalia de Veteran al Muncii (1986), Medalia „Nicolae Testemițanu” (2005), titlul onorific - Om Emerit (2006). Obligațiunea celor pe care i-a învățat Dl profesor universitar Arsenie Guțan să slujească destoinic Stomatologiei Naționale și să contribuie progresului specialității la nivel European și Mondial.

Noi am avut un mare noroc de a-l cunoaște și ne-am dat cu adevărat seama cât de „Mare Era”, abia, după ce l-am pierdut. Acum, când profesorul Guțan nu mai este, mulți se întreabă nedumeriți: cum au putut unii colegi de facultate pe care el i-a acceptat și i-a ajutat să crească, i-a încurajat și i-a învățat să țină bisturiul în mână, să-l urască atât de mult, să-i pună piedici, să-i creeze condiții nefavorabile la atingerea vârstei de pensie ce au dus la abandonarea facultății USMF, să-i scurteze zilele persoanei care a stat la baza organizării chirurgiei oro-maxilo-faciale.

Domnia sa este nevoit în 1994 să părăsească catedra care a fondat-o.

Este invitat la Universitatea Liberă Internațională unde activează din 1994 până 2002. Fiind decan și unul din fondatorii facultății de stomatologie, organizează în incinta acestei universități o clinica stomatologică de performanță.

În anul 2002 facultatea de stomatologie ULIM este transferată la USMF „N. Testemițanu” iar profesorul Arsenie Guțan este încadrat la catedra de Chirurgie Oro-maxilo-facială, Ortopedie Stomatologică și Implantologie Orală a facultății de educație continuă în medicină și farmacie. Concomitent dumnealui îndeplinește funcția de specialist coordonator în decanatul facultății la fondarea căreia cu mulți ani în urmă a depus mari eforturi.

Este bine știut că formarea fiecărui individ ca personalitate este influențată de factorii ereditari, cât și de evenimentele din mediul înconjurător în care el se află.

Niciodată nu îl vom uita fiindcă a fost un om cu suflet mare pentru noi toți.

Dumnezeu să-l ierte și să-l odihnească în pace.

Valentin Topalo, Gheorghe Țîbîrnă, Nicolae Chele, Oleg Solomon, Valeriu Burlacu.

Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față și o foie, 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. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы . Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
 - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
 - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
 - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
 - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
 - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
 - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
 - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
 - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
 - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
 - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.
Științe Medicale”**

1. Academia de Științe a Moldovei.

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, 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 Ftizio pneumologie.

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandru, 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 09.01.2020
Format 60x84/8
Coli de tipar 25,0
Tiraj: 200 ex.
Comanda nr. 24

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8