ACADEMIA DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI
SECŢIA DE ŞTIINŢE MEDICALE

BULETINUL ACADEMIEI DE ŞTIINŢE A MOLDOVEI ŞTIINŢE MEDICALE

REVISTĂ ŞTIINŢIFICO-PRACTICĂ

Fondată în anul 2005
Apare de 4 ori pe an

4(13)2007

Numărul este consacrat jubileului de 30 de ani al Departamentului „Chirurgia tumorilor capului şi gâtului" Institutul Oncologic din Moldova

CHIŞINĂU

2007

REDACTOR-ŞEF
Gheorghe Ghidirim, academician

REDACTOR-ŞEF ADJUNCT
Ion Ababii, academician

SECRETAR RESPONSABIL
Gheorghe Ţîbîrnă, academician

COLEGIUL DE REDACŢIE

Vasile Anestiade, academician
Gheorghe Paladi, academician
Vitalie Beţişor, membru corespondent
Ion Corcimaru, membru corespondent
Eva Gudumac, academician
Nicolae Opopol, membru corespondent
Mihai Popovici, academician
Nicolae Costin, profesor universitar, Cluj-Napoca, România
Victor Botnaru, doctor habilitat
Anatol Cernîi, doctor habilitat
Anatol Ciubotaru, doctor habilitat
Stanislav Groppa, membru corespondent
Aurel Grosu, doctor habilitat
Boris Parii, doctor habilitat
Silviu Sofronie, doctor habilitat
Constantin Spânu, doctor habilitat
Mihai Ciocanu, doctor
Fergana Precup, cercetător ştiinţific

Redactor: *Dumitru Boicu*
Copertă: *Ion Timotin*

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

Acest număr al revistei apare cu sprijinul financiar al Institutului Oncologic din Moldova şi al Secţiei de Ştiinţe Medicale a A.Ş.M.

Adresa redacţiei:
Bd. Ştefan cel Mare, nr. 1(bir. 330);
MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;
Tel./fax (37322) 27-07-57, 21-05-40
e-mail: consiliu@asm.md

© Secţia de Ştiinţe Medicale a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 2007

CONFERINȚA ȘTIINȚIFICĂ DE ONCOLOGIE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

„PROBLEME DE ETIOPATOGENIE, ORGANIZARE, DIAGNOSTIC, TRATAMENT ŞI REABILITARE A BOLNAVILOR CU TUMORI ÎN REGIUNEA CAPULUI ŞI GÂTULUI”

Chişinău, 25-26 octombrie 2007

PREŞEDINȚII DE ONOARE:

1. **Ababii I.,** Ministrul Sănătății al Republicii Moldova, academician
2. **Duca Gh.,** Preşedinte al Academiei de Ştiinţe a Moldovei, academician
3. **Ghidirim Gh.,** Preşedinte al Consiliului Ştiinţific Internaţional, academician

MEMBRII CONSILIULUI ŞTIINȚIFIC INTERNAȚIONAL:

Anesteadi Z. (Chişinău)
Banari I. (Chişinău)
Băciuț G. (Cluj-Napoca)
Belev N. (Chişinău)
Bogdanscaia N. (Chişinău)
Bulbuc G. (Chişinău)
Cernat V. (Chişinău)
Cernîi A. (Chişinău)
Cioinzonov E.Ț. (Tomsk)
Corcimaru I. (Chişinău)
Donscaia A. (Chişinău)
Eftodii V. (Chişinău)
Furdui T. (Chişinău)
Ghidirim N. (Chişinău)
Godoroja P. (Chişinău)
Gudumac E. (Chişinău)
Guțan A. (Chişinău)
Hotineanu V. (Chişinău)
Iacovleva I. (Chişinău)
Karahan V.A. (Moscova)
Mardaleişvili C. (Tbilisi)
Mereuță I. (Chişinău)
Muşet Gh. (Chişinău)
dr. R.P van Oort (Groningen)
Olişanskii V.O. (Moscova)
Paces A.I. (Moscova)
Pihut P. (Chişinău)
Popa V. (Chişinău)
Proțîk V.S. (Chiev)
Reşetov I.N. (Moscova)
J.L.N.Roodenburg (Groningen)
Rotaru Al. (Cluj-Napoca)
Svetițkii P.V. (Rostov pe Don)
Sandu A. (Chişinău)
Şcerbatiuc D. (Chişinău)
Topală V. (Chişinău)
Țîbîrnă C. (Chişinău)
Uşakov V.S. (Sankt-Petersburg)

PREŞEDINTELE CONFERINȚEI:

Țîbîrnă Gh., academician, secretar ştiinţific al Secţiei de Ştiinţe Medicale a A.Ş.M.

VICEPREŞEDINTE AL CONFERINȚEI:

Sofroni D., profesor universitar, director al Institutului Oncologic din Moldova

SECRETARII CONFERINȚEI:

Clipca A., cercetător ştiinţific, tel. (+373) 22 733307; e-mail: adrian_clipca@yahoo.com
Precup F., cercetător ştiinţific, tel. (+373) 22 270757; e-mail: sectiamed@asm.md

MEMBRII COMITETULUI ORGANIZATORIC:

Darie V., doctor în ştiinţe medicale
Doruc A., doctor în ştiinţe medicale
Clim C., doctor în ştiinţe medicale
Gurău P., doctor în ştiinţe medicale
Ciorici V., medic oncolog
Bejan A., medic oncolog
Marandiuc A., doctor în ştiinţe medicale
Cojocaru C., colaborator ştiinţific
Postolache A., medic oncolog
Țîbîrnă A., medic oncolog
Soltan A., medic anesteziolog-reanimatolog
Marina S., colaborator ştiinţific
Paladi V., medic oncolog
Mîndruța R., colaborator ştiinţific
Gaju T., medic oncolog
Arîcu G., medic oncolog
Ursu L., medic oncolog
Cebotari D., medic oncolog

SPONSORII CONFERINȚEI:

- **Hoffmann-La Roche**
- **Societatea Combaterea Cancerului**
- **Berlin Chemie**

SUMAR

SĂNĂTATE PUBLICĂ ŞI MANAGEMENT SANITAR

Gh. Ţîbîrnă. Starea actuală şi problemele asistenţei oncologice a bolnavilor cu tumori ale regiunii capului şi gâtului în Republica Moldova. **17**

А. И. Пачес. Дальнейшее развитие нового направления в онкологии головы и шеи. **33**

Е. Ц. Чойнзонов, В. А. Новиков. Высокотехнологичные методы лечения как способ повышения качества жизни больных злокачественными новообразованиями головы и шеи. **34**

STUDII ŞI SINTEZE

I. Ababii, Vl. Popa, V. Cabac, V. Osman. Probleme de diagnostic şi tratament în leziunile precanceroase laringiene – experienţa Centrului Republican de Chirurgie Funcţională, Fonoaudiologie şi Recuperare ORL al SCR. **36**

Г. Дука, **В. Шуткин**, **Е. Имянитов, М. Софрони, Г. Цыбырнэ**, **А. Жакотэ.** Наследственная теория рака легкого. **38**

Al. Rotaru, H. Rotaru, Gr. Baciut, Mihaela Baciut, Lucia Hurubeanu, R. S. Campian, C. Dinu, I. Moldovan, S. Bran, O. Rotaru. Un procedeu original de construcţie şi utilizare a lamboului nazogenian. **63**

Robert P van Oort. Maxillofacial Prosthetics combined with implantology in the rehabilitation of head and neck cancer patients. **69**

В.С.Процык,А.М.Трембач,Е.В.Коробко, Применение сложных нестандартных методов пластики послеоперационных дефектов в хирургическом лечении местно-распространенных рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головы и шеи. **71**

SUMMARY

PABLIC HEALTH MANAGEMENT

Gh. Ţîbîrnă. The actual status and the problems of oncologic assistance of patients with tumors of head and neck region in Republic of Moldova. **17**

A. I. Paces. Further development of the new section in oncology – head and neck. **33**

E. Ţ. Cioinzonov, V. A. Novikov. Highly technological methods of treatment as a way of life quality improvement in patients with head and neck malignant tumors. **34**

RESEARCHES AND SYNTHESES

I. Ababii, Vl. Popa, V. Cabac, V. Osman. Surgical treatment of precancerous laryngeal lesions: the experience of the ENT clinic. **36**

Gh. Duca, V. Şutchin, E. Imeanitov, M. Sofroni, Gh. Ţîbîrnă, A. Jacotă. The hereditary theory of lung cancer. **38**

Al. Rotaru, H. Rotaru, Gr. Baciut, Mihaela Baciut, Lucia Hurubeanu, R. S. Campian, C. Dinu, I. Moldovan, S. Bran, O. Rotaru. An original procedure of construction and use of the naso-labial flap. **63**

Robert P van Oort. Maxillofacial Prosthetics combined with implantology in the rehabilitation of head and neck cancer patients. **69**

V. S. Proţîk, A.M. Trembaci, E.V.Korobko. The use of complicated non-standard methods of plastic of postoperative defects in surgical treatment of locally advanced recurrences and metastasis of head and neck malignant tumors. **71**

Vl. Popa, I. Antohi, **V. Cabac, V. Osman, Elvira Gariuc, Ofelia Ivasi.** Rolul medicului de familie în diagnosticarea tumorilor de laringe. **73**

C. Eţco, Mariana Cernițanu. Consilierea psihologică a bolnavilor oncologici. **74**

V. Eftodii, Diana Harştea, A. Ţâbârnă. Aspecte moderne perioperatorii în tratamentul chirurgical al bolnavilor cu tumori ale regiunii cap şi gât. **76**

Tatiana Gaju, **Gh. Ţîbîrnă.** Cancerul cutanat. Diagnosticul şi tratamentul carcinomului bazocelular al pleoapelor şi regiunii preoculare. **78**

V. Palade, **C. Clim**, **Iu. Ţurcanu.** Melanomul malign–aspecte clinico-evolutive, tratament şi pronostic. **81**

V. Palade, **Gh. Ţîbîrnă**, **C. Clim**, **A. Doruc**, **A. Bejan, Rodica Mîndruța, Iu. Ţurcanu.** Tratamentul melanomului malign: performanțe şi succese. **95**

Diana Harştea, I. Mereuță, V. Eftodii, I. Dascaliuc. Aspecte clinice ale tumorilor anexelor pielii. **97**

A. Doruc. Metoda combinată cu aplicarea factorilor fizici în tratamentul cancerului cutanat local-avansat ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). **99**

Diana Cebotari. Aspecte multidisciplinare ale reabilitării bolnavilor cu cancer al pielii. **102**

A. Doruc. Aspecte noi în tratamentul cancerului buzei local-avansat ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). **104**

P. Gurău. Chirurgia fibroendoscopică în leziunile benigne şi precanceroase ale laringelui. **107**

Al. Postolache. Rezutatele tratamentului cancerului laringian local-avansat cu insuficiență respiratoie. **108**

Vl. Popa, I. Antohi, **V. Cabac, V. Osman, Elvira Gariuc, Ofelia Ivasi.** The family doctor´s role in diagnosing of larynx´s tumors. **73**

C. Eţco, Mariana Cernițanu. The psychological consulting of oncology patients. **74**

V. Eftodii, Diana Harştea, A. Ţâbârnă. Modern aspects of the perioperational treatment of the surgically treated patients with head and neck tumours. **76**

Tatiana Gaju, **Gh. Ţîbîrnă.** Skin cancer. Diagnosis and treatment of bazocelular carcinoma of the eyelids and periocular region. **78**

V. Palade, **C. Clim**, **Iu. Ţurcanu.** Malignant melanoma – clinical and evolutionary aspects, treatment and prognosis. **81**

V.Palade, **Gh. Ţîbîrnă**, **C. Clim**, **A. Doruc**, **A. Bejan, Rodica Mîndruța, Iu. Ţurcanu.** Treatment of malignant melanoma: Performances and successes. **95**

Diana Harştea, I. Mereuță, V. Eftodii, I. Dascaliuc. Clinical peculiarities of the skin annexial tumours. **97**

A. Doruc. The combined method with application of physical factors in treatment of local-advanced cancer of skin ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). **99**

Diana Cebotari. Rehabilitation multidisciplinary aspects of the patients with skin cancers. **102**

A. Doruc. Method and techniques of cryosurgery for cancer of the lower lip ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$). **104**

P. Gurău. Fiberendoscopic surgery in benign and precancerous lesions of the larynx. **107**

Al. Postolache. Treatment results of locally extended laryngeal cancers in patients with respiratory failure. **108**

Gh. Paladi, Uliana Tabuica, Corina Iliadi. Boala trofoblastică gestațională (BTG). 111

Valentina Darii. Aspecte contemporane de tratament chirurgical în cancerul laringian. 116

C. Clim, **Gh. Tîbîrnă**, **A. Bejan**, **Valentina Darii, A. Doruc, S. Marina, V. Ciorici.** Elemente de progres în tehnicile de sutură a faringelui după laringectomie. 123

A. Cernîi, **A. Țâbârnă, A. Clipca**, **M. Toderaş.** Carcinomul medular tiroidian: revista literaturii şi date proprii. 126

Rodica Mîndruța-Stratan, N. Belev. Aspecte clinico-genetice a carcinomului medular tiroidina. 130

Liliana Ursu, Gh. Țîbîrnă, A. Clipca. Cancerul medular al glandei tiroide. 135

A. Clipca. Conceptul tratamentului chirurgical contemporan în carcinomul tiroidian înalt diferențiat şi „ocult". 137

A. Țâbârnâ, V. Hotineanu, A. Cernîi. Diagnosticul şi tratamentul chirurgical al tumorilor foliculare tiroidiene. 142

C. Cojocaru. Tumorile cranioorbitale, aspecte contemporane de diagnostic şi tratament chirurgical. 143

I. Moldovanu, Stela Odobescu, V. Vovc. Cefaleea atribuită neoplasmului intracranian. Sinteză. 147

А. Черный, Г. Цыбырнэ, Ираида Яковлева, Нина Богданская, Наталия Дойков. Роль морфологического исследования в изучении опухолей головы и шеи. 149

A. Bejan, **Gh. Țîbîrnă**, **S. Marina**, **N. Antohi.** Plastia reconstructivă a defectelor postoperatorii oro-maxilo-faciale cu lambouri liber vascularizate prin anastomoze microchirurgicale. 154

C. Cojocaru, A. Chiriac Reabilitarea postoperatorie protetică a pacienților oncologici cu defecte ale etajului mijlociu al feței. 157

Gh. Paladi, Uliana Tabuica, Corina Iliadi. Gestional trophoblastic disease (GTD). 111

Valentina Darii. Contemporaneous surgical treatment aspects in laryngeal cancer. 116

C. Clim, **Gh. Tîbîrnă**, **A. Bejan**, **Valentina Darii, A. Doruc, S. Marina, V. Ciorici.** Advanced elements in suture techniques of the pharynx after laryngectomy. 123

A. Cernîi, **A. Țâbârnă, A. Clipca**, **M. Toderaş.** Medullary thyroid carcinoma: review of literature and own data. 126

Rodica Mindruta-Stratan, N. Belev. Clinical and genetic aspects of the thyroid medullary carcinoma. 130

Liliana Ursu, Gh. Țîbîrnă, A. Clipca. Thyroid medullary carcinoma. 135

A. Clipca. The contemporary concept of surgical treatment in well-differentiated and "occult" thyroid carcinoma. 137

A. Țâbârnâ, V. Hotineanu, A. Cernîi. The diagnosis and surgical treatment of follicular tumours of thyroid gland. 142

C. Cojocaru. Cranium-orbital tumours, contemporaneous diagnostics and surgical treatment aspects. 143

I. Moldovanu, Stela Odobescu,V. Vovc. Headache related to the intracranial neoplasm. Synthesis. 147

A. Cernîi, G. Țîbîrnă, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov. The importance of the morphological research in study of the head and neck tumours. 149

A. Bejan, **Gh. Țîbîrnă**, **S. Marina**, **N. Antohi.** The reconstruction of the oral and maxillofacial defects with free vascularized flaps and microsurgical anastomosed. 154

C. Cojocaru, A. Chiriac. Postoperative prosthetic rehabilitation of oncologyc patients with defects of middle of faces. 157

V. Timirgaz, C. Cojocaru, A. Korşunov. Chimiorezistența ependimoamelor cerebrale. 159

V. Timirgaz, C. Cojocaru, A. Korşunov. Chimio-resistance of intracranial ependymomas.

Gh. Țîbîrnă, A. Doruc, Valentina Darii, Dora Bolun, V. Ciorici. Chimioterapia regională intraarterială a cancerului mucoasei cavității bucale. 164

Gh. Țîbîrnă, A. Doruc, Valentina Darii, Dora Bolun, V. Ciorici. Intraarterial chemoterapy of cancer of mucos of cavum oris.

Людмила Дударева-Истру. Современные возможности и перспективы химиотерапии в лечении эпителиальных опухолей головы и шеи. 165

Ludmila Dudareva-Istru. Modern possibilities and perspectives of chemotherapy in the treatment of solid head and neck tumor.

Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Al. Zabunov, Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov, Nina Bogdanscaia. Posibilități de tratament al cancerului nazofaringian cu includerea optimă în programul de tratament a polichimioterapiei (PCT). 171

Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Al. Zabunov, Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov, Nina Bogdanscaia. Nasopharyngeal cancer treatment possibilities with the optimal inclusion of polychemotherapy in the treatment program.

Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Al. Zabunov, Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov, Nina Bogdanscaia. Aprecierea eficacității polichimioterapiei (PCT) după schemele VFP şi VAMC în plan curativ al cancerului nazofaringian. 172

Ludmila Dudareva-Istru, Angela Munteanu, Al. Zabunov, Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov, Nina Bogdanscaia. The appreciation of the treatment efficiency of nasopharyngeal cancer polichemotherapy by VFP and VAMC schemes.

R. Balan, D. Sofroni, A. Cernîi. Stările precanceroase ale corpului uterin şi principiile contemporane de tratament. 173

R. Balan, D. Sofroni, A. Cernîi. The uterine precancer and contemporaneous principle of the treatment.

A. Soltan. Asistența perioperatorie la bolnavii de cancer local răspândit în regiunea capului şi gâtului. 178

A. Soltan. Pereoperative assitants of the patients with extensive tumours of area of a head and neck.

N. Piterschi, A. Soltan, V. Cotelnic, Al. Piterschi. Asistența perioperatorie la bolnavii oncologici cu tumori a regiunii capului şi gâtului şi asociere cu patologii a sistemului cardiovascular. 180

N. Piterschi, A. Soltan, V. Cotelnic, Al. Piterschi. Perioperative asistance of patients with cardiovascular pathology, operated on head and neck.

N. Piterschi, A. Soltan, V. Cotelnic, Al. Piterschi. Terapia infuzională a pacienților oncologici cu hemoragii masive după intervenții chirurgicale lărgite ale regiunii capului şi gâtului. 183

N. Piterschi, A. Soltan, V. Cotelnic, Al. Piterschi. Infusional tactique in head and neck surgery for extensive cancer tumours.

Нина Богданская. Особенности морфологической диагностики рака носоглотки. 186

Nina Bogdanscaia. Particulations of morphological detection in cancer of nasopharynx.

Нина Богданская, А. Черный. Систематизация рака носоглотки согласно морфологическим параметрам. 189

A. Darii. Tabloul macromicroscopic al plexurilor coroide din creierul uman. 193

A. Cernîi, **Iraida Iacovlev**, **Nina Bogdanscaia**, **Natalia Doicov**, **V. Tîrbu, Tatiana Cernîi.** Tumori de diverse localizări, asociate cu koilocitoză. 199

Larisa Sofroni. Algoritmul investigaţiior la pacientele cu cancer mamar pentru depistarea cancerului primar-multiplu al organelor hormonodependente. 203

Nadejda Godoroja, Elena Cudina, Eugenia Samotîia, Al. Cotruţă, Larisa Sofroni, Natalia Botnariuc, P. Pihut. Analiza clinico-imunologică în maladiile benigne şi cancerul glandei mamare. 208

V. Jovmir, Simona Chiaburu, Lilia Moraru. Aspecte actuale ale diagnosticului, morfologiei, clinicii şi tratamentului cancerului mamar in situ. 211

Jana Pungă, V. Cernat. Criteriile sociale şi medicale de predispunere la cancer mamar a populaţiei masculine din Republica Moldova. 217

Nadejda Godoroja, Al. Cotruţă, Gr. Bulbuc, Valentina Stratan, Neonila Păduraru, **Natalia Botnariuc, P. Pihut.** Particularităţile homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză. 224

Elvira Neculiseanu, Larisa Sofroni, A. Cernîi. Stadiul evolutiv al cancerului mamar şi expresia receptorilor HER2. 228

A. Cernîi, Elvira Neculiseanu. Patomorfoza postterapeutică şi expresia HER2 în cancerul mamar. 230

Gr. Bulbuc, Valentina Stratan, Natalia Guzun, I. Moiş. Influenţa factorilor de risc oncologic pentru cancerul pulmonar asupra populaţiei în condiţiile reale ale Republcii Moldova. 232

Nina Bogdanscaia, A. Cernîi. The systematization of the cancer of the nasopharynx according to morphopathological parameters. 189

A. Darii. Macroscopic and microscopic picture of the human brain choroid plexuses. 193

A. Cernîi, Iraida Iacovlev, Nina Bogdanscaia, Natalia Doicov, V. Tîrbu, Tatiana Cernîi. Tumours of diverse localization, associated with koilocytosis. 199

Larisa Sofroni. The investigation algorithm of patients with Brest cancer directed for revealing of primary multiple cancer of hormone dependent organs. 203

Nadejda Godoroja, Elena Cudina, Eugenia Samotîia, Al. Cotruţă, Larisa Sofroni, Natalia Botnariuc, P. Pihut. The clinical-imunologycal analyse in the Benigne Disease and Breast Cancer. 208

V. Jovmir, Simona Chiaburu, Lilia Moraru. Actual aspects of the „in situ" breast cancer diagnostic, morphology, clinical presentation and treatment. 211

Jana Pungă, V. Cernat. Ptedisposing social and medical criteria for the breast cancer in male population of the Republic of Moldova. 217

Nadejda Godoroja, Al. Cotruţă, Gr. Bulbuc, Valentina Stratan, Neonila Păduraru, **Natalia Botnariuc, P. Pihut.** The peculiarity of hormonal homeostasys in Breast Cancer in menopausal AGE. 224

Elvira Neculiseanu, Larisa Sofroni, A. Cernîi. Evolutive stage of the breast cancer and the expression of HER2 receptors. 228

A. Cernîi, Elvira Neculiseanu. Post-therapeutically pathomorphosis and the HER2 expression in the breast cancer. 230

Gr. Bulbuc, Valentina Stratan, Natalia Guzun, I. Moiş. Oncological risk factors influence on pulmonary cancer in population of the Republic of Moldova according to its actual real conditions. 232

В. Ефтодий, С. Дорук, К. Препелица, В. Шуткин, С. Саломатов, Виктория Монул. Лечение болевого синдрома у больных в запущенных стадиях рака легкого. 233

V. Eftodii, S. Doruc, C. Prepelița, V. Şutchin, S. Salomatov, Victoria Monul. Pain syndrome treatment in patients with advanced stages of pulmonary carcinoma.

С. Дорук, **К. Препелица, С. Саломатов.** Стратегии лечения болевого синдрома у больных с запущенными стадиями рака легкого. 235

S. Doruc, **C. Prepelița, S. Salomatov.** Pain syndrome treatment strategy in patients with advanced stages of pulmonary carcinoma**.**

Lorena Mednicov. Tipul intestinal de cancer gastric: particularițătile clinico-patogenice. 240

Lorena Mednicov. Intestinal type of stomach cancer: clinico-pathogenetic particularities.

Ana Donscaia, G. Coşciug, L. Antoci, N. Buruiană, V. Godoroja, I. Suharschi. Tactica în diagnosticul şi tratamentul bolnavilor cu icter mecanic, cauzat de cancerul cefalopancreatic. 245

Ana Donscaia, G. Coşciug, L. Antoci, N. Buruiană, V. Godoroja, I. Suharschi. The diagnosis and treatment approaches in cephalopancreatic cancer patients with obstructive icterus.

N. Belev, Diana Iarovoi, P. Rusu, S. Ştepa, M. Ciobanu, Gr. Clecicov, I. Brenişter, N. Pânzaru, Silvia Halipli, Irina Tripac, Elena Corciaghina, Lilia Gheorghiță. Screeningul endoscopic în familiile pacienților cu cancer colorectal nonpoliposic ereditar. 249

N. Belev, Diana Iarovoi, P. Rusu, S. Ştepa, M. Ciobanu, Gr. Clecicov, I. Brenişter, N. Pânzaru, Silvia Halipli, Irina Tripac, Elena Corciaghina, Lilia Gheorghiță. Endoscpic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families.

P. Rusu, **S. Ştepa, M. Ciobanu**, **N. Pânzaru, Gr. Clecicov, N. Belev, I. Brenişter.** Tactica chirurgicală în cancerul colorectal complicat cu perforație diastatică. 250

P. Rusu, S. Ştepa, M. Ciobanu, N. Pânzaru, Gr. Clecicov, N. Belev, I. Brenişter. Surgical management in advanced colorectal cancer with diastatic perforation.

Aurelia Cazacu. Aspecte contemporane ale chimioterapiei cancerului colorectal avansat. 251

Aurelia Cazacu. New aspects of chemotherapy for advanced colorectal cancer.

I. Dăscăliuc, I. Mereuță, Daniela Andronachi, D. Butucel. Displazia fibroasă în asociere cu exostoză osteocartilaginoasă. 258

I. Dăscăliuc, I. Mereuță, Daniela Andronachi, D. Butucel. The fibrous dysplasia in association with exostosis.

V. Capitan, I. Mereuță, S. Mura, D. Butucel. Particularitățile tratamentului chirurgical al pacienților cu tumori de dimensiuni mari ale sternului. 259

V. Capitan, I. Mereuță, S. Mura, D. Butucel. The particuliarities of surgical treatment of patients with sternum tumors.

I. Dăscăliuc, I. Mereuță, Daniela Andronachi, Diana Harştea. Sindrom Ollier – Maffucci. 261

I. Dăscăliuc, I. Mereuță, Daniela Andronachi, Diana Harştea. The Ollier – Maffucci syndrome.

I. Dăscăliuc, **B. Topor, Daniela Andronachi, A. Popovici**, **Diana Harştea.** Suplinirea defectelor după înlăturarea tumorilor şi afecțiunilor pseudotumorale ale oaselor cu ajutorul materialului bioplastic. 263

I.Dăscăliuc, **B. Topor, Daniela Andronachi, A. Popovici**, **Diana Harştea.** The bioplastic material to supply the defect after the removement of tumours and pseudotumoural diseases.

Оксана Пихут. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. 264 **Oxana Pihut.** Metastatic cancers of unknown primary site (diagnostics in hospital of oncologic).

V. Catrinici, N. Ghidirim. Imagistica diagnosticului gradului de extindere locală a cancerului de prostată. 267 **V. Catrinici, N. Ghidirim.** The imagistic diagnostic of the local extension of the prostate carcinoma.

V. Musteaţă, **I. Corcimaru**, **Iraida Iacovleva**, **M. Sofroni, Gh. Ţîbîrnă**, **Iurie Bulat**, **Marina Gabunia.** Conturarea clinico-morfologică şi hematologică a limfoamelor nehodgkiniene extraganglionare: identificarea limfoamelor maligne cu debut splenic. 270 **V. Musteaţă**, **I. Corcimaru**, **Iraida Iacovleva**, **M. Sofroni, Gh. Ţîbîrnă**, **Iurie Bulat**, **Marina Gabunia.** Clinical, morphological and hematological description of the extranodal non-Hodgkin's lymphomas: identification of malignant lymphomas with spleen debut.

Elena Oleinicova, **I. Corcimaru, Iraida Iacovleva, Luminiţa Groza, Ana Parascova, Nina Novicova.** Dezvoltarea tumorilor maligne secundare la pacienţii cu limfom hodgkin. 276 **Elena Oleinicova**, **I. Corcimaru, Iraida Iacovleva, Luminiţa Groza, Ana Parascova, Nina Novicova.** Development of the second malignant tumores in Hodgkin's disease patients.

Maria Robu, I. Corcimaru, **Larisa Musteaţă, Valentina Gladâş, Sanda Buruiană, Diana Carp.** Particularităţile clinico-morfologice şi rezultatele tratamentului limfoamelor non-hodgkin cu afectarea primară a inelului limfatic waldeyer în aspect de vârstă. 279 **Maria Robu, I. Corcimaru**, **Larisa Musteaţă, Valentina Gladâş, Sanda Buruiană, Diana Carp.** The clinicomorfological features and the treatment of non-Hodgkin's lymphomas with primary affection of the Waldeyer's lymphoid ring in accordance with age.

Ludmila Dudareva-Istru. Aspecte contemporane, rezultate obţinute şi discuţii privind tratamentul neoplasmelor maligne cu includerea remediilor medicamentoase antitumorale. 280 **Ludmila Dudareva-Istru.** Modern aspects and discussions on the treatment of malign neoplasm by applying anti tumor medicinal remedies.

D. Hîţu, D. Scerbatiuc Oxana Moraru, A. Hâţu, **C. Bicer.** Chist folicular odontogen suprainfectat – caz clinic. 284 **D. Hîţu, D. Scerbatiuc, Oxana Moraru, Afanasie Hâţu**, **C. Bicer.** Supra-infected odontogen follicular cyst – clinical case.

E. Sencu, Victor Osman, B. Chirtoacă, S. Merioara. Olizina în tratamentul complex al afecţiunilor rinosinusale la adulţi. 285 **Eusebiu Sencu, Victor Osman, B. Chirtoacă, S. Merioara.** The use of Olizina in complex treatment of nose and sinuses pathologies in adults.

Vl. Popa, I. Antohi, **Ofelia Ivasi, Lilia Damaschin, Gr. Garaz.** Rhinostopul în tratamentul complementar al afecţiunilor rinosinusale. 288 **Vl. Popa, I. Antohi**, **Ofelia Ivasi, Lilia Damaschin, Gr. Garaz.** Rhinostop in the complex treatment of the rhinosinusal diseases.

V. Popa, E. Sencu, **N. Sencu, Svetlana Grosu, Natalia Golovin, Veronica Rusu.** Tratamentul anginelor banale. 290 **V. Popa, E. Sencu, N. Sencu, Svetlana Grosu, Natalia Golovin, Veronica Rusu.** The treatment of the comon quincy.

S. Marina, **Gh. Ţîbîrnă**, **A. Bejan**, **C. Clim**, **V. Palade, Rodica Mândruţa.** Microchirurgia în tratamentul cancerului local avansat al laringelui. **293**

В. С. Ушаков. Современные возможности реабилитации голосовой функции у больных раком гортани. **294**

Vl. Popa, I. Antohi, Ofelia Ivasi, Gr. Garaz. Tratamentul antibacterian comparativ al anginelor ulceronecrotice. **299**

Vl. Popa, E. Sencu, Uliana Rogac, Galina Poalelungi, S. Merioara. Complicaţiile postoperatorii ale tonsilectomiei după datele Centrului republican de chirurgie funcţională, fonoaudiologie şi recuperare în ORL în perioada 1996 – 2005. **301**

V. Ciorici. Noi tehnologii de tratament organomenajant al cancerului laringian **303**

Vl. Popa, I. Antohi, S. Vetrican, V. Osman, A. Antohi, Elvira Gariuc, Ofelia Ivasi. Clasificarea laringitelor. **305**

И. Мунтяну, П. Годорожа, А. Гуцан, Д. Хыцу. Роль врача стоматолога в профилактике злокачественных опухолей. **307**

P. Pihut. Metodologia profilaxiei secundare în cancerul glandei mamare. **309**

V. Machidon, V. Jovmir, Simona Chiaburu. Operaţiile conservatoare de organ în cancerul mamar - rezultat cosmetic şi funcţional. **313**

I. Bahnarel, **Liubov Coreţchi**, **Iu. Chiruţa**, **I. Ursulean, Elena Mursa, Al. Huştuc, I. Balan, Elena Coban, T. Streil.** Evaluarea riscului expunerii la radon în condiţiile Republicii Moldova. **317**

TEZE

В. Шуткин, Е. Имянитов, А. Жакотэ. Разработка наследственной теории рака легкого. **325**

S. Marina, **Gh. Ţîbîrnă**, **A. Bejan**, **C. Clim**, **V. Palade, Rodica Mândruţa.** Microsurgery in the treatment of local advanced larynx cancer. **293**

V. S. Uşakov. New opportunities of rehabilitation of voice function at the patients by a carcinoma of larynges. **294**

Vl. Popa, I. Antohi, Ofelia Ivasi, Gr. Garaz. The comparative antimicrobial treatment in the ulceronecrotic quinsy. **299**

Vl. Popa, E. Sencu, Uliana Rogac, Galina Poalelungi, S. Merioara. Postoperative complications of amygdalectomy according to the data of the Republican Centre of Functional ENT-Surgery, Phonoaudiology and Recuperation in Otorhinolaryngology during 1996 – 2005. **301**

V. Ciorici. New technology in organ preserving treatment of larynx cancer. **303**

Vl. Popa, I. Antohi, S. Vetrican, V. Osman, A. Antohi, Elvira Gariuc, Ofelia Ivasi. Classification of laryngites. **305**

I. Munteanu, P. Godoroja, A Guţan, D. Hîţu. The dentist's role in the malignant tumors prophylaxis. **307**

P. Pihut. Secondary prophilaxis methodology in breast cancer. **309**

V. Machidon, V. Jovmir, Simona Chiaburu. Organ-sparing surgery in breast cancer – functional and cosmetic results. **313**

I. Bahnarel, **Liubov Coreţchi**, **Iu. Chiruţa**, **I. Ursulean, Elena Mursa, Al. Huştuc, I. Balan, Elena Coban, T. Streil.** Estimation of radon irradiation risk in Republic of Moldova. **317**

THESIS

V. Şutchin, E. Imeanitov, A. Jacotă. The hereditary theory of lung cancer. **325**

И. Н. Пустынский, А. И. Пачес, С. И. Ткачев, Т. Д. Таболиновская, С. Б. Алиева, А. С. Ягубов, С. В. Сланина, Г. А. Бажутова. Сочетание криогенного и лучевого воздействий в лечении больных распространенными и рецидивными формами рака кожи головы и шеи. 326

I. N. Pustînschii, A. I. Paces, S. I. Tcaciov, T. D. Tabolinovscaia, S. B. Alieva, A. S. Iagubov, S. V. Slanina, G. A. Bajutova. The combination of radiotherapy and cryotherapy in patients with advanced and recurrent cancer of the head and neck.

В. Ж. Бржезовский, А. И. Пачес. Оптимизация лечения медуллярного рака щитовидной железы. 327

V. J. Brjezovskii, A. I. Paces. Treatment optimization of the thyroid medullary carcinoma.

В. Б. Карахан, В. А. Алешин, Р. Г. Фу, Д. Р. Насхлеташвили, К. Ю. Шуваев, Д. М. Белов, В. Б. Крат, А. А. Дробязко, Е. А. Иванова, Д. К. Стельмах. Современные аспекты комплексного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. 328

V. B. Karahan, V. A. Alioşin, R. G. Fu, D. R. Nashletaşvili, K. Iu. Şuvaev, D. M. Belov, V. B. Krat, A. A. Drobiazko, E. A. Ivanova, D. K. Stelmah. Modern aspects in complex treatment of the patients with brain metastasis.

В. Г. Поляков., Е. Г. Матякин, А. М. Мудунов, Р. В. Шишков, М. В. Болотин, И. В. Глеков. Рабдомиосаркома параменингеальной локализации у детей. 329

V. G. Poliacov, **E. G. Mateakin, A. M. Mudunov, R. V. Şişcov, M. V. Bolotin, I. V. Glecov.** Parameningeal rhabdomyosarcoma in children.

В. Б. Карахан, В. А. Алешин, Р. Г. Фу, Д. Р. Насхлеташвили, К. Ю. Шуваев, Д. М. Белов, В. Б. Крат, А. А. Дробязко, Е. А. Иванова, Д. К. Стельмах. Современные аспекты комплексного лечения пациентов с глиобластомами. 331

V. B. Karahan, V. A. Alioşin, R. G. Fu, D. R. Nashletaşvili, K. Iu. Şuvaev, D. M. Belov, V. B. Krat, A. A. Drobiazko, E. A. Ivanova, D. K. Stelmah. Modern aspects in complex treatment of the patients with glioblastoma.

О. В Хозяйкина, Н. А. Кошечкина, В. Г. Поляков, Т. Л. Ушакова. Ультразвуковая диагностика первичных и вторичных опухолей орбиты у детей. 332

O. V. Hozeaikina, N. A. Coşecikina, V. G. Poleakov, T. L. Uşakova. Ultrasonography in diagnostic of the primary and secondary orbital tumors in children.

В. Г. Поляков, Р. В. Шишков, М. В. Болотин. Современная стратегия диагностики и лечения рака щитовидной железы у детей. 333

V. G. Poleakov, R. V. Şişkov, M. V. Bolotin. Modern strategy in diagnostic and treatment of the thyroid carcinoma in children.

Т. Л. Ушакова, О. В. Максимова, И. С. Долгополов, В. Г. Поляков. Риск-адаптированная терапия ретинобластомы у детей. 334

T. L. Uşakova, O. V. Maximova, I. S. Dolgopolov, V. G. Poliakov. Risc - terapie adaptivă a retinoblastomei la copii.

О. В. Черемисина, Е. Л. Чойнзонов, М. Р. Мухаммедов, О. В. Панкова. Современные возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и раннего рака гортани. 335

O. V. Ceremisina, E. L. Cioinzonov, M. P. Muhammedov, O. V. Pankova. Modern opportunities of the endoscopy in diagnostic of the pre-cancer states and early laryngeal cancer.

О. А. Ковалев, И. В. Вихлянов, А. Ф. Лазарев. Основы первичной функциональной реабилитации больных плоскоклеточным раком дна полости рта. 337 **O.A.Kovalev, I.V. Vihleanov, A.F.Lazarev.** The statements of the primary functional rehabilitation of the patients with squamous cell carcinomas of the floor of the mouth.

И. В. Вихлянов, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет, А. А. Карпенко. Неоадъювантная суперселективная и регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта. 338 **I.V. Vihleanov, A.F.Lazarev, Ia. N. Şoihet, A.A. Karpenko.** Chimioterapia neoadjuvantă superselectivă şi intraarterială regională în tratamentul tumorilor maligne ale mucoasei cavității bucale.

Е. Г. Матякин, М. А. Кропотов, Д. Б. Удинцов. Тактика лечения рака слизистой оболочки щеки. 339 **E. G. Matiakin, M. A. Kropotov. D. B. Udinţov.** Treatment management in cancers of the cheeks' mucosa.

Л. Н. Уразова, О. Ю. Шилова, М. Р. Мухаммедов, О. В. Черемисина, В. А. Евтушенко, Е. Л. Чойнзонов. Онкогенные вирусы в патогенезе хронических заболеваний и рака гортани. 341 **L. N. Urazova, O. Iu. Şilova, M. P. Muhammedov, O. V. Ceremisina, V. A. Evtuşenco, E. L. Cioinzonov.** Oncogenic viruses' role in the pathology of chronic lesions and cancers of the larynx.

Д. А. Шишкин, Е. Л. Чойнзонов, А. А. Шишкин, В. Б. Демочко. Лечение злокачественных опухолей орофарингеальной области с применением органосохраняющих и функционально-щадящих операций. 342 **D. A. Şişkin, E. L. Cioinzonov, A. A. Şişkin, V. B. Demociko**. Treatment of the oropharyngeal malignant tumors using organ-preserving and functional-sparing operations.

С. В. Дубский, И. Е. Куприянова, Е. Л. Чойнзонов, Л. Н. Балацкая. Психологическая реабилитация с оценкой качества жизни больных раком щитовидной железы**.** 344 **S. V. Dubskii, I. E. Kuprianova, E. L. Cioinzonov, L. N. Balaţkaia.** Psychological rehabilitation in improvement of life quality in patients with thyroid cancers.

Л. Н. Балацкая, Е. Л. Чойнзонов, Е. А. Красавина, С. Ю., Чижевская. Возможности улучшения качества жизни ларингэктомированных больных. 345 **L. N. Balaţkaia, E. L. Cioinzonov, E. A. Krasavina, S. Iu. Cijevskaia.** The opportunity to improve the life quality of the patients after laryngectomy.

М. В. Авдеенко, Е. Ц. Чойнзонов. Комбинированное лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы с послеоперационной нейтронной терапией**.** 346 **M. V. Avdeenco, E. Ţ. Cioinzonov.** Combined treatment of malignant parotid tumors with postoperative neutronotherapy

Л. Н. Балацкая, Е. Л. Чойнзонов. Речевая реабилитация после хирургического лечения больных опухолями органов полости рта и ротоглотки**.** 348 **L. N. Balaţkaia, E. L. Cioinzonov.** Voice rehabilitation after surgical treatment of patients with oral cavity and oropharyngeal tumors.

Л. Н. Балацкая Е. Л. Чойнзонов, С. Ю. Чижевская, Е. А. Красавина. Голосовая реабилитация больных раком гортани, как способ улучшения качества жизни. 349

L. N. Balaţkaia, E. L. Cioinzonov, S. Iu. Cijevskaia, E. A. Krasavina. Voice rehabilitation in patients with laryngeal cancers as a way of improving the life quality.

В. С. Процык, А. М. Трембач, Е. В. Коробко, Л. И. Гарбар. Современные методики в комбинированном лечении больных раком верхней челюсти. 350

V. S. Proţîk, A. M. Trembaci, E. V. Korobko, L. I. Garbar. Modern methods in combined treatment of patients with cancers of maxillae.

В. С. Процык, А. М. Трембач, Е. В. Коробко, Л. И. Гарбар. Неоадъювантная полихимиотерапия в комбинированном лечении больных раком слизистой оболочки полости рта. 351

V. S. Proţîk, A. M. Trembaci, E. V.Korobko, L. I. Garbar. Neoadjuvant chemotherapy in combinative treatment to the patients in cancer of bucal cavity mucosa.

В. С. Процык, А. М. Трембач, Е. В. Коробко, Л. И. Гарбар. Использование препаратов тимического происхождения в реабилитации иммунной и гипофизарно-тиреоидной систем больных на рак щитовидной железы в послеоперационном периоде. 352

V. S. Proţîk, A. M. Trembaci, E. V. Korobko, L. I. Garbar. Postoperatively use of drugs of thymus origin in rehabilitation of the immunity and pituitary-thyroid systems in patients with thyroid cancers.

В. С. Процык, А. М. Трембач, Е. В. Коробко, Л. И. Гарбар. Выбор объема хирургического вмешательства на основе использования прогностических факторов у больных на дифференцированный рак щитовидной железы**.** 353

V. S. Proţîk, A. M. Trembaci, E. V. Korobko, L. I. Garbar. Establishment of the intervention volume based on the prognostic factors in patients with thyroid differentiated cancer.

С. Ю. Чижевская, Е. Л. Чойнзонов. Комбинированное лечение больных злокачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки с использованием химиолучевой терапии. 354

S. Iu. Cijevskaia. E. L. Cioinzonov. Using chemotherapy and radiotherapy in combined treatment of patients with laryngeal and hypopharyngeal malignant neoplasms.

А. И. Пачес. Внеорганные опухоли шеи – современные представления. 355

A.I. Paces. Extraorganic tumors of the neck – visions modern.

В. Г. Поляков, Р. В. Шишков, Р. И. Пименов, А. И. Павловская, Д. Л. Ротин. Особенности фолликулярной аденомы и фолликулярного рака щитовидной железы у детей. 356

V. G. Poleakov, R. V. Şişkov, R. I. Pimenov, A. I. Pavlovskaia, D. L. Rotin. The peculiarities of follicular adenoma and follicular cancer of the thyroid at children.

Н. Г. Трухачева, И. Г. Фролова, В. А. Новиков, В. И. Штин, П. В. Новикова. Ультразвуковое сканирование вторичных новообразований орбиты. 357

N. Truhaciova, I. G. Frolova, V. A. Novikov, V. I. Ştin, P. V. Novikova. Ultrasound imaging of secondary orbital neoplasms.

В. В. Калий. Состояние функциональной активности симпатико-адреналовой системы у больных раком гортани. 359

V. V. Kalii. Functional activity status of the simpatico-adrenal system in patients with laryngeal cancers.

В. В. Калий, Н. А. Чертова. Состояние обмена тирозина у больных раком гортани. 361

V. V. Kalii, N. A. Certova. Tyrosine's metabolism in patients with laryngeal cancers.

П. В. Светицкий, М. А. Енгибарян. Термохимиотерапия нерезектабельных шейных метастазов. 362

P. V. Svetitskii, M. A. Enghibarean. Hyperthermy and chemotherapy in non-removable neck metastases.

Н. А. Чертова, В. В. Калий. Модифицированная химиотерапия в лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки. 364

N. A. Certova, V. V. Kalii. Modified chemotherapy treatment of the locally extended cancers of buccal mucosa and oropharynx.

К. М. Мардалеишвили, Л. Д. Рамишвили. Паротидэктомия с одномоментной микрохирургической пластикой лицевого нерва. 365

C. M. Mardaleişvili, L. D. Ramişvili. Parotidectomy with one step microsurgical plasty of facial nerve.

Veronica Ciobanu, D. Sofroni, L. Guţu. Aspectele clinice şi tratamentul criodistructiv al pacientelor cu crauroză şi leucoplazie vulvară. 366

Veronica Ciobanu, D. Sofroni, L. Guţu. Clinical aspects and treatment of cryodistruction to the patients with crauroses and vulvus leucoplasy.

C. Clim. Reabilitarea chirurgicală a bolnavilor oncologici cu defecte tisulare extinse ale capului şi gâtului. 366

C. Clim. Surgical rehabilitation of the oncological patients with head and neck extended tissue defects.

Al. Baltă, Gh. Muşet, Natalia Jardan. Metode de tratament în keloid şi al cicatricei hipertrofice. 367

Al. Baltă, Gh. Muşet, Natalia Jardan. Treatment methods in keloids and heterotrophic scars.

S. Brenişter, V. Cernat, V. Eftodii, V. Bîlba, V. Stratilă, V. Tatian, Diana Osadcii. Utilizarea punctiei pleurale ghidate ecografic. 368

S. Brenişter, V. Cernat, V. Eftodii,V. Bîlba, V. Stratilă, V. Tatian, Diana Osadcii. The using of ultrasound guided pleural puncture.

V. Capitan, I. Mereuţă, S. Mura, D. Butucel. Dificultăţi în diagnosticul şi tratamentul tumorilor voluminoase ale coastelor şi sternului. 369

V. Capitan, I. Mereuţă, S. Mura, D. Butucel. Dificulties in diagnostic and treatment of gigant tumor's of the ribs and sternum.

I. Dăscăliuc, I. Mereuţă, D. Butucel, S. Mura, V. Capitan, Stela Ţurcan, V. Ciupercă, A. Popovici, Oxana Pihut, Daniela Andronachi. Metodă de amputaţie a membrului inferior la nivelul gambei. 370

I. Dăscăliuc, I. Mereuţă, D. Butucel, S. Mura, V. Capitan, Stela Ţurcan, V. Ciupercă, A. Popovici, Oxana Pihut, Daniela Andronachi. The method of inferior extremity at ankle level amputation.

V. Capitan, I. Mereuță, S. Mura, D. Butucel. Metode de toracoplastie după înlăturarea tumorilor şi formațiunilor tumoriforme ale cutiei toracice. 371 **V. Capitan, I. Mereuță, S. Mura, D. Butucel.** The method of thoracoplasty after extirpation of tumor's and pseudotumors of thoracic cavity wall.

Angela Munteanu, Ludmila Dudareva-Istru. Conservative treatment possibilities and prognosis of breast cancer metastases in bone system. 372 **Angela Munteanu, Ludmila Dudareva-Istru.** Conservative treatment possibilities and prognosis of breast cancer metastases in bone system.

V. Pogoneț, **Maia Palade**, **Nona Truia**, **Rodica Mîndruța**, **V. Palade**, **S. Marina.** Tactica transfuzională la pacienții cu intervenții chirurgicale extinse în regiunea capului şi gâtului. 373 **V. Pogoneț**, **Maia Palade**, **Nona Truia**, **Rodica Mîndruța**, **V. Palade**, **S. Marina.** Transfuzional tactique during large operations on head and neck region.

INTEGRARE ÎN PROGRAMUL UNIUNII EUROPENE

INTEGRATION IN THE EUROPEAN UNION PROGRAMMES

V. Cernat, **D. Sofroni**, **Gh. Țîbîrnă.** Managementul serviciului oncologic în Republica Moldova. 374 **V. Cernat**, **D. Sofroni**, **Gh. Țîbîrnă.** The oncological health care system management in Republic of Moldova

MATERIAL DIDACTIC

DIDACTIC MATERIAL

Valentina Darii. Cancerul laringian. Probleme de statistică, diagnostic şi tratament. 381 **Valentina Darii.** Laringeal cancer. Statistical, diagnostical and treatment problems.

ANIVERSĂRI

ANNIVERSARIES

Profesorul Alexandr I. Paces 389 **Professor Alexandr I. Paces**

Profesorul Iraida A. Iacovleva **Professor Iraida A. Iacovleva**

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM

Алехандр Гринберг 392 **Alexandr Grinberg**

STAREA ACTUALĂ ŞI PROBLEMELE ASISTENȚEI ONCOLOGICE A BOLNAVILOR CU TUMORI ALE REGIUNII CAPULUI ŞI GÂTULUI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Gheorghe Țîbîrnă, dr.h. în medicină, prof. univ., academician,
Institutul Oncologic din Moldova

Au trecut 30 de ani din momentul când din propria inițiativă şi cu sprijinul prof. A.I. Paces şi al dlui Gh. B Honelidze (director al IOM) a fost organizată în republică prima secție de studiere şi tratare a tumorilor capului şi gâtului. Din primele zile de activitate a secției au apărut multe probleme organizatorice privind acordarea asistenței oncologice bolnavilor cu tumori ale regiunii capului şi gâtului şi pregătirea specialiştilor calificați în acest domeniu.

În lipsa unui serviciu specializat, bolnavii cu tumori ale regiunii capului şi gâtului erau tratați de către specialiştii respectivi din rețeaua generală: otorinolaringologi, stomatologi, dermatologi, radiologi, chirurgi, endocrinologi, oftalmologi şi doar foarte puțini de către oncologi. Un mare dezavantaj al asistenței oncologice acordate de către medicii specialişti era tactica strict locală față de organul respectiv (limbă, laringe, sinusurile paranazale, glanda tiroidă etc.), în timp ce procesul se extindea şi agresa organele vecine, ieşind din competența specialistului respectiv. Alt dezavantaj era imposibilitatea unui tratament complex, integral, bazat pe principii oncologice. Etapa chirurgicală o efectuau specialiştii în domeniu, după care bolnavii urmau să se adreseze în clinica oncologică pentru radio - sau chimioterapie.

În anul 1977 a început să activeze clinica de 40 de paturi pentru bolnavii cu tumori ale regiunii capului şi gâtului în cadrul Institutului Oncologic din Moldova, care pe parcursul anilor a acumulat o experiență bogată de muncă în planurile organizatorico-metodic, curativ şi ştiințific. Această experiență în nenumărate rânduri a fost pe larg oglindită în presă, prezentată sub formă de rapoarte la conferințe, întruniri ştiințifice organizate atât în republică, cât şi peste hotarele ei.

Chiar de la început a fost bine argumentată necesitatea organizării unei astfel de clinici, aducându-se drept argument morbiditatea înaltă printre bolnavii cu neoformațiuni ale regiunii capului şi gâtului (până la 32%^{ooo}), particularitățile lor clinico-morfologice comune şi capacitatea răspândirii rapide de pe un organ pe altul a căilor comune de metastazare (ganglionii limfatici cervicali), aceleaşi principii de tratament. În cadrul acestei secții medicii de diferite specialități au posibilitatea să facă schimb de experiență şi de cunoştințe referitoare la disciplinile apropiate, formându-se ca **specialişti-oncologi, capabili să soluționeze probleme dificile de diagnostic şi tratament ale tumorilor capului şi gâtului.**

Experiența acumulată, multiplele relații ştiințifice şi clinice cu diferite specialități medicale din republica noastră şi de peste hotare ne permit să afirmăm cu toată răspunderea că la momentul actual secțiile „Tumori ale regiunii capului şi gâtului" constituie cea mai reuşită formă organizatorică în sistemul instituțiilor oncologice. Odată cu organizarea lor a dispărut necesitatea transferului bolnavilor în alte instituții şi secții de profil, toate etapele tratamentului fiind asigurate şi urmărite de o singură echipă de medici cu pregătire oncologică specială. In cadrul Institutului Oncologic medicii din secție conlucrează cu specialiştii radiologi, chimioterapeuți, anesteziologi şi reanimatologi, endoscopişti, reabilitologi, logopezi, specialiştii în protezare etc., astfel asigurându-se integritatea şi succesiunea tratamentului.

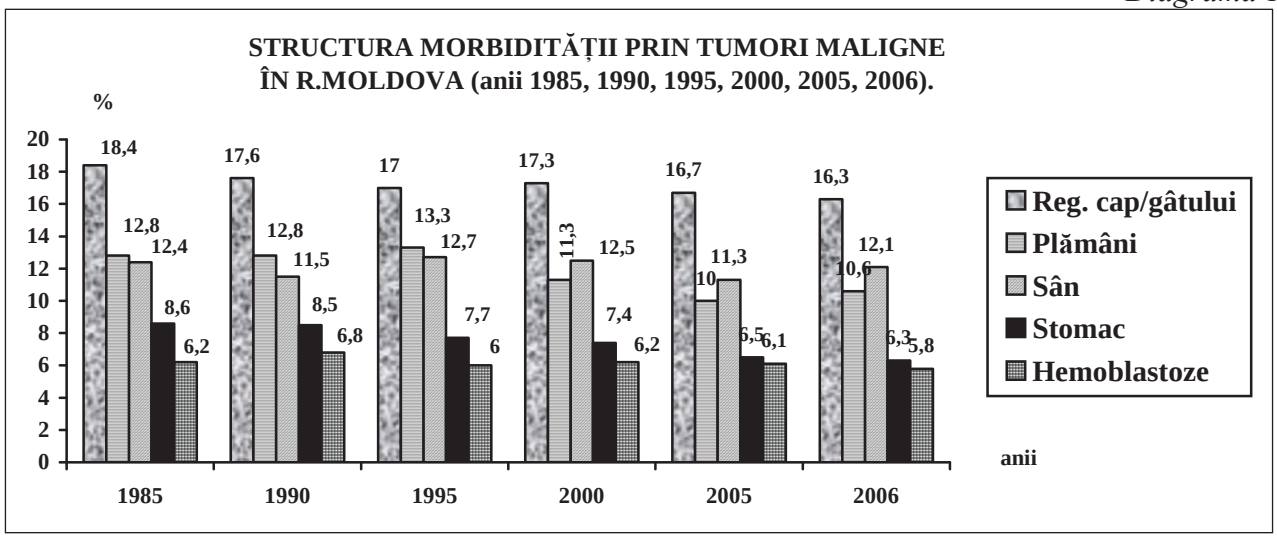
Existența acestei secții este justificată şi de faptul că se observă o tendința sporită de creştere a morbidității prin tumori ale capului şi gâtului. Astfel, se constată că primul loc în structura morbidității cu tumori maligne în Republica Moldova îl ocupă tumorile capului şi gâtului — 1202 bolnavi primari sau 33,5 %000 pe anul 2006 (*tab. 1* şi *diagrama 1*).

Tabelul 1

Dinamica morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova (C. ABS. şi %000)

Locali-zarea	*1985*		*1990*		*1995*		*2000*		*2005*		*2006*	
	c.a.	**%^{000}**	**c.a.**	**%^{000}**	**c.a.**	**%^{000}**	**c.a.**	**%^{000}**	**c.a.**	**%^{000}**	**c.a.**	**%^{000}**
În total	7325	**177,4**	7819	**179,2**	7014	**162,1**	6786	**158,5**	6952	**193,4**	7361	**205,3**
Plămâni	1051	**24,9**	1009	**23,1**	930	**21,5**	766	**17,9**	696	**19,4**	779	**21,7**
Piele	1082	**24,6**	965	**23,8**	733	**17,0**	659	**15,4**	709	**19,7**	781	**21,8**
Gl.mamară (f.)	717	**28,9**	764	**33,3**	892	**39,3**	849	**37,7**	783	**41,8**	889	**47,6**
Stomac	702	**16,8**	796	**21,9**	542	**12,5**	502	**11,7**	454	**12,6**	461	**12,9**
Colul uterin (f.)	459	**21,3**	350	**16,2**	298	**13,1**	370	**16,4**	330	**17,6**	329	**17,6**
Hemoblastoze	412	**9,9**	525	**12,1**	422	**9,8**	421	**9,9**	421	**11,7**	427	**11,9**
Alte localizări	2902	**70,3**	3410	**77,8**	3197	**73,9**	3219	**73,1**	3559	**99,0**	3695	**103,1**
Regiunea capului şi gâtului												
În total	1348	**32,7**	1372	**31,5**	1194	**27,6**	1173	**27,4**	1158	**32,2**	1202	**33,5**
Pielea regiunii cap/gâtului	757	**18,1**	703	**16,1**	535	**12,4**	523	**12,2**	517	**14,4**	571	**15,9**
Cav.bucală şi faringele	183	**4,4**	303	**7,1**	299	**6,9**	305	**7,1**	271	**7,5**	231	**6,4**
Buza inferioară	207	**5,1**	179	**4,1**	149	**3,4**	130	**3,0**	85	**2,4**	94	**2,6**
Laringele	124	**3,1**	137	**3,2**	148	**3,4**	112	**2,6**	101	**2,8**	131	**3,7**
Glanda tiroidă	77	**1,9**	50	**1,1**	63	**1,5**	103	**2,4**	184	**5,1**	175	**4,9**

Diagrama 1



Din categoria localizărilor vizuale fac parte tumorile organelor, care prin amplasarea lor sunt accesibile examenului vizual obişnuit, iar depistarea acestora, de regulă, nu necesită aplicarea instrumentelor şi aparatelor complicate. Această categorie include în sine tumorile pielii, buzei inferioare, mucoasei cavității bucale, faringelui şi laringelui, glandei tiroide şi ale celor salivare. Diagnosticul precoce al acestor tumori depinde de faptul ce atenție acordă bolnavul propriei sănătăți, precum şi de vigilența oncologică, erudiția profesională ale medicului generalist, cu alte cuvinte de faptul, dacă acesta ştie nu numai să privească, ci şi să vadă. Aceste tumori vizibile, aflate în stadiul III al evoluției, trebuie considerate drept un proces delăsat, nedepistat. Destinul vieții unor asemenea bolnavi depinde de medicul de familie sau de medicul specialist, căruia inițial i s-au adresat.

Pentru a demonstra justeţea celor afirmate să urmărim evoluarea proceselor după stadii (*tab.2*).

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu tumori maligne în regiunea capului şi gâtului în funcţie de extinderea procesului tumoral (pe parcursul anului 2006)

Localizarea tumorii	*Total bolnavi*	*Stadiul*				*Confirmarea diagnozei*	
		I	*II*	*III*	*IV*	*histologic*	*citologic*
Pielea	571	189 (33,1%)	217 (38,0%)	68 (11,9%)	10 (1,8%)	545 (95,5%)	26 (4,5%)
Buza inferioară	94	13 (13,8%)	44 (46,8%)	25 (26,6%)	6 (6,4%)	92 (97,8%)	2 (2,2%)
Cavitatea bucală şi faringele	231	1 (0,4%)	17 (7,4%)	141 (61,0%)	66 (28,6%)	230 (99,6%)	1 (0,4%)
Laringele	131	1 (0,8%)	16 (12,2%)	92 (70,2%)	18 (13,7%)	129 (98,5%)	2 (1,5%)
Glanda tiroidă	175	8 (4,6%)	83 (47,4%)	64 (36,6%)	11 (6,3%)	175 (100%)	-
În total	1202	212 (17,6%)	377 (31,4%)	390 (32,4%)	111 (9,2%)	-	-

Din tabel se vede că în anul 2006 din numărul total al bolnavilor cu tumori în regiunea capului şi gâtului 390 (32,4%) au fost depistaţi în stadiul III şi 111 (9,2%) în stadiul IV. Noi am cercetat cauzele depistării tardive a acestor cancere *(tab.2b)*. Conform datelor din tabel, cauzele au fost următoarele: 1) adresarea tardivă a bolnavilor după ajutor medical (370 - 73,9%); 2) greşeli de diagnostic comise de medici (131, - 26,1%).

Tabelul 2b

Cauzele depistării tardive a bolnavilor cu tumori ale capului şi gâtului în anul 2006

Localizarea procesului tumoral	*Numărul bolnavilor*	*Cauzele depistării tardive*	
		adresarea tardivă	*greşeli de diagnostic*
Pielea	78	55	23
Buza inferioară	31	19	12
Cavitatea bucală şi faringele	207	159	48
Laringele	110	78	32
Glanda tiroidă	75	59	16
În total	**501**	**370 (73,9%)**	**131 (26,1%)**

În *tab. 2c* sunt analizate erorile comise de medicii din reţelele curative generale. Cele mai multe din ele aparţin stomatologilor (30,5), otorinolaringologilor (21,4) şi endocrinologilor (13,7).

Tabelul 2c

Erorile comise de medicii din reţeaua curativă generală în diagnosticul tumorilor maligne ale regiunii capului şi gâtului pe parcursul anului 2006

Medicul specialist	*Numărul erorilor*	*%*
Stomatolog	40	30,5
Otorinolaringolog	28	21,4
Endocrinolog	18	13,7
Dermatolog	16	12,2
Chirurg	15	11,4
Terapeut	14	10,7
În total	**131**	**99,9**

Pentru îmbunătăţirea diagnosticului precoce al tumorilor maligne ale capului şi gâtului lucrul organizatoric trebuie efectuat în două direcţii: 1) Educaţia sanitară oncologică a populaţiei R. Moldova, astfel, ca primul pas spre stabilirea diagnosticului precoce al maladiei să fie efectuat **de însuşi bolnavul;** 2) creşterea vigilenţei oncologice în activitatea medicului generalist şi de familie având la baza cunoaşterea simptomelor generale caracteristice cancerului (*tab.2d*).

Tabelul 2d

Simptomele generale caracteristice pentru cancer (cunoaşterea lor este obligatorie pentru orice medic specialist şi de familie)

1. Apariţia maladiei pe fondul stării precanceroase existente de mai mult timp.
2. Progresarea continuă (săptămâni şi luni) a simptomelor maladiei (lipsa efectului de la tratamentul conservativ).
3. Lipsa în tabloul clinic a perioadei iniţiale de dezvoltare a maladiei — sindrom algic accentuat.
4. Dezvoltarea relativ rapida a maladiei.

Din primele zile de activitate a secţiei au fost strict determinate neoformaţiunile ce se încadrează în noţiunea de „tumori ale capului şi gâtului". După mai multe discuţii şi dezbateri, s-au ales tumorile localizate mai sus de claviculă:

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

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

Să luăm drept exemplu neoformaţiunile faringelui, preponderent maligne: ele au o frecvenţă de apariţie diferită în funcţie de regiunile lui anatomice: în nazofaringe — 26%, în orofaringe — 44%, în hipofaringe — 30% (*tab.3)*.

Tabelul 3

Localizarea	***În total***	***2000***	***2001***	***2002***	***2003***	***2004***	***2005***	***2006***
1. Nazofaringe	282	36	26	40	43	50	45	42
2. Orofaringe	423	50	67	64	81	66	50	45
3. Hipofaringe	302	52	42	44	52	38	36	38
În total	**1007**	**138**	**135**	**148**	**176**	**154**	**131**	**125**

Deşi toate aceste neoformaţiuni, conform datelor din literatura de specialitate, alcătuiesc un singur compartiment al tumorilor faringelui, în realitate ele au puţin comun atât în plan morfologic şi clinic, cât şi în plan diagnostic şi de tratament.

1. Cancerul nazofaringelui, de regulă, are o structură nediferenţiată şi, luând în consideraţie sensibilitatea lui la iradiere, mai frecvent este supus telegamaterapiei sau tratamentului asociat (radioterapie+medicamentos). Telegamaterapia se aplică prin scindarea dublă a dozei sumare, iar în calitate de preparate antitumorale se utilizează vinblastin, metotrexat, ciclofosfamid, cistplatină.

Prin metoda radiochimică de tratament, regresia deplină a cancerului nazofaringelui a fost atinsă

în 81,2% cazuri (majoritatea bolnavilor până la tratament prezentau şi metastaze regionare). Aceste rezultate impun necesitatea continuării cercetărilor în direcţia dată.

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

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

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

Cancerul mucoasei cavităţii bucale (limbii, planşeului bucal, mucoasei bucale, gingiilor, mandibulei şi maxilei, palatinului dur) are o evoluţie extrem de agresivă şi prezintă dificultăţi serioase în ceea ce priveşte tratamentul. Diversitatea de localizări şi forme histologice, multiplele grade de malignizare ale cancerului plat pavimentos al cavităţii bucale fac dificilă aprecierea tempourilor de avansare chiar şi în stadiile iniţiale. De aceea la planificarea tratamentului este necesar a dispune de informaţie clinico-morfologică deplină, bazată pe analiza multifactorială. Aceste cercetări s-au dovedit a fi foarte voluminoase, însă efectuarea lor a permis să se stabilească legăturile directe dintre caracteristicile tumorii şi rata de supravieţuire de 5 ani.

Începând cu anul 1972 şi până în prezent, în clinică s-a efectuat tratamentul a peste 850 de bolnavi cu cancer al mucoasei cavităţii bucale de diferite localizări. La stadiile iniţiale (I-II) cancerul mucoasei cavităţii bucale se caracterizează prin sensibilitate crescută la iradiere şi poate fi tratat cu succes doar prin radioterapie. Merită atenţie metodica iradierii externe cu gama-terapia intracavitară la aparatul «Selectron», elaborată în institutul nostru (A. S. Marandiuc, 1987). Bolnavii rămân sub observare în continuare chiar după regresia totală a tumorii. Supravieţuirea bolnavilor supuşi radioterapiei la stadii iniţiale a constituit circa 70% la 3 ani şi 50% — la 5 ani.

În caz de tumor restant, tumor radiorezistent sau de recidive este aplicată metoda chirurgicală - *electroexereza lărgită a tumorii*. Astfel, în cancerul limbii la stadii iniţiale şi în recidive limitate, ca operaţie radicală este considerată hemiglosectomia. Rata supravieţuirii la 5 ani a bolnavilor cu cancer la stadiile I-II, în toate formele de tratament (chirurgical, radiologie sau combinat), conform diferitor autori, constituie 65,3%. Deosebit de dificile sunt cazurile în care tratamentul chirurgical la stadiile iniţiale este contraindicat din cauza patologiilor asociate grave, vârstei înaintate etc. În aceste cazuri am recurs la criochirurgie. Rezultatele obţinute ne obligă să continuăm investigaţiile în această direcţie.

Am aplicat metoda criodestrucţiei la 89 de bolnavi cu forme local avansate şi recidivante ale cancerului mucoasei cavităţii bucale, 75% dintre care aveau vârsta între 60 şi 75 de ani şi sufereau de maladii asociate, 19 pacienţi prezentau tumori radiorezistente şi tumori primar multiple ale cavităţii bucale. În acest lot de bolnavi s-a obţinut supravieţuirea la 5 ani în 45% cazuri. Menţionăm că în ultimii ani în secţia noastră practicăm ocluzia arterei carotide externe înainte de acţiunea criogenă pentru a evita hemoragiile postnecrotice.

Criochirurgia este o metodă de perspectivă, o şansă pentru cazurile cu maladii asociate grave sau dacă nu s-au obţinut efectele dorite prin celelalte metode. Crioacţiunea este mai avantajoasă comparativ cu hemiglosectomia în ceea ce priveşte efectul cosmetic şi cel funcţional.

Tactica de tratament al bolnavilor de cancer al organelor cavităţii bucale la stadiile III-1V (52-

85%) diferă mult de cea în stadiile incipiente şi constă în aplicarea metodelor combinate de tratament - iradiere preoperatorie în asociere cu rezecţia tumorului primar şi a metastazelor cervicale.

S-a constatat că hemiglosectomia aplicată ca metodă de bază în cancerul la baza limbii de st.III ulterior dă recidive în 45% cazuri. Evident că aceasta ne-a făcut să punem sub semnul întrebării raţionalitatea acestei operaţii şi să căutăm metode mai efective. În clinica noastră au fost elaborate metode de operaţii lărgite şi combinate, cu includerea în blocul ţesuturilor rezectate a câtorva formaţiuni anatomice ale cavităţii bucale. Detaliat tot ce se referă la aceste intervenţii chirurgicale se descrie în lucrarea „Tratarea cancerului local-răspândit al regiunii capului şi gâtului", Editura «Ştiinţa», 1987 (Gh. Ţîbîrnă).

În prezentul studiu vom elucida doar problema tratamentului chirurgical al bolnavilor cu cancer la baza limbii, şi anume problema accesului larg spre baza limbii, care întotdeauna a fost o dificultate serioasă în acest gen de operaţii.

Experienţa ne permite să afirmăm că metoda de acces existentă prin cavitatea bucală cu rezectarea mandibulei în regiunea incizivilor este incomodă, traumatică şi nu asigură vizualitate suficientă. Prin multe probe şi căutări am elaborat o metodă nouă de acces la baza limbii prin faringotomie laterală cu rezectarea temporară a segmentului orizontal al ramurii mandibulei („Metoda operaţiei chirurgicale în cancerul bazei limbii") - propunerea de raţionalizare nr.106 din 28.06.80 (Gh. Ţîbîrnă).

Operaţiile lărgite şi combinate în caz de cancer al cavităţii bucale local-răspândit sunt extrem de voluminoase şi cu risc mare de complicaţii postoperatorii. Astfel de operaţii am efectuat în 60% cazuri, lotul constituind 211 bolnavi. Din numărul acestor bolnavi (*tab.4*) după operaţii combinate la 5 ani au supravieţuit 34,9±4,1%, ceea ce, credem, justifică intervenţiile chirurgicale, chiar dacă unii clinicişti-oncologi de vază au refuzat aplicarea lor.

Tabelul 4

Supravieţuirea bolnavilor cu cancer al mucoasei cavităţii bucale în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale

Tipul operaţiei	***Numărul bolnavilor operaţi***	***Din ei externaţi din staţionar***	*Supravieţuirea, %*	
			3 ani	*5 ani*
Tipice	8	28	67,2+8,5	57,2+8,1
Lărgite	52	48	71,5+10,3	56,1+11,2
Combinate	131	123	35,4+6,8	32,1+6,7
În total	**211**	**199**	**52,2+4,5**	**34,9+4,1**

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

1) metastaze regionale nu se determină;

2) metastaze regionale se suspectează;

3) metastaze regionale se determină clinic.

În cazurile în care metastazele regionale nu se stabilesc pot fi aplicate 3 variante de comportament:

1) Observarea bolnavului după tratarea tumorului primar.

2) Aplicarea curei de radioterapie asupra zonelor de metastazare regională.

3) Aplicarea operaţiilor preventive de evidare a ganglionilor.

Din experienţa proprie am ajuns la concluzia că cea mai favorabilă este varianta a treia de comportament, argumentele fiind următoarele: dificultatea diagnosticului clinic al metastazelor regionale la o frecvenţă înaltă de metastazare în ganglionii limfatici cervicali, rata supravieţuirii mai mare la bolnavii cu metastaze nedepistate - 71,3% -, comparativ cu 21,2% în metastaze depistate. Aproximativ aceleaşi date comunică şi alte clinici. Rezultate bune s-au obţinut şi la iradierea zonelor regionale, mai ales în cazurile în care operaţiile preventive au avut contraindicaţii. Investigaţiile în această direcţie rămân actuale şi necesită cercetări prin randomizare.

La depistarea sau suspectarea metastazelor părerea majorității specialiştilor coincide şi constă în evidarea ganglionilor afectați, rămânând a fi discutabilă doar problema în ce termeni şi în ce volum. Aici opiniile diferă mult. Noi credem că tactica în privința ganglionilor trebuie să fie strict individuală şi să depindă de caracterul metastazării (metastaze solitare sau multiple, uni - sau bilaterale). În clinica noastră, de regulă, excizia tumorii primare într-un bloc comun cu ganglionii regionali se efectuează peste 2-3 săptămâni după iradierea preoperatorie a acestor zone. Noi utilizăm trei variante de excizie a țesutului celuloadipos cervical, respectând indicațiile pentru fiecare din ele, în funcție de localizarea metastazelor în diferite forme de cancer al mucoasei cavității bucale şi ale altor organe din această regiune:

1) evidarea ganglionară cervicală superioară;

2) evidarea ganglionară cervicală (tipurile laringian şi tiroidian);

3) operația Cryle.

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

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

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

Tumoarea mixtă (adenomul pleomorf) a glandei parotide, ca una din cele mai frecvente, până nu demult era supusă tratamentului combinat (radioterapie preoperatorie cu evidarea ulterioară a tumorii). Această operație conține un risc mare de lezare a nervului facial cu paralizia musculaturii mimice. Cercetările în comun cu radiologii au demonstrat că este suficient doar tratamentul chirurgical, deşi unii medici mai continuă să aplice radioterapia. În lucrările noastre au fost descrise etapele rezecției subtotale a glandei parotide - înlăturarea tumorii cu țesutul glandular adiacent în raza ramificațiilor nervului facial, care, practic, exclude apariția recidivelor, progresarea creşterii sau diseminarea celulelor canceroase. Din 520 de bolnavi operați astfel recidive au apărut doar la cinci din ei şi nu am avut nici un caz de lezare a nervului facial (perioada anilor 1972-2006). În tratarea tumorilor maligne ale glandei parotide aplicăm metoda combinată de tratament cu radioterapie preoperatorie la prima etapă, componentul chirurgical variind individual: de la rezecția subtotală a glandei parotide în limita ramificațiilor nervului facial cu păstrarea integrității până la extirparea totală a glandei într-un bloc cu țesuturile din zona de metastazare.

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

Cancerul laringelui — este una din cele mai frecvente localizări din structura tumorilor maligne ale regiunii capului şi gâtului. Între anii 1976-2006 în clinica noastră au fost tratați peste 1700 de bolnavi cu cancer laringian: la st. I -10,1%; la st. II - 18,2%; la st. III - 62,1% şi la st. IV - 9,6%.

Tratamentul cancerului laringian rămâne o problemă foarte dificilă, planificarea tratamentului trezând opinii şi păreri controversate, adepții metodei radioterapeutice şi ai celei chirurgicale apărându-şi prioritatea în tratamentul cancerului laringelui la stadiile I-II. Totuşi este evidentă prioritatea radioterapiei, care dă rezultate pozitive de regresie totală a tumorii în 90% cazuri, iar supraviețuirea de 5 ani în 80%. Doar în 20% cazuri există necesitatea unui tratament chirurgical,

care, de altfel, poartă un caracter cruțător şi economicos. Noi am propus spre utilizare în practică două metode noi de tratament: terapia cu laser - şi crioterapia (P. Gurău, V. Ciorici; *tab.5a* şi *5b*).

Tabelul 5a

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

Forma de creştere	***Numărul bolnavilor***	***Efectul tratamentului***		
		Efect deplin	*Efect parțial*	*Fără efect*
Exofită	7	6		1
Endofită	2	2		
Mixtă	7	4	1	2
În total	**16**	**12**	**1**	**3**

Tabelul 5b

Rezultatele tratamentului criogen al formelor limitate de cancer laringian T1-T2 şi recidivelor în funcție de localizarea procesului (V. Ciorici)

Localizarea tumorii	***Numărul bolnavilor***	***Efectul tratamentului***		
		Efect deplin	*Efect parțial*	*Fără efect*
Coardele vocale	45	42	3	
Valecule	10	9	1	
Reg. Vestibulară	17	14	3	
În total	**72**	**65** (90,25%)	**7** (9,75%)	

Datele din tabel demonstrează că laserodestrucția endoscopică, fiind aplicată la 16 bolnavi în condiții de ambulator, a dus la vindecarea a 12 din ei, cu termeni de observare de la 0,5 până la 5 ani. Metoda s-a dovedit a fi cu perspectivă şi cere investigații în continuare (P. Gurău). La 72 de bolnavi cu cancer laringian (formă limitată) cu vârsta înaintată şi cu maladii asociate s-a înfăptuit metoda criogenă de tratament, la 65 bolnavi efectul fiind deplin. Cercetările în această direcție vor fi prelungite (V. Ciorici, 2005).

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

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

Drept rezultat, s-a stabilit că:

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

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

3. Ca indicaţie pentru efectuarea operaţiilor profilactice asupra zonelor de metastazare limfatică serveşte forma endofită de proliferare a tumorii şi osificarea cartilajelor laringiene, depistată radiologic în aceste forme cu tendinţă exagerată de metastazare regională.

Există însă cazuri care necesită iniţial intervenţie chirurgicală, în special cazurile cu stenoză a laringelui, cu pericondrită exprimată sau formele endofite şi mixte de proliferare a cancerului laringian cu invazie profundă în ţesuturile adiacente şi imobilizarea jumătăţii de laringe. Cura de radioterapie postoperatoare se administrează la 2-4 săptămâni după etapa chirurgicală.

Una din cele mai dificile probleme rămâne a fi tratarea cancerului laringian local-răspândit. În baza cercetărilor pe un lot de 258 de bolnavi am argumentat raţionalitatea clasificării operaţiilor în funcţie de volumul ţesuturilor extirpate în operaţii lărgite şi combinate. Conform legităţilor de răspândire a cancerului laringelui: în sus - cu afectarea bazei limbii şi a spaţiului preepiglotic, în jos - cu concreştere în segmentul cervical al traheei, anterior - cu infiltrarea ţesuturilor suprafeţei anterioare a gâtului, posterior - cu trecerea pe porţiunea inferioară a faringelui şi porţiunea cervicală a esofagului, lateral - cu afectarea sinusului piriform şi a peretelui lateral al faringelui şi a unui lob al glandei tiroide. Drept rezultat, am considerat raţională elaborarea a cinci variante de bază de laringectomii lărgite: superioară, inferioară, anterioară, posterioară şi laterală. Pe lângă variantele enumerate mai sunt posibile şi diferite combinaţii din ele, de asemenea asocierea lor cu extirparea radicală în monobloc a metastazelor cervicale regionale. Astfel de operaţii le-am numit laringectomii combinate.

În varianta superioară a laringectomiei lărgite (109 operaţii) este important să se aprecieze exact volumul de extirpare în bloc cu laringele a ţesuturilor bazei limbii cu păstrarea, pe cât e posibil, a nervilor sublingvali.

Varianta inferioară a laringectomiei lărgite (28 de operaţii) prezintă dificultăţi în determinarea liniei de rezecţie a traheei din cauza răspândirii invizibile submucoase a cancerului laringian pe acest organ. Pe lângă aceasta, majoritatea bolnavilor cu localizarea subglotică a procesului se internează cu traheostom deja aplicat, însoţit de efecte inflamatorii. Din aceste considerente rezecţia traheei urmează să fie efectuată la un nivel, pe cât e posibil, mai inferior, în cazul bontului prea scurt al traheei pentru formarea traheostomului este raţională incizia semilunară a pielii în treimea inferioară a gâtului.

Varianta anterioară a laringectomiei lărgite (19 operaţii) are un specific al său în ceea ce priveşte excizia lărgită în monobloc cu laringele a ţesuturilor suprafeţei cervicale anterioare, inclusiv pielea. În metodica elaborată de noi, incizia propusă asigură ablastia acestui tip de laringectomie.

În varianta posterioară a laringectomiei lărgite (12 operaţii) se extirpează într-un bloc cu laringele un segment sau hipofaringele în întregime şi treimea superioară a esofagului. Defectul postoperator impune recuperarea plastică cu lambou deltopectoral, tubular sau microchirurgical în scopul asigurării integrităţii tractului digestiv.

În laringectomia lărgită varianta laterală (22 de operaţii) este important să se determine volumul ţesuturilor faringelui extirpate în monobloc cu laringele, în caz de infiltrare a procesului tumoral. Linia de excizie uneori atinge polul inferior al tonzilei palatinale. În caz de răspândire pe laterală şi superior se cere o precauţie deosebită, persistând riscul lezării arterei carotide interne. La răspândirea cancerului în direcţia inferioară, spre cartilajul tiroid, în monobloc cu laringele va fi extirpat istmul şi unul din lobii glandei tiroide plus ţesutul celuloadipos paratraheal.

Cea mai serioasă problemă o constituie laringectomiile combinate (68 de cazuri) din cauza volumului mare al ţesuturilor extirpate şi a gradului înalt de traumatism. Aproape în toate cazurile a fost necesară aplicarea faringostomelor planificate.

Analiza rezultatelor tardive justifică operaţiile lărgite şi combinate în cancerul local-răspândit al laringelui (supravieţuirea totală la 5 ani constituind 53,6+5,4%) *(tab.6*).

Tabelul 6

Supraviețuirea bolnavilor cu cancer laringian local-răspândit în funcție de volumul intervenției chirurgicale

Volumul intervenției chirurgicale		*3 ani*			*5 ani*		
		Observați	*Sănătoşi*	*%*	*Observați*	*Sănătoşi*	*%*
Laringectomia lărgită:							
Superioară	109	57	34	69,6+6,5	31	21	67,7+8,4
Inferioară	28	19	12	63,1+11,1	12	4	33,3+13,6
Anterioară	19	13	6	46,1+13,8	7	3	42,8+18,7
Posterioară	12	9	5	55,6+16,6	6	1	16,7+15,2
Laterală	22	17	11	64,7+11,6	11	5	45,5+15,01
Laringectomia							
combinată	68	22	16	72,7+9,5	17	11	64,7+11,7
În total	**258**	**137**	**84**	**61,3+4,2**	**84**	**45**	**53,6+5,4**

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

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

1. Elaborarea măsurilor eficiente de diagnostic precoce al cancerului laringian.

2. Elaborarea metodelor clinico-morfologice de determinare a radiosensibilității tumorii înainte şi în procesul aplicării radioterapiei, ceea ce va asigura un tratament adecvat şi bine dozat. Sunt necesare şi criterii precise de determinare a gradului de malignizare a cancerului laringian plat pavimentos pentru a elabora o tactică corectă de tratament.

3. Cercetarea şi perfecționarea metodelor de radioterapie a cancerului laringian prin: utilizarea aparatelor moderne cu surse noi de iradiere, cu dozimetre perfecționate, aplicarea procedeelor de cercetare topografică a tumorii pentru radioterapie, stabilirea unui regim rațional de fracționare a dozei de iradiere, cercetări în vederea căutării de noi materiale radiosensibilizante. În prezent cea mai reuşită se socoate asocierea iradierii cu astfel de preparate ca prospidina, dactinomicina, bleomicina etc.

4. Perfecționarea fibrolaringoscopiei ca metodă suficientă de diagnostic al neoformațiunilor laringelui fiind confirmată morfologic în 95% cazuri.

5. Perfecționarea laserodestrucției fibroendoscopice în tratamentul tumorilor benigne şi al afecțiunilor precanceroase ale laringelui.

6. Investigații în direcția aplicării crioterapiei pentru tratamentul cancerului laringian şi al recidivelor limitate cu formă exofită de creştere a tumorii şi cu localizarea ei pe două treimi anterioare ale plicii vocale.

7. Perfecționarea de mai departe a tehnicii de operație la laringe cu scopul de a păstra funcția organului şi de a stabili indicații precise pentru diferite tipuri de rezecție în asociere cu radioterapie preoperatorie după program radical. Elaborarea şi perfecționarea tehnicii operațiilor lărgite şi combinate în caz de cancer laringian local-răspândit.

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

9. Cercetarea şi elaborarea metodelor de prevenire a complicaţiilor postoperatorii locale şi generale. Elaborarea metodelor de suturare a defectului faringelui (manual, mecanic, microchirurgical etc.). În numărul problemelor privind tratamentele chirurgical, radioterapeutic, criogen, combinat trebuie să fie inclusă şi problema pregătirii preoperatorii, asigurării anesteziei şi conduitei postoperatorii, măsurile de reanimare, alimentarea optimală (prin sondă, parenterală), restabilirea vocii. Pentru toate aceste cercetări se cere conlucrare cu o serie de specialişti în materie.

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

Institutul Oncologic din Moldova dispune de un vast material clinic (peste 1500 de cazuri clinice) referitor la diferite neoformaţiuni ale glandei tiroide.

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

Prezentăm o scurtă analiză a experienţei noastre în această problemă. În perioada anilor 1977-2005 în clinica noastră s-au tratat 1346 de bolnavi cu diagnosticul verificat de cancer al glandei tiroide, dintre care la st. I - 13%, la st. II - 37,5%, la st. III - 32,9% şi la st. IV - 16,6%. Din numărul total de bolnavi cu recidivă a maladiei - 5,1%; în stare după tratament chirurgical primar neadecvat - 6,2%; cu metastazare în ganglionii limfatici regionali - 37,6%.

Examenul histologic a depistat în 51,5% cazuri adenocarcinom folicular; în 40,2% - adenocarcinom papilar; în 3,8% - cancer medular şi în 4,5% - forme neidentificate ale cancerului glandei tiroide. O mare parte din bolnavi au manifestat forme local-răspândite ale maladiei (45,5%) şi în 50,5% cazuri - procese la stadiile I-1I. Este deosebit de important să se determine exact forma histologică a tumorii, factor decisiv în elaborarea programului de tratament şi pentru pronosticul maladiei, desigur, în îmbinare cu alţi factori.

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

Înainte de a elabora tactica operaţiei, volumul şi limitele ei trebuie stabilite exact forma histologică, forma clinică, caracterul proliferării, gradul de avansare a tumorii, vârsta şi starea generală a bolnavului (A.I.Paces, R.M.Propp, 1984).

Experienţa demonstrează că atât hemitiroidectomia, cât şi rezecţia subtotală a glandei tiroide şi tiroidectomia pot fi apreciate ca operaţii radicale în tratamentul cancerului tiroidian în lipsa metastazelor în ganglionii limfatici cervicali. În aceste intervenţii deosebit de importantă este problema păstrării nervilor recurenţi, iar necesitatea rezectării lor trebuie bine argumentată.

Cancerul glandei tiroide are o tendinţă exagerată de metastazare în ganglionii limfatici cervicali regionali (37,6%), la 8,5% din ei - bilateral. Iată de ce la depistarea metastazelor cervicale sau la suspectarea lor este necesară extirparea radicală a ţesutului adipos-fascial cu ganglionii limfatici regionali incluşi. În clinica noastră practicăm operaţia asupra focarului primar (rezecţia glandei tiroide, rezecţia subtotală a glandei tiroide sau tiroidectomia) concomitent cu evidarea ganglionară laterocervicală din una sau din ambele părţi (varianta tiroidiană). Operaţiile de tip Cryle sunt utilizate mai rar - la infiltrarea metastazelor în v. jugulară internă sau în muşchiul sternocleidomastoidean.

În cancerul tiroidian extirparea profilactică a ţesutului adipos-fascial laterocervical în lipsa metastazelor nu ameliorează rezultatele tratamentului, fapt condiţionat, în primul rând, de esenţa biologică a tumorii şi de particularităţile evoluţiei clinice. Nici iradierea zonelor de metastazare

regională după operația radicală nu favorizează aceste rezultate. Radioterapia are efect la tratarea bolnavilor cu forma neidentificată a maladiei, problema necesitând cercetări mai profunde în această direcție.

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

Vecinătatea anatomică intimă a glandei tiroide cu laringele, traheea, esofagul şi invazia tumorii în aceste organe chiar la etapele inițiale ale procesului canceros influențează evoluția clinică a cancerului tiroidian local-răspândit. În baza cercetărilor noastre asupra unui lot de 105 bolnavi cu cancer local-răspândit în funcție de direcția de răspândire a tumorii în raport cu istmul glandei, am elaborat câteva variante de tiroidectomie lărgită: superioară, inferioară, laterală sau combinată.

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

Rezultatele operațiilor lărgite şi combinate aplicate în forme local-răspândite ale cancerului glandei tiroide sunt dependente de volumul intervenției chirurgicale (*tab.7*).

Tabelul 7

Supraviețuirea la 3 şi 5 ani a bolnavilor cu cancer tiroidian în funcție de tipul operației aplicate

Volumul operației	***Numărul bolnavilor***	***3 ani***			***5 ani***		
		observați	*sănătoşi*	*%*	*observați*	*sănătoşi*	*%*
Tiroidectomie extinsă:							
– Superioară	18	8	6	75,5+15,3	5	3	60,0+21,9
– Inferioară	14	*7*	5	71,0+17,2	4	2	50,0+25,0
– Laterală	23	*9*	6	66,6+15,7	6	4	66,6+19,25
Tiroidectomie combinată	50	*30*	27	90,0+5,5	16	14	87,5+9,27
În total	105	*54*	44	75,7+13,4	31	23	66,0+18,8

Astfel, cele mai bune rezultate au fost obținute în tireoidectomii combinate, iar cele mai nefavorabile — în tiroidectomii extinse inferioare. Maxima indicelui mortalității revine primilor 2 ani după operație, în cercetările noastre din 31 de bolnavi 23 au decedat în primii 1,5 ani după intervenția chirurgicală. Analiza rezultatelor tardive justifică operațiile lărgite şi combinate în cancerul local-răspândit al glandei tiroide (supraviețuirea de 5 ani, în total, constituie 66,0±18).

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

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

În ultimii ani oncologii tot mai mult sunt îngrijorați de problema operațiilor repetate la bolnavii cu cancer tiroidian, după operații primare neadecvate în alte instituții medicale. De obicei, intervențiile chirurgicale sunt efectuate pentru guşă nodulară, fără a bănui existența unei tumori maligne, astfel, cancerul tiroidian se depistează doar la examenul histologic al piesei operatorii. Diagnosticul stabilit doar pe baza datelor anamnezei, examenului vizual şi palpator este insuficient pentru a stabili diagnoza corectă. Se cer intervenții speciale în examenul citologic al punctatului.

Tabelul 8

Rezultatele tardive în tratarea bolnavilor cu cancer tiroidian în funcție de morfologia tumorii (în %)

Autorul	*Adenocarcinom papilar*		*Adenocarcinom folicular*		*Cancer medular*		*Cancer nediferențiat*	
	5 ani	*10 ani*	*5 ani*	*10 ani*	*5 ani*	*10 ani*	*5 ani*	*10 ani*
Valdina E.A., 1987	95	90	80	73				
Helnan K., 1977	54	52	42	40	56	33	11	
AldingerK., 1978	91,4		85,1				13,2	
Simson W., 1984					57	50		
Paces A.I. şi Propp R.M., 1984	95,3	94,2	90,1	75,7	87	80		
Bologa S., 1995	91,2	90,1	90,0	82,4	81	35		
Datele noastre (2004)	93,2	91,1	90	84,1	50	30		

Intervenția chirurgicală de tipul enucleației nodului se înfăptuieşte, mai ales, sub anestezie locală. După cunoaşterea rezultatului examenului histologic (unii bolnavi deja sunt externați), trezeşte nedumerire îndreptarea în instituțiile oncologice. Şi atunci apare întrebarea: Ce tactică trebuie aplicată în aceste cazuri? În clinica noastră toți aceşti bolnavi au fost reoperați. La 47% din ei a fost depistat cancerul în fragmentele restante ale glandei tiroide, iar la 18,2% — era afectat de cancer şi celălalt lob. Desigur, reoperațiile sunt mai complicate, se suportă mai greu de bolnavi şi mai frecvent apar complicații postoperatorii. Aceasta ne-a determinat să schimbăm tactica chirurgicală, asociind-o cu tratamentul medicamentos postoperator. Ca urmare, rezultatele tardive în tratarea bolnavilor reoperați s-au ameliorat, supraviețuirea de 5 ani constituind, conform datelor noastre, 81%.

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

În clinica noastră o atenție deosebită se acordă problemei reabilitării chirurgicale a bolnavilor cu oncopatologii în regiunea capului şi gâtului (*tab.9*).

Noi aplicăm toate tipurile existente de plastie primară şi secundară a defectelor postoperatorii, cea mai utilizată fiind plastia primară cu lambou musculocuianat pe pedicul vascular (cervical, humeral, deltopectoral – C. I. Clim). Primii am aplicat, de asemenea, în oncologia tumorilor capului şi gâtului plastia cu lambou microchirurgical pentru acoperirea oricărui defect postoperator, indiferent de formă şi dimensiuni (Gh. Țîbîrnă, N. Antohii).

Tabelul 9

Reabilitarea chirurgicală a bolnavilor oncologici cu defecte extinse ale țesuturilor capului şi gâtului (C. Clim)

Localizarea defectului	*Num. bolnavilor (total)*	*Numărul bolnavilor, cărora li s-a efectuat plastie*						
		Cu lambou tubular	*Cu lambou cervic*	*Cu lambou frunte*	*Cu lambou DP*	*Prin metoda combinată*	*Cu lambou insular*	*Cu translant microchirurgical*
Fruntea şi partea piloasă a capului	21	6				6		9
Zona medie a pielii feței	86	14	4	6	18	14	7	23
Partea inferioară a feței	186	23	48	4	39	24	5	37
Faringele, ezofagul, regiunea cervicală	325	90	7		110	59	4	55
În total	**618**	**133**	**59**	**10**	**167**	**103**	**16**	**124**

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

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

Împreună cu specialiştii Centrului Oncologic Ştiințific al Academiei de Ştiințe a Federației Ruse (prof. V. V. Şentali, 1977), am participat la discuțiile tehnico-inginerice cu fizicienii şi la aprobarea noilor aparate. La acest capitol a fost acumulat un număr mare de observări clinice. Analizând rezultatele investigațiilor, putem afirma că lucrările noastre au contribuit la fundamentarea ştiințifică a metodei de criotratament în medicină.

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

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

În caz de bazaliom sau de cancer cutanat al regiunii capului şi gâtului criodestrucția poate fi utilizată ca metoda de bază cu efect total. Criodestrucția ca metodă mai are un avantaj serios - poate fi aplicată in condiții de policlinică şi permite vindecarea într-o singură şedință cu efectul de 100%. Către anul 1994 cota cazurilor de aplicare a crioterapiei a constituit 11000; deocamdată cel mai voluminos material de observare clinică în toate țările C.S.I. (*tab. 10*).

Tabelul 10

Rezultatele criotratamentului bolnavilor cu tumori benigne şi maligne ale regiunii capului şi gâtului în condiții de policlinică (A. Doruc)

Localizarea	***Numărul bolnavilor***	***Supraviețuirea de 5 ani***	
		Fără recidive	*%*
Bazaliom de formă limitată (1-5 cm.)	6442	6442	100
Cancer cutanat, st.I-II	542	542	100
Cancerul b/infer., st.I-II	1137	1137	100
Maladii precanceroase facultative	2090	2090	100
În total	**10211**	**10211**	**100**

Metoda criodestrucției este aplicată de noi şi la bolnavii cu cancer local-răspândit al capului şi gâtului, în special, la persoanele de vârstă înaintată, cu maladii asociate grave, când metodele tradiționale de tratament sunt contraindicate. Pentru mărirea potențialului de acțiuni criogene am utilizat ultrasunetul, hipertermia, fracții majore de radioterapie şi terapia medicamentoasă (*tab.ll*).

Tabelul 11

Rezultatele criodestrucției la bolnavii cu cancer local-răspândit al capului şi gâtului (A. Doruc)

Localizarea	*Numărul bolnavilor*	*Tratarea deplină*		*Remisie*	
		n.b.	*%*	*n.b.*	*%*
Bazoliom al pielii local-răspândit (5-10 cm)	198	187	94,5	11	5,5
Cancer al buzei inferioare, st.I-II, cu progresare locală	339	321	94,7	18	5,3
Cancer al pielii, st.III-IV, cu progresare locală	117	111	94,8	6	5,2
Cancer al mucoasei cavității bucale, st.III-IV, local-răspândit.	76	68	89,5	8	10,5
Cancer al orbitei şi sinusurilor paranazale, st.III-IV.	20	17	85,0	3	15,0
Melanom cutanat	87	72	82,7	15	17,3
În total	**837**	**776**	**92,7**	**61**	**7,3**

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

Timp de trei decenii colaboratorii noştri au editat peste trei sute de lucrări ştiințifice, dintre care 11 monografii şi trei recomandări metodice referitoare la diagnosticul precoce, tratamentul şi reabilitarea bolnavilor cu tumori în regiunea capului şi gâtului şi 13 brevete de invenție:

1. Пачес А. И., Огольцова Е. С, Цыбырнэ Г. А., *Актуальные вопросы хирургического лечения рака гортани*, Кишинев, 1976,176 с.

2. Цыбырнэ Г. А., Годорожа Н. М., *Рак нижней губы*, Кишинев, 1978, 117с.

3. Б. М. Втюрин, Г. А. Цыбырнэ, К. И. Клим, *Хирургическое лечение рака головы и шеи*, Кишинев, 1981,149с.

4. Цыбырнэ Г. А*., Лечение местно распространенного рака головы и шеи*, Кишинев, 1987, 266 с.

5. Цыбырнэ Г. А., Камышов Я. М., Мереуцэ И. Е., *Лечение хронического болевого синдрома*, Кишинев, 1993, 241 с.

6. Boris Melnic, Gheorghe Țîbîrnă, Gheorghe Duca, Simona Corina Cică, *Chimia, stresul şi tumoarea*, Editura «Universul», Chişinău, 1997, 236 p.

7. Gheorghe Țîbîrnă, Ion Mereuță, *Cancerul «Vigilența oncologică în activitatea medicului de familie*», Editura «Universul», Chişinău, 1997,175 p.

8. Gh.Țîbîrnă, N.Ghidirim, *Combaterea cancerului*, Chişinău, 2000, 112 p.

9. Gh.Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Chişinău, 2003, 827 p.

10. Г.Цыбырнэ, *Клиническая онкология*, Изд. «Универсул», Кишинэу, 2005, 832 с.

11. Gh.Ghidirim, I.Ababii, Gh.Țîbîrnă, Gh.Palade. *Membrii secției de ştiințe medicale. Activitatea ştiințifică şi managerială*. Ediție jubiliară, 60 de ani de la fondarea A.Ş.M., Tipografia A.Ş.M., Chişinău, 2006, 222 p.

1. Цыбырнэ Г. А., Огольцова Е. С., Антохий И. Н., *Организация ранней диагностики и выбор оптимального лечения рака гортани*. Метод. рекомендации, Кишинев, Штиинца, 1981, 25 с.

2. Цыбырнэ Г. А., Монул Ф. А., Бурдужа Г. И., Гуцан А. Э., *К организации ранней диагностики злокачественных новообразований челюстно-лицевой области*, Метод, рекомендации, Кишинев, Штиинца, 1980, 27 с.

---

* Timp de 30 de ani în clinica tumorilor cap şi gât au fost tratați peste 19000 de bolnavi, dintre care 12500 cu tumori maligne. S-au efectuat 20000 de operații chirurgicale la bolnavii cu tumori în regiunea capului şi gâtului. Mortalitatea a fost numai de 1,9%.

3. P. Gurău, Gh. Ţîbîrnă, *Organizarea depistării precoce a cancerului laringian*, Recomandări metodice. Chişinău, 1994, 15 p.

Indiferent de succesele obţinute trebuie însă studiate multe probleme ce ţin de aplicarea în practică a noilor metode de diagnostic şi tratament al tumorilor capului şi gâtului.

În încheiere menţionăm că cele expuse sunt doar o schiţă a unui tablou imens ce oglindeşte starea actuală a diagnosticului şi tratamentului bolnavilor cu tumori ale capului şi gâtului. Au fost evidenţiate numai unele rezultate obţinute de secţie, în studierea şi tratarea tumorilor capului şi gâtului în speranţa că în viitor vor fi căpătate rezultate mai bune.

Succesele realizate de specialiştii noştri nu ar fi fost posibile fără susţinerea unor profesori, colegi şi discipoli cu care am împărtăşit nu numai bucuriile, dar am cunoscut şi amărăciunea înfrângerilor, fără de care nu poate exista o şcoală ştiinţifică adevărată.

Îi amintesc aici doar pe unii din ei: acad. N.N.Blohin, acad. N.N.Trapeznicov, prof. A.I.Paces, E.S.Ogolitova, C.A.Draganiuc, G.B.Honelidze, C.A.Ţîbîrnă, A.P.Ciornîi, E.T.Mălai, G.A.Bulbuc, I.T.Corcimaru, I.T.Zisman, M.G.Zagarschi, M.V.Godină, E.N.Fomenco, A.G.Cucieru, V.C.Jovmir, N.F.Belev, V.F.Cernat, V.V.Eftodii, I.E.Mereuţă, R.I.Codiţa, A.S.Marandiuc, N.V.Novicova, A.A.Grinberg, N.P.Ghidirim, I.S.Suharschi, V.A.Darie, A.S.Doruc, C.I.Clim, V.A.Ciorici, P.Gurău, A.M.Bejan, V.Paladi, R.Mîndruţa, S.Marina, A.D.Postolachi, A.F.Soltan, N.I.Piterschi, A.Clipca, C.Cojocaru, A.Ţîbîrnă, G.Arîcu, D.Cebotari, L.Ursu, M.C.Gabunia.

Aduc mulţumiri şi multor altor colegi, care au activat şi continuă să activeze în institutul nostru. Cuvinte de recunoştinţă şi de mulţumire le adresez tuturor conducătorilor colectivelor cu care colaborăm permanent şi faţă de care avem un respect deosebit.

ANEXĂ

Lista disertaţiilor de doctor şi de doctor habilitat în medicină susţinute de către colaboratorii Departamentului clinic de studiere a tumorilor capului şi gâtului al Institutului Oncologic din Moldova, şi de lucrătorii altor instituţii medicale sub ***conducerea*** doctorului habilitat în medicină, prof. Gh. Ţîbîrnă (1977-1997).

Disertaţiile de doctor în medicină:

1. Doruc A. S., *Криогенный метод лечения ограниченных форм базалиом, рака кожи головы и шеи, рака нижней губы I-II стадии в условиях онкологической поликлиники*, Ленинград, 1987.

2. Darii V. A., *К тактике комбинированного лечения рака вестибулярного отдела гортани III стадии*, Ленинград, 1990.

3) Cernat V. F., *Reabilitarea bolnavilor oncologici şi posibilităţile ameliorării calităţii vieţii lor în condiţiile unui raion rural*, Chişinău, 1993.

4) Gurău Petru, *Fibrolaringoscopia în diagnosticul şi chirurgia cu laser a tumorilor şi patologiei precanceroase a laringelui*, Chişinău, 1994.

Disertaţiile de doctor habilitat în medicină:

1) Ţîbîrnă Gheorghe*, Хирургическое лечение местно-распространенных злокачественных опухолей головы и шеи*, Москва, 1982.

2) Banari Ilie, *Хирургическое лечение больных с периферическими параличами и сочетанными (рубцово-паралитическими) стенозами гортани,* Ленинград,1990.

3) Pihut P. M., *Доброкачественные заболевания и рак молочной железы (клинико-эпидемиологические исследования*), Москва, 1995.

4) Mereuţa Ion, *Реабилитация и паллиативное лечение онкологических больных в Республике Молдова*, Санкт-Петербург, 1995.

5) Belev N.F.*, Генетический анализ предрасположенности к аденомам и раку толстой кишки*, Москва,1996.

6) Eftodii V.V., *Posibilităţi moderne de ameliorare a rezultatelor postoperatorii precoce la bolnavii oncologici*, Chişinău, 1997.

Rezumat

Experienţa acumulată timp de 30 de ani permite să afirmăm că la momentul actual secţiile „Tumori ale regiunii capului şi gâtului" constituie cea mai reuşită formă organizatorică în sistemul instituţiilor oncologice. Odată cu organizarea lor a dispărut necesitatea transferului bolnavilor în alte instituţii şi secţii de profil, toate etapele tratamentului fiind asigurate şi urmărite de o singură echipă de medici cu pregătire oncologică specială.

Timp de 30 de ani în clinica tumorilor cap şi gât au fost trataţi peste 19000 de bolnavi, dintre care 12500 cu tumori maligne. Au fost efectuate 20000 de operaţii chirurgicale la bolnavii cu tumori în regiunea capului şi gâtului, mortalitatea fiind numai de 1,9%.

Summary

The experience for 30 years long showed up, that the Department of Head and Neck tumors constitutes the most successful organizational form in the system of Oncologic Institutions.

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

During the 30 years, in clinic of head and neck surgery were treated over 19.000 patients almost 12.500 with malignant tumours. There was effectuated 20.000 of surgical operation to the patients with tumours of head and neck region. The mortality being only 1,9%.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ НОВОГО НАПРАВЛЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

А. И. Пачес, проф., Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН

История становления и развития нового направления в организации практической и научной деятельности по оказанию онкологической помощи больным опухолями головы и шеи является весьма поучительной и важной.

Сегодня, оценивая современный уровень развития этого по-прежнему нового фундаментального направления в онкологии, можно утверждать, что избранный путь оказался единственно правильным, очень востребованным, с большим перспективным будущим.

Многолетний анализ деятельности отделений опухолей головы и шеи в системе здравоохранения Российской Федерации (и прежде в СССР) позволяет определять дальнейшие пути развития всей многоотраслевой проблемы в целом, а также отдельные вопросы частной онкологии.

Именно поэтому ознакомление, обсуждение и дальнейшее изучение огромного пласта накопленных за несколько десятилетий материалов, а также строгий аналитический подход к ним, является для специалистов этого профиля первоочередной задачей.

Rezumat

Istoria apariţiei şi dezvoltării direcţiei noi în organizarea activităţii practice şi ştiinţifice privind acordarea ajutorului medical pacienţilor cu tumori ale capului şi gâtului este de o importanţă majoră şi prezintă un interes deosebit. Timpul a demonstrat că în anii ’60 ai secolului trecut au fost alese

corect căile de dezvoltare ale acestei ramuri a oncologiei. Deşi s-au făcut multe cercetări în domeniul chirurgiei capului şi gâtului, s-au obţinut rezultate frumoase privind diagnosticul, tratamentul şi reabilitarea acestei categorii grave de bolnavi, mai sunt încă foarte multe probleme de soluţionat.

Discutarea problemelor referitor la dezvoltarea de mai departe a direcţiei tumorilor capului şi gâtului este o sarcină prioritară a oncologiei moderne.

Summary

The history and development of the new tendency in providing the practical and scientific health care to the patients with head and neck tumors is of great importance and interest. The new direction in oncology which has been chosen in the middle of the ’60-ies of the last century proved to be correct and prospective. The activity review of the head and neck oncological health care providers during the last years allow establishing the further subjects for research in this category of patients.

Considering information of the latest head and neck tumors research programs is the first priority nowadays.

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Е.Ц. Чойнзонов, В.А. Новиков, ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск, Россия

Главная цель системы медицинской помощи в онкологии – это восстановление или сохранение качества жизни онкологических больных.

Злокачественные опухоли области головы и шеи представляют сложную медико-социальную проблему в современной онкологии и относятся к группе социально значимых заболеваний, являясь одной из причин смерти и инвалидизации населения.

Лечение распространенных злокачественных новообразований указанной локализации требует выполнения комбинированных оперативных вмешательств, неизбежно приводящих к стойкому нарушению таких жизненно важных функций, как речь, дыхание, жевание, глотание и формированию выраженных косметических дефектов челюстно-лицевой области. Раннее и полноценное включение реабилитационных мероприятий способствует предупреждению тяжелых психических, функциональных и косметических нарушений, приводящих к инвалидизации больного.

Новые достижения в развитии хирургии диктуют необходимость во всестороннем, мультидисциплинарном подходе при лечении и восстановлении послеоперационных повреждений, требуют использования разнообразных методов диагностического обследования, хирургического и лучевого воздействия. В онкологической практике широко используются различные методики реконструктивной, пластической и эстетической хирургии. Отмечается тенденция к возрастанию роли ионизирующих излучений, что связано с органосохраняющей направленностью этой терапии, позволяющей добиться выздоровления на фоне хорошей медицинской и социальной реабилитации.

В рамках этого направления в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН успешно применяются различные методы пластической и реконструктивной хирургии, эндопротезирование различными материалами в сочетании с новыми видами лучевой терапии. Дистанционная нейтронная терапия, интраоперационная лучевая терапия пучком быстрых электронов широко применяются в лечении опухолей головы и шеи. Использование этих высокоэффективных видов излучения как компонента комбинированной терапии позволяет улучшить показатели выживаемости больных и дает возможность выполнять сложные органосохраняющие и функционально-щадящие виды оперативных вмешательств.

Rezumat

În Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Oncologie din or. Tomsk, de pe lângă A.Ş. a Federaţiei Ruse, se aplică cu succes diverse metode de chirurgie plastică şi reconstructivă, endoprotezare cu diverse materiale în combinare cu metode noi de radioterapie.

Teleneutronoterapia, radioterapia intraoperatorie cu fascicul de electroni rapizi este aplicată de grupul de cercetători în tratamentul tumorilor capului şi gâtului. Această metodă modernă în cadrul tratamentului combinat permite ameliorarea indicilor supravieţuirii bolnavilor şi efectuarea operaţiilor complicate cruţătoare atât în ceea ce priveşte anatomia organelor, cât şi a funcţiilor lor. Aceste metode contribuie la ameliorarea considerabilă a calităţii vieţii pacienţilor.

Summary

Physicians from the Institute of scientific researches in Oncology from Tomsk, subordinated to the Scientific Academy of the Russian Federation, successfully apply different plastic and reconstructive surgical methods, use diverse endoprosthesis in combination with new methods of radiotherapy.

Teleneutrontherapy, intraoperative radiotherapy using rapid electron beams are applied by the group of authors in treatment of the head and neck cancers. This modern method as a part of combined treatment allow improving survival rate of the patients and performing complicated organ-preserving and function-sparing operation. The methods mentioned above considerably improve life quality of the patients.

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN LEZIUNILE PRECANCEROASE LARINGIENE – EXPERIENȚA CENTRULUI REPUBLICAN DE CHIRURGIE FUNCȚIONALĂ, FONOAUDIOLOGIE ŞI RECUPERARE *ORL* AL SPITALULUI CLINIC REPUBLICAN

Ion Ababii, prof.univ., academician, **Vladimir Popa,** dr.h. în medicină, prof.univ., **Vasile Cabac,** dr. în medicină, conf.univ.,**Victor Osman**, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemițanu”

Sub acțiunea diferitor factori iritativi, stratul bazal al epiteliului laringian răspunde printr-o supraproducție celulară, care este desemnată printr-o hiperplazie epitelială. În acest caz epiteliul suferă ulcerări de hiperplazie epitelială şi metaplazie epidermoidă, care stau la baza stărilor precanceroase ale laringelui.

Leziunile precanceroase ale laringelui pot fi clasificate după Lepage în trei stadii:

Stadiul I – hipierplazie epitelială cu sau fără cheratoză.

Stadiul II – hiperplazie epitelială cu sau fără cheratoză şi atipii celulare.

Stadiul III – carcinom „in situ”.

O serie întreagă de autori au observat că această filiație nu este obligatorie deoarece procesul care duce la neoplazie poate să nu cuprindă anumite etape intermediare sau să-si oprească la un moment evoluția.

Incidența de cancerizare a stărilor precanceroase (Date din literatura de specialitate) este redată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Incidența de cancerizare a stărilor precanceroase

Nr.	***Stări precanceroase. Leziuni localizate***	***% de cancerizare***
1.	Polipul comisural, subcordal şi gigant	2%
2.	Leucoplazie, pahidermie albă – hiperplazie epitelială cheratozică	0,9-29%
3.	Papilomul adultului	6%
	Stări precanceroase Leziuni generalizate	
1.	Laringită cronică pseudomixomatoasă	1%
2.	Laringită cronică hiperplazică roşie (pahidermie roşie)	5%
3.	Laringită cronică hiperplazică albă (pahidermie propriu-zisă)	8,5%

Scopul studiului a fost analiza rezultatelor tratamentului bolnavilor cu leziuni precanceroase laringiene utilizând procedeele microchirurgicale.

Materiale şi metode. S-a analizat experiența contemporană în legătură cu tratamentul chirurgical al leziunilor precanceroase laringiene. Din statistica clinicii noastre s-au selectat microlaringoscopiile suspendate efectuate la pacienți cu leziuni precanceroase pe parcursul a 4 ani. În acest timp au fost tratați 69 de pacienți cu următoarele patologii prezentate în *tabelul 2.*

Tabelul 2

Patologiile pacienților tratați în clinica ORL

Nr.	*Patologia laringiană*	*Localitatea*		*Sexul*		*Vârsta (ani)*			*În total*
		urban	*rural*	*masc*	*fem.*	*15-30*	*30-50*	*50-80*	
1.	*Polipi laringieni*	18	30	31	17	8	32	8	48
2.	Leucoplazie laringiană	1	0	1	0	0	1	0	1
3.	Papilomul adultului	1	3	3	1	0	3	1	4
4.	Laringită cronică pseudomixomatoasă	1	2	0	3	0	3	0	3
5.	Laringită cronică hiperplazică roşie	3	4	3	4	0	5	2	7
6.	Laringită cronică hiperplazică albă	2	4	6	0	0	3	3	6
În total		26	43	44	25	8	47	14	69

Analizând datele obținute în clinica noastră, în comparație cu datele din literatura de specialitate, observăm că beneficiază de tratament microchirurgical un număr mic de pacienți cu leziuni precanceroase laringiene. Aceşti pacienți nu solicită la timp consultul medicului ORL-ist, apoi sunt internați cu leziuni depăşite în Centrul Oncologic.

Din studiul efectuat se constată că leziunile precanceroase laringiene predomină la bolnavii cu vârsta între 30-50 de ani. Cei mai mulți au fost pacienții de sex masculin, din totalul de 69 de pacienți 44 au fost bărbați, ceea ce constituie 63,7%. Leziunile precanceroase laringiene evoluează mai frecvent la locuitorii din mediul rural – au fost 43 de bolnavi sau 62,3%. Cei mai mulți bolnavi aveau polipi laringieni – 48, 69,5% – şi doar un singur bolnav leucoplazie laringiană, (1,44%.)

Discuții. Morbiditatea leziunilor precanceroase laringiene este cu mult mai înaltă şi numărul de bolnavi tratați în clinica ORL a SCR nu reflectă situația reală a patologiei laringiene.

Unii pacienți au fost consultați pentru prima dată de medicii ORL-işti cu cancer laringian în stadiile III şi IV.

Desi au apărut noi tehnici microchirurgicale, aparataj chirurgical performant, în cabinetele şi secțiile ORL se mai utilizează chirurgia endolaringiană prin laringoscopie indirectă.

Pacienții cu leziuni precanceroase laringiene necesită un tratament corect utilizând procedeele microchirurgicale, pentru a evita leziunile ireversibile, din cauza intervențiilor incorecte, care sunt posibile numai în clinicile universitare. Dispensarizarea acestor pacienți este obligatorie, efectuânduse control repetat laringologic o dată la patru-şase luni în funcție de leziunea laringiană.

Concluzii

1. Studiu efectuat pe cazuistica clinicii ORL a SCR evidențiază date importante pentru literatura de specialitate.
2. În diagnosticul leziunilor precanceroase laringiene vor fi folosite metode de investigare contemporane: microlaringoscopia suspendată, fibrolaringoscopia, endoscopia de contact, videostroboscopia, examenele imunohistochimice, RMN.
3. Pacienții cu leziuni precanceroase laringiene necesită a fi tratați în clinicile universitare.

Bibliografie selectivă

1. Vladimir Popa, Vasile Andriuță, Nicanor Hodonoagă, *Ghid otorinolaringologic,* Chişinău, 1994, p. 153-155.
2. W. Becker*, Precis d'ORL*, Paris 1983, p. 434.
3. Romeo Călăraşu, Traian Ataman, Viorel Zainea, *Manual de patologie otolaringologică şi chirurgie cervicofacială*, Bucureşti, 2000, p. 274.
4. Radu Anghelide, *Aspecte de patologie Otorinolaringologică*, Bucureşti, 1986, p. 108-117.
5. Constantin I. Bogdan, *Foniatrie clinică*, Bucureşti, 2001, p. 250-251.

6. Nae Ionescu*, Curs de otorinolaringologie,* Bucureşti, 1997, p. 122-123.
7. Lucrările congresului XXX-lea național ORL, Craiova, 18-21 septembrie 2002.
8. Lucrările conferinței naționale ORL cu participare internațională, Constanța 29 aprilie -1 mai 2007, p.39.

Rezumat

Leziunile precanceroase laringiene sunt afecțiuni extrem de frecvente în zilele noastre, cu precădere la adulți, mai ales, la bărbați. Au fost analizate rezultatele tratamentului pacienților cu stări precanceroase laringiene tratați în clinica ORL pe o perioadă de 4 ani. Sunt puse în discuție probleme de diagnostic şi tratament al acestor bolnavi.

Summary

Precancerous laryngeal lesions are very frequent nowadays, especially in adult men. An analysis of treatment outcomes in patients with precancerous laryngeal lesions who have been treated in our ENT clinic for a period of 4 years has been done. Problems of diagnosis and treatment of these patients are discussed.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТЕОРИЯ РАКА ЛЕГКОГО

Г.Г. Дука[1], докт. хим. наук., академик, **В.А. Шуткин**[2], докт. мед.наук, **Е.Н. Имянитов**[3]**,** докт. мед.наук, **М.Ф. Софрони**[2]**,** докт. мед.наук, **Г.А. Цыбырнэ**[2], докт. мед.наук, академик, **А.Г. Жакотэ**[4], докт. биол.наук., академик, Академия наук Молдовы[1], Институт онкологии Молдовы[2], НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова (Санкт-Петербург, Россия)[3], Институт генетики АНМ[4]

Рак легкого является актуальной социально-биологической проблемой. Значение ее возрастает в связи с неуклонным ростом заболеваемости и смертности от рака легкого во многих экономически развитых регионах мира [7, 18, 41, 45, 50]. Этот рост заболеваемости раком легкого в настоящее время оказывается столь значительным, что его называют феноменальным, изумительным, потрясающим. Недаром еще в 1977 году E.Winder, S.Hecht считали, что борьба против рака является государственным делом. Актуальность данной проблемы для нашей страны приобретает особую остроту в связи с выходом рака легкого у мужчин на первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [4, 6, 7, 10].

Рак легкого, как показывают оценки МАИР, занимает по количеству вновь заболевших в 2000 г. первое место в мире среди злокачественных опухолей у мужчин и четвертое - у женщин. В общей сложности им заболело в 2000 г. около 1,2 млн человек, что составляет 12,3 % всех заболевших злокачественными новообразованиями [7]. Обращает на себя внимание то печальное обстоятельство, что количество умерших от рака легкого в 2000 г. как среди мужчин, так и среди женщин, не намного отличалось от числа заболевших.

Несмотря на определенные успехи в познании клинических закономерностей развития и течения рака легкого, многие аспекты этой проблемы, в частности этиология и патогенез, остаются недостаточно разработанными. Анализ существующих представлений о происхождении рака легкого показывает, что в настоящее время нет удовлетворительных концепций, объясняющих развитие рака легкого, а обсуждаемые в специальной литературе гипотезы не являются исчерпывающими, так как не содержат объяснения многих фактов. Среди последних значительное место занимают данные, полученные в результате клинико-генеалогических исследований, свидетельствующие о наличие случаев семейных накоплений рака легкого.

Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных

новообразованиях как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластомы); колоректальный рак; рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников); медуллярный рак щитовидной железы [3]. Нам удалось обнаружить лишь единственный описанный случай семейного рака легкого [5].

Рак легкого (РЛ) занимает в онкологии исключительную позицию - это редкий пример злокачественного заболевания с, казалось бы, твердо установленными и очерченными этиологическими факторами. Действительно, в подавляющем большинстве случаев возникновение РЛ можно связать с курением; кроме того, данное новообразование может быть ассоциировано с другими канцерогенными агентами, находящимися во вдыхаемом воздухе - пылью асбеста, выхлопными газами и т.д. [7]. Тем не менее, если бы взаимосвязь между ингаляцией канцерогена и возникновением РЛ была полной, курение табака вряд ли оставалось бы популярной привычкой. Действительно, ни сигаретный дым, ни другие внешние воздействия не являются абсолютными факторами риска в масштабе человеческих популяций. Чувствительность к РЛ-ассоциированным веществам значительно варьирует от индивидуума к индивидууму, и, по-видимому, опосредуется преимущественно генетическими факторами [19, 27].

В настоящее время доказано, что основной причиной возникновения РЛ является курение, которое обуславливает 80% случаев заболевания. Однако, участь онкологических больных уготована не всем курильщикам, и это позволяет говорить о существовании индивидуальной предрасположенности к РЛ. Такая индивидуальная предрасположенность, по всей вероятности, связана с полиморфизмом генов, продукты которых принимают участие в метаболизме канцерогенов табачного дыма. Очевидное сочетание факторов наследственности (генный полиморфизм) и факторов окружающей среды (табачный дым) делает РЛ интересной моделью в изучении индивидуальной онкологической предрасположенности.

Все сказанное подтверждает необходимость проведения комплексного клинического и молекулярно-генетического исследований рака легкого. Причем, необходимость подобных разработок определяется еще и тем, что сегодня отсутствуют реальные предпосылки для проведения патогенетического лечения данного заболевания. Представляется важным установить новые факторы, которые позволили бы понять структуру наследственного предрасположения к данному заболеванию и разработать научно обоснованные рекомендации для медико-генетического консультирования конкретных семей, как одного из способов первичной профилактики рака легкого. Выполненное нами исследование в определенной мере способствует восполнению этого пробела.

Целью настоящего исследования явилась разработка наследственной теории рака легкого.

Материалы и методы исследования

1.1. Общая характеристика материала клинических исследований

В основу работы положены данные, касающиеся 1965 больных раком легкого, находившихся на обследовании и лечении в Институте онкологии Молдовы и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ за последние десять лет.

Клинический материал включал данные о 1640 больных раком легкого. Из них у 430 (26,2%) наследственный анамнез был отягощен наличием у кровных родственников онкологических заболеваний. Количество кровных родственников по локализациям представлено следующим образом: легкое – 148 (34,4%); желудок – 122 (28,4%); пищевод – 40 (9,3%); кишечник – 9 (4,4%); поджелудочная железа – 10 (2,3%); печень – 9 (2,1%); почка – 8 (1,9%); гортань – 10 (2,3%); матка – 33 (7,7%); молочная железа – 19 (4,4%); прочие локализации – 12 (2,8%). Эти больные объединены в первую группу. Остальные 1210 (73,8%) больных отнесено к контрольной, второй группе. Соотношение больных раком легкого второй и первой групп составило 2,8:1. Из 430 больных с отягощенным наследственным фактором у 39 (9,1%) из кровных родственников в анамнезе имели место по две локализации опухолей, например: мать – рак желудка, отец – рак

легкого, у 9 (2,1%) - по три локализации и у 1 (0,2%) – 4 локализации. Рак легкого в анамнезе у кровных родственников пробандов наблюдался в 148 (34,4%) случаях; по отношению ко всем больным – в 9,0%.

Из 430 пациентов первой группы – 369 (85,7%) курили (*табл.1*). Среди наблюдаемых 1210 лиц второй группы курильщиков было несколько больше – 1073 (88,7%).

Таблица 1

Длительность и интенсивность курения больных раком легкого I и II группы

Группа больных	***Количество выкуриваемых сигарет или папирос в сутки***	***Число больных***	***Длительность курения (в годах)***				
			До 5	*6-10*	*11-20*	*21-30*	*31-40 и более*
I	До 10	11	4	2	1	1	3
	11-19	23	1	0	4	1	17
	20-25	67	3	4	9	22	29
	26 и более	268	3	8	24	50	183
	Всего	369	11	14	38	74	232
II	До 10	38	1	0	1	12	24
	11-19	74	0	2	5	24	43
	20-25	283	2	4	20	36	221
	26 и более	678	9	13	56	127	473
	Всего	1073	12	19	82	199	761

Из 369 курильщиков I-й группы, страдающих раком легкого, 129 (35,0%) начали курить в возрасте до 15 лет. В контрольной группе раннее начало курения отмечено у 402 (37,5%) из 1073. При изучении интенсивности курения оказалось, что 20 и более сигарет или папирос в сутки выкуривали 335 (90,8%) из 369 пациентов с отягощенной наследственностью, что в 9,9 раза превосходит число больных, куривших до 20 сигарет или папирос в сутки – 34 (9,2%). Длительность курения у 71,2% из них составляла 20 и более лет. У больных второй группы показатели интенсивного и раннего начала курения табака примерно те же, что у лиц первой группы. Так, из этих больных число куривших 20 и более сигарет или папирос в сутки составило 961 (89,6%), а 112 (10,4%) больных выкуривали в сутки до 20 сигарет или папирос. Длительность курения у 89,5% из них составила 20 и более лет.

Что касается наличия профессиональных вредностей, то они более чем в два раза чаще имели место у больных второй группы, чем первой (10,1% против 4,0%) ($P<0,001$).

Учитывая тот факт, что почти все наши больные проживали в С.-Петербурге и Ленинградской области, можно сказать, что они находились в одинаковых средовых условиях и влияние факторов окружающей среды оказывало на них равное воздействие. Поэтому клиническое течение рака легкого у больных с отягощенным наследственным фактором рассматривалось нами как имеющих наследственный патогенетический вариант (I группа). Клиническое течение рака легкого контрольной II группы – как экологический вариант.

В 2003 году Международный противораковый союз (UICC) опубликовал 6-е издание классификации злокачественных опухолей по системе TNM [29], которое было переведено на русский язык профессором Н.Н.Блиновым. В процессе кооперированной работы удалось преодолеть все различия между AJ и UICC TNM по классификации опухолей легких.

Распределение больных раком легкого с отягощенной наследственностью по системе TNM приведено ниже:

$T_1N_0M_0$ – 45	$T_2N_0M_0$ – 46	$T_3N_0M_0$ – 33	$T_4N_0M_0$ – 5
$T_1N_1M_0$ – 15	$T_2N_1M_0$ – 25	$T_3N_1M_0$ – 15	$T_4N_1M_0$ – 2
$T_1N_2M_0$ – 14	$T_2N_2M_0$ – 42	$T_3N_2M_0$ – 45	$T_4N_2M_0$ – 17
$T_1N_1M_1$ – 2	$T_2N_1M_1$ – 6	$T_3N_1M_1$ – 4	$T_4N_1M_1$ – 0
$T_1N_2M_1$ – 6	$T_2N_2M_1$ – 31	$T_3N_2M_1$ – 46	$T_4N_2M_1$ – 3

$T_1N_3M_0$ – 2	$T_2N_3M_0$ – 3	$T_3N_3M_0$ – 1	$T_4N_3M_0$ – 1
$T_1N_3M_1$ – 1	$T_2N_3M_1$ – 3	$T_3N_3M_1$ – 3	$T_4N_3M_1$ – 1
$T_1N_0M_1$ – 4	$T_2N_0M_1$ – 6	$T_3N_0M_1$ – 1	$T_4N_0M_1$ – 2

Поскольку основным принципом этой классификации является определение степени распространения опухолевого процесса до лечения, необходимо отметить, что зачастую TNM оказывалась заниженной по отношению к истинному распространению опухолевого процесса. В связи с этим, при анализе нашего материала мы учитывали классификацию рака легкого по стадиям, согласно существующей инструкции, уточненной и принятой в НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова и Институте онкологии Молдовы.

Распределение наших больных по стадиям заболевания приведено в *таблице 2*.

Таблица 2

Распределение больных раком легкого по стадиям заболевания

Группы больных	***Число больных***	***Из них имели стадии***											
		I		IIa		IIб		IIIa		IIIб		IV	
		Абс. число	*M±m*	*Абс. число*	*M±m*	*Абс. число*	*M±m*	*Абс. число*	*M±m*	*Абс. число*	*M±m*	*Абс. число*	*M±m*
I	430	45	10,5± 1,48	46	10,7± 1,49	40	9,3± 1,40	33	7,7± 1,29	116	27,0± 2,14	150	34,8± 2,30
II	1210	254	21,0± 1,17	203	16,8± 1,07	143	11,8± 0,93	157	13,0± 0,97	296	24,4± 1,23	157	13,0± 0,97
Всего	1640	299	18,2± 0,95	249	15,2± 0,89	183	11,2± 0,78	190	11,6± 0,79	412	25,1± 1,07	307	18,7± 0,96

С целью определения величины и локализации опухоли, ее отношения к бронху, выяснения формы роста, видимых границ распространения опухоли и частоты поражения метастазами регионарных лимфатических узлов, изучены макропрепараты у 217 радикально оперированных больных I-й группы и у 807 больных II-й группы по методике, предложенной профессором А.И.Раковым с соавт. (1963). Удаленные при операции препараты легких подвергались наливке 10% раствором формалина через бронхи. Изучение фиксированных макропрепаратов проводилось совместно с патологоанатомом, для чего легкое рассекалось по ходу пораженного бронха через опухоль. Определялись размеры опухоли, ее отношение к бронху, форма роста, прорастание в окружающие структуры. Определялось расположение и количество пораженных лимфатических узлов. Данные, характеризующие опухоль, наносились на специальные схемы.

Интересующие исследователя участки опухоли и удаленные для гистологического исследования лимфатические узлы укладывались в отдельные кассеты и соответственно их топографии обозначались номером, нанесенным на схему. Это позволило изучить особенности метастазирования рака легкого у больных с отягощенной наследственностью в зависимости от величины, локализации, формы роста и гистологического строения опухоли.

Дальнейшая судьба больных прослежена через организационно-методический отдел Института, путем опросов больных по месту жительства или через центральное адресное бюро, а также при личном осмотре во время поликлинического приема.

Полученные данные, характеризующие каждого больного раком легкого, заносились на специальную шифровальную карту, с которой осуществлялась набивка признаков в файл компьютера, для чего был разработан специальный код и макет карты «Рак легкого».

База данных, состоящая из 1640x80 шифровальных цифр файла, обработана на компьютере WYSE системы DOS (программист В.М.Цыбульский). Все цифровые показатели были подвергнуты статистической обработке (определение средней арифметической ошибки – m, доверительного коэффициента – t и достоверности – P).

1.2. Методы молекулярно-генетического анализа

Материал исследования включал анализ 53 образцов опухоли легкого и нормальной ткани, доставленных из операционной торакального отделения в лабораторию молекулярной генетики НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. В г. Кишиневе (Молдова) из образцов крови в количестве 10 мл от 51 больного раком легкого и 85 здоровых доноров с помощью детергента Triton x100 были получены ядра лейкоцитов, которые доставлены для дальнейшего молекулярно-генетического анализа в лабораторию молекулярной генетики НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова.

Выделение ДНК из опухолевых и неизмененных тканей осуществлялось фенольно-детергентным методом [40]. Для фрагментации образцов ДНК использовали следующие эндонуклеазы рестрикции: Tag I., BamH I., Fvu II, Hind III, Msp I (НПО «Фермент», Вильнюс). Электрофоретическое разделение рестрикционных фрагментов ДНК осуществляли в 1% геле агарозы («Pharmacia», Швеция) и переносили на нейлоновые мембраны («Hybond-N», «Amersham», Великобритания) [53].

В работе использовались следующие зонды: 517 п.н. Pst I фрагмент гена DRB (плазмида pRTV-I предоставлена J.Bidwell, United Kingdom Transplant Service, Briestol, UK); 1,8 т.п.н. EcoR-I – Sma I фрагмент гена L-myc (плазмида pJB 327 предоставлена M.Schwab, Германия); 0,7 т.п.н. BamHI-EcoRI фрагмент онкогена ERBB-2 (плазмида perbB-2, "Amersham", Великобритания); полная копия онкогена C-MYC, размером 5 т.п.н. (плазмида pKH-47 предоставлена D.Stehelin, Франция); полная копия онкогена HRASI (плазмида pHRAS-Th-3 предоставлена П.Г.Князевым, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, С.-Петербург); полная копия онкогена ERBB-1 (плазмида CVN/HER-1 предоставлена A.Ullrich, Германия); полная копия супрессорного гена p53 (плазмида p53 предоставлена M.Oren, Израиль); 3,8 т.п.н. фрагмент супрессорного гена RB-1 (плазмида pRb1 предоставлена M.Schwab, Германия); анонимные маркеры на короткое и длинное плечи 17 хромосомы YNZ-22 (плазмида YNZ предоставлена R.White, США).

Для контроля эквивалентности количества нуклеиновых кислот фильтры с ДНК перегибридизовывали с 1,6 т.п.н. Hind III-EcoR I фрагментом онкогена RAF-I ("Amersham", Великобритания), а фильтры с РНК – с 2 т.п.н. фрагментом гена коллагеназы (плазмида pCLLase/PX-7 предоставлена P.Herrlich, Германия).

Плазмиды накапливали в бактериях E.coli (штамм HB101) и выделяли по методу H. Birnboim, J. Doly (1979) с нашими модификациями. Онкоген – специфическую вставку выделяли с помощью препаративного электрофореза [40].

Удельная радиоактивность зонда, меченного в реакции ник-трансляции с 32P-дЦТФ (НПО «Изотоп», Обнинск), составляла $2x10^8$ имп/мин/мкг. ДНК на фильтрах гибридизовали в растворе следующего состава: 50% формамид, 5-кратный SSC, 0,1% SDS, 0,05% поливинилпирролидон, 0,05% фиколл, 0,05% бычий сывороточный альбумин, 100 мкг/мл дрожжевой тРНК и 2x10 имп/мин/мл меченого ДНК-зонда при 42°C в течение 24-36 часов. Отмытые от непрореагировавшей метки фильтры экспонировали на рентгеновской пленке «Kodak» RX-5 (США) в кассетах с усиливающими экранами при -20°C в течение 4-14 суток. Интенсивность гибридизации определяли денситометрически или визуально по степени засвечивания рентгеновской пленки.

Статистическая обработка результатов проводилась по методу хи-квадрат.

Пациенты и доноры. 157 пожилых доноров (ПД) (возрастной интервал: 75-95 лет; средний возраст: 79 лет) были отобраны для исследования в госпиталях Кишинёва и С.-Петербурга. 140 здоровых доноров (ЗД) (возрастной интервал: 18-53 года; средний возраст: 36 лет) были представлены добровольцами, посетившими пункт переливания крови НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (С.-Петербург) и Институт онкологии Молдовы. Группа больных раком лёгкого (РЛ) (возрастной интервал: 30-77 лет; средний возраст: 60 лет) состояла из 325 пациентов, проходивших лечение в Институте онкологии Молдовы (Кишинёв) и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (С.-Петербург).

Генотипирование GSTM1. Источником ДНК служили лейкоциты периферической крови. ДНК выделялась модифицированным соль-хлороформным методом [Mullenbach R., Lagoda P.J, Welter C., 1989]. Генотип GSTM1 определялся при помощи т.н. мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [17]. Пара праймеров 5' - GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C - 3' и 5'- GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G - 3' амплифицировала GSTM1-специфическую последовательность размером 215 п.о.; олигонуклеотиды 5'- CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC - 3' и 5' - GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC - 3' синтезировали контрольный 268 п.о. фрагмент гена β-глобина. ПЦР проводилась в стандартных условиях.

Генотипирование CYP1A1. Для идентификации аллельных вариантов гена CYP1A1 применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием праймеров: 5' - GGC TGA GCA ATC TGA CCC TA - 3' и 5' - ATA CCC CCC CCT CAC TCC AG - 3' [23]. Реакция проводилась в конечном объёме 12 мкл и содержала 10-100 нг исследуемой ДНК, 1 ед. термостабильной Taq-полимеразы, однократный ПЦР буфер, 1,5 мМ хлорида магния, 200 мкМ дезоксирибонуклеотидов и 1 мкМ праймеров. ПЦР включала в себя 30 циклов, состоящих из фаз денатурации (95°C, 35 сек.), отжига (58°C, 1 мин.) и синтеза (72°C, 1 мин.). Конечная фаза синтеза проходила при 72°C в течение 7 минут. По окончании ПЦР к 3 мкл амплификата добавляли эндонуклеазу рестрикции MspI, соответствующий буфер и воду, и после 16-часовой инкубации продукт ферментативной реакции анализировали в 2,5 % геле агарозы. Появление сайта MspI свидетельствовало о присутствии вариантного аллеля M2.

Генотипирование L-MYC. ДНК из лейкоцитов выделялась соль-хлороформным методом [23]. Затем препараты ДНК гидролизовали рестриктазой EcoRI, разделяли в 1% агарозном геле и переносили на нейлоновые фильтры. В качестве зонда для Southern-блот гибридизации использовали 1,8 т.п.н. SmaI-EcoRI фрагмент онкогена L-MYC. Идентификацию аллелей осуществляли на основе сведений о размере L-MYC-специфических бэндов [25]. Фрагмент протяженностью 6,6 т.п.н соответствовал так называемому S ("small") аллелю, 10 т.п.н. - L ("large"). В качестве альтернативного метода использовали ПЦР-генотипирование.

Статистический анализ. Для обработки результатов использовался метод хи-квадрат, а также вычислялся показатель OR с доверительным интервалом 5%.

Результаты и обсуждение. Касаясь клинического раздела наших исследований можно сказать, что ведущие факторы, определяющие особенности течения рака легкого, такие как локализация, морфологическая структура опухоли и форма ее роста в обеих группах были примерно одинаковы, за небольшим исключением, которое нам удалось выявить. Таким образом, исходное состояние первичных опухолей легких у больных с отягощенным наследственным фактором и у контрольной группы больных были почти одинаковыми. При этом необходимо подчеркнуть, что это не искусственно созданные группы пациентов, а их естественное распределение, так как мы исследовали всех больных, находившихся на стационарном лечении за последние 10 лет. Поэтому естественно было предположить, что и дальнейшее течение рака легкого и прогноз в обеих группах будут одинаковыми. Однако, это оказалось не так.

Рассматривая зависимость частоты прорастания рака легкого в соседние анатомические структуры от наличия отягощенного наследственного фактора, необходимо отметить, что прорастание рака легкого в вышеуказанные структуры наблюдалось гораздо чаще у больных I группы, чем у II соответственно в 37,6% и 25,2% ($P<0,001$) случаев. Наиболее частое прорастание рака легкого у больных I группы было в средостение (более чем в 2 раза чаще, чем у больных II группы) – 4,7%, против 2,0% ($P<0,05$), из-за чего радикальная операция зачастую оказывалась невозможной. У больных I группы превалировало прорастание опухоли в несколько структур по сравнению с контрольной группой (почти в три раза чаще) – 7,0% против 2,2% ($P<0,01$).

Анализируя данные частоты регионарного метастазирования рака легкого установлено, что метастазы в регионарных лимфатических узлах были выявлены у 144 из 258 оперированных больных I группы (55,8%) и у 280 и 861 оперированного больного II группы (32,5%) ($P<0,001$) (*табл. 3)*.

У пациентов с отягощенным наследственным фактором гораздо чаще поражались лимфатические узлы всех этапов метастазирования по сравнению с контрольной группой больных. Причем, отмечена интересная закономерность, заключающаяся в том, что с нарастанием этапности разница в метастазировании становится все более ощутимой. Так, пульмональные лимфатические узлы поражались у больных I и II групп соответственно в 77,8% и 66,1% (t=2,62), (P<0,01), бронхопульмональные лимфатические узлы – соответственно в 82,6% и 53,9% (t=6,61), (P<0,001), трахеобронхиальные и бифуркационные лимфатические узлы – в 65,3% и 40,0% (t=5,13), (P<0,001). Наиболее часто (54,2%) у больных с отягощенной наследственностью поражались медиастинальные лимфатические узлы (IV этап) по сравнению с контрольной группой больных – 11,8% (почти в 5 раз чаще) (t=9,26), (P<0,001).

Таблица 3

Частота выявления метастазов рака легкого в регионарных лимфатических узлах в зависимости от наследственного фактора (у оперированных больных)

Группы больных	***Число радикально оперированных больных***	***Число больных, имевших метастазы***	***В % к числу оперированных больных ± m***	***Локализация метастазов***							
				I этап		***II этап***		***III этап***		***IV этап***	
				Число больных	*В % к числу больных, имевших метастазы ± m*	*Число больных*	*В % к числу больных, имевших метастазы ± m*	*Число больных*	*В % к числу больных, имевших метастазы ± m*	*Число больных*	*В % к числу больных, имевших метастазы ± m*
I	258	144	55,8± 3,09	112	77,8± 3,46	119	82,6± 3,16	94	65,3± 3,97	78	54,2± 4,15
II	861	280	32,5± 1,60	185	66,1± 2,83	151	53,9± 2,98	112	40,0± 2,93	33	11,8± 1,93
Всего:	1119	424	37,9± 1,45	297	70,0± 2,23	270	63,7± 2.34	206	48,6± 2,43	111	26,2± 2,14

Обращает на себя внимание множественное поражение регионарных лимфатических узлов всех этапов метастазирования у больных I группы, отмеченное у 125 (48,5%) пациентов. У пациентов II группы множественное метастазирование отмечено лишь у 146 (17,0%) больных. При этом сохранялась та же неблагоприятная закономерность, что и при общем метастазировании. Так, разница во множественном поражении лимфоузлов I-го этапа была незначительной (68% против 62,3%) (P>0,05). Существенная разница наблюдается во множественном вовлечении в процесс лимфатических узлов последующих этапов. Так, лимфоузлы второго этапа были поражены соответственно в I и II группах больных в 72,0% и 52,1% случаев (P<0,001), третьего этапа – в 61,6% и 52,1% (P<0,05). Особенно часто у больных с отягощенным наследственным фактором вовлекались во множественный процесс лимфатические узлы средостения (58,4%) по сравнению с контрольной группой больных (14,4%) (более чем в 4 раза чаще) (P<0,001).

Изучение частоты отдаленного метастазирования показало, что более чем в два раза чаще отдаленные метастазы обнаружены у пациентов с наследственным патогенетическим вариантом рака легкого по сравнению с экологическим. Метастазы выявлены у 104 (24,2%) из 430 обследуемых больных первой группы и у 121 (10%) из 1210 пациентов второй группы (P<0,001). Обращает внимание более частое множественное поражение органов у больных с отягощенной наследственностью, отмеченная нами в 17,3% случаев, у контрольной группы – лишь в 11,6%.

Биологические особенности наследственного варианта течения заболевания не могли не отразиться на оперативном лечении больных данной группы. Так, операбельность больных раком легкого первой группы была значительно ниже, чем второй, соответственно 60,0 и

71,2% (P<0,001). То же самое можно сказать и о резектабельности. Радикально удалось прооперировать 217 из 258 больных I группы. Резектабельность у них составила 84,1 %, у контрольной группы больных – 93,7 % (p<0,001). Сберегательные операции выполнены у 136 из 258 больных с отягощенной наследственностью, что составляет 52,7%, пневмонэктомии – у 81 (31,4%), операция ограничивалось пробной торакотомией у 41 (15,9%) больного. Среди контрольной группы больных экономные резекции произведены у 562 (65,4%) из 861 пациента, пневмонэктомии – у 245 (28,5%), пробные торактомии – у 54 (6,3%). Разница между выполнением сберегательных операций и пробных торакотомий у лиц обеих групп оказалась высокой достоверности (P<0,001). Таким образом, у больных с отягощенной наследственностью сберегательные операции выполнялись гораздо реже, по сравнению с контрольной группой (52,7% против 65,4%), а пробные торакотомии производились более чем в два раза чаще (15,9% против 6,3%).

Причинами расширения объема оперативного вмешательства до пневмонэктомий и высокой частоты пробных торакотомий у лиц первой группы явились биологические особенности опухолей, о которых мы говорили ранее.

Биологические особенности опухолей у больных с наследственным патогенетическим вариантом заболевания особенно ярко проявлялись при изучении отдаленных результатов лечения, характеризующих прогноз.

Анализ отдаленных результатов радикального хирургического лечения наглядно показал, какое существенное влияние на продолжительность жизни радикально леченых больных раком легкого оказывает наличие отягощенного наследственного фактора. Совершенно очевидно, что выживаемость больных раком легкого с генетической предрасположенностью значительно ниже таковых показателей у пациентов при экологическом варианте течения заболевания. По нашим данным, отмечено, что 1 год пережили больных I группы в 1,3 раза меньше по сравнению с контрольной (66,8% против 89,0%), 2 года – в 1,6 раза меньше (49,5% против 77,8%), 3 года - в 1,7 раза меньше (38,8% против 64,9%), 5 лет - в 1,8 раза меньше (28,3% против 50,7%), 10 лет – в 3,4 раза меньше (10,7% против 35,8%). Все результаты получены с высокой степенью достоверности (P<0,001). Характерным в этой закономерности является то, что с увеличением интервала выживаемости разница в числе больных, переживших этот срок в обеих группах, прогрессивно увеличивается с 1,3 до 3,4.

Наличие метастазов рака легкого в регионарных лимфатических узлах говорит о выходе процесса за пределы местного роста, что, естественно отражается на результатах лечения. Однако, при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах отдаленные результаты у больных первой группы значительно хуже, чем у больных второй группы. Так, пятилетняя выживаемость у них соответственно составила 37,7% и 59,7% (P<0,001), 10 летняя – 16,7% и 42,6% (P<0,01). Такая же закономерность отмечена при наличии у больных метастатических лимфоузлов, особенно множественных. При множественном поражении регионарных лимфатических узлов пятилетние результаты у больных первой и второй групп соответственно составили 16,1% и 24,4%; 10-летние – 7,7% и 23,1%. Из сказанного можно заключить, что наличие метастазов рака легкого в регионарных лимфатических узлах значительно ухудшает отдаленные результаты у лиц обеих исследуемых групп, особенно у больных с отягощенной наследственностью. Поэтому, при обнаружении во время операции метастатических лимфоузлов у пациентов с наследственным патогенетическим вариантом течения заболевания необходимо выполнять расширенные операции с удалением всех коллекторов регионарных лимфатических узлов.

При сравнении отдаленных результатов по стадиям заболевания у лиц обеих групп необходимо подчеркнуть, что у пациентов первой группы они значительно хуже, чем у больных второй группы. На основании наших исследований становится понятным, почему, к удивлению хирургов, занимающихся торакальной хирургией, при I-II стадиях рака легкого ($T_1N_0M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_1N_1M_0$, $T_2N_1M_0$), когда, казалось бы, выполняется экономная радикальная операция

с минимальным влиянием неблагоприятных факторов в плане прогноза, значительная часть пациентов погибает от прогрессирования процесса на первом году наблюдения. Оказывается, при тщательном выяснении наследственного анамнеза многие из них попадают в тяжелый наследственный патогенетический вариант течения. Так, при ранних стадиях рака легкого (I-II стадии) после радикальной операции более одного года живут лишь 82,2% больных с генетической предрасположенностью, тогда как в сравниваемой группе этот показатель составил 93,1% (P<0,001), более двух лет живут соответственно 64,0% и 83,6% (P<0,001), более трех лет – 51,9% и 73,2% (P<0,001), более пяти лет – 38,7% и 58,4% (P<0,01), более 10 лет – 21,4% и 36,8% больных (P>0,05).

На основании сказанного можно заключить, что злокачественные опухоли легкого при наследственном патогенетическом варианте заболевания протекают значительно агрессивнее по сравнению с экологическим вариантом и характеризуются высокой частотой прорастания в соседние анатомические структуры и органы, крайне высоким потенциалом метастазирования как в регионарные лимфатические узлы, так и отдаленные структуры и органы. Причем, этот высокий потенциал метастазирования наиболее часто проявляется во множественности поражения регионарных лимфатических узлов, особенно лимфоузлов средостения (IV этап метастазирования) и отдаленных структур и органов. Таким образом, сам факт отягощенной наследственности резко меняет биологическую сущность опухоли, несмотря на то, что ведущие факторы, определяющие особенности течения рака легкого, такие как локализация, морфологическая структура опухоли и форма ее роста в обеих патогенетических группах были примерно одинаковы.

Выявление генов, детерминирующих риск развития РЛ, представляется одной из самых привлекательных задач молекулярной медицины. В идеале, молекулярно-биологическая превентивная диагностика должна выделять людей, для которых контакт с канцерогеном может иметь абсолютно фатальные последствия. Подобные тесты позволили бы значительно усовершенствовать медицинский отбор на вредных производствах; кроме того определённая сфокусированность усилий по борьбе с курением и ранней диагностике РЛ на группах риска кажется оправданной по крайней мере с теоретической точки зрения [7, 19, 27].

Благодаря успехам молекулярной биологии и генетической инженерии в последние годы удалось обнаружить и охарактеризовать ряд вирусных и клеточных онкогенов, вовлеченных в процессы канцерогенеза. С открытием ретровирусных онкогенов и их клеточных прародителей – протоонкогенов – появилась возможность (в рамках концепции онкогенов) изучать малигнизацию на всех уровнях организации клетки, ткани и организма в целом. Современные представления о раке на молекулярном уровне позволяют учитывать и определять достаточно широкий спектр повреждений генома, в том числе и соматических мутаций, приводящих равно как к активации протоонкогенов, так и к повреждению генов (антионкогенов), регулирующих их функционирование. Однако, отсутствуют молекулярно-генетические характеристики повреждений онкогенов и супрессорных генов при различных патогенетических вариантах рака легкого. И это понятно, так как клиницистами такая задача не ставилась.

Рестрикционный анализ образцов ДНК позволил выявить у больных раком легкого и здоровых доноров четыре основных аллеля протоонкогена HRASI: A1, A2, A3, A4, имеющих следующие размеры BamH-I – рестрикционных фрагментов: 6,6; 7,1; 7,7; 8,1 т.п.н. и PVU II-рестрикционных фрагментов: 2,7; 3,2; 3,8; 4,2 т.п.н., соответственно.

Содержание аллелей A1 и A3 в раке легкого существенно не отличается от контроля (*табл. 4*). Частота A2 аллеля незначительно превышает таковую в норме (в качестве нормы использовали суммарные данные о распределении аллелей протоонкогена HRASI у здоровых доноров и наши результаты: 15,4 % к 12,3 %, соотношение равно 1,25), однако почти одинакова со встречаемостью A2, выявленной в нашей группе доноров: 15,4% к 14,1% (1,09). Частота аллеля A4 однозначно выше как в сравнении со здоровой популяцией Ленинградской области: (p<0,2):11,5% (12 аллелей из 104 возможных, т.е. 10 пациентов из 53 имели по одному аллелю A4, и у 1 из 53 – оба аллеля представлены A4) и 6,6% (13 из 196 аллелей, т.е. 13 из 98 доноров

содержали этот аллель); 11,5% к 7,8% (1,47), так и с суммарными литературными данными: 11,5% к 8,8% (1,31).

Из 53 больных раком легкого только у 3 (2,9%) было выявлено присутствие в геноме редких аллелей (РА) протоонкогена HRASI со следующими значениями BamHI – рестрикционных фрагментов: 6,3, 6,8 и 8,5 т.п.н. Значит наши результаты, вслед за исследованиями [61] и др., не подтверждают гипотезу о причастности редких аллелей к возникновению и развитию злокачественных опухолей у человека.

В опухолях легких, характеризующихся повышенной частотой аллеля А4, было обнаружено значительное превалирование этого аллеля наряду со снижением частоты аллеля А 3 в метастазирующих карциномах в отличие от неметастазирующих. Наблюдалась также ассоциация аллеля А4 онкогена с III – IV стадиями заболевания. У больных раком легкого, содержащих в геноме аллель А4, выявлено понижение 5-летней выживаемости по сравнению с больными, у которых этот аллель отсутствовал. Помимо этого, частота перестроек локуса онкогена HRASI в опухолях была статистически связана с присутствием в них аллеля А4 ($p< 0,01$).

Существуют всего несколько публикаций, в которых была установлена повышенная частота аллеля А4 у больных немелкоклеточным раком легкого. Авторы исследований предположили, что аллель А4 HRASI опосредованно или прямо, из-за особенностей функционирования области вариабельно-тандемного повтора, связан с возникновением этих карцином и может быть использован в качестве маркера генетической предрасположенности [62].

При рассмотрении соотношения аллелей HRASI в 1 (наследственный патогенетический вариант) и II (экологический вариант) группах больных раком легкого из 53 обследованных нами больных у 15 выявлен отягощенный наследственный фактор (*табл. 5*).

При сравнении этих групп выявилось следующее различие в распределении аллелей А1, А2, А3 было незначительным, однако аллель А4 в 1 группе встречался в 2 раза чаще по сравнению со II группой больных раком легкого ($p<0,2$); в 1 группе 5-летняя выживаемость составила 33 %, в то время как во II группе – 42 %. Более того, в I группу в основном попали больные с агрессивными характеристиками опухоли.

Таблица 4

Распределение аллелей онкогена HRASI у больных раком легкого и здоровых доноров

Аллели	***Доноры****	***Больные****	***Доноры****	***Больные****
А1	42 (65,6%)	64 (60,4%)	859 (64,1%)	864 (61,6%)
А2	9 (14,1%)	17 (16%)	164 (12,2%)	171 (12,2%)
А3	7 (10,9%)	10 (9,4%)	146 (10,9%)	147 (10,5%)
А4	5 (7,8%)	12 (11,3%)	119 (8,9%)	126 (9,0%)
Редкие	1 (1,6%)	3 (2,8%)	52 (3,9%)	94 (6,7%)
Всего	64	106	1350	1402

Примечание: * данные, полученные в нашей лаборатории; ** суммарные литературные данные.

Таблица 5

Распределение аллелей онкогена HRASI в I и II группах больных раком легкого

Аллели	***I группа***	***II группа***	***Всего***
А1	17 (57%)	47 (62%)	64
А2	5 (16,6%)	12 (15,8%)	17
А3	3 (10%)	7 (9.2%)	10
А4	5 (16.7%)	7 (9,2%)	12
Редкие	1 (3,3%)	2 (2,6%)	3
Всего	30	76	106

Было также исследовано распределение аллелей гена HRASI в геноме больных немелкоклеточным раком легкого и здоровых доноров молдавской популяции. Материал был набран в Институте онкологии Молдовы.

Распределение аллелей онкогена HRASI несколько отличается от русской популяции, но сходно с данными, приводимыми в работе J.Heighway et al. (1986). В группе больных, по сравнению с группой здоровых доноров, имеется тенденция к увеличению частоты аллеля А4, как это уже отмечалось в русской популяции *(табл.6)*.

Наследственный анамнез нам удалось выявить у 12 больных. Как видно из *таблицы 7*, также различается частота аллеля А4 в I и II группах больных. Отличия по другим аллелям незначительны.

Интересным оказалось и распределение аллелей гена HRASI по стадиям заболевания (*табл.8*). Из таблицы видно, что аллели А2 и А4 чаще встречаются в геноме больных с агрессивными признаками опухоли.

Полиморфизм GSTM1 гена выражен необычным способом: примерно половина людей не имеют глютатион-S-трансферазной активности из-за делеции обоих аллелей этого гена.

Таблица 6

Распределение аллелей онкогена HRASI у больных раком легкого и здоровых доноров молдавской популяции

Аллели	***Доноры***	***Больные***
А1	76 (61,3%)	55 (54%)
А2	17 (13,7%)	13 (12,7%)
А3	13 (10,4%)	12 (11,6%)
А4	12 (9,6%)	15 (14.7%)
Редкие	6 (4,8%)	7 (6.9%)
Всего	124	102

Таблица 7

Распределение аллелей онкогена HRASI в I и II группах опухолей легких молдавской популяции

Аллели	***I группа***	***II группа***	***Всего***
А1	12 (50%)	43 (55%)	55
А2	3 (12,5%)	10 (12,8%)	13
А3	2 (8,3%)	10 (12,8%)	12
А4	5 (20,8%)	10 (12,8%)	15
Редкие	2 (8,3%)	5 (6.4%)	7
Всего	24	78	102

Таблица 8

Распределение аллелей онкогена HRASI по стадиям опухолевого процесса

Аллели	***I***	***IIа***	***IIб***	***IIIа***	***IIIб***	***IV***
А1	11	9	18	2	11	4
А2	0	1	7	0	3	1
А3	4	1	5	0	1	1
А4	1	0	7	0	6	1
Редкие	0	3	0	0	3	1
Всего	16	14	37	2	24	9

Большинство исследователей сходятся на том, что GSTM1-дефицитный генотип увеличивает риск возникновения опухолей у курильщиков [25, 42, 47]. Вероятно, полиморфизм гена GSTM1 может играть роль и в тех ситуациях, когда развитие новообразования не имеет очевидной связи с химическим канцерогенезом [25, 47, 54]. Если всё вышесказанное действительно верно, то генотип GSTM1(+), соответственно, должен выполнять протекторную функцию. Это позволяет ожидать повышенную встречаемость GSTMI (+) варианта в группе пожилых онкологически здоровых людей, особенно среди пожилых курильщиков. Это предположение проверялось в настоящем исследовании.

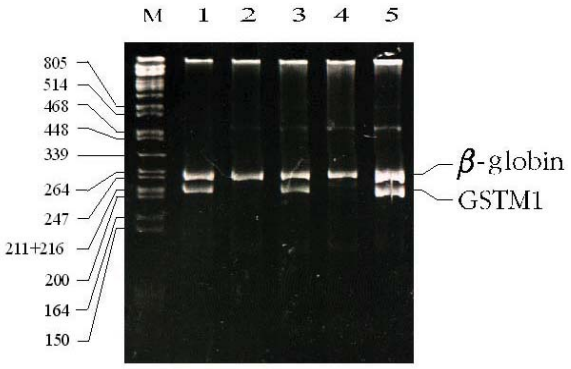


Рис. 1. Пример генотипирования GSTM1
Дорожки 1, 3, 5: генотип GSTM1(+); дорожки 2, 4: генотип GSTM1(-). ДНК фага лямбда, гидролизованная эндонуклеазой PstI, использовалась в качестве маркера молекулярной массы

На *рис. 1* показан пример генотипирования GSTM1. Успешная амплификация фрагмента размером 215 п.о. свидетельствовала о функциональной полноценности данного гена (дорожки 1, 3, 5). Отсутствие GSTM1-специфического сигнала расценивалось как GSTM1-дефицит (дорожки 2, 4). Параллельный синтез участка гена β-глобина протяжённостью 268 п.о. осуществлялся для контроля адекватности реакции.

Результаты генотипирования GSTM1 представлены в *табл. 9*. Частота GSTM1-дефицитного варианта среди группы ЗД составила 55%, что соответствует результатам аналогичных исследований [25, 39, 42, 47]. Как и ожидалось, курильщики и некурящие продемонстрировали сходное распределение генотипов (P=0.785).

Таблица 9

Распределение GSTM1 генотипов среди групп пожилых доноров, доноров среднего возраста и больных раком легкого

Группа	***GSTM1генотип (%)***		
	GSTM1(-)	**GSTM1(+)**	***Всего***
Пожилые доноры (всего)	**70 (45)**	**87 (55)**	**157 (100)**
Курильщики (всего)	35 (43)	46 (57)	81 (100)
Мужчины	32 (44)	40 (56)	72 (100)
Женщины	3 (-)	6 (-)	9 (-)
Некурящие (всего)	35 (46)	41 (54)	76 (100)
Мужчины	15 (47)	17 (53)	32 (100)
Женщины	20 (45)	24 (55)	44 (100)
Мужчины (всего)	47 (45)	57 (55)	104 (100)
Женщины (всего)	24 (44)	30 (56)	54 (100)
Доноры среднего возраста (всего)	**77 (55)**	**63 (45)**	**140 (100)**
Курильщики (всего)	51 (57)	38 (43)	89 (100)
Мужчины	24 (50)	24 (50)	48 (100)
Женщины	27 (66)	14 (34)	41 (100)
Некурящие (всего)	18 (55)	15 (45)	33 (100)
Мужчины	7 (-)	4 (-)	11 (-)
Женщины	11 (-)	11 (-)	22 (-)

Данных о курение нет	8 (-)	10 (-)	18 (-)
Мужчины	6 (-)	5 (-)	11 (-)
Женщины	2 (-)	5 (-)	7 (-)
Мужчины (всего)	37 (53)	33 (47)	70 (100)
Женщины (всего)	40 (57)	30 (43)	70 (100)
Больные раком легкого	**34 (59)**	**24 (41)**	**58 (100)**
Курильщики (всего)	27 (53)	24 (47)	51 (100)
Мужчины	24 (50)	24 (50)	48 (100)
Женщины	3 (-)	0 (-)	3 (-)
Некурящие (всего)	7 (-)	0 (-)	7 (-)
Мужчины	3 (-)	0 (-)	3 (-)
Женщины	4 (-)	0 (-)	4 (-)
Мужчины (всего)	27 (53)	24 (47)	51 (100)
Женщины (всего)	7 (-)	0 (-)	7 (-)

Примечание: % не подсчитывались, если в группе было менее 30 случаев.

У пожилых доноров встречаемость варианта GSTM1(-) была несколько снижена по сравнению с ЗД (45% vs. 55%; OR=0,66 (0,42-1,04); P=0,073). Распределение генотипов GSTM1 у курящих и некурящих ПД отличалось незначительно (P=0,721). Однако, различия между группами ПД и ЗД оказались более выраженными для курильщиков (GSTM1 (-): 43% vs. 57%; OR=0,57 (0,31-1,04); P=0,067), чем для некурящих (GSTM1(-): 46% vs. 55%; OR=0,71 (0,32-1,60); P=0,417).

При сравнении полиморфизма GSTM1 между выборками РЛ и ЗД увеличение частоты "нулевого" варианта у пациентов было выражено в небольшой степени (59% vs. 55%; OR=1,16 (0,63-2,14); P=0,641). В то же время, повышенная представленность варианта GSTM1(-) была более очевидна, если в качестве контроля использовались ПД (59% vs. 45%; OR=1,76 (0,96-3,23); P=0,068). Среди больных РЛ некурящими были всего 7 человек; все они оказались GSTM1-негативными. Другая редкая категория пациентов с РЛ, а именно больные женского пола, также были представлены только GSTM1-дефицитными генотипами (*Табл. 9*). Статистический анализ показал, что особенности статуса GSTM1 в упомянутых группах больных РЛ носят неслучайный характер (РЛ-женщины vs. РЛ-мужчины: P=0,019; РЛ-курильщики vs. РЛ-некурящие: P=0,019; РЛ-женщины vs. ЗД-женщины: P=0,027; РЛ-женщины vs. ПД-женщины: P=0,006; РЛ-некурящие vs. ЗД-некурящие: P=0,026; РЛ-некурящие vs. ПД-некурящие: P=0,007).

В настоящей работе не выявлено ассоциации генотипа GSTM1 с возрастом пациенток и гистологическим типом опухоли (данные не приводятся). Однако, среди 55 больных, для которых была охарактеризована стадия заболевания, была установлена тенденция к снижению встречаемости генотипа GSTM1(-) у пациентов с выраженным распространением процесса (GSTM1(-): стадии I-II – 17/24 (71%); стадии III-IV – 15/31 (48%); OR=2,59 (0,86-7,79); P=0,097).

Задумывая данное исследование, мы планировали получить ответы на несколько вопросов. Во-первых, представлялось интересным выяснить, насколько выражена "протективная" роль GSTM1(+) генотипа, т.е. наблюдается ли увеличение его встречаемости у пожилых онкологически здоровых индивидуумов. Во-вторых, в настоящей работе впервые оценивалась эффективность включения в молекулярно-эпидемиологические исследования дополнительной контрольной группы, предположительно обладающей экстремальной степенью онкологической толерантности.

Наши результаты свидетельствуют о том, что генотип GSTM1(+) действительно

встречается в группе ПД несколько чаще, чем у доноров среднего возраста (*табл. 9*). Подобные отличия не были продемонстрированы в аналогичном исследовании, выполненном Chenevix-Trench et al. [21, 22]. Однако, дизайн работы Chenevix-Trench et al. [21, 22] имел несколько существенных особенностей, которые могли повлиять на содержание выводов. Во-первых, несмотря на то, что средний возраст ПД в работе Chenevix-Trench et al. [21, 22] был сходен с таковым в настоящем эксперименте (77 лет и 79 лет, соответственно), возрастные интервалы в гериатрических группах значительно различались [21, 22]: 53 - 95 лет; данная работа: 75 - 95 лет). Во-вторых, Chenevix-Trench et al. [22] не учитывали фактор курения. Мы же сделали дополнительный акцент на привлечение именно курящих ПД: предполагалось, что если генотип GSTM1, в самом деле, ассоциирован с канцероген-индуцированными новообразованиями, то ПД-курильщики должны демонстрировать максимальные отклонения от популяционного стандарта. В контексте изучения ПД представляет также интерес работа [42], в которой была установлена обычная картина полиморфизма GSTM1 у долгожителей в возрасте 99 лет и старше (средний возраст – 101 год). Однако, курение и онкологический анамнез в исследовании [42] не регистрировались, а группа долгожителей состояла преимущественно из женщин.

Наши данные о небольшом преобладании GSTM1-профицитного статуса среди ПД согласуются с многочисленными, хорошо воспроизводимыми наблюдениями, выявившими умеренную ассоциацию нулевого генотипа GSTM1 с онкологическим риском [25, 39, 42, 47, 54]. Отсутствие ярко выраженных различий между курильщиками и некурящими в группе пожилых доноров говорит о том, что индивидуальная толерантность к последствиям курения опосредуется не только GSTM1(+), но и какими-то другими факторами. Более того, картина полиморфизма GSTM1 у ПД косвенно подтверждает предположения, в соответствии с которыми GSTM1-негативный вариант может увеличивать риск некоторых онкологических заболеваний, напрямую не связанных с курением [25, 47, 54].

Важно отметить, что ПД, привлечённые к настоящему исследованию, представляют из себя не только онкологически-толерантных лиц, но и, в определённом смысле, долгожителей в целом. В то время как средняя продолжительность жизни в России составляет 57,7 лет для мужчин и 71,2 года - для женщин [46], всем ПД удалось достичь возраста 75 лет и старше. Таким образом, некоторое накопление носителей генотипа GSTM1(+) в гериатрической группе может свидетельствовать о том, что GSTM1-профицит является протективным фактором не только для онкологических, но и для других патологий. Это соображение согласуется с данными об определенной роли генотипа GSTM1 в патогенезе широкого спектра заболеваний, в частности, хронического бронхита [13, 15], асбестоза легких [51], алкоголь-зависимых повреждений печени [13, 48], хронической токсической энцефалопатии [52], эндометриоза [13, 14] и т.д. Вопреки нашим данным, Muiras et al. [42], как упоминалось выше, не выявили особенностей генотипа GSTM1 в группе ПД с экстремально высоким средним возрастом – 101 год. Это противоречие могут объяснить некоторые примеры, в соответствии с которыми один и тот же фактор зачастую играет позитивную роль для достижения умеренно пожилого возраста, однако оказывает нейтральное или даже негативное воздействие в самые поздние периоды жизни [49]. Таким образом, весьма вероятно, что 80-летние ПД и таковые с возрастом около 100 лет иллюстрируют биологически разные феномены.

Изучение “слабых” факторов генетической предрасположенности является трудной задачей, так как выявление “пограничных” отклонений требует безукоризненного дизайна эксперимента. [23]. Традиционный путь к улучшению информативности выводов состоит в увеличении численности сравниваемых групп. Тем не менее, подобное экстенсивное расширение исследования не всегда приносит результаты, адекватные затратам времени и ресурсов, особенно если анализируется какой-либо новый полиморфизм. Альтернативный подход подразумевает повышение демонстративности данных за счёт более жёсткого отбора пациентов и контролей. В частности, многие исследователи пытаются максимально сбалансировать сравниваемые группы по таким параметрам, как пол, возраст, экспозиция к канцерогенам и т.д. [47, 60]. В на-

стоящей работе мы предложили новую стратегию, включающую сопоставление когорт с экстремальными характеристиками онкологического риска. Онкологически-толерантная группа была представлена ПД, в т.ч. ПД-курильщиками. Онкологически-предрасположенную группу составляли больные РЛ. Следует оговориться, что, к сожалению, нам не удалось привлечь к исследованию достаточного числа некурящих больных РЛ, которые, очевидно, иллюстрируют наибольшую степень генетической восприимчивости к данному заболеванию. Здоровые доноры в настоящем эксперименте играли роль популяционного стандарта. Мы предполагали, что если статус GSTM1 действительно играет роль в формировании предрасположенности к РЛ, то различия в частотах GSTM1-генотипов будут наиболее выраженными между больными РЛ (особенно некурящими) и ПД (особенно курящими), а ЗД будут занимать промежуточное положение по этому показателю. Эта предпосылка полностью подтвердилась экспериментальными данными. Более того, сравнение больных РЛ с ПД оказалось более эффективным, чем традиционное сопоставление пациентов и ЗД.

Наши результаты о роли полиморфизма GSTM1 в предрасположенности к РЛ хорошо согласуются с аналогичными работами, как в качественном, так и в количественном аспектах. Действительно, большинство исследователей обнаруживает некоторую ассоциацию между GSTM1-дефицитом и риском развития РЛ. Однако, эта ассоциация весьма слаба, поэтому сравнение больных РЛ и ЗД редко позволяет получить статистически достоверные результаты, и вывод о причастности GSTM1 делается скорее на совокупном анализе десятков молекулярно-эпидемиологических исследований, чем на основе каких-либо отдельных публикаций [14, 15, 17, 21]. В нашем случае больные РЛ также не продемонстрировали достоверных отклонений от ЗД, хотя тенденция к преобладанию GSTM1-негативного варианта, безусловно, наблюдалась. Однако, привлечение к сравнительному анализу дополнительной, онкологически-толерантной контрольной группы – пожилых доноров – позволило получить статистически значимые результаты.

Некоторые второстепенные аспекты данной работы также заслуживают внимания. В частности, мы не обнаружили ни одного генотипа GSTM1(+) у 7 женщин, заболевших РЛ (*табл. 9*). Эти данные сами по себе недостаточны для каких-либо окончательных выводов. Однако, они согласуются с наблюдениями о более выраженном неблагоприятном значении GSTM1-дефицита для носительниц, чем для носителей соответствующей делеции [11, 35, 57]. Мы также не выявили GSTM1(+)-вариантов среди 7 некурящих пациентов (*табл. 9*). Подобные больные встречаются чрезвычайно редко, поэтому сопоставление с литературными данными в этом случае представляется весьма затруднительным. Хотя результаты генотипирования некурящих пациентов являются очень сильным формальным аргументом в пользу ассоциации полиморфизма GSTM1 с РЛ, немногочисленность подобной выборки заставляет пока воздержаться от подробных комментариев. И, наконец, в настоящем исследовании наблюдалась тенденция к ассоциации генотипа GSTM1(-) с ранними стадиями РЛ. Следует заметить, что в большинстве опубликованных работ клинические параметры РЛ вообще не обсуждаются [25, 39, 42, 47].

В заключении можно отметить, что наши данные подтверждают протекторную роль GSTM1, GSTM1(+) генотип, по всей видимости, увеличивает шансы дожить до преклонного возраста без каких-либо онкологических патологий. Более того, мы показали целесообразность использования дополнительной контрольной группы, а именно пожилых онкологически здоровых доноров для изучения слабых факторов предрасположенности к неоплазиям.

Среди генов, полиморфизм которых может влиять на риск развития РЛ, особое внимание привлекает ген CYP1A1 из семейства цитохромов P450. Он кодирует фермент арилгидрокарбонгидроксилазу (АГГ). АГГ метаболизирует полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), которые являются основными канцерогенными компонентами табачного дыма. В настоящее время описан ряд аллельных вариантов данного гена [32]. В частности, трансверсия цитозина на аденин в положении 4887 приводит к замене треонина на аспарагин

[20]. Вариабельность АГГ в нуклеотиде 4889 определяет выбор между изолейцином и валином в гем-связывающей области белка [16, 24, 31, 32]. Несколько полиморфизмов также описано в интроне 7: так замена Т на Ц в нуклеотиде 5639 характерна для афро-американцев [16, 37], а замена Т на Ц в положении 6235 (MspI полиморфизм) с разной частотой выявляется у представителей всех рас [16, 32]. Полиморфизмы в нуклеотидах 4889 и 6235 являются генетически сцепленными и выражаются на фенотипическом уровне в изменении ферментативной активности белка.

MspI полиморфизм гена CYP1A1 привлек большое внимание исследователей после выхода работ K. Kawajiri и соавт., представивших данные об увеличении риска возникновения рака легкого (РЛ) у носителей мутантного аллеля (М2) данного гена [31, 32] Однако, в последующих сообщениях подобная взаимосвязь была подтверждена далеко не всеми авторами [16, 20, 24, 30, 36]. Плохая воспроизводимость исследований может быть отчасти объяснена методическими трудностями, сопряжёнными с поиском эффектов низкопенетрантных аллелей. Например, контрольная группа в эпидемиологических исследованиях подобного рода обычно представлена лицами среднего возраста. В связи с тем, что вероятность развития онкологических заболеваний в течение жизни для женщин составляет 38%, а для мужчин – 48%, в подобных контрольных выборках присутствует значительное количество потенциальных онкологических пациентов. В целях увеличения демонстративности молекулярно-эпидемиологического анализа, мы предложили использовать дополнительную группу сравнения, состоящую из пожилых онкологически здоровых лиц. Как показали наши предыдущие эксперименты, подобный нетрадиционный подход может существенно увеличить эффективность изучения генных полиморфизмов [1, 9]. В настоящей работе представлены данные о распределении аллелей гена CYP1A1 у больных РЛ, доноров среднего возраста, а также пожилых онкологически здоровых курильщиков и некурящих.

Таблица 10

Распределение генотипов и аллелей гена CYP1A1/Msp1 среди онкологически здоровых лиц пожилого возраста, здоровых доноров и больных раком легкого

	Генотипы CYP1A1 (%)				***Аллели CYP1A1 (%)***		
Группа	***M1M1***	***M1M2***	***M2M2***	***Всего***	***M1***	***M2***	***Всего***
Пожилые доноры (всего)	**206 (80)**	**51 (20)**	**2 (1)**	**259 (100)**	**463 (89)**	**55 (11)**	**518 (100)**
Курящие (всего)	84 (80)	21 (20)	0 (0)	105 (100)	189 (90)	21 (10)	210 (100)
Мужчины	74 (80)	19 (20)	0 (0)	93 (100)	167 (90)	19 (10)	186 (100)
Женщины	10 (83)	2 (17)	0 (0)	12 (100)	22 (92)	2 (8)	24 (100)
Некурящие (всего)	113 (80)	28 (20)	1 (1)	142 (100)	254 (89)	30 (11)	284 (100)
Мужчины	34 (83)	7 (17)	0 (0)	41 (100)	75 (91)	7 (9)	82 (100)
Женщины	79 (78)	21 (21)	1 (1)	101 (100)	179 (89)	23 (11)	202 (100)
Анамнез курения неизвестен (всего)	9 (75)	2 (17)	1 (8)	12 (100)	20 (83)	4 (17)	24 (100)
Мужчины	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5 (100)	8 (80)	2 (20)	10 (100)
Женщины	5 (71)	2 (29)	0 (0)	7 (100)	12 (86)	2 (15)	14 (100)
Всего мужчин	112 (81)	26 (19)	1 (1)	139 (100)	250 (90)	28 (10)	278 (100)
Всего женщин	94 (78)	25 (21)	1 (1)	120 (100)	213 (89)	27 (11)	240 (100)
Доноры среднего возраста (всего)	**181 (79)**	**47 (20)**	**2 (1)**	**230 (100)**	**409 (89)**	**51 (11)**	**460 (100)**
Курящие (всего)	107 (80)	26 (19)	1 (1)	134 (100)	240 (90)	28 (10)	268 (100)
Мужчины	54 (77)	15 (21)	1 (1)	70 (100)	123 (88)	17 (12)	140 (100)
Женщины	53 (83)	11 (17)	0 (0)	64 (100)	117 (91)	11 (9)	128 (100)
Некурящие (всего)	54 (77)	15 (21)	1 (1)	70 (100)	123 (88)	17 (12)	140 (100)
Мужчины	17 (74)	5 (22)	1 (4)	23 (100)	39 (85)	7 (15)	46 (100)
Женщины	37 (79)	10 (21)	0 (0)	47 (100)	84 (89)	10 (11)	94 (100)
Анамнез курения неизвестен (всего)	20 (77)	6 (23)	0 (0)	26 (100)	46 (88)	6 (12)	52 (100)

продолжение таб. 10

Мужчины	9 (60)	6 (40)	0 (0)	15 (100)	24 (80)	6 (20)	30 (100)
Женщины	11 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (100)	22 (100)	0 (0)	22 (100)
Всего мужчин	80 (74)	26 (24)	2 (2)	108 (100)	186 (86)	30 (14)	216 (100)
Всего женщин	101 (83)	21 (17)	0 (0)	122 (100)	223 (91)	21 (9)	244 (100)
Больные раком легкого (всего)	**107 (73)**	**37 (25)**	**2 (1)**	**146 (100)**	**251 (86)**	**41 (14)**	**292 (100)**
Курящие (всего)	90 (73)	32 (26)	2 (2)	124 (100)	212 (85)	36 (15)	248 (100)
Мужчины	86 (72)	31 (26)	2 (2)	119 (100)	203 (85)	35 (15)	238 (100)
Женщины	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5 (100)	9 (90)	1 (10)	10 (100)
немелкоклеточный	71 (70)	28 (28)	2 (2)	101 (100)	170 (84)	32 (16)	202 (100)
плоско-	46 (66)	22 (31)	2 (3)	70 (100)	114 (81)	26 (19)	140 (100)
адено-	23 (85)	4 (15)	0 (0)	27 (100)	50 (93)	4 (7)	54 (100)
мелкоклеточный	14 (78)	4(22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)
Некурящие (всего)	14 (78)	4 (22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)
Мужчины	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5 (100)	9 (90)	1 (10)	10 (100)
Женщины	10 (77)	3 (23)	0 (0)	13 (100)	23 (88)	3 (12)	26 (100)
Возрастные группы							
</= 50 лет	11 (85)	2 (15)	0 (0)	13 (100)	24 (92)	2 (8)	26 (100)
> 50 лет	96 (72)	35 (27)	2 (2)	133 (100)	227 (85)	39 (15)	266 (100)
Анамнез курения неизвестен (всего)	3 (75)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)
Всего мужчин	93 (73)	33 (26)	2 (2)	128 (100)	219 (86)	37 (14)	256 (100)
Всего женщин	14 (78)	4 (22)	0 (0)	18 (100)	32 (89)	4 (11)	36 (100)

В *таблице 10* представлены сведения о распределении аллелей и генотипов CYP1A1 у пожилых индивидуумов, доноров среднего возраста (ДСВ) и больных раком лёгкого. Частота генотипов M1M1, M1M2 и M2M2 составляла у ДСВ 79%, 20% и 1% соответственно, что сопоставимо с данными, полученными при анализе других европейских популяций [16, 24, 30, 37, 55]. Пожилые доноры демонстрировали сходное распределение генотипов (*табл. 10*). В группе больных РЛ представленность генотипов M1M1, M1M2, M2M2 несколько отличалась от таковой в контрольных выборках (73%, 25% и 1%), однако статистический анализ не подтвердил достоверности данного эффекта. Однако, пациенты с плоскоклеточной формой РЛ демонстрировали статистически значимое отклонение от нормы, выражающееся в увеличении частоты вариантного аллеля M2 (19% по сравнению с 11% в каждой из контрольных групп; $\chi 2=4,727$, $P=0,03$). Другие гистологические типы РЛ, а именно аденокарциномы и мелкоклеточные опухоли, подобной закономерности не проявляли.

Результаты настоящего исследования согласуются не только с тенденциями, выявленными в большинстве аналогичных работ, но и с механистическими представлениями о патогенезе различных форм РЛ [24, 30, 31, 32, 36, 38, 55, 56]. Считается, что именно плоскоклеточный рак легкого в наибольшей степени ассоциирован с экспозицией к полициклическим углеводородам, в то время как другие разновидности РЛ могут быть обусловлены воздействием других канцерогенных веществ. Так как именно ПАУ являются основным субстратом для CYP1A1, то взаимосвязь полиморфизма данного гена с плоскоклеточным РЛ представляется весьма логичной.

Примечательно, что в данной работе анализировалась необычная группа индивидуумов, т.е. пожилые онкологически здоровые курильщики. Принимая во внимание неблагоприятную роль аллеля M2, можно было ожидать тенденцию к пониженной встречаемости этого варианта в подобной, «онкологически-толерантной», группе. Однако, распределение аллелей и генотипов CYP1A1 у курящих ПД не отличалось от такового в средневозрастной категории доноров. По-видимому, отсутствие эффекта «негативной селекции» можно объяснить невысокой степенью увеличения риска плоскоклеточного РЛ у носителей аллеля M2 гена CYP1A1. Пример генотипирования CYP1A1 приведен на *рис. 2*.

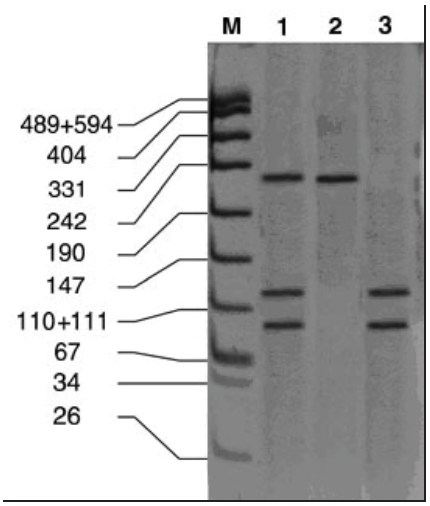


Рис. 2. Пример генотипирования CYP1A1 гена

Дорожка 1 – гетерозигота m1m2; дорожка 2- гомозигота по аллелю дикого типа m1m1 (аллель m1 не несет сайта рестрикции для MspI); дорожка 3 – мутантная гомозигота m2m2 (аллель m2 несет сайт рестрикции для MspI). В качестве маркера молекулярного веса использовалась плазмида pUC19, рестрицированная ферментом MspI. Дорожка М – размеры фрагментов маркера (п.о.)

Таким образом, в данной работе мы продемонстрировали ассоциацию между аллелем М2 гена CYP1A1 и риском возникновения плоскоклеточного рака лёгкого. Выявленная взаимосвязь представляется достоверной, однако низкая пенетрантность наблюдаемого эффекта не позволяет сделать каких-либо выводов о клинической значимости генотипирования CYP1A1.

Одним из РЛ-ассоциированных полиморфных локусов является онкоген L-MYC [44, 60]. Взаимосвязь между L-MYC генотипом и наличием метастазов у больных РЛ была продемострирована на пациентах из Японии [33, 34]. В то же время, аналогичные исследования на представителях белой расы из США, Австралии и Европы не подтвердили упомянутой корреляции [26, 58, 59]. Тем не менее, вывод о решающей роли расового фактора [60] оказался спорным: недавняя публикация московских учёных установила клиническую значимость аллельного полиморфизма гена L-MYC для больных из России [63]. В настоящей работе мы предприняли попытку оценить распределение аллелей онкогена L-MYC в группе больных РЛ из другой республики бывшего СССР, Молдовы.

Результаты генотипирования больных РЛ и здоровых доноров приведены в *таблице 11*. Распределение аллелей гена L-MYC в обеих группах было практически идентичным. Результаты генотипирования онкогена L-MYC представлен на *рис. 3*.

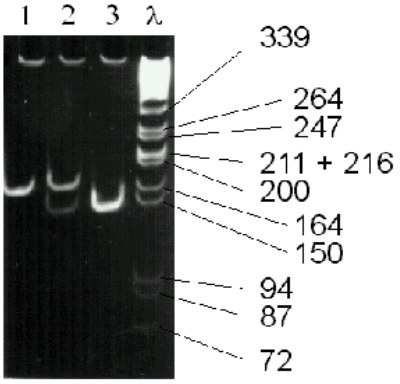


Рис. 3. Идентификация аллелей онкогена L-MYC посредством полимеразной цепной реакции

L-аллель не гидролизуется рестриктазой EcoRI; S-аллель, содержащий EcoRI сайт, расщеплялся упомянутым ферментом на 2 фрагмента меньшего размера. При нализе амплификата длиной 177 п.о. S аллель представлен расщеплением продукта на последовательности размером 148 п.о. и 29 п.о.; однако, 29-нуклеотидный бэнд не виден на рисунке. В качестве маркера использовалась ДНК фага лямбда, гидролизованная эндонуклеазой рестрикции PstI; размеры его фрагментов обозначены в п.о.

Однако, среди больных установлены значительные вариации L-MYC генотипов в зависимости от вовлечения региональных лимфатических узлов, а также присутствия отдалённых метастазов (*таб. 11*). В частности, генотип SS достоверно чаще ($p < 0.05$) встречался у пациентов с метастазами (N_{1-2}), чем в случаях локализованного процесса (N_0). Более того, само присутствие S аллеля в генотипе коррелировало как с поражением лимфатических узлов ($p < 0.02$), так и с присутствием отдаленных метастазов ($p < 0.05$). При сравнении "крайних" вариантов, а именно больных без метастазов и пациентов с N_2 или M_1, встречаемость аллеля S отличалась примерно в 2 раза ($p < 0.02$). В то же время, не обнаружено статистически значимых вариаций генотипа L-MYC в зависимости от размера и степени инвазивности первичной опухоли.

Таблица 11

Распределение аллелей онкогена L-MYC у больных раком лёгких и здоровых доноров

Пациенты/ контроль	***L-MYC генотипы (%)***				***L-MYC аллели (%)***		
	SS	***LS***	***LL***	***Всего***	***S***	***L***	***Всего***
Больные раком легких	***10 (23)***	***25 (58)***	***8 (19)***	***43 (100)***	***45 (52)***	***41 (48)***	***86 (100)***
Первичная опухоль							
T_1	0 (0)	3 (75)	1 (25)	4 (100)	3 (38)	5 (63)	8 (100)
T_2	5 (26)	9 (47)	5 (26)	19 (100)	19 (50)	19 (50)	38 (100)
T_3	5 (25)	13 (65)	2 (10)	20 (100)	23 (58)	17 (43)	40 (100)
Вовлечение региональных лимфатических узлов							
N_0	0 (0)	8 (67)	4 (33)	12 (100)	8 (33)	16 (67)	24 (100)
N_1	3 (27)	7 (64)	1 (9)	11 (100)	13 (59)	9 (41)	22 (100)
N_2	7 (41)	8 (47)	2 (12)	17 (100)	22 (65)	12 (35)	34 (100)
N_x	0 (0)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	2 (33)	4 (67)	6 (100)
Отдалённые метастазы							
M_0	5 (17)	16 (55)	8 (28)	29 (100)	26 (45)	32 (55)	58 (100)
M_1	5 (36)	9 (64)	0 (0)	14 (100)	19 (68)	9 (32)	28 (100)
Здоровые доноры	***21 (27)***	***38 (49)***	***18 (23)***	***77 (100)***	***80 (52)***	***74 (48)***	***154 (100)***

Наши эксперименты подтвердили удивительную географическую консервативность в частотах S и L аллелей - практически все предыдущие исследования отметили примерно равную встречаемость обоих вариантов гена L-MYC. Отсутствие различий в распределении L-MYC генотипов между больными РЛ и донорами также согласуется с уже опубликованными работами [60].

Однако, отмеченные нами клинические закономерности нуждаются в специальных комментариях. Преобладание S аллелей и SS генотипов у больных РЛ с метастазами ранее наблюдалось преимущественно у пациентов монголоидной расы [33, 34]. Аналогичные исследования, произведенные на "европеоидах" США, Австралии и Норвегии, не установили подобной корреляции [26, 58, 59]. Тем не менее, изучение случаев РЛ в России [63] и Молдове (настоящая работа) показало, что в отношении клинической значимости S аллеля наши "белые" соотечественники проявляют больше сходства с представителями восточной расы, чем с выходцами из Европы. Похожая тенденция уже обнаружена и для некоторых других полиморфных локусов, например для гена цитохрома CYP2D6 [12]. Появление генетических

характеристик монголоидной расы у “европеоидного” населения бывшего СССР можно объяснить длительной монголо-татарской оккупацией в средние века, а также многолетними историческими связями с соседними азиатскими республиками [12]. По-видимому, вывод о роли расового фактора в клиническом значении генотипа L- MYC является преждевременным; в данном контексте правомернее ставить вопрос о географических вариациях.

Остается непонятным, каким образом замена одного нуклеотида в некодирующей части онкогена L-MYC может влиять на ассоциацию его генотипа с клиническими характеристиками РЛ [33, 34. 44, 60, 63]. На настоящий момент существуют 2 гипотезы. В соответствии с первым предположением, полиморфный участок гена L-MYC, расположенный во втором интроне, играет какую-то роль в регуляции экспрессии гена. Альтернативное объяснение предусматривает сцепленность S аллеля L-MYC с “истинным” геном РЛ, расположенным на соседнем участке генома. Наши данные, свидетельствующие о влиянии регионального фактора на клиническое значение L-MYC, согласуются скорее со вторым предположением.

Оправданность прямого применения генотипирования L-MYC в клинике представляется сомнительной в связи с умеренной силой обнаруженных корреляций. Более перспективными могут оказаться работы по изучению роли в метастазировании генов, генетически сцепленных с L-MYC.

В заключении следует отметить, что на основании данных литературы и наших исследований вывод об участии генетических факторов в развитии рака легкого вполне логичен. Из изложенного выше ясно, что одним из достижений в области изучения рака легкого следует признать доказательство его этиологической гетерогенности, то есть существование наследственных и ненаследственных патогенетических вариантов заболевания даже в рамках одной и той же локализации. В первом случае предрасположенность к раку легкого наследуется по аутосомно-роцессивному типу (при мутациях в соматических клетках опухоль, естественно, не наследуется). Поэтому идентификация наследственных форм рака легкого путем поисков надежных молекулярно-генетических маркеров является перспективным направлением и ставит одну из задач, решение которой следует признать основополагающим этапом медико-генетического консультирования с целью улучшения своевременной диагностики и результатов лечения.

Нашей основной задачей явилось выдвижение и теоретическое обоснование концепции о двух основных патогенетических вариантах течения рака легкого: наследственном и экологическом. В 1986 году на IV Всесоюзном съезде онкологов в докладе «Патогенетический подход к диагностике и лечению злокачественных новообразований» профессор Р.И.Вагнер дал следующее определение патогенетического варианта злокачественной опухоли: «Под патогенетическим вариантом злокачественной опухоли мы понимаем определенную разновидность злокачественного новообразования, характеризующегося, несмотря на возникновение в одном органе, а иногда имеющего один и тот же источник происхождения в органе, своеобразным клиническим проявлением и течением, различной потенцией к местному росту и регионарному метастазированию, прогрессированию опухолевого процесса, отличающегося ответной реакцией организма на развитие опухоли и лечение». В то время еще не были выделены и разработаны патогенетические варианты рака легкого, но зато было выявлено и доказано существование патогенетических вариантов гормонозависимых опухолей. Профессором Я.В.Бохманом было обосновано существование двух основных клинико-патогенетических вариантов рака тела матки (1 и 2 варианты), профессором В.Ф.Семиглазовым - 4-х вариантов рака молочной железы (тиреоидный, овариальный, надпочечниковый, инволютивный). Выявленные неоднородности указанных опухолей открыли новые возможности патогенетической профилактики, диагностики и лечения, которые уже реализуется на данном этапе. Сформулированное Р.И.Вагнером определение патогенетического варианта злокачественной опухоли полностью соответствует выделенным и теоретически обоснованным патогенетическим вариантам рака легкого и мы надеемся, что

данное исследование поможет в деле улучшения своевременной диагностики и лечения этого грозного заболевания.

В целом, на основе разработки наследственной теории рака легкого появилась возможность ставить вопрос о ранней (доклинической) диагностике и профилактике данного заболевания на основе организации специализированного медико-генетического консультирования, которое состоит из следующих этапов:

Генетический скрининг (выявление и регистрация семей, отягощенных злокачественными новообразованиями).

Генетическое консультирование (идентификация генетического диагноза и прогноза заболевания).

Формирование групп генетического риска и их клинико-генетический мониторинг (ранняя диагностика и профилактика рака легкого).

Тестирование генов предрасположенности к раку легкого у клинически здоровых родственников больных раком будет иметь огромное значение, так как такой подход полностью изменит тактику медико-генетического консультирования, основная задача которого будет сводиться к выявлению лиц – носителей онкопатологических генов, предрасполагающих к развитию конкретных форм рака легкого, что, в свою очередь, позволит с научной обоснованностью проводить все этапы генетического консультирования, включая определение генотипов консультируемых, расчет риска развития рака легкого, раннюю диагностику и профилактику онкологических заболеваний в целом. Результаты внедрения такого подхода к ранней диагностике и профилактике рака легкого позволят рекомендовать его в качестве модели для создания в общей системе противораковой борьбы нового направления – системы онкологической помощи семьям, отягощенным злокачественными новообразованиями.

Выводы

1. На основании клинических, клинико-генеалогических и молекулярно-генетических исследований выдвинута и теоретически обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах рака легкого: наследственном и экологическом.

2. Злокачественные опухоли легкого при наследственном патогенетическом варианте заболевания протекают более агрессивно по сравнению с экологическим вариантом и характеризуется высокой частотой прорастания в соседние анатомические структуры и органы, крайне высоким потенциалом метастазирования как в регионарные лимфатические узлы, так и в отдаленные структуры и органы. Высокий потенциал метастазирования наиболее часто проявляется множественным поражением регионарных лимфатических узлов, особенно лимфоузлов средостения (IV этап метастазирования) и отдаленных структур и органов. Таким образом, сам факт отягощенной наследственности резко меняет биологическую сущность опухоли, несмотря на то, что ведущие факторы, определяющие особенности течения рака легкого, такие как локализация опухоли, морфологическая структура и форма её роста в обеих патогенетических группах существенно не различаются.

3. Высокая частота поражения множественными метастазами регионарных лимфатических узлов у пациентов с наследственным патогенетическим вариантом рака легкого диктует необходимость выполнения расширенных операций с удалением всех коллекторов регионарного лимфатического аппарата.

4. Представленный анализ распределения аллелей протоонкогена HRASI среди больных немелкоклеточным раком легкого в сравнении со здоровыми донорами показал, что повышенная частота аллеля А4 онкогена HRASI сопряжена с ростом агрессивных признаков опухоли и низкой выживаемостью, а также достоверно коррелирует с поломками локуса HRASI. Таким образом аллель А4 HRASI существенен для прогрессии рака легкого и является прогностическим фактором.

5. Имеющаяся тенденция к повышению частоты аллеля А4 онкогена HRASI в группе

больных с наследственным патогенетическим вариантом рака легкого по отношению к больным с экологическим вариантом дает возможность с определенной долей вероятности рассматривать аллель A4 HRASI как маркер наследственной предрасположенности к заболеванию раком легкого.

6. «Нулевой» генотип GSTM1 ассоциирован с увеличенным риском рака лёгкого.

7. Носительство полиморфного аллеля гена CYP1A1 повышает вероятность развития плоскоклеточной карциномы лёгкого.

8. S-аллель гена L-MYC ассоциирован с метастатическими формами злокачественных новообразований лёгкого.

9. Использование пожилых онкологически здоровых доноров в качестве дополнительной контрольной группы повышает информативность молекулярно-эпидемиологических исследований.

10. На основе разработки наследственной теории рака легкого появилась возможность ставить вопрос о ранней (доклинической) диагностике и профилактике данного заболевания на основе организации специализированного медико-генетического консультирования.

Литература

1. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. и др., *Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого* // Вопр. онкол. - Т. 46. – 2000, с. 549-554.

2. Вагнер Р.И., *Патогенетический подход к диагностике и лечению злокачественных новообразований*.- Лекция на IV Всесоюзном съезде онкологов, 1986.

3. Гарькавцева Р.Ф., Казубская Т.П., Амосенко Ф.А., Любченко Л.Н., *Генодиагностика, прогнозирование развития и профилактика наследственных форм злокачественных заболеваний.* III съезд онкологов и радиологов СНГ, Минск, 2004, с. 58-63.

4. Двойрин В.В., *Статистика злокачественных новообразований в России*, 1990 г.// Вестн. ОНЦ АМН Роосии - № 4.-1992, с.3-14.

5. Колпаков С.Ю., Мальцев В.И., Якобчук А.В., *Случай семейного рака легкого*// Пульмонология.- № 4.-1991, с.47-48.

6. Мерабишвили В.М., *Злокачественные новообразования в Ленинграде*//Злокачественные новообр, на избранных территориях.-Мин. здрав.СССР, НИИ онкологии, СПб., 1991.

7. Напалков Н.П., *Демографический процесс и злокачественные заболевания*. III съезд онкологов и радиологов СНГ, Минск, 2004, с. 15-30.

8. Раков А.И., Щукарева Н.К., Вагнер Р.И., *Формы роста рака бронха и их клиническое значение*//Тр.8-го междунар.противоракового конгр.- Т.5.- М.:Л -1963, с.244-247.

9. Того А.В., Григорьев М.Ю., Суспицин Е.Н. и др., *Распределение аллелей онкогена L-myc у лиц с онкологической предрасположенностью и онкологической толерантностью* // Клинич. геронтол.- № 4. - 1999, с. 36-42.

10. Шашков В.П., *Заболеваемость злокачественными опухолями населения Тюменской области за 1973-1985 годы и её прогноз до 1995 года*//Вопр.онкол.-Т.38, №3-1992, с.265-272.

11. Alexandrie AK, Sundberg MI, Seidegard J.et al*., Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age at onset, gender and histological cancer types* // Carcinogenesis. - Vol 15- 1994, p. 1785-1790.

12 Akhmedova S.N., Pushnova E.A., Anisimov S. et al., *CYP2D6 genotyping in a Russian population using a novel approach for identification of the CYP2D6A mutation* // Biochem. Mol. Medicine. - Vol. 58. - 1996. - p. 234-236.

13 Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B. et al., *Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases* // Hum Genet. – Vol. 97 - 1996, p. 516-520.

14. Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M. et al., *Glutathione S-transferase M1 gene*

polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population // Mol Hum Reprod.- Vol.3. - 1997, p 775-780.

15. Baranova H, Perriot J, Albuisson E. et al., *Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis* // Hum Genet. - Vol 99. - 1997, p. 822-826.

16. Bartsch H., Nair U., Risch A. et al., *Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers.* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - Vol. 9, 2000, p. 3-28.

17. Bell DA, Taylor JA, Paulson DF. et al., *Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer* // J Natl Cancer Inst.- Vol. 85.- 1993, p. 1159-1164.

18. Brown S., Kessler L., *Projections of lung cancer mortality in the United States: 1985-2025* //J.Nat.Cancer Inst. -Vol.80,-1988. NI, p.43-51.

19. Carbone D.P. and Minna J.D., *The molecular genetics of lung cancer* // Adv. Internal Med. - Vol. 37. – 1992, p. 153-171.

20. Cascorbi I., Brockmoller J., Roots I. A, *C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility* // Cancer Res. - Vol. 56. – 1996, p. 4965-4969.

21. Chenevix-Trench G, Southall M, Kidson C. *Restriction fragment length polymorphisms of L-myc and myb in human leukaemia and lymphoma in relation to age-selected controls* // Br J Cancer, - Vol 60, 1989, p.872-874.

22.Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M et al., *Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age of onset* // Carcinogenesis.- Vol 16.- 1995, p. 1655-1657.

23. Comings DE., *Why different rules are required for polygenic inheritance: lessons from studies of the DRD2 gene* // Alcohol.- Vol. 16.- 1998, p. 61-70.

24. Drakoulis N., Cascorbi I., Brockmoller J., Gross C.R., Roots I., *Polymorphisms in the human CYP1A1 gene as susceptibility factors for lung cancer: exon-7 mutation (4889 A to G), and a T to C mutation in the 3'-flanking region* // Clin. Invest. - Vol. 72. – 1994, p. 240-248.

25.d'Errico A, Taioli E, Chen X. et al., *Genetic metabolic polymorphisms and the risk of cancer: a review of the literature* // Biomarkers. - Vol. 1. - 1996, p.149-173.

26. Fong K.M., Kida Y., Zimmerman P.V., and Smith P.J., *MYCL genotypes and loss of heterozygosity in non-small-cell lung cancer* // Br. J. Cancer. - Vol. 74. - 1996, p. 1975-1978.

27. Gazdar A.F., *The molecular and cellular basis of human lung cancer* // Anticancer Res. - Vol. 13.- 1994, p. 261-268.

28. Heighway J., Thatcher N., Cerny T., Hasleton P.S., *Genetic predisposition to human lung cancer* //Brit.J.Cancer. -53, N4.- 1986, p.453-497.

29. Hermanek P., Sobin L.H,, *TNM Classification of Malignant Tumors* //6 th ed.-Berlin etc. Springer-Verlag, 2003, p.197.

30. Hirvonen A., Husgafvel-Pursiainen K., Anttila S. et al., *Polymorphism in CYP1A1 and CYP2D6 genes: possible association with susceptibility to lung cancer.* // Environ. Health Perspectives. - Vol. 101 (Suppl. 3), 1993, p. 109-112.

31. Kawajiri K., Nakachi K., Imai K., Watanabe J., Hayashi S., *The CYP1A1 gene and cancer susceptibility* // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - Vol. 14 – 1993, p. 77 - 87.

32. Kawajiri K., *CYP1A1*. // IARC Sci. Publ. – Vol. 148– 1999, p. 159-172.

33. Kawashima K., Shikama H., Imoto K. et al., *Close correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-MYC gene and metastasis of human lung cancer to the lymph nodes and other organs* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - Vol. 85. – 1988, p. 2353-2356.

34 Kawashima K., Nomura S., Hirai H. et al., *Correlation of L-myc RFLP with metastasis,*

prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients // Int. J. Cancer. - Vol. 50. – 1992, p. 557-561.

35. Kihara M, Noda K, Kihara M., *Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients* // Pharmacogenetics. - Vol. 5- 1995, p. S74-S79.

36. Kihara M., Kihara M., Noda K., *Risk of smoking for squamous and small cell carcinomas of the lung modulated by combinations of CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms in a Japanese population* // Carcinogenesis. - Vol. 16- 1995, p. 2331-2336.

37. Kelsey K.T., Wiencke J.K., Spitz M.R., *A race-specific genetic polymorphism in the CYP1A1 gene is not associated with lung cancer in African Americans* // Carcinogenesis. - Vol. 15. – 1994, p.. 1121-1124.

38. Le Marchand L., Sivaraman I., Pierce L et al., *Association of CYP1A1, GSTM1 and CYP2E1 polymorphisms with lung cancer suggest cell type specificities to tobacco carcinogens* // Cancer Res. - Vol. 58 – 1998, p. 4858-4863.

39.London SJ, Daly AK, Cooper J. et al., *Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California* // J Natl Cancer Inst. - Vol. 87- 1995, p. 1246-1253.

40. Maniatis T., Fritsch I.P., Sambook I. Molecular doning: a laboratory manual. New York: Cold Spring Harbor Laboratory.-1982.-480p.

41. Martin A.S., Mata M.S., Escude A.L., Munos G.L., *Registro de tumores de la Clinica Universitaria de Navarra. Estudio de los ocho primeros anos de funcionamento (1981-1988)* // Oncologia. - 15, N2-1992, p.38-45.

42. McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL. et al., *Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - Vol. 4- 1995, p.589-594.

43. Mullenbach R, Lagoda PJ, Welter C., *An efficient salt-chloroform extraction of DNA from blood and tissues* // Trends Genet. - Vol. 5. – 1989, p. 391.

44. Nau M.M., Brooks B.J., Battey J. et al., *L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer* // Nature. - Vol. 318. – 1985, p. 69-73.

45. Novak K., *Soucashy stav vyskytu a lecby bronchogenniho Karcinomu v CSSR* //Cas.Lek. cesk.- 129, N6 -1990, p.172-174.

46. Notzon FC, Komarov YM, Ermakov SP. et al., *Causes of declining life expectancy in Russia* // JAMA. - Vol. 279- 1998, p. 793-800.

47. Rebbeck TR., *Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev – Vol.6 – 1997, p. 733-743.

48. Savolainen VT, Pjarinen J, Perola M. et al., *Glutathione-S-transferase GST M1 "null" genotype and the risk of alcoholic liver disease* // Alcohol Clin Exp Res. - Vol. 20- 1996, p. 1340-1345.

49. Schachter F., *Causes, effects and constraints in the genetics of human longevity* // Am J Hum Genet. - Vol. 62 – 1998, p. 1008-1014.

50. Schouten L.J., Brandt P.A., Jager J.J., *Kankerincidentie in de regio Midden - en Zuid-Limbarg in de periode 1986-1988* //Ned.tijdschr.genusk. -136, NI9 -1992, p.927-931.

51. Smith CM, Kelsey KT, Wiencke JK. et al*., Inherited glutathione-S-transferase deficiency is a risk factor for pulmonary asbestosis* // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - Vol. 3.- 1994, p. 471-477.

52. Soderkvist P, Ahmadi A, Akerback A. et al*., Glutathione S-transferase M1 null genotype as a risk modifier for solvent-induced chronic toxic encephalopathy* // Scand J Work Environ Health.- Vol. 22.- 1996, p. 360-363.

53. Southern E., *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis* //J.Mol.Biol. - Vol.98.-1975, p.502-517.

54. Strange RC, Lear JT, Fryer AA, *Glutathione S-transferase polymorphisms: influence on susceptibility to cancer* // Chem Biol Interact. - Vol. 111-112. - 1998, p. 351-364.

55. Shields P.G., Caporaso N.E., Falk R.T et al., *Lung cancer, race, and CYP1A1 genetic polymorphism* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - Vol. 2. – 1993, p. 481-485.

56. Sugimura H., Suzuki I., Hamada G.S. et al., *Cytochrome P-450 1A1 genotype in lung cancer patients and controls in Rio de Janeiro, Brazil* // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. - Vol. 3 – 1994, p. 145-148.

57. Tang DL, Rundle A, Warburton D. et al., *Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers* // Carcinogenesis. - Vol. 19- 1998, p. 1949-1953.

58. Tamai S., Sugimura H., Caporaso N.E. et al., *Restriction fragment length polymorphism analysis of the L-myc gene locus in a case-control study of lung cancer* // Int. J. Cancer. - Vol. 46- 1990, p. 411-415.

59. Tefre T., Borresen A.L., Aamdal S., and Brogger A., *Studies of the L-myc DNA polymorphism and relation to metastasis in Norwegian lung cancer patients* // Br. J. Cancer. - Vol. 61- 1990, p. 809-812.

60. Vineis P. and Caporaso N., *The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective* //. Int J Cancer. - Vol. 47. - 1991, p. 26-30.

61. White G.R., Heighway J., Williams G.T., Scott D. *Constitutional frequency of rare alleles of c-Ha-ras in breast cancer patients* //Br.J.Cancer. -Vol.57-1988, p.526-529.

62. Wyllie F.S., Wynford-Thomas R., Lemoine N.R. et al., *Ha-ras restriction fragment length polymorphisms in colorectal cancer* //Brit.J.Cancer. -Vol.57-1988, p.135-138.

63. Zborovskaya I., Gasparian A., Kitaeva M. et al., *Simultaneous detection of genetic and immunological markers in non-small cell lung cancer: prediction of metastatic potential of tumor* // Clin. Exp. Metastasis. - Vol. 14. - 1996, p. 490-500.

Rezumat

La baza studiului stau datele privitor la aproximativ 200 de bolnavi de cancer al plămânului, care s-au aflat la investigare şi tratament în Institutul Oncologic din Moldova şi în Institutul de Cercetări Ştiinţifice în domeniul Oncologiei "N.N. Petrov" în ultimii 10 ani. Materialul clinic include datele despre 1640 de bolnavi de cancer al plămânului, de asemenea analiza mostrelor de sânge a 157 de donatori în vărstă de 75-95 de ani, a 140 de donatori sănătoşi (intervalul de vârsă 18-53 de ani), a 325 de bolnavi de cancer al plămânului cu vârsta de 30-77 de ani. Luând în considerare elaborările teoriei eredicităţii cancerului plămânului, a apărut posibilitatea de a pune problema diagnosticului timpuriu şi a profilaxiei acestei maladii în baza organizării consultării medico-genetice speciale.

Summary

At the base of studying is data connected with near by 2000 patients with lung cancer being under investigation and treatment in Moldavian Oncology Institute and N.N.Petrov Research Institute of Oncology during last 10 years. The clinical material includes the data of 1640 patients with lung cancer. The molecular- genetic material of study includes the analyses of blood samples of 157 old donors, (the age interval 75-95 years), 140 healthy donors, (18-53 years), 325 patients with lung cancer (30-77 years). It was performed the genotyping of HRAS1, GSTM1, GYP1A1, L-MYC.

Based on elaboration of hereditary theory of lung cancer appear the chance to input the question about early (before clinic) diagnoses and prophylaxis of this of this pathology based on organization of special medico-genetic consultation.

UN PROCEDEU ORIGINAL DE CONSTRUCȚIE ŞI UTILIZARE A LAMBOULUI NAZOGENIAN

Al. Rotaru, H. Rotaru, Gr. Baciut, Mihaela Baciut, Lucia Hurubeanu, R. S. Campian, C. Dinu, I. Moldovan, S. Bran, O. Rotaru,
Clinica de Chirurgie Cranio-Maxilo-Facială, UMF "Iuliu Hatieganu",
Cluj-Napoca, România

Rezecțiile oro-maxilo-faciale în limite oncologice creează defecte tisulare mutilante şi interferează uneori cu funcțiile vitale de masticație, deglutiție sau respirație. Din aceste considerente, refacerea morfologică şi funcțională după rezecția tumorii devine o necesitate imediată.

În corectarea defectelor postoperatorii din vestibulul frontal inferior, planşeul oral anterior şi treimea anterioară a limbii, lamboul nazo-genian cu traseu transjugal, imaginat de către Cohen şi perfecționat de către Grellet şi Soussaline, a adus importante servicii. Însă, aşa cum este el utilizat până la ora actuală, prezintă totuşi numeroase neajunsuri, după cum urmează:

- datorită traseului său, el devine disponibil pentru reconstrucție numai prin treimea sa distală (terminală);
- în traseul său, lamboul trebuie să traverseze perdeaua muşchiului buccinator şi a mucoasei jugale. Tensiunea acestei perdele rulează (tubulează) lamboul chiar dacă acestuia i se creează o breşă de trecere spre oral;
- tubularea, la rândul ei, face dificilă etalarea lamboului în porțiunea ce urmează a fi suturată la mandibulă, nivel la care în timpul doi urmează a fi secționat;
- la pacientul dentat se impune crearea în arcada inferioară a unei breşe dentare prin care lamboul va traversa spre planşeu sau spre limbă;
- trecerea în punte a lamboului, dinspre jugal spre oral, desființează şanțul vestibular şi oral;
- tehnica presupune obligatoriu doi timpi operatori, cel de-al doilea fiind după cinci săptămâni, prelungind deci durata vindecării. În plus, acest timp operator nu este neglijabil sub aspectul stresului chirurgical.

Schimbând traseul parcurs de lamboul nazo-genian se schimbă şi ordinea timpilor operatori clasici. Întreaga intervenție chirurgicală se desfăşoară într-o singură etapă, după cum urmează:

Timpul I: abordarea (evidarea) stațiilor ganglionare (nivelelor) I, II şi III, în cursul căreia sunt conservate vena şi respctiv artera facială.

Timpul II: rezecția în limite oncologice a tumorii limbii sau a planşeului oral, sau, după caz, a ambelor (*fig. 1*). Ea se poate face în funcție de situație, pe cale endooralã sau exooralã, prin plaga utilizata pentru evidare.

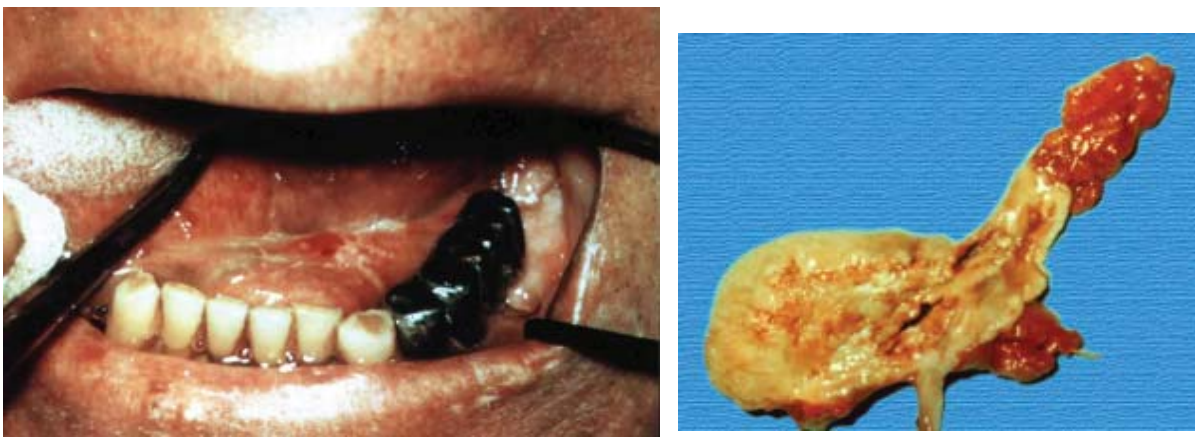


Fig. 1. Pacient cu epiteliom spinocelular al planşeului oral:

A. aspect clinic preoperator

B. rezecția tumorii în limite oncologice. Marginile preparatului sunt retractate

Timpul III: prepararea lamboului nazo-genian se face după tehnica clasică, la care am adus modificări pentru baza acestuia (*fig. 2*). Aceste modificări sunt esențiale pentru disponibilitățile plastice ale lamboului şi constau în despicarea sau divizarea grosimii acesteia, astfel: mai întâi se trasează o incizie transversală, paralelă cu marginea bazilară a mandibulei, la 1-1,5 cm superior de ea (*fig. 2*). Incizia interesează ca profunzime tegumentul, până la limita cu stratul celulo-adipos prin care trec vasele faciale (*fig. 2*). În continuare, segmentul cutanat supra – şi subiacent inciziei se ridica de pe stratul celulo-adipos pe o suprafață de 1 cm în sus şi în jos, după necesitate, respectând integritatea vaselor la acest nivel (*fig. 2*).

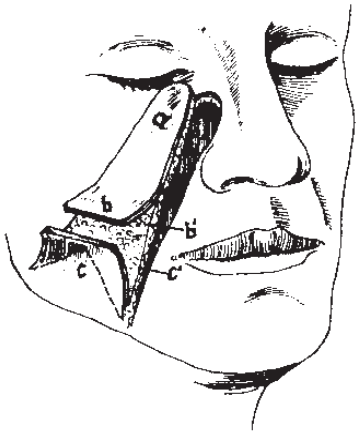


Fig. 2. Schița ilustrând prepararea lamboului nazo-genian

Timpul IV: aplicarea lamboului nazo-genian pe locul lipsei de substanță postoperatorie.

Pentru a ajunge la locul lipsei de substanță lamboul se îndoaie în aşa fel încât, cu suprafața cutanată (externă) să privească zona sângerândă (de pe care s-a desprins), iar cu capătul lui să pătrundă printr-o breşă situată sub linia oblică externă în apropierea şi în jurul marginii bazilare a mandibulei (*fig. 3*). În continuare, este condus în contact cu mandibula spre cavitatea orală printr-o breşă obținută

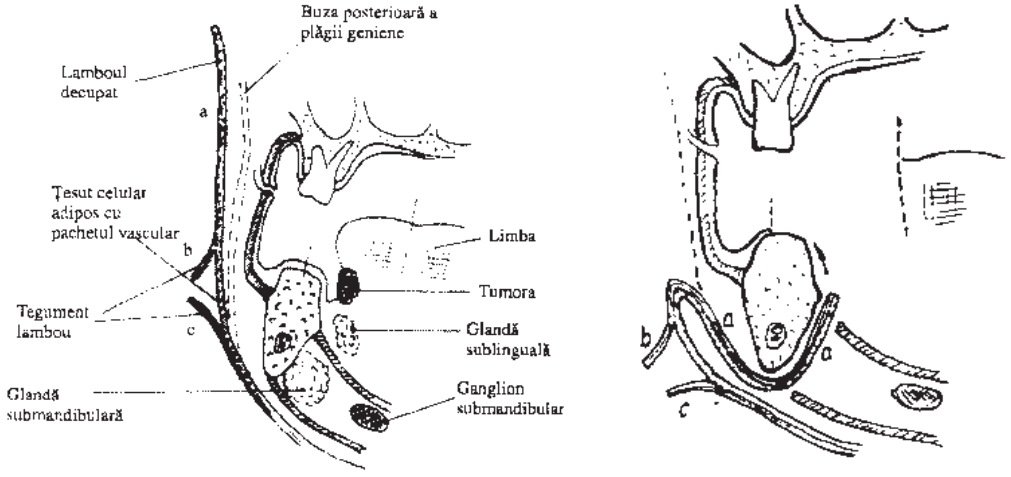


Fig. 3. Pasajul lamboului nazo-genian:
A. schița ilustrând poziția lamboului nazo-genian în secțiune frontală şi raportul său cu elementele învecinate
B. schița ilustrând traseul lamboului spre zona receptoare

prin dezinserția muşchiului milohioidian după evidarea lojii submandibulare. Controlul traseului parcurs de lambou se face prin plaga cutanată creată în cursul primului timp operator. La finalul excursiei lamboului apare următoarea dispoziție a segmentelor acestuia (*fig. 4A*):

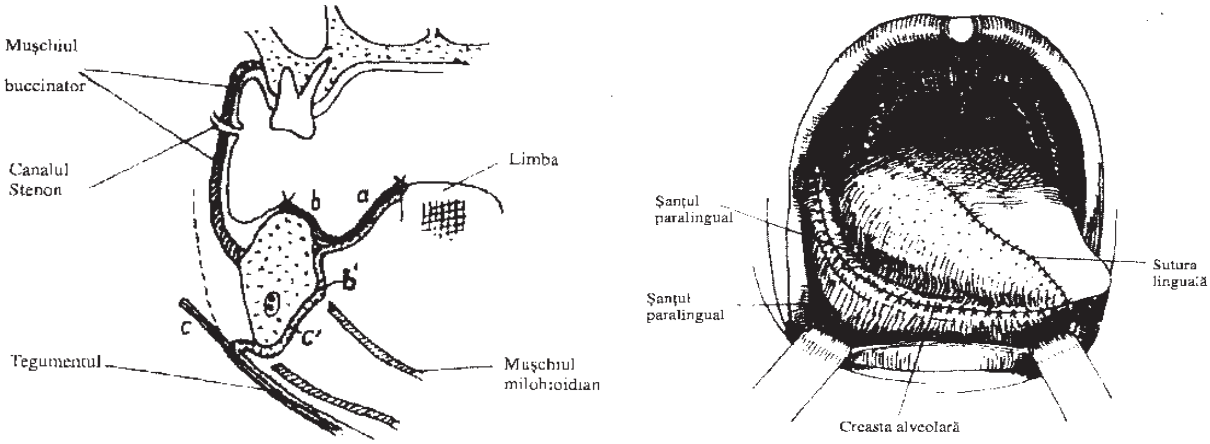


Fig. 4. Etalarea lamboului la nivelul defectului tisular postoperator:

A. în secțiune frontală

B. vedere de ansamblu.

- segmentul "c" tegumentar rămâne extraoral în regiunea geniană inferioară;

- segmentul b`- c` celulo-adipos cu pediculi vasculari se dispune în jurul marginii bazilare şi a feței interne a mandibulei;

- segmentul "b" tegumentar ocupă porțiunea de deasupra crestei milohioidiene, mergând în întâmpinarea buzei plăgii de pe creasta alveolară sau după caz din vestibul, înlocuind astfel mucoasa fixă a crestei alveolare ce a dispărut odată cu tumora. În acelaşi timp, se reconstituie şi şanțul paralingual sau cel vestibular;

- segmentul "a-b", cel mai lung şi de grosime integrală, se aliniază axului lung al limbii. Se fixează prin sutură în două straturi pentru a substitui lipsa de substanță postoperatorie *(fig. 4B, fig. 5A)*.

-

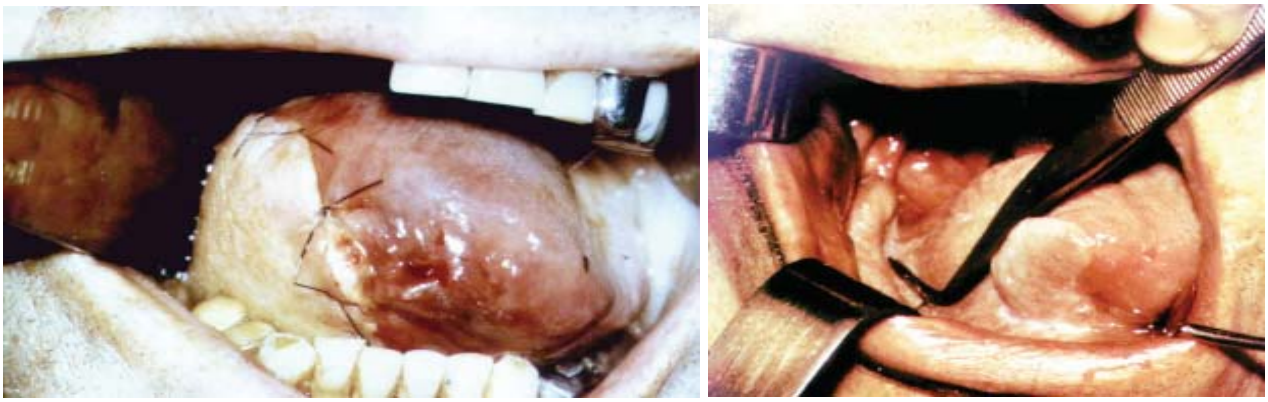


Fig. 5. Caz clinic ilustrând tehnica descrisă:

A. reconstrucția hemilimbii şi planşeului oral

B. controlul clinic la 3 ani postoperator. De remarcat conservarea în continuare a conturului lingual, şanțului paralingual şi crestei alveolare acoperite de lambou

Timpul V: închiderea plăgii cutanate. Pentru aceasta segmentul "c" se secționează în formă triunghiulară aşa cum prevede tehnica clasică, se mobilizează prin subminarea tegumentului regiunii geniene şi se suturează în forma literei "Y" (*fig. 2B, fig. 6*).

Fig. 6. Pacientă care a fost supusă aceleiaşi intervenţii chirurgicale. De remarcat minimele modificări fizionomice postoperatorii după sutura plăgilor nazo-genianã şi a celei adjuvante după incizia în "S" italic

Alimentaţie prin sondă nazo-gastrică în primele 48-72 ore postoperator şi igienizarea orală. Tratament antibiotic protector.

Avantajele procedeului personal apreciate după 15 ani de utilizare sunt următoarele:

- pediculul lamboului constituit din ţesut celulo-adipos prin care trec vasele faciale permite rotarea lamboului şi aşezarea lui în poziţii diferite în funcţie de necesitate. În defectele mici, el poate fi aşezat cu axul său lung perpendicular pe axul limbii. În defectele mari, se poate desfăşura cu axul lung paralel cu creasta alveolară, de la baza limbii şi planşeului oral spre anterior, dincolo de linia mediană, trecând în zona simetrică;
- la edentaţi, lamboul poate reconstitui şanţurile paralinguale şi vestibulare. La dentaţi poate fi aplicat prin suturi marginale interdentare la mucoasa vestibulară;
- intervenţia chirurgicală se desfăşoară într-o singură etapă operatorie în care este rezolvată, inclusiv evidarea ganglionară a nivelelor I, II, şi III;
- confortul pacienţilor este net superior faţă de cel oferit de către lamboul cu traseu transjugal. Acest confort este dat de o libertate de mişcare mai mare a limbii (*fig. 7*) şi de o alterare mult mai mică a vorbirii;

Fig. 7. Epiteliom pelvilingual operat cu tehnica descrisă: limba poate fi proiectată înafară peste arcadele dentare şi peste buze

- conservarea funcției de ocluzie labială prin conservarea ramului marginal al nervului facial, în condițiile unei disecții atente (*fig. 8*);

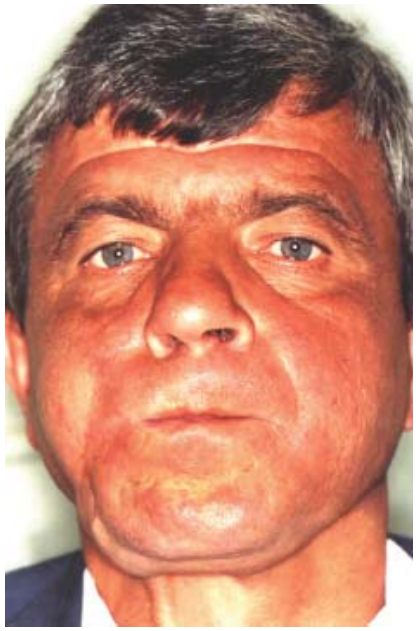


Fig. 8. Aspect postoperator exooral: ocluzia labială este completă denotând absența leziunilor operatorii ale nervului facial (ramura marginală)

- conservarea şanțurilor perimandibulare asigură condițiile necesare protezării adjuncte (mobile), (*fig. 5B*), ceea ce nu este posibil în cazul lamboului cu traseu transjugal.

Neajunsurile metodei:

- nu poate fi utilizată la pacienții cu metastaze avansate ale ganglionilor submandibulari sau jugulo-carotidieni, la care în cursul evidării ganglionare sunt ligaturate vasele;

- pretinde un interval de timp prelungit şi o atenție sporită a chirurgului în timpul preparării pediculului vascular şi al evidării ganglionare a nivelelor I şi II pentru a nu leza artera şi vena facială care alimentează lamboul. Dar acest interval de timp consumat este recuperat în momentul etalării şi suturii lamboului la nivelul defectului postoperator;

- faptul că la bărbați lamboul deține o pilozitate spre zona bazală incomodează igiena orală, dar această pilozitate la unele persoane dispare spontan după 2-3 ani (*fig. 5B*). La altele se poate realiza depilarea cu pensa în condiții de asepsie orală, iar la alți pacienți, care urmează a fi iradiați antitumoral, pilozitatea dispare ca o consecință secundară a iradierii (*fig. 9*).

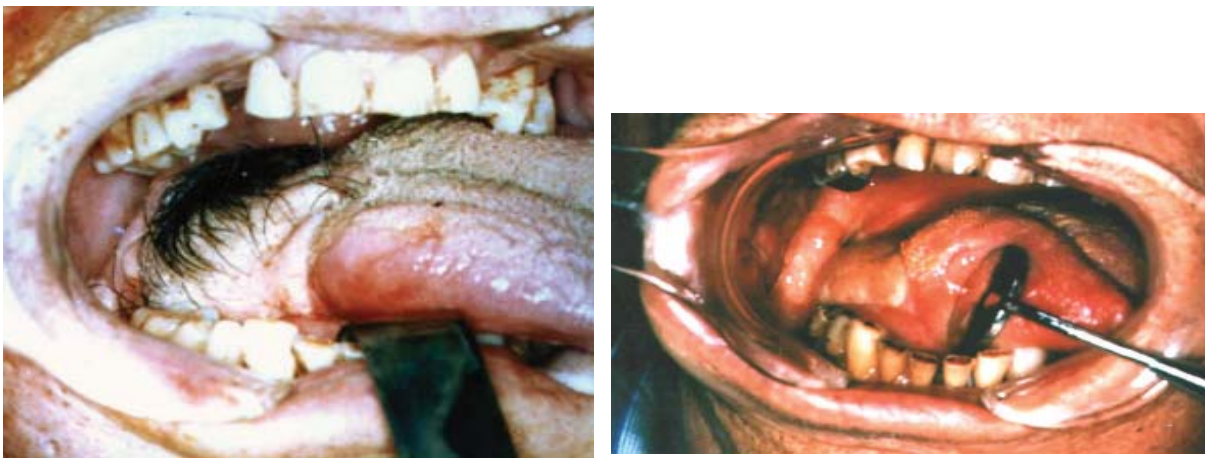


Fig. 9. Epiteliom al bazei limbii la un pacient care îşi menține obiceiul de fumat şi consum de alcool:
A. pe lamboul nazo-genian aplicat, la baza limbii este prezentă pilozitatea
B. după iradierea antitumorală la care lamboul a rezistat fără probleme a dispărut şi pilozitatea, dar este prezentă Candida.

Concluzii

Lamboul nazo-genian cu traseu submandibular imaginat de noi elimină numeroase neajunsuri ale lamboului cu traseu transjugal:

1. El acoperă suprafețe întinse de ordinul hemi-gloso-pelviectomiei.
2. Conservă șanțurile perimandibulare (paralinguale sau vestibulare).
3. Asigură o funcționalitate mai bună a limbii şi a planşeului oral.
4. Necesită o singură etapă operatorie.
5. Scurtează perioada de vindecare cu 5-6 săptămâni.
6. Reprezintă o alternativă pentru plastia lipsei postoperatorie de substanță de la nivelul șanțurilor perimandibulare, planşeului oral şi limbii.

Bibliografie selectivă

1. Grellet, M., Soussaline, M., *Reconstruction du plancher buccal à l'aide de lambeau naso-geniens.* In: *Les cancers du plancher de la bouche,* Paris, Ed. Masson 1975, 136-140.
2. Portmann, M., Guerrier, Y., *Traite de technique chirurgicale ORL et cervico-facial,* Paris, Ed. Masson, 1980, Tome 4, 456-459.
3. Rotaru, Al., *Technique personelle concernant l'emploi du lambeau naso-genien dans la reconstruction de la langue et du plancher buccal apres leur resection entre limites oncologiques*, Archives de L'Union Medicale Balcanique, 1992, 1, 95-100.
4. Rotaru, Al., Băciuț, Gr. Popa, Mihaela, *A modified naso-labial flap for reconstruction of the flap and floor of the mouth.* XII-th Congress of the European Association of Cranio-Maxillofacial Surgery (EACMFS), Hague, 1994, vol. 22, page 72.
5. Rotaru Al., *Valoarea lamboului nazo-genian cu traseu submandibular, aprecieri clinice după şase ani de utilizare.* // Revista Națională de Stomatologie, vol. I, nr. 1, Aprilie, 1998, 49-55.

Rezumat

Introducere. Lamboul nazo-genian clasic, folosit pentru reconstrucția limbii şi a planşeului oral, prezintă multiple dezavantaje. Ca o alternativă la varianta clasică, prezentăm o procedură originală de preparare a lamboului nazo-genian, evaluată după 15 ani de utilizare.

Material şi metodă. Metoda folosită de noi a fost utilizată pentru prima oară în Clinica de Chirurgie Orală şi Maxilo-Facială Cluj-Napoca, în urmă cu 15 ani, pentru reconstrucția defectelor postoperatorii după rezecțiile în limite oncologice ale tumorilor maligne de limbă şi planşeu oral. Cele mai multe etape de preparare a lamboului au fost similare cu cele din metoda clasică, existând însă unele modificări ale bazei acestuia. Traseul lamboului a fost complet modificat pentru a mări aria sa de acoperire, disponibilitatea funcțională şi a elimina dezavantajele metodei clasice. S-a utilizat traseul submandibular în locul celui transjugal.

Rezultate. În cazul tuturor pacienților operați, s-a obținut o mărire semnificativă a ariei de acoperire. Lamboul a reuşit să acopere defecte întinse de la limitele posterioare ale limbii şi planşeului oral până la vârful limbii, trecând chiar de linia mediană. Spre deosebire de metoda clasică, nu au fost necesare extracțiile dentare la pacienții dentați. Este o procedură efectuată într-o singură etapă operatorie.

Concluzii. Lamboul nazo-genian cu traseu submandibular oferă o capacitate de acoperire şi o funcționalitate superioară celui clasic, cu traseu transjugal. El conservă şi/sau reconstruieşte şanțurile anatomice perimandibulare. Scurtează timpul de vindecare postoperatorie a tumorilor de limbă şi planşeul oral.

Summary

Introduction. The classical naso-labial flap used for the reconstruction of tongue and oral floor presents multiple drawbacks. As an alternative to the classical one we present an original procedure of preparation of the naso-labial flap evaluated after seven years of use.

Material and Method. The procedure we used was first applied in the Oral and Maxillofacial Surgery Clinic in Cluj-Napoca seven years ago on patients suffering from tongue and/or oral floor malignancies in order to reconstruct these anatomical areas after the excision of the tumours in oncological safe limits. Most of its preparation procedure was made according to the classical method with some modifications in the preparation of its base. In order to enhance its covering area and functional availability and to eliminate some drawbacks, the route to the receptor area was changed. The submandibular course was used instead of the transbuccal one.

Results. In all 21 patients who underwent surgery, a considerable enhancement of flap covering availability was obtained. It was able to cover defects ranging from the posterior limits of the tongue and oral floor to the tongue tip even beyond the midline. Unlike in the classical method there was no need to perform tooth extractions in dentulous patients. It is a one step procedure. Thus, the second step of the classical method was eliminated.

Conclusions. The naso-labial flap with submandibular course offers covering and functional availability superior than the classical one with transbuccal route. It preserves and reconstructs the perimandibular anatomical sites. It also shortens the surgical treatment period of tongue and oral floor malignancies.

MAXILLOFACIAL PROSTHETICS COMBINED WITH IMPLANTOLOGY IN THE REHABILITATION OF HEAD AND NECK CANCER PATIENTS

Robert P van Oort. DDS, PhD, Maxillofacial prosthodontist
Department of Oral Maxillofacial surgery, University Medical center Groningen, The netherlands.
From The Head and neck Oncology team, Chairman Prof J.L.N. Roodenburg, DDS, PhD

Introduction

Modern treatment of advanced intraoral and extraoral cancer involves multidisciplinary teams with use of sophisticated reconstructive techniques to provide improved quality of life with optimal functional rehabilitation. Pain and functional problems plague the rehabilitation of these patients. Mastication is an important part of this process, and it can be severely impaired by tumour ablation. Whether massive resection combined with reconstructive surgery offers acceptable functional outcome is still in debate.

The patient's overall condition and performance status must be considered prior to planning a potentially long and complicated reconstruction. Ablative procedures that produce a large surgical defect result into more severe functional problems. When the reconstructive technique includes flaps that are adynamic and bulky, they are associated with poor functional outcome. Although the surgical approach to head and neck patients must focus on function (mastication,speech and swallowing) and aesthetic detail, there are few reports in literature that assess and compare the functional outcome of head and neck cancer patients who have undergone a major resection and reconstruction.

Quality of life issues in head and neck cancer are crucial given the location and nature of the disease and its treatment. Speech, mastication, swallowing, breathing, and facial appearance can be severely challenged; which makes a significant socio-psychological and functional impact. Despite the importance of quality of life issues, few clinical data are available. Prosthetic rehabilitation is an important part of the functional restoration of cancer patients to their pre-morbid status. Its role in normal mastication and the ability to eat a normal diet is crucial; therefore, patient satisfaction depends to a high degree on successful denture restoration.

Part 1.

After definitive diagnosis and systemic dissemination investigation, a combined team of head and neck surgeons and plastic surgeons at the Comprehensive Cancer Centre Northern Netherlands operated patients on. The protocol for oral cancer treatment utilized Surgical treatment of advanced intraoral cancer results in poor functional outcomes.

Ablative surgery included ablation of all diseased tissue with a 2 cm margin of normal non-cancerous tissue. Free margins of the resection was assessed intraoperative by frozen sections. Following completion of the ablative surgery, reconstruction was performed by a separate team. Tissue requirements were assessed and flap elevation was performed followed by insetting with water-seal closure. Donor site and anatomic configuration requirements were assessed preoperatively by a combined team of oral maxillofacial surgeons, prosthetists, and plastic surgeons

Radiotherapy followed comprehensive surgical resection and reconstruction of advanced floor of the mouth cancer based on stage of the disease. In general, postoperative radiotherapy was indicated in T3 and T4 tumours, tumours with narrow margins of resection, peri-neural invasion and angioinvasion.

After completion of full treatment (surgery +/- radiotherapy), patients received denture rehabilitation by means of dental prosthesis. Impressions were taken by the prosthodontist of the maxillofacial prosthetic department of the University Hospital and prostheses were tailored to fit the patient's local.

Prosthetic management of head and neck cancer patients has been long recognized as an important supportive role to obtain a good functional outcome. Prosthetic dentistry contributes to the long-term success of tumor treatment and facilitates rehabilitation. However, denture restoration is significantly challenged in patients with advanced intraoral cancer. The main tenet of denture rehabilitation is the maintenance of normal anatomy, allowing for a stable structural anatomic base and neutral zone where the prosthesis can be fitted. A thin and pliable floor of the mouth, together with a well-developed lingual and buccal sulcus and stable alveolar ridge are necessary to permit wearing a functional dental prosthesis.

In a large series of patients Finlay et al reported that in 255 consecutive patients undergoing treatment for oral cancer, 21% reported difficulty with swallowing solid foods and 46% were limited to semi-solid or liquid diets, which supports the evidence that functional outcome is still very poor in advanced intraoral cancer

Rehabilitation of oral cancer patients is particularly difficult in the case of large tissue defects and is not always accomplished completely even with primary microsurgical tissue repair; and persistence of dysphagia, reflux of liquids and limitation to liquid food have a significant negative effect in functional outcomes

Part 2.

The use of extraoral prosthesis is possible with osseointegrated implants or with the use of adhesives. The use of dental implants for the retention of a prosthesis should be already considered at the primary treatment planning.

Currently, implant-retained prostheses have evolved to a widely used form of therapy for the rehabilitation of patients with craniofacial defects, both in non-irradiated and irradiated areas. Meanwhile it has been shown that implant success rates are dependent on the implant location and radiation status ranging from 81%-100% for the mastoid area, 45%-100% for the orbit and 46%-100% for the nasal floor. Currently, overall success rates for implants are higher in the mastoid than in the orbital and nasal areas, and higher in non irradiated areas than in irradiated areas.

A retrospective study of 20 years extraoral implants-facial prosthetics in UMCG by Visser, et al (2007) showed that an implant retained craniofacial prosthesis has to be considered as a save and reliable procedure. Survival rates of craniofacial implants were high in non irradiated areas (95%) and satisfactory in irradiated areas (80%). Skin reactions around implants and beneath prostheses were mostly mild. The average life span of silicone craniofacial prostheses is relatively short (on

average 1.5 to 2 years), so lifetime aftercare has to be provided. Main reasons for replacement of the craniofacial prostheses were discolouring, problems with attachment of the acrylic clip carrier to the silicone, rupture of the silicone and bad fit.

Literature

1. McConnel, F.M.S., Pauloski, B.R., Longemann, J.A., et. al.. *Functional results of primary closure vs flaps in oropharyngeal reconstruction.* Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 124: 625, 1998.

2. Sanderson R.J., Ironside J.A.D., Wei WI. *Squamous cell carcinomas of the head and neck.* BMJ 325: 822-827, 2002.

3. Finlay P.M., Dawson F., Robertson A.G., Soutar D.S., *An evaluation of functional outcome after surgery and radiotherapy for intraoral cancer.* Br J Oral Maxillofac Surg 30: 14-17; 1992.

4. Scliephake H., Ruffert K., Schneller T., P*rospective study of the quality of life of cancer patients after intraoral tumor surgery.* J Oral Maxillofac Surg 54: 664-669, 1996.

5. Schmelzeisen R., Ptok M., Schonweiler R., Hacki T., Neukam F.W., *Reconstruction of speech and chewing function after extensive tumor resection in the area of the jaw and face.* Laryngorhinootologie 75: 231-238, 1996.

6. Reintsema H., Oort van R.P., Schoen P., Raghoebar G.M., *Implant reconstructive prostheses in the mandible after ablative surgery: a rationale for treatment planning*. J Fac Som Prost 4: 129-40: 1998.

7. Van Oort R.P., Reintsema H., Van Dijk G., Raghoebar G.M., Roodenburg J.L.N., *Indications for extra-oral implantology.* J Invest Surg 1994;**7**:275-281.

8. Schoen P.J., Raghoebar G.M., van Oort R.P., Reintsema H., van der Laan BFAM, Burlage F. *Treatment Outcome of Bone-Anchored Craniofacial Prostheses After Tumor Surgery.* Cancer 2001;92:3045-3050.

9. Visser A., Raghoebar G.M., van Oort, R.P. and Vissink A., *Fate of Implant-retained Craniofacial Prostheses: Life Span and Aftercare,* In Press, 2007.

Summary

Especially the use of intraoral dentures is not always possible due to limited neutral zone and retention problems. Osseointegrated dental implants can be a solution in these cases. A focus on organ preservation is necessary to improve outcomes. If massive intraoral resections are necessary, the free radial forearm flap or the fibula flap reconstruction provides the best functional outcome.

ПРИМЕНЕНИЕ СЛОЖНЫХ НЕСТАНДАРТНЫХ МЕТОДОВ ПЛАСТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ДЕФЕКТОВ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ РЕЦИДИВНЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В.С. Процык, А.М. Трембач, Е.В Коробко,
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев, Украина

В специализированные отделения опухолей головы и шеи довольно часто поступают больные с рецидивами или метастатическими опухолями, которые считаются неоперабельными вследствие обширности поражения, распространения на жизненно важные образования и невозможность закрытия послеоперационных дефектов стандартными методами.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования и лечения 93 больных

с местно-распространенными рецидивами и метастазами злокачественных опухолей головы и шеи, которые при первичном обследовании были оценены как неоперабельные состояния. Для принятия окончательного решения о возможности радикального хирургического удаления значительных по объему поражений первичных или метастатических опухолей у всех больных на первом этапе проведено комплексное обследование. Применяли физикальное обследование, ультразвуковое обследование, В том числе цветную допплерографию, обычную и спиральную компьютерную томографию. Учитывали и предыдущие методы лечения, состояние и возраст больного. При неполном применении лучевого лечения, а также при значительном (более 3 месяцев) интервале после последнего этапа лечения проводился курс полихимиотерапии и лучевой терапии, а операция выполнялась через 3-4 недели.

Результаты исследования. При удалении местно-распространенных рецидивных и метастатических опухолей во всех случаях возникали значительные по объему дефекты как кожи, мягких тканей, так и верхней и нижней челюстей, которые невозможно было закрыть стандартными методами. В этих случаях применяли нестандартные подходы к выполнению пластики послеоперационных дефектов. У 17 (18,3%) больных, прооперированных по поводу обширных рецидивов первичной опухоли, проведена частичная пластика дефектов за счет мобилизации и перемещения местных тканей, у 6 (6,5%) больных – филатовским стеблем, сформированным на передней брюшной стенке. У 32 (34,4%) больных с местно-распространенными рецидивами и 38 (40,8%) больных с регионарными метастазами применена двойная и тройная пластика васкуляризированными кожно-мышечными лоскутами, взятыми на шее, верхнем отделе передней грудной стенки, спины, а также свободная кожная практика (дефектов кожи головы). Размеры лоскутов составляли от 12 до 30 см. Осложнения в виде краевого некроза отмечены в 4 (5,7%) случаях. У всех 70 больных был обеспечен хороший функциональный и косметический результат.

Выводы. Применение сложных нестандартных методов пластики послеоперационных дефектов позволило провести обширное хирургическое вмешательство у больных с местно-распространенными рецидивными и метастатическими злокачественными опухолями головы и шеи.

Rezumat

Autorii au analizat rezultatele investigării şi tratamentului a 93 pacienţi cu recidive şi metastaze local avansate ale cancerelor regiunii cap şi gât, care la examenul primar au fost diagnosticate ca inoperabile. Au fost utilizate examenul clinic, ultrasonografic, doppler color, tomografia computerizată simplă şi spiralată.

Utilizarea metodelor complicate nestandarde de plastie ale defectelor postoperatorii a permis efectuarea intervenţiilor chirurgicale lărgite la pacienţii cu recidive şi metastaze local avansate ale tumorilor maligne din regiunea capului şi gâtului.

Summary

The authors considered the results of investigations and treatment of 93 patients with locally advanced recurrences and metastasis of head and neck cancers, which at the first examination were diagnosed as inoperable lesions. The initial investigation included ultrasonography, dopplerography, simple and spiral CT.

The use of complicated non-standard methods of plastic of postoperative defects allowed performing large surgical interventions in patients with locally advanced recurrences and metastasis of head and neck cancers.

ROLUL MEDICULUI DE FAMILIE ÎN DIAGNOSTICAREA TUMORILOR DE LARINGE

Vladimir Popa, prof. univ.**, Ion Antohi**, dr. în medicină, conf. univ., **Vasile Cabac,** dr. în medicină, conf. univ.**, Victor Osman,** medic ORL, **Elvira Gariuc,** medic ORL, **Ofelia Ivasi,** medic ORL**,** USMF „Nicolae Testemiţanu**"**

Patologia tumorală a laringelui este o problemă actuală nu numai a medicinei, dar şi a societăţii în genere din cauza frecvenţei ei înalte şi a impactului socioprofesional.

Una din sarcinile principale ale medicului este combaterea cancerului de orice localizare. Pornind de la aceste circumstanţe, în faţa medicinei contemporane stau problemele de diagnostic corect şi timpuriu al cancerului, precum şi privind tratamentul adecvat al acestuia. Morbiditatea prin tumori maligne în R. Moldova este de 7097 de persoane ori 166,1 la 100000 de locuitori (2001), iar mortalitatea constituie 4655 de persoane ori 128,2 la 100000 de locuitori (Gh. Ţîbîrnă, 2003).

Cancerul de laringe în Franţa reprezintă 25% din cancerele căilor aerodigestive sau 4-5% din totalul tuturor tumorilor (Daniel Brasnu, 1996).

Cancerul continuă să fie una dintre cele mai frecvente cauze ale mortalităţii după maladiile cardiovasculare (Gh. Ţîbîrnă, 2003). Cancerul de laringe apare pe fundalul proceselor precanceroase, proceselor inflamatorii cronice (laringite cronice) (Gh. Ţîbîrnă, 2003). În Republica Moldova (Gh. Ţîbîrnă, 2003) în prezent se realizează programa Naţională de Combatere a Cancerului. Strategiile în combaterea cancerului includ:

1. Profilaxia primară a cancerului la nivelul întregii societăţi prin asigurarea controlului asupra factorilor de risc, în special, modul de viaţă şi factorii mediului înconjurător: aerul, apa, solul, fonul radioactiv etc.

Medicul de familie este figura principală în ceea ce priveşte îndeplinirea acestei sarcini, cunoaşte modul de viaţă al cetăţenilor, fiind obligat să se ocupe cu problemele ce ţin de profilaxia primară, conlucrînd cu administraţia locală, cu responsabilii de la întreprinderi şi instituţii.

2. Profilaxia secundară se reduce la diagnosticarea stărilor precanceroase, a grupelor de risc, la tratamentul adecvat al tumorilor maligne, expertiza vitalităţii, tratamentul paliativ. Medicilor de la medicina primară le revine rolul principal şi în privinţa îndeplinirii acestor prevederi.

Pe baza analizei morbidităţii şi experienţei practice, OMS a ajuns la concluzia că este nevoie de un medic foniatru la 200000 de locuitori, ceea ce ar însemna un medic foniatru la zece medici ORL. Republica Moldova actualmente nu dispune de numărul necesar de medici foniatri, deci patologia laringelui este prioritatea medicului ORL, care ar trebui să lucreze în colaborare strânsă cu medicul de familie. Un rol deosebit de important în diagnosticul şi tratamentul acestui tip de afecţiuni trebuie sa-i revină medicului de familie, care, de fapt, primul intră în contact cu pacientul care se prezintă cu patologia respectivă. Astfel, el trebuie să cunoască posibilităţile de investigare, dar şi protocoalele recomandabile pentru diferite grupe de bolnavi, printre care şi cele cu întrebări pentru pacientul cu disfonie.

Disfonia este o tulburare, de durată variabilă, a unuia sau a tuturor parametrilor vocii: înălţimea, intensitatea, timbrul. Această perturbare vocală este resimţită atât de pacient, cât şi de cei din jurul lui. O anamneză bine condusă, completată de un examen fizic amănunţit, orientează spre un diagnostic precis, fără a necesita investigaţii costisitoare şi invazive, care, de multe ori, nu modifică strategia terapeutică. Medicul de familie este dator să ia o atitudine pertinentă în ceea ce priveşte informarea şi orientarea pacientului cu patologia laringelui. Primul simptom la care trebuie să atragă atenţia este disfonia. Daca aceasta persistă mai mult de doua săptămâni, pacientul va fi îndreptat la consultaţie la medicul otorinolaringolog.

Medicul de familie ar trebui să acorde o atenţie sporită grupelor de risc: persoanelor care fumează, care au participat la lichidarea avariei de la Cernobâl, lucrătorii care folosesc vocea în activitatea profesională, persoanele ce lucrează cu razele X.

Tabelul 1

Factorii care duc la diagnosticarea întârziată şi incorectă a laringitelor

N	*Factori predispozanți*	*N în bolnavi*	*Procentul*
1	Bolnavii nu se adresează la timp la medic	21	10,5
2	Bolnavul nu se adresează la medicul ORL	38	19
3	Bolnavul nu se examinează complet:general şi otorinolaringologic	58	29
4	Nu se apreciază corect rolul anamnezei şi al examenului	31	15,5
5	Lipsa instrumentarului necesar	4	17
6	Medicul este lipsit de informațiile de ultima oră la capitolul Laringite	18	9
	În total	200	100

Concluzii

1. Tumorile de laringe, mai ales cancerul de laringe, prezintă o problemă socio-medico-profesională.

2. Micşorarea nivelului de cancer de laringe depinde, în marea măsură, de activitatea medicilor de la medicina primară, în special, a medicilor de familie.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Țîbîrnă, *Ghid Clinic de oncologie*, Chişinău, 2003.
2. Constantin I. Bogdan, *Foniatrie clinică*, Bucureşti, 2001, p. 250 – 251.
3. Daniel Brasnu, *Cancer du larynx, „ORL*", EUIPSES Aupelf/UREF, 1996, p. 65-74.
4. Stamova LG, Chesnokova EA., *Ambient air pollution and its impact on the incidence of respiratory diseases in children,* Gig Sanit., 2005, Sep- Oct;(5):28-31.
5. E. Gariuc, Vl. Popa, *Diagnosticul laringitelor*, Conferința USMF „N. Testemițanu", Chişinău, 2006

Rezumat

S-au studiat cauzele unei diagnosticări întârziate şi incorecte a laringitelor la un grup de 200 de bolnavi. Reducerea nivelului de cancer de laringe, depinde, în măsură, considerabilă de activitatea medicilor de la medicina primară.

Summary

A group of 200 patients has been studied for the causes of a late and incorrect diagnosing of laryngitis. The decreasing level of cancer of laryngitis depends much of the activity of primary medicine doctors.

CONSILIEREA PSIHOLOGICĂ A BOLNAVILOR ONCOLOGICI

Constantin Eţco, dr. h. în medicină, prof. univ., **Mariana Cernițanu,** dr. în psihologie,
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemițanu"

Tumorile prin dereglarea funcțiilor fiziologice, prin eliberarea de toxine, a „hormonilor cu defecte", declanşând ruperea echilibrelor metabolice, imunologice şi hidroelectrolitice, afectează funcționarea sistemului nervos central şi produc modificări esențiale la nivelul somatic şi psihic al persoanei.

În vechime, cancerul era pus în legătură cu temperamentul melancolic (Hipocrate, Galen, Avicenna). În 1759, R. Guy, vorbind despre cancerul mamar, subliniază rolul conştiinței inerte, greoaie, flegmatice sau melancolice ca şi al destinului propriu. Factorul personal (constituțional) a

fost recunoscut şi de medicina tibetană, care a descoperit cancere legate de o senilizare precoce a organismului.

Primele statistici despre originea nevrotică a cancerelor a publicat H. Snow (1887). El a menţionat că din 250 de bolnavi canceroşi cercetaţi, în 156 de cazuri s-a înregistrat o traumă, psihică puternică, condiţionată de pierderea unei fiinţe apropiate; numai în 19 cazuri nu existau, în antecedentele apropiate, conflicte, drame sau traume.

Cercetări sistematice au fost efectuate de L. Le Shan. O copilărie traumatizată cu pierderea persoanelor apropiate, menţionează autorul, este factorul cel mai frecvent întîlnit în anamneza canceroşilor.

Traumatismul psihic, dar, mai ales, drama psihică, pot semnifica iniţierea unei situaţii conflictuale sau reapariţia unui conflict vechi. Disfuncţia endocrină, oricare ar fi originea ei, este un factor cauzal şi condiţional al iniţierii, demascării, patentării şi metastazării oncologice [1].

Deşi 95% din bolnavii de cancer doresc o comunicare sinceră a diagnosticului (Popovici –Mârsu, Nicolau, 1991), cunoaşterea adevărului despre cancer reprezintă un stres major pentru orice bolnav[3]. Ceea ce-l angosează pe pacient cel mai mult este întrebarea: Cum să trăiesc mai departe?! Pentru a le uşura suferinţele acestor şi altor pacienţi se efectuează cercetări atât în domeniul terapiei medicamentoase, cât şi în domeniul psihologic.

Observaţiile din ce în ce mai numeroase demonstrează că anumite tipuri de intervenţii psihologice de susţinere pot încetini evaluarea cancerului. David Spiegel ş. a. (1991) au arătat efectul pozitiv al sprijinului social la femeile cu cancer mamar metastazic. Principala preocupare a grupului de sprigin constă în pregătirea femeilor pentru a se confrunta cu moartea şi a învăţa şă trăiască din plin zilele care au mai rămas. Rezultatele au fost surprinzătoare: la 48 de luni de la iniţierea studiului toate femeile care nu au făcut parte din grupurile de sprijin au murit, în timp ce o treime din femeile din grupul de sprijin erau încă în viaţă. Spielgel a presupus că reducerea disconfortului poate condiţiona o funcţionare mai bună a sistemului imunitar, ceea ce încetineşte evoluţia bolii [apud,1].

Oricum, orice boală este (etiologic vorbind) multifactorială: apare şi evoluează datorită concursului mai multor factori, iar rolul factorilor psihici este variabil, nu numai de la boală la boală, ci şi de la individ la individ. Acelaşi lucru se poate susţine şi referitor la eficacitatea psihoterapiei, ca terapie simptomatică, patogenică sau chiar etiologică.

Sub aspect practic, consilierea psihologică a pacienţilor oncologici rezidă în următoarele:

• Pe toată durata evoluţiei unui caz este behefică prezenţa periodică, în funcţie de caz şi etapă, a psihoterapeutului, care trebuie să pună în acţiune şi să dezvolte mecanismele de apărare ale pacientului oncologic. Rezultatul psihoterapiei poate fi evitarea până în ultima clipă a disperării, a resemnării dizolvante. În pofida gravităţii şi prognozei bolii, pacienţii oncologici sunt „luptători". Deseori ei apelează la orice mijloc terapeutic (tradiţonal şi netradiţional) care duce la însănătoşire. Pe măsură ce mecanismele de apărare cedează, cancerosul nu mai are răbdare, s-a săturat de toţi şi de toate. El vrea să scape odată de boală, de doctori, de diagnostic, de compasiune, de mila de el insuşi. În aceste situaţii avem dreptul să apelăm, în funcţie de caz la minciună, cu bună intenţie. Pentru menţinerea chiar şi relativă a unui echilibru psihic este important ca bolnavul să ducă o viaţă firească, activă şi, în măsura posibilităţilor, să-şi continue preocupările de până la îmbolnăvire.

• Alt moment semnificativ în consilierea pacienţilor oncologici ar fi ca boala să fie privită ca un accident şi nu ca pe o fatalitate [4]. Atât medicul, psihoterapeutul, cât şi personalul de îngrijire trebuie să manifeste o educaţie sanitară corectă, pentru a-l încuraja pe pacient să „lupte" pentru vindecarea sa.

• Aplicarea metodelor de psihoterapie individuală sau de grup constituie latura cea mai importantă în consilierea pacienţilor oncologici, deoarece asigură evoluţia stării de spirit şi a moralului lor. În particular, scopul acestor psihoterapii este de a-i ajuta să poată depăşi angoasa morţii, să ducă o viaţă demnă şi echilibrată psihic, chiar în starea de gravitate somatică pe care o implică afecţinea lor.

O enormă greşeală pe care o fac mulţi medici în relaţiile cu pacientul este „evitarea" stabilirii unor relaţii „afective", mai ales din perspectiva morţii lui iminente. Totuşi s-ar putea ca 15 minute dedicate convorbirii cu pacientul să salveze ore întregi de activitate a medicului şi a surorilor medicale, administrarea unor duzini de tranchilizante şi a examinărilor radiologice. Prin intermediul unor

„terapii suportive", care deja şi-a demonstrat eficacitatea, tratamentul cancerului poate avea rezultate pozitive mult mai promițătoare [2].

Deaorece, rolul esențial în îngrijirea pacienților oncologici revine personalului de îngrijire medicală, el (personalul medical) ar trebui să manifeste față de pacient următoarele: **atenție, ocrotire, încurajare, optimism** şi **spirit de demnitate**[4].

Bibliografie selectivă

1. Rita L. Atkinson, Richard C. Atchinson, Edvard E. Smith, Daryl J. Bem, *Întroducere în psihologie,* ed XI, Editura Tehnică. Bucureşti, 2002, pag. 712-713.

2. Cornițiu Gavril, *Bazele psihologice ale practicii medicale* ed.II. Editura medicală, Bucureşti, 2000, pag. 152-154.

3. Iamandescu Ioan Bradu, *Psihologie Medicală,* ed. II, Editura Infomedica. 2000, pag. 224-228.

4. Enăchescu C., *Tratat de igienă mintală,* Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1996, pag. 183-184.

Rezumat

În consilierea psihologică a pacienților oncologici se evidențiază următoarele aspecte:

• prezența periodică a psihoterapeutului, care trebuie să activeze mecanismele de apărare ale pacientului;

• abordarea bolii ca un accident şi nu ca pe o fatalitate;

• manifestarea față de pacient a următoarelor calități: atenție, ocrotire, încurajare, optimism şi spirit de demnitate.

Summary

In a psychological consulting of oncology patients there are some important aspects as:

- the psychotherapist must offer periodic consulting to oncology patients for activating the patient's defending mechanisms.

- the diseases itself must be perceived as a temporary (not fatal) disturbance.

- the medical staff must demonstrate to patients a lot of attention, care, tolerance, optimism and spirit of self-esteem.

ASPECTE MODERNE PERIOPERATORII ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL BOLNAVILOR CU TUMORI ALE REGIUNII CAP ŞI GÂT

Victor Eftodii, dr. h. în medicină, **Diana Harştea**, oncolog**, Andrei Țâbârnă,** oncolog,
Institutul Oncologic din Moldova

Până în prezent metoda principală de tratament al neoformațiunilor maligne rămâne ablarea chirurgicală a tumorii. Se execută numeroase intervenții pentru forme extinse de cancer, care necesită lărgirea volumului operator şi majorează riscul chirurgical şi perioperator. Operațiile pentru tumorile de cap şi gât se referă la categoria celor cu un mare potențial traumatizant şi solicită angajarea maximă a forțelor organocompensatorii. În acest context una din sarcinile majore ale terapiei intensive este elaborarea unor procedee efective care să potențeze forțele adaptive ale organismului şi, astfel, să evite accidentele postoperatorii.

Scopul acestui studiu constă în aprecierea efectului clinic al unor noi principii de corecție a hipoxiei tisulare cronice, hipoergismului şi stresului chirurgical prin terapie antioxidativă cu citocrom

C, acid ascorbic, aevit, oxigenare hiperbarică şi iradieri laser cu unde de intensitate minoră în perioada perioperatorie la pacienţii cu tumori ale capului şi gâtului.

Rezultatele curente de tratament chirurgical pe fundalul complexului de terapie propus efectuat la 126 de pacienţi cu tumori ale regiunii cap şi gât au fost confruntate cu cele ale 127 de bolnavi comparabili cu lotul de bază după vârstă, sex, răspândirea procesului tumoral, caracterele asociaţiilor morbide şi tipul de intervenţie chirurgicală, dar îngrijiţi pre- şi postoperator numai cu metode tradiţionale (lotul martor). Bolnavilor din lotul de studiu cu tumori de cap şi gât li s-au efectuat în 32,5% laringectomii, 25,9% - operaţii cu utilizarea tehnicii microchirurgicale, 8,7% - rezecţii maxilare, 17,5% - evidarea ganglionilor cervicali şi 25,4% - alte intervenţii (excizia formaţiunilor cu autodermoplastia defectelor, tiroidectomii ş. a.). Din cei 126 de operaţi 94,4% erau cu procese canceroase. Majoritatea pacienţilor (82%) au fost operaţi pentru procese maligne de stadiile II-III evolutive. Procesele benigne au constituit numai 5,6%.

Analizând rezultatele imediate ale tratamentului chirurgical în funcţie de volumul intervenţiilor, am constatat o dublă reducere a frecvenţei complicaţiilor după aplicarea tehnicilor microchirurgicale de la 20±8,9% până la 10±6,7%. După rezecţii pe maxilarul inferior, accidentele postoperatorii s-au redus mai bine de două ori (de la 77,8±13,9% până la 27,3±13,4%), după excizia ganglionilor cervicali – de la 7,4±5,0% până la 4,5±4,4%. După operaţiile de laringectomie, rezultatele s-au ameliorat, de asemenea de circa două ori (de la 38,9±8,1% până la 22,0±6,5%). Ameliorări au fost şi în celelalte tipuri de operaţii – de la 11,4±5,4% până la 6,3±4,3%.

În ansamblu analizate, complicaţiile s-au redus de la 24,4±3,8% până la 13,5±3,0%, $P<0,05$ (diferenţă cu valoare statistică). Ameliorarea se datorează, în principal, reducerii de peste 3 ori a necrozelor din textura lambourilor transplantate (de la 11,8±2,8% până la 3,2±1,6%, $P<0,05$) şi a complicaţiilor pneumonice de la 3,1±1,5% până la 1,6±1,1%. Trombemboliile arteriopulmonare au scăzut de la 1,6±1,1% în lotul martor până la 0 în lotul de studiu. În lotul de studiu au decedat doi bolnavi: unul prin infarct miocardic după intervenţia microchirurgicală şi altul în urma pneumoniei după laringectomie. În lotul martor s-au produs 3 evoluţii letale, inclusiv 2 prin trombembolia arterei pulmonare, iar un pacient a murit de pneumonie. Decesele postoperatorii au scăzut de la 2,4±1,3% până la 1,6±1,1%.

Aşadar, rezultatele imediate de tratament chirurgical al bolnavilor cu procese tumorale pe cap şi gât demonstrează că prin concursul îngrijirilor terapice intensive ce includ preparate antioxidative, oxigenare hiperbarică şi iradiere laser helium-neon cu intensitate minoră, are loc reducerea de circa două ori a accidentelor postoperatorii, în special, prin minimalizarea numerică a necrozelor parţiale de lambou cutanat şi a pneumoniilor. Reducerea de 1,5 ori a letalităţii prin trombembolii arteriopulmonare confirmă efectul benefic al formulei de tratament propus în vederea hipocoagulării şi ameliorării reologice a sângelui.

Bibliografie selectivă

1. Kupin V. I., Bycov V. S., Ivanov A. V., Zaricev V.Yu., *Potetiating effect of laser radiation on some immunological traites* // Neoplasma, 1992.
2. Senz F., Muller G., Laser in medicine, Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 2004.
3. Shaw J. H., *Influence of stress, depletion and/or malignant disease on the responsabilities of surgical patients to total parenteral nutrition* // Clin. Nutr., 2005.
4. Stănculescu M., Herghelegiu I., Pantis C., *Stressul oxidativ postoperator la bolnavul neoplazic*, // Jurnalul Societăţii Române de Anestezie Terapie Intensivă, vol.1, 1994.
5. Бирюков Ю. В., Бронская Л. К., Чередниченко А. В., *Гипербарическая оксигенация в профилактике и лечения гнойных осложнений после операции на легких и плевре* // Грудная хирургия, 1988.
6. Блинов Н. Н., Гнездилов А. В., Беляев Л. Г., *Некоторые проблемы реадаптации онкологических больных* // Вопр. онкол., 1990
7. Демуров Е. А., *Патофизические воздействия гипербарической оксигенации на организм* // Патофизиология и экспериментальная терапия, 1989.

8. Kupin V. I., Bycov V. S., Ivanov A. V., Zaricev V.Yu., *Potetiating effect of laser radiation on some immunological traites* // Neoplasma, 1992.

9. Senz F., Muller G., *Laser i n medicine,* Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 2004.

10. Shaw J. H., *Influence of stress, depletion and/or malignant disease on the responsabilities of surgical patients to total parenteral nutrition* // Clin. Nutr., 2005.

11. Stănculescu M., Herghelegiu I., Pantis C., *Stressul oxidativ postoperator la bolnavul neoplazic*, Jurnalul Societății Române de Anestezie Terapie Intensivă, vol.1, 1994.

12. Бирюков Ю. В., Бронская Л. К., Чередниченко А. В., *Гипербарическая оксигенация в профилактике и лечения гнойных осложнений после операции* на *легких и плевре* // Грудная хирургия, 1988.

13. Блинов Н. Н., Гнездилов А. В., Беляев Л. Г., *Некоторые проблемы реадаптации онкологических болъных* // Вопр. онкол., 1990.

14. Демуров Е. А., *Патофизические воздействия гипербарической оксигенации на организм* // Патофизиология и экспериментальная терапия, 1989.

Rezumat

În studiu sunt prezentate rezultatele precoce ale tratamentului chirurgical la 126 de pacienți cu tumori ale regiunii cap şi gât supuşi terapiei medicamentoase antioxidative, oxigenării hiperbarice şi iradierilor laser de intensitate minoră. S-a constatat reducerea complicațiilor de la 24,4±3,8% în lotul martor până la 13,5±3,0% în lotul de studiu. Decesele postoperatorii au scăzut respectiv de la 2,4±1,3% până la 1,6±1,1%.

Summary

The study presents the early results of the surgical treatment of the 126 patients with head and neck tumors treated with antioxidants, hyperbaric oxygenation and laser irradiation in the perioperational period. It has been found that the complications decreased from 24,4±3,8% (the witness group) to 13,5±3,0% (the study group). The postoperational deceases diminished from 2,4±1,3% to 1,6±1,1%.

CANCERUL CUTANAT. DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL CARCINOMULUI BAZOCELULAR AL PLEOAPELOR ŞI REGIUNII PREOCULARE

Tatiana Gaju, medic oncolog-chirurg, **Gheorghe Țîbîrnă**, dr. h. în medicină, academician,
Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul cutanat a devenit cel mai frecvent cancer întâlnit la om. Carcinomul bazocelular şi carcinomul spinocelular reprezintă carcinomul epitelial cutanat şi are ca agent cauzator radiația ultravioletă, fie naturală/actinică, fie artificială.

Carcinoamele reprezintă 95% din total şi sunt de două varietăți: carcinoame bazocelulare - se dezvoltă pe loc, nu dau metastaze şi sunt de 4 ori mai frecvente decât carcinoamele spinocelulare care se pot propaga în ganglionii regionali sau foarte rar şi la distanță.

O treime din totalitatea cancerelor sunt cancere cutanate, iar 97% dintre acestea cancere nemelanomatoase. Incidența cancerelor cutanate ocupă locul 3 în structura oncologică a Republicii Moldova şi a constituit în ultimii 5 ani 15,7-16%$_{000}$, fiind în creştere.

Carcinomul bazocelular al pleoapelor reprezintă forma de carcinom epitelial cutanat cu grad de malignitate foarte redus şi se caracterizează prin următoarele:

- nodul tumoral sau placă infiltrată sau ulcerată care prezintă la periferie un chenar format din „perle epiteliomatoase”;
- creştere foarte lentă în timp a tumorii;

- nu metastazează sau metastazează foarte rar;
- nu are localizări la nivelul mucoaselor.

În perioada anilor 2000-2005 în Secția cap şi gât, microchirurgie s-au tratat 38 de pacienți cu carcinom bazocelular al pleoapelor. Din acest număr 25 au fost cu afectarea pleoapei inferioare, iar 13 cu afectarea pleoapei superioare şi segmentele supraorbitale. Din acest lot de pacienți studiați 3 pacienți au primit tratament radiotrapeutic cu efect clinic pozitiv, restul au fost tratați prin metoda chirurgicală – excizia tumorii cu o margine de 5 mm; în caz că tumora depăşeşte dimensiunea de 1 cm este necesară plastia defectului posttumoral.

Carcinomul bazocelular al pleoapelor:

Factori de risc pentru carcinomul bazocelular al pleoapelor:

Fototipul deschis la culoare (I, II).

Expunerea la soare.

Factorul geografic: populații care trăiesc la altitudini mai mari (zone apropiate de ecuator).

- Expunerea la arsenic, radiații ionizante.
- Este mai frecvent la persoane în vârstă, raportul dintre femei şi bărbați fiind de 2:1.

Simptome şi semne clinice esențiale:

- placi infiltrate eritematoase sau ulcerante care cresc lent în dimensiuni; plăcile pot fi delimitate de chenar de papule lucioase (perle epiteliomatoase);
- localizare: la nivelul pleoapelor atât superioare cât şi inferioare predominant pleoapa inferioară în raport de 2:1. Din 80% ale carcinomului bazocelular al regiunii feții 50% le revin pleoapelor;
- leziunile sunt, de obicei, asimptomatice;
- dezvoltare lentă, cu excepția formelor ulcerate.

Explorări diagnostice:

- istoric personal şi examinarea tegumentului şi mucoaselor;
- biopsie cutanată în scop diagnostic;
- examinarea histopatologică a tumorilor excizate, cu controlul marginilor şi al bazei tumorilor.

Forme clinice*:*

• Carcinom bazocelular nodular: tumoră nodulară cu margine perlată, telangiectazii pe suprafață.

• Carcinom bazocelular ulcerat: tumoră ulcerată, cu margine perlată; poate invada şi distruge structurile profunde.

• Carcinom bazocelular pigmentar.

• Carcinom bazocelular sclerozant.

• Carcinom bazocelular chistic: papulă sau nodul moale, translucid, situat adesea, periocular.

• Carcinom bazocelular superficial/ pagetoid: placă eritematoasă, crustoasă, cu extindere lentă.

Atitudine terapeutică:

- maximale: rata de vindecare care se poate obține este de peste 95%;
- minimale: îndepărtarea completă apreciată clinic şi histologic.

Tratament prespitalicesc:

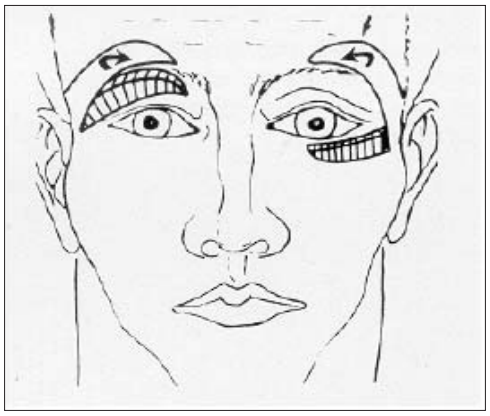
- evitarea factorilor de risc;
- educarea pacienților în sensul cunoaşterii şi evitării factorilor de risc;
- fotoprotecție;
- examenul medical periodic al întregului tegument.

Tratament în spital:

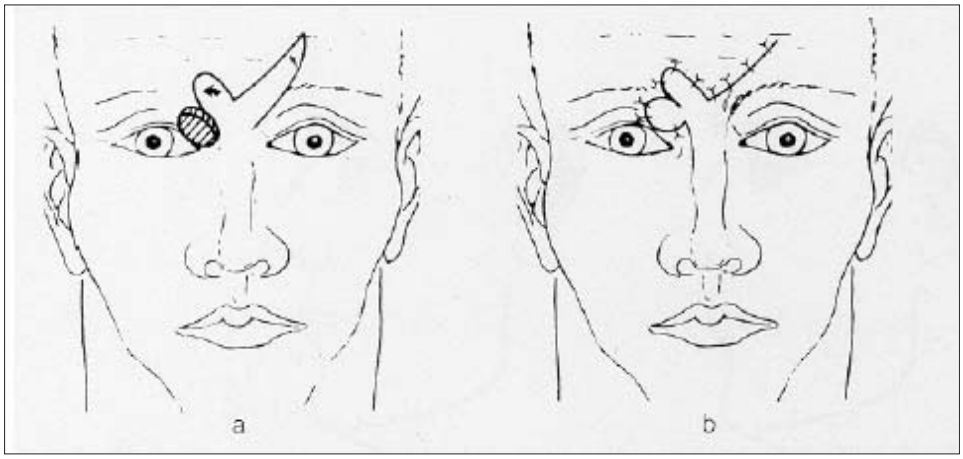
Alegerea metodei de tratament este în funcție de mărimea, localizarea şi de tipul tumorii.

Rata recidivelor este apreciată la 5%.

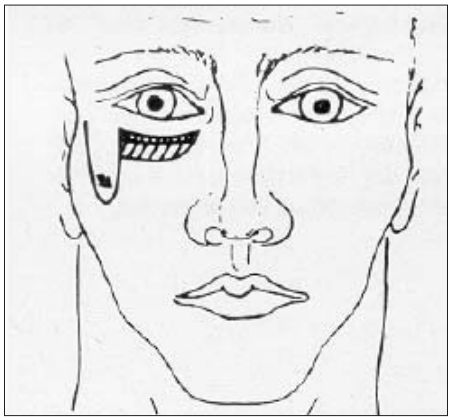
Tratament chirurgical: excizia tumorii cu o margine de 5 mm; în caz că tumora depăşeşte dimensiunea de 1 cm este necesară plastia defectului posttumoral prin diferite forme de lambouri cutanate transpozitionale, cum ar fi:



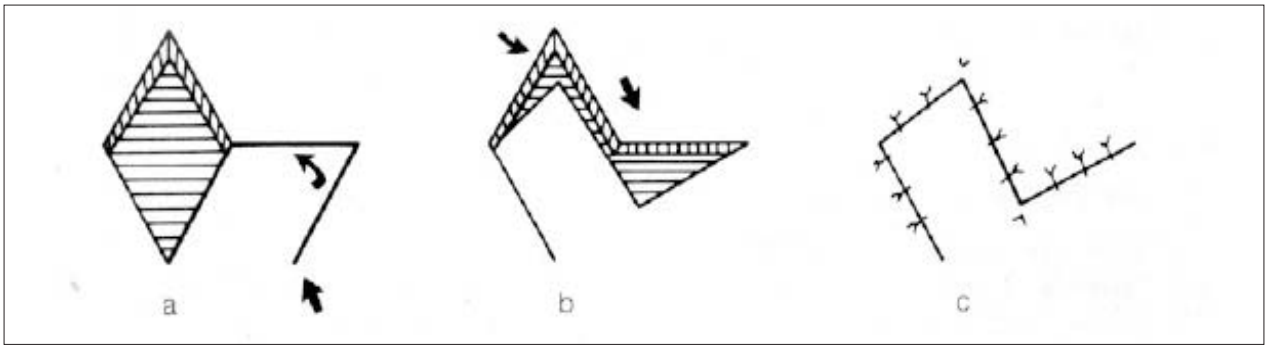
Des. 1 Lamdou transpozițional supraciliar după Fricke şi Kreibig



Des. 2. Lambou "bi-lobat" în afectarea pielii unghiului medial al pleoapei superioare



Des. 3. Lambou pedicular transpozițional



Des. 4. Lambou romboid

a) formarea defectului romboid şi transcrierea lamboului;
b) lamboul este indentic transcris cu defectul posttumoral, este efectuată mobilizarea;
c) închiderea defectului.

Formele sclerozante necesită o margine de excizie până la 1 cm:

- Este necesar controlul histologic al tumorilor excizate, al marginilor şi bazei tumorii.
- Variantă: chirurgia micrografică.

Crioterapie: profundă a întregii tumori, cu azot lichid. Se recomandă numai în formele de carcinom bazocelular superficial.

Curetajul tumorii şi electrocauterizarea bazei pentru tumorile mai mici de 1 cm şi pentru formele superficiale; lipseşte controlul histologic al marginilor, vindecare prelungită, rezultate cosmetice mai puțin satisfăcătoare decât la metoda chirurgicală.

Radioterapie: doze fracționate de 3-5 Gy până la doza totală de 50-60Gy; rezultate estetice bune, dar se recomandă doar persoanelor vârstnice, celor care refuză tratamentul chirurgical.

Bibliografie selectivă

1. H.Weerda, *Kompendium plastisch-rekonstruktiver.* Eingriffe im Gesichtsbereich, 2003, pp 55-57.

2. *Ghid de diagnostic şi tratament pentru carcinomul epitelial cutanat Carcinomul bazocelular/ epiteliomul bazocelular/ bazaliomul.*

3. Gh. Țîbîrnă*, Ghid clinic de oncologie.* Editura „Universul", Chişinău, 2003.

4. *Anuarul statistic Institutul Oncologic al Republicii Moldova.* Departamentul statistică 2000-2005.

Rezumat

În perioada anilor 2000- 2005 au fost diagnosticați 38 de bolnavi cu carcinom bazocelular al pleoapelor st. I, II, III. La 8% bolnavi s-a efectuat tratament radioterapic, la 5,6% tratament crioterapic, la 86,4% tratament chirurgical cu / sau fără plastia defectului posttumoral prin diverse tipuri de lambouri regionale.

Summary

Between 2000- 2005 in Institute of Oncology of Republic of Moldova were diagnosed 38 primary patients having basocelular carcinoma of the eyelids of. I, II, III stadiums of the process A In 8% of cases we used radioterapeutic treatment, in 5,6 %- criotherapeutical treatment, in 86,4 % - surgical treatment with or without plastic reconstruction of the posttumoral defect using various types of skin regionally flaps.

MELANOMUL MALIGN-ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE, TRATAMENT ŞI PRONOSTIC

Valeriu Palade, oncolog-chirurg, **Constantin Clim**, dr. în medicină,
Iulian Țurcanu, medic rezident, Institutul Oncologic din Moldova

Melanomul malign a fost definit ca neoplazie a sistemului melanocitar, intâlnită mai frecvent la nivelul pielii, unde celulele melanice formează un strat continuu, neîntrerupt pe toată suprafața corpului. Melanocitele producătoare de pigment (melanina) se mai găsesc în cavitatea bucală, porțiunea nazală a faringelui, în esofag, urechea interna, ochi, leptomeninge, mamelon şi în organele genitale externe, în jurul vaselor sangvine şi al nevilor periferici. Proliferările benigne ale melanocitelor sunt denumite nevi, iar elementele componente - celule nevice. Nevii pigmentari sau melanoamele benigne sunt, mai curând, anomalii de dezvoltare decât formațiuni neoplazice, care apar, de obicei, în primii ani după naştere.

Melanomul malign prezintă cea mai agresivă şi imprevizibilă evoluţie din toate neoplaziile cutanate şi, probabil, dintre toate cancerele, acoperind o gamă largă de posibilităţi, de la involuţia spontană a leziunilor unice, până la progresiunea rapidă spre exit independent de stadiul clinic al bolii sau de terapia aplicată. Melanomul malign este întâlnit cu o frecvenţă de 20 de ori mai mică decât carcinomul pielii sau cu o frecvenţă de 1% din totalitatea tumorilor maligne umane, realizând 0,75% din decesele prin tumori maligne. Incidenţa melanomului malign este de ≈ 2,0 la 100000 de locuitori. In ultimele decenii de pe toate meridianele se anunţă o schimbare a ratei de incidenţă a bolii, înregistrându-se o creştere progresivă. Distribuţia geografică a melanomului malign corespunde ariilor de înaltă expunere la radiaţia solară. Boala se întâlneşte foarte rar la copii, vârsta de maximă frecvenţă este între 30 şi 50 de ani. Cifrele de repartiţie a melanomului malign variază în funcţie de statistici, deseori reflectând o distribuţie aproximativ egală pe cele două sexe. În ceea ce priveşte sediul tumorii, pielea reprezintă localizarea cea mai frecventă, aproximativ 90% din totalitatea melanoamelor maligne, restul fiind localizări în regiunile ochiului, cavităţii bucale, esofagului, vaginului, anusului şi rectului. Referindu-ne numai la melanomul malign cutanat, constatăm că repartiţia pe diferite zone anatomice impune unele particularităţi. La sexul masculin incidenţa maximă se constată pe cap, gât şi trunchi, iar la femei pe porţiunea distală a membrelor inferioare.

Anual în Republica Moldova se înregistrează 70-80 de cazuri de melanom malign. Incidenţa prin această maladie este expusă în următorul tabel (*tab. 1*), repartizarea pe raioanele republicii a morbidităţii (indicele mediu pe ultimii 10 ani) melanomului malign este prezentată în *fig.1*.

Tabelul 1

ANII	***c.a***	***%000***	***c.a***	***%***	***c.a***	***%***	***c.a***	***%***	***c.a***	***%***
			St. I		**St. II**		**St. III**		**St. IV**	
2002	58	1,6	3	5,2	9	15,5	6	10,3	8	13,8
2003	66	1,9	4	6,1	14	21,2	7	10,6	6	9,1
2004	82	2,3	2	2,4	11	13,4	19	23,2	11	13,4
2005	80	2,2	4	5,0	14	17,5	10	12,5	7	8,8
2006	82	2,3	2	2,4	15	18,3	7	8,5	12	14,6

Rezultatele numeroaselor observaţii clinice şi histologice permit a concluziona că la un număr semnificativ de bolnavi melanoamele maligne apar în asociere cu nevii melanocitari. Cercetările din acest domeniu au fost concentrate şi asupra secvenţei nev - melanom. Acceptând că unele melanoame sunt asociate cu nevi melanocitari, apare întrebarea care dintre aceşti nevi au potenţial de transformare malignă?

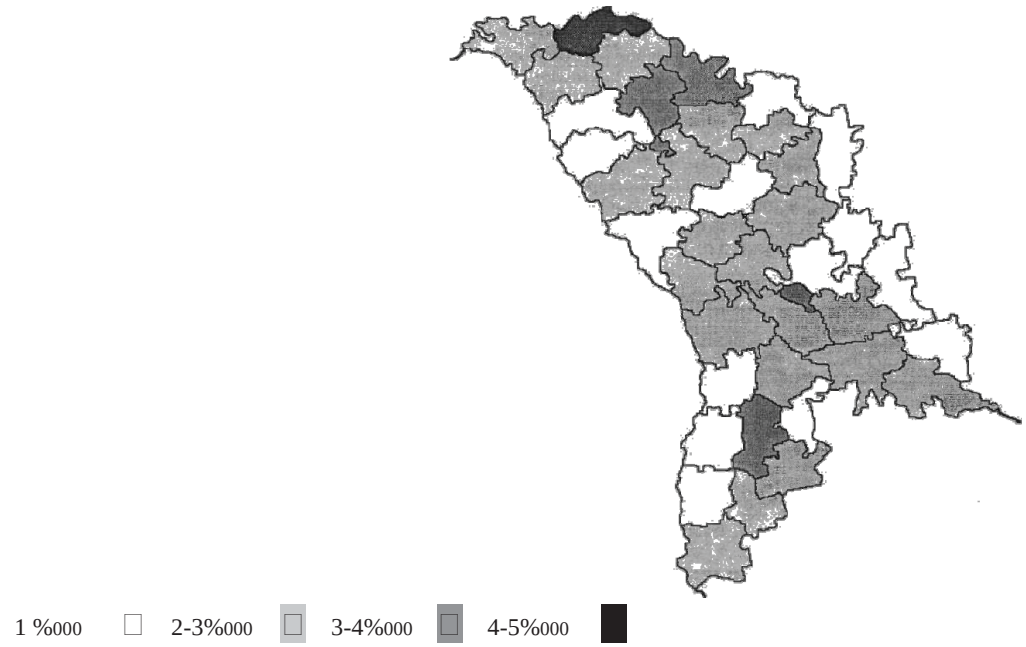


Fig.1.

Nevii pigmentari (melanoamele benigne) se prezintă, în general, sub forma unor pete sau leziuni papilare pigmentate, de dimensini variabile, care rezultă din proliferarea melanocitelor. La formarea nevului pot participa toți constituenții tegumentului, dar elementele celulare de bază sunt melanocitele intraepidermale, celulele Schwann şi terminațiile nervoase din derm. În consecință, nevii se pot întâlni în orice regiune a corpului unde există melanocite: piele, conjunctivă, tractul uveal şi meninge.

Au fost descrise urmatoarele tipuri de nevi**:**

Nevul intraepidermal sau joncțional – este format din cuiburi de melanocite situate exclusiv în epiderm, la nivelul zonei de joncțiune epidermo-dermală, de regulă în vârfurile crestelor interpapilare. Stratul bazal dintre cuiburi este normal sau poate conține melanocite mai numeroase decât în mod normal. Cuiburile de melanocite din epiderm sunt separate de derm prin membrana bazală. Epidermul supradiacent este normal, dermul fiind lipsit de infiltrat inflamator. Clinic, nevul joncțional se prezintă sub forma unei leziuni maculare pigmentare de culoare brună, neagră sau albăstruie, uneori bine circumscrisă, alteori cu margini slab conturate față de tegumentul învecinat. Nevul joncțional se întâlneşte, mai ales, la copii, mai rar la adulți, la nivelul palmelor, plantei şi scrotului.

Nevul compus (mixt). Pe parcursul evoluției, unele celule nevice se desprind şi traversează membrana bazală formând cuiburi de celule melanice atât la nivelul joncțiunii epidermo-dermale, cât şi în dermul subiacent, pâna la adâncimi variabile. Astfel, ia naştere nevul compus sau mixt. Nevii compuşi pot conține uneori glande sebacee şi fire de păr.

Nevul intradermal – este constituit din celule nevice situate exclusiv în derm, reprezintând forma complet dezvoltată, matură inactivă a melanomului benign, întâlnită în mod obişnuit la adulți. Clinic, nevii intradermali se prezintă sub formă de leziuni papulare uşor elevate sau papilomatoase, slab pigmentate, de culoare brună-palidă, roşietici sau acromi. Nevii papilomatoşi conțin frecvent fire de păr, glande sebacee, care pot da naştere la foliculite supurative, ridicând suspiciunea unei malignizări. Aceste trei tipuri de nevi: intraepidermal sau joncțional, compus şi dermal reprezintă, în realitate, stadii diferite observare în cursul dezvoltării nevilor câştigați. Această evoluție nu este obligatorie. O leziune se poate menține o perioadă nelimitată de timp într-un anumit stadiu de evoluție.

Pe lângă aceste trei forme principale, s-au descris următoarele tipuri de nevi:

Nevul displazic – este un nev mare atipic, care reprezintă o formă intermediară, între nevul compus şi melanomul malign. Aceşti nevi au contur neregulat, pigmentare variabilă, adesea cu manta roşietică, cu componență maculară. Tipic, dar nu invariabil, ei sunt mai mari de 5 mm şi mai numeroşi decât nevii câştigați compuşi şi pot să apară în locuri neobişnuite pentru aceştia, ca regiunea scalpului şi glanda mamară, având predilecție pentru regiunea fesieră şi plicile inghinale. Morfologic este prezența atipiilor nucleare ale melanocitelor, asociată cu o reacție limfocitară şi/sau fibroblastică în dermul superficial. Gravitatea modificărilor displazice este reflectată, în primul rând, de proporția celulelor atipice, mai mult decât de aspectul celulelor individuale. O proporție de peste 50% de nuclei atipici, ca şi prezența mitozelor, ridică suspiciunea de melanom malign.

Nevul albastru – se prezintă sub formă de tumefieri rotunde, netede, de culoare neagră-albăstruie, fără păr, situate la față sau în regiunea dorsală a mâinilor şi picioarelor. Este cel mai închis la culoare dintre toate leziunile pigmentare. În majoritatea cazurilor este un nev strict intradermal, fără activitate joncțională, care poate pătrunde în profunzime până la nivelul țesutului celular subcutanat. Culoarea albastră este determinată de pigmentul produs de melanocitele dermale profunde. Variante ale nevului albastru sunt:

1. Pata mongoliană de culoare albăstruie ce apare în regiunea sacrală în primele zile de la naştere şi dispare după patru ani.

2. Nevul lui Ota ce se prezintă sub forma unor macule, imprecis delimitate cu localizare oftalmo-maxilară.

3. Nevul lui Ito, care este similar petei mongole şi nevului Ota. Are o distribuție metamerică, interesând, de obicei, extremitățile.

Etiopatogenie

Creşterea constatntă a frecvenţei melanomului malign în ultimii ani a impus cunoaşterea factorilor de risc implicaţi în apariţia lui, în scopul adoptării unei conduite preventive, eficiente, în depistarea şi inlăturarea acestor factori.

In legatură cu procesul de transformare malignă a nevilor (alunițelor) există discuţii asupra rolului favorizant pe care 1-ar exercita diverşi factori ce ţin de individul afectat. Studiile efectuate au stabilit principalii factori de risc ai melanomului malign: radiaţiile solare, fenotipul cutanat şi forma clinică a nevilor nevocelulari, determinismul genetic, traumatismul acut şi cronic, influenţele hormonale.

Soarele şi radiaţiile ultraviolete nu pot fi omise din rândul factorilor ce pot interveni în apariţia şi transformarea malignă a nevilor. S-a stabilit legătura dintre creşterea incidenţei melanomului malign şi apropierea de Ecuator în ţări ca Australia şi SUA. Incidența mai mare a melanomului malign pe aceste continente (30 de cazuri la 1 mil. locuitori în a. 1980) faţă de cea din Europa centrală, care este de 5 ori mai scăzută la indivizii de aceeaşi etnie, nu poate fi explicată decât prin acţiunea radiaţiilor ultraviolete. În Europa, incidența cea mai mare a fost înregistrată în nord, şi mult mai scazută în ţările mediteraniene. Această repartiţie a melanomului este legată, probabil, de pigmentarea persoanelor din Europa de Sud, realizându-se, astfel, o mai bună protecţie faţă de radiaţiile ultraviolete. În acelaşi timp, s-a observat că negrii au o incidenţă redusă a melanomului comparativ cu populatia albă din aceleaşi regiuni. Recent, s-a constatat că nu numărul melanocitelor este mai mare la populaţia neagră, ci cantitatea de pigment, melanocitele fiind în acelaşi număr ca la populaţia albă. Fenotipul cutanat joacă un rol important în apariţia melanomului malign pe leziuni nevice preexistente şi este de 3-4 ori mai frecvent la rasele puţin pigmentate. Melanomul a fost asociat cu pielea de culoare deschisă, păr blond sau roşu, ochi albaştri sau verzi, originea celtică a populaţiei. De asemenea, incapacitatea relativă de bronzare, eriteme solare severe repetate, puţine expuneri la soare, expuneri solare brutale urmate de arsuri, prezenţa şi densitatea efelidelor constituie fiecare în parte factori de risc constituţionali, de care trebuie să se ţină seama.

Riscul relativ de dezvoltare a melanomului malign este proporţional cu numărul de nevi diseminaţi pe întreaga suprafaţă corporală. El creşte la nevii nevocelulari cu diametrul mai mare de 2 mm, cu formă de nevi palpabili, numeroşi la nivelul braţelor.

Rolul factorului genetic în apariţia melanomului malign este cunoscut de multă vreme. Primul caz de melanom familial a fost descris în 1820 de către chirurgul englez William Norris la doi pacienţi, tată şi fiu. Melanoamele maligne familiale reprezintă între 1-11% din totalul melanoamelor maligne, ele putând să se integreze sau nu în contextul sindromului nevilor displazici familiali. Subiecţii ce prezintă nevi displazici şi două rude apropiate cu melanom malign au risc de aproape 100% ca să facă un melanom în cursul vieţii. Un element în definirea melanomului malign transmis ereditar este şi frecvenţa crescută a tumorilor primare multiple şi plurifocalităţii melanomului. Asocierile cele mai frecvente ale melanomului malign sunt cu neoplasmele de sân, cancerul de colon, de ovar şi de ţesut limfopoetic.

Traumatismele se presupune că ar interveni în procesul de transformare a nevilior nevocelulari în melanom malign într-o proporţie medie de 30-40% din cazuri, majoritatea autorilor admiţând rolul lor nociv. Nevii nevocelulari cei mai expuşi agresiunilor externe sunt situaţi pe faţă, spate, centură, gambe, organe genitale şi pe plante. Traumatismele cele mai incriminate în procesul de transformare malignă a nevilor sunt traumatisme unice şi puternice: arsuri, atingeri cu substanţe caustice, legare cu fir de păr, tăiere cu lama. Clinica a arătat ca iritarea iatrogenă a nevilor prin electroliză, iradiere, cauterizare, trebuie evitată, deoarece sunt factori ce cauzează declanşarea transformării maligne. Timpul de latenţă care se scurge între traumatismul acut şi malignizare este, de obicei, scurt, 1-2 luni. Rezultatele favorabile obţinute prin tratamentele locale, care cicatrizează aparent leziunea nevică nu înseamnă însă vindecare, nevul traumatizat putând evolua rapid spre transformare malignă.

Din datele prezentate de unii autori, se constată că incidența mai mare a melanomului malign se găseşte în rândul femeilor. Majoritatea autorilor admit rolul defavorabil pe care îl joacă sarcina,

respectiv hormonii sexuali, în procesul de transformare malignă a unui nev nevocelular. Influența hormonilor steroizi sexuali este relevată de raritatea melanoamelor maligne apărute înainte de pubertate, proeminența nevilor invizibili, creşterea rapidă şi accentuarea culorii acestora în timpul pubertății. Androgenii au fost şi ei incriminați, plecându-se de la observațiile conform cărora supraviețuirea bărbaților cu melanom malign ar fi mai scurtă decât a femeilor. Androgenii secretați în timpul sarcinii ar putea fi responsabili de agravările observate la femeia gravidă. Deseori un nev îndepărtat de la o gravidă prezintă o activitate celulară considerabilă. Recent, au fost publicate date ce arată că femeile care au născut au un prognostic mai bun decât nuliparele. Aceste observații pot fi explicate prin prezența unor receptori hormonali, sub forma antigenilor de melanom, care prin sensibilizare în timpul sarcinii inhibă progesia bolii. Ipoteza este susținută şi de observațiile care remarcă o agravare a evoluției melanomului malign în timpul menopauzei.

În prezent se cunoaşte existența receptorilor celulari pentru estrogeni şi progesteron la nivelul leziunilor cu potențial de transformare malignă. Aceşti receptori au fost identificați şi la nevii nevocelulari congenitali, precum şi la melanoamele maligne. Pornind de la aceste observații, se poate constata că toate leziunile melanocitare în care se evidențiază existența unor receptori tumorali ar putea fi melanoame sau leziuni nevice susceptibile de transformare malignă.

Forme anatomo-clinice

Clinic melanomul malign prezintă o serie de caracteristici pe baza cărora poate fi recunoscut de clinicieni, mai ales dacă modificările apar pe un nev preexistent. Leziunea este plată sau uşor palpabilă, de obicei cu un diametru mai mare de 5 mm, cu margini neregulate, colorată neuniform în nuanțe de brun-negru sau roşietic-albastru. Melanoamele maligne pot prezenta următoarele modalități de dezvoltare, indiferent dacă se formează sau nu dintr-un nev benign. Conform clasificării propuse de Clark, melanoamele maligne se împart în următoarele forme:

• Melanom malign cu o componentă adiacentă de extensie superficială (sinonime: melanom cu extensie superficială, malanom pagetoid).

• Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentigo malign (sinonime: melanom malign de tip lentigo, lentigo melanic malign, melanom malign de tipul petei melanice Hutchinson).

• Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentiginos acral (sinonime: melanom plantar, palmal, subunghial lentiginos, melanom lentiginos acral).

• Melanom malign cu o componentă adiacentă de tip lentiginos mucos (sinonime: melanom lentiginos mucos).

• Melanom malign fără nici o componentă adiacentă (melanom malign nodular).

Melanomul malign cu diseminare în suprafață. Este forma anatomo-clinică cel mai des întâlnită, având o frecvență de77% între melanoamele maligne cutanate. Distribuția pe sexe este aproximativ egală, doar că se observă o frecvență mai mare pe cap, gât şi trunchi la bărbați, pe când la femei predomină localizarea pe membrele inferioare. Leziunea este întâlnită atât pe suprafețele expuse la soare, cât şi pe cele acoperite, de asemenea pe mucoasele cavității bucale, nasofaringelui, vulvei, vaginului, penisului şi canalului anal. Termenul de melanom cu extensie superficială ilustrează caracterul de extindere centrifugă a procesului tumoral, care rezultă din lărgirea ariei melanocitelor afectate.Macroscopic se prezintă ca o leziune adesea elevată, cu un diametru de până la 3 cm, a cărei suprafață prezintă o combinație de culori, de la roz, cafeniu-roşcat, maro spre negru. La palpare se poate depista o uşoară infiltrare a țesuturilor subiacente. Se presupune că leziunea provine dintr-un nev joncțional, congenital sau dobândit. Aspectele clinice care sugerează începerea invaziei melanomului cu diseminare în suprafață pot fi recunoscute încă la leziunile foarte mici. În aceste momente, culoarea maro sau neagră, până acum dominantă, începe să „pălească", iar leziunea din plană devine nodulară, observndu-se o accelerare a creşterii dimensiunilor, care se pot dubla la interval de săptămâni. Suprafața nodului apare catifelată, iar culoarea poate avea nuanțe de albastru-întunecat sau chiar roz. Uneori poate apare ulcerarea suprafeței sau sângerarea în cantități mici. O particularitate a acestor tipuri de melanoame este faptul că-şi pot păstra caracterul macular sau uşor palpabi chiar şi în faza când celulele tumorale au infiltrat tegumentul în profunzime până la stratul reticular.

Melanomul malign cu componentă de tip lentigo. Descris în 1892 de către Hutchinson, se mai întâlneşte cu denumirea de „melanoză precanceroasă Dubreuilh". Are cel mai bun prognostic din toate formele de melanom malign cutanat. Apare, de obicei, după 40 de ani, în regiunile expuse la soare: faţă, mâini, gât. Macroscopic se prezintă ca o leziune plată, de culoare între brun închis şi negru, bine delimitată, cu dimensiuni variind între 1 şi 4 cm. Maculele pigmentate pot exista o perioadă îndelungată şi numai după 10 - 15 ani pot să apară unul sau mai mulţi noduli mici de melanom invaziv, care pot fi decelaţi prin palparea tumorii. Procesul are o evoluţie lentă, cu perioade de creştere şi regresiune. Regresiunea spontană duce la apariţia în jurul tumorii a unei zone de hipopigmentare.

Melanomul malign cu componentă adiacentă de tip lentiginos acral. Termenul a fost introdus de Reed în 1970 şi defineşte leziunile lentiginoase melanice ce se dezvoltă la nivelul pielii glabre (lipsită de fire de păr): palmă, plantă, periunghial. Uneori denumirea o întâlnim şi referitor la leziunile melanice situate la joncţiunile mucocutanate (anocutanată). Este cel mai frecvent tip de melanom descris la rasa neagră. Evoluţia este înceată, de obicei durează ani de zile şi nu are o legătură etiologică cu factorii actinici.Clinic se prezintă sub forma unei leziuni pigmentare plate, de culoare brună sau neagră, care în mod inconstant se poate asocia şi cu un nodul, de obicei, ulcerat. Prezenţa invaziei nu poate fi apreciată clinic din cauza grosimii stratului cornos. De aceea, în orice leziune de acest tip trebuie suspectată existenţa invaziei în profunzime. Leziunile diseminează predominant orizontal, putând atinge dimensiuni de peste 10 cm. Această formă anatomo-clinică reprezintă 7,5% din totalitatea melanoamelor maligne. Se pare că există o predilecţie pentru sexul feminin. Incidenţa metastazelor ganglionare în momentul diagnosticului este de 30%.

In localizările subunghiale melanomul malign afectează mai frecvent policelul sau halucelul. Debutul său este sub forma unei pete melanice subunghiale care impregnează matricea omogen sau sub forma de striuri longitudionale, fără un istoric de leziune pigmentată preexistentă. Pacienţii susţin, de obicei, că leziunea a apărut după un traumatism. Aproximativ 1/5 din melanoamele subunghiale sunt amelanotice, ceea ce ridică mari probleme de diagnostic.

Melanomul malign cu componentă adiacentă de tip lentiginos mucos. Această formă se dezvoltă la nivelul mucoasei vulvare, anale, penisului, vaginului, cavităţii bucale, tractului respirator superior, conjunctivale şi esofagiene. Pe mucoase pot să apară şi melanoame cu extensie superficială sau fără nici o componentă adiacentă.

Melanomul malign nodular (melanomul malign fără nici o componentă adiacentă) mai poate fi întâlnit şi sub numele de melanom malign polipoid. Reprezintă circă 10-15% din totalitatea melanoamelor maligne, maximul frecvenţei situându-se în jurul vârstei de 50 de ani. Apare în orice regiune a pielii, cel mai fregvent îl descoperim pe trunchiul bărbaţilor. Chiar dacă se dezvoltă pe fondul unui nev preexistent, nu există o prealabilă extindere a zonei pigmentate, deşi poate exista un eritem de acompaniment. Macroscopic se prezintă ca o formaţiune tumorală nodulară, fără halou pigmentar. Leziunea este rotundă, hemisferică, cu diametrul de 1-2 cm, sau vegetantă, mai mult sau mai puţin proeminentă, de formă neregulată, polilobată, baza tumorii prezintă o infiltrare moderată, care, de regulă, se limitează la suprafaţa de implantare. Culoarea tumorii relativ uniformă variază de la negru la albastru şi roşu, ocazional cu arii acrome. Deşi în mod obişnuit nu evoluează spre ulcerare, după traumatisme şi asocierea infecţiei secundare, suprafaţa tumorii devine discontinuă, apare sângerarea. În aceste cazuri melanomul poate fi înconjurat de un halou inflamator de intensitate şi dimensiuni variabile. În jurul tumorii primare se pot dezvolta tumori satelite sub formă de pete pigmentare sau de mici noduli, leziuni ce sunt interpretate ca metastaze „în tranzit". Evoluţia melanomului malign nodular este cea mai scurtă dintre toate formele anatomo-clinice de melanom malign. Între debutul tumorii şi apariţia metastazelor cauzatoare de deces trece un interval de la câteva luni până la 2 ani.

Dintre formele clinice mai puţin frecvente se poate de menţionat melanomul malign cu tumoră primară necunoscută, prima manifestare a căruia este metastaza, de obicei ganglionară, şi melanomul acromic, care apare mai frecvent la nivelul plantelor, unde poate lua aspectul de hipercheratoză circumscrisă.

Oricare din variantele de melanom menţionate mai sus poate fi alcătuită din 3 tipuri celulare

diferite: epiteliale, fuziforme şi mici. Nu s-a observat o asociere clară între tipurile celulare şi diferite tipuri de melanom, cu excepţia faptului că celulele epitelioide sunt mai frecvente în melanoamele cu extensie superficială, iar cele fuziforme în melanoamele de tip lentigo.

Evoluţia melanomului malign constituit prezintă două faze de creştere: una în plan orizontal al epidermului şi alta verticală. In timpul fazei de creştere în plan orizontal, membrana bazală rămâne intactă, se observă o infiltraţie limfocitară peritumorală abundentă melanomul putând stagna în evoluţie ani de zile (faza dormantă de evoluţie). În faza de dezvoltare verticală se produc transformări intralezionale, cum ar fi creşterea numărului melanocitelor maligne şi diminuarea infiltraţiei limfocitare peritumorale, perforarea membranei bazale, pătrunderea celulelor tumorale în sistemul sangvin, urmată de apariţia metastazelor. Debutul diseminării melanomului malign, ca, de altfel, în majoritatea neoplaziilor, are loc pe cale limfatică. Metastazele incipient sunt limitate la calea limfatică şi prin migrare activă din capilarul limfatic spre cel venos, "datorită existenţei numeroaselor conexiuni limfosangvine, apare diseminarea hematogenă. După pătrunderea în vase, celulele tumorale pot să prolifereze la locul de implantare sau pot fi transportate prin sistemul circulator în orice organ periferic. În cursul dezvoltării melanomului malign, iniţial se poate evidenţia faza tumorei primare localizate. Etapa următoare se caracterizează prin apariţia metastazelor în limfoganglionii regionali. Ulterior se dezvoltă faza de generalizare a bolii, melanomul diseminat cu metastaze în limfoganglionii situaţi la distanţă de staţia regională, viscere, metastaze cutanate. Această evoluţie nu este obligatorie. O leziune se poate menţine o perioadă nelimitată de timp în prima fază de dezvoltare, apoi poate metastaza în organele interne, fără a mai afecta ganglionii limfatici regionali.

Diagnostic

Polimorfismul evolutiv al melanomului malign duce la o mare discrepanţă între diagnosticul suspicionat şi cel real, ce variază între 30% şi 50%. Latenţa îndelungată a evoluţiei unui nev pigmentar, simptomatolgia săracă a unui melanom malign apărut la nivelul tegumentelor sănătoase sau debutul acromic al melanomului fac ca de multe ori diagnosticul să fie pus sub semnul întrebării. Diagnosticul clinic este la fel de dificil de efectuat atât pentru melanoamele provenite din nevi pigmentări, cât şi pentru cele apărute „de novo" sau cu tumoră primară necunoscută. Cum însă în majoritatea cazurilor bolnavul prezintă antecedente „nevice," accentul se pune pe depistarea primelor semne de transformare malignă a acestor leziuni. Semnele la nivelul tegumentelor, unde orice formaţiune pigmentară care-şi modifică dimensiunea, forma marjinală, culoarea sau sângerează, se ulcerează ori devine doar pruriginoasă, ridică suspiciunea malignităţii. Dintre semnele clinice minore de transformare malignă ale nevului pigmentar se pot menţiona: acentuarea pigmentaţiei; creşterea în suprafaţă şi volum; infiltrarea bazei; modificarea suprafeţei: din mată rugoasă, devine netedă, lucioasă; apariţia unui halou pigmentar; apariţia unor semne subiective, cum sunt: pruritul, arsurile, usturimea, jena locală. Semnele majore sau elementele principale de diagnostic precoce al transformării maligne a unui nev pigmentar sunt: creşterea rapidă, ulcerarea, sângerarea şi apariţia crustelor pe suprafaţa leziunii. După datele dermatologilor de la Universitatea din Aiowa, există „regula ABCD"a suspectării malignizării neoformaţiunilor pigmentare:

A - (*asymmetry*): asimetria - o parte a tumorii nu este identică cu partea opusă.

B - (*border irregularity*): marginea leziunii ia o formă neregulată.

C - (*color*): culoarea neagră sau mai întunecată ca la alte neoformaţiuni pigmentare ori când omogenitatea colorației variază în nuanţe roşietic-alb-albastru.

D - (*diametr*): diametrul mai mare de 6 mm.

Unii autori adaugă semnul E (*elevation*): gradul de proeminenţă de la suprafaţa pielii.

După datele noastre, în aproape 20% de cazuri melanomul malign apare „de novo". Pentru melanoamele de acest tip aspectul clinic este al uneia din formele anotomo-clinice descrise mai sus. In cazul debutului prin metastază, uneori putem depista în antecedentele personale, extirparea sau cauterizarea unor leziuni mici cutanate, fără efectuarea examenului morfologic. In toate cazurile semnele clinice de diagnostic sunt mai mult orientative. Alte procedee de diagnostic, atât termografia,

termoviziunea tumorii, care se bazează pe faptul că la nivelul țesuturilor cu grad înalt de mitoză valorile termice sunt mai mari decât la țesuturile normale, cât şi conductivitatea electrică, capacitatea de reținere a fosforului radioactiv, nu au dat satisfacție în aprecierea diagnosticului pozitiv. Citodiagnosticul ce se efectuează prin amprentă pe lamă de pe suprafața ulcerată în scopul colectării celulelor detaşate din tumoră, suspicionează malignitatea aproximativ în 80% din cazuri. In această situație, biopsia este cel mai sigur procedeu de diagnostic. După unii autori, biopsia prelevată prin incizia tumorii ar grăbi evoluția negativă a acesteia. De aceea, se recomandă prelevarea materialului biopsie prin excizia totală a tumorii. O biopsie excizională, care în mod obişnuit este fuziformă, trebuie de efectuat sub anestezie generala. Linia de incizie a tegumentelor peritumorale trebuie făcută în direcția de diseminare a bolii, să aibă o distanță de 10 mm de la marginile anatomice ale tumorii şi o profunzime care să includă şi grăsimea subtegumentară. Respectând aceste recomandări, anatomopatologul va putea să ofere date cu privire la nivelul de invazie şi grosime a leziunii, elemente care influențează extensia actului chirurgical radical.

Diagnosticul diferențial clinic este dificil şi în multe cazuri recere confirmare histologică. In principal diagnosticul melanoamelor maligne se va face cu:

• Nevii inflamați, cu abces subnevic, fenomen caracteristic pentru nevii pilari, care din motive estetice sunt permanent epilați. Caracterul nevului (pilar), anamneza de câteva zile a fenomenelor inflamatorii care depăşesc nevul, prezența eventuală a unor semne de colecție supurativă uşurează diagnosticul.

• Nevii „albaştri" dermici (subepidermici) realizează proeminențe de culoare albastră-neagră, uneori chiar numai pete albăstrui (profunde), fiind formați din aglomerări intradermice de celule melanofore şi rare melanocite. Malignizarea lor este excepțională.

• Melanomul juvenil (Spitz) apare la copii şi tineri. Clinic poate îmbrăca aspectul de melanom malign, dar histologic se deosebeşte net, prin prezența de celule pigmentare gigante, aranjate în „teci". Melanomul juvenil e caracterizat prin benignitatea sa.

• Verucile seboreice, care apar uneori exploziv după vârsta de 45-50 de ani, mai ales pe trunchi, mai rar pe tâmple sau gât (pe aşa-numitele zone seboreice), fiind intens pigmentate plane, dar, mai ales, discret elevate, ridică probleme dificile de diagnostic. Suprafața lor discret desevamativă, niciodată sângerândă, cu orificii foliculare dilatate, permite chiar şi clinic o diferențiere netă. Apariția lor „explozivă" (în număr mare şi într-un răstimp de câteva luni) este semnal pentru cercetarea unei neoplazii viscerale. În mod obişnuit constituie semnul unor modificări hormonale de senescență.

• Epiteliomul bazocelular pigmentat are, de obicei, un aspect plan, în placă neuniform pigmentată, cu margini bine conturate printr-un chenar filiform sau microperlat caracteristic. Aspectul histopatologic este specific şi absolut deosebit de cel al melanomului malign.

• Angioamele de tip venos sau capilar - venos, cu toate că uneori imită îndeproape aspectul melanoamelor, totuşi se deosebesc prin faptul că pot fi anemizate prin compresie.

• Histiocitoamele pigmentate, au caracterul proliferării de tip conjunctiv (dure la palpare), se dezvoltă lent şi niciodată nu se erodează.

• Granulomul piogen (botriomicomul) ridică probleme dificile de diagnostic față de melanomul malign acromic, dar evoluția mult mai scurtă, existența în antecedente a unui microtraumatism, lipsa pigmentației şi apariția la suprafață a unor microabcese sunt elemente clinice importante, ca şi sediul la mucoasa bucală sau buze, precum şi pe extremități (degetele de la mâini şi picioare). Aspectul histologic este net deosebit, iar prognosticul e benign.

Stadializare

UICC (Uniunea Internațională de Luptă contra Cancerului) în anul 1978 a ajuns la concluzia că în cazul melanomului malign clasificarea preterapeutică nu este recomandabilă, deoarece tratamentul şi pronosticul nu pot fi apreciate corect, decât după cunoaşterea unor parametri histologici, cum ar fi grosimea şi penetrarea tumorii în profunzimea tegumentului.Wallace Clark [1969] apreciază profunzimea invaziei tumorale în funcție de anumite „niveluri" microanatomice. În raport cu

profunzimea invaziei față de straturile anatomo-fiziologice ale pielii se desting următoarele 5 niveluri (*tab. 2*).

Tabelul 2

Nivelul	***Caracteristici***
I	Celule tumorale melanice cantonate numai epidermic, fără depăşirea membranei bazale: echivalent cu melanom in situ
II	Celulele tumorale străpung membrana bazală şi infiltrează dermul papilar
III	Celulele tumorale umplu dermul papilar, fără a se extinde la nivelul dermului reticular
IV	Celulele tumorale se extind în dermul reticular
V	Celulele tumorale melanice invadează ţesutul grăsos subcutanat

S-a observat că în aprecierea nivelului invaziei tumorale după sistemul Clark intervine un grad de subiectivitate, mai ales în diferențierea nivelului III de nivelul IV, deoarece identificarea zonei de joncțiune dintre dermul papilar şi cel reticular este dificilă în unele regiuni ale corpului.

În anul 1970, Breslow arată că măsurarea grosimii maxime a tumorii cu ajutorul unui micrometru ocular constituie un mijloc obiectiv de apreciere a profunzimii invaziei tumorale. Măsurarea se face de la limita superioară a stratului granular al epidermului până la cel mai profund nivel de penetrare. Metoda este mai reproductibilă şi mai puțin subiectivă decât determinarea nivelului după clasificarea Clark. Conform sistemului Breslow, în funcție de grosimea tumorii (dimensiunea verticală) se desting stadii în care unitatea de măsură e de 0,75 mm, după cum reiese din *tabelul 3*:

Tabelul 3

Stadiul	***Grosimea tumorii***
I	sub 0,75 mm
II	0,76mm -1,25 mm
III	1,26 mm -2,25 mm
IV	2,26 mm – 3,00 mm
V	peste 3,00 mm

Clasificarea actuală a melanomului malign admite un eclecticism între propunerile lui Clark şi Breslow, dar cu menținerea nomenclaturii TNM, adică evaluează şi afectarea ganglionară, precum şi prezența metastazelor în tranzit, efectuând şi o grupare TNM a melanomului malign pe stadii.

Clasificarea TNM a melanomului malign

Tumora primitivă (pT):

• pTx - tumora primitivă nu poate fi evaluată;

• pTo - tumora primitivă nu este decelabilă;

• pTis - melanom „in situ" (nivelul Clark I) (hiperplazie melanocitară atipică; displazie melanocitară severă fără leziuni maligne invazive; melanom joncțional);

• pTI - tumora cu grosimea de pâna la 0,75 mm şi invazia dermului papilar (nivelul Clark II);

• pT2 - tumora primară cu grosimea între 0,75 mm şi 1,5 mm şi/sau cu invazie până la interfața derm papilar/derm reticular (nivelul Clark III);

• pT3 - tumora primitivă între 1,5 mm şi 4 mm şi/sau cu invazia dermului reticular (nivelul Clark IV);

• pT3a - tumora primară între l,5 mm şi 3 mm grosime; pT3b - tumora primară între 3mm şi 4 mm grosime; pT4-tumora ce depăşeşte 4mm grosime şi/sau cu invazia țesutului celular subcutanat (nivelul Clark V) şi/sau sateliți la o distanță mai mică de 2 cm de la tumora primitivă;

• pT4a - tumora primară cu grosime mai mare de 4 mm şi/sau cu invazia stratului celular subcutanat;

• pT4b - prezența sateliților la o distanță mai puțin de 2 cm de la tumora primară.

Adenopatiile metastatice regionale (pN)

• PNx - ganglionii regionali nu pot fi evaluați;

• PNo - fără metastaze ganglionare;
• PNI - metastaze ganglionare regionale cu diametrul până la 3 cm;
• PN2 - metastaze ganglionare regionale cu diametrul +3 cm şi/sau metastaze „în tranzit";
• PN2a - metastaze ganglionare cu diametrul +3 cm;
• PN2b - metastaze „în tranzit";
• PN2c - amândouă (pN2a + pN2b).

Metastaze la distanță (M)

• Mo -fără metastaze la distanță;
• MI - metastaze la distanță:
• MIa - metastaze cutanate sau subcutanate, sau ganglionare dincolo de limfaticele regionale;
• Mlb - metastaze viscerale.

Gruparea pe stadii (tab. 4)

Tabelul 4

Stadiul 0	pTis	No	Mo
Stadiul I	pTI	No	Mo
	pT2	No	Mo
Stadiul II	pT3	No	Mo
Stadiul III	pT4	No	Mo
	Orice pT	NI	Mo
	Orice pT	N2	Mo
Stadiul IV	orice pT	orice N	Ml

Notă: Metastazele „în tranzit" afectează pielea sau țesutul subcutanat la mai mult de 2 cm distanță de tumora primară, dar nu dincolo de limfaticele regionali.

Tratament

In tratamentul melanomului malign incipient este un consens aproape unanim acceptat în a se recomanda electroexcizia tumorii. Tratamentul chirurgical se adresează atât tumorii primare, cât şi metastazelor, în special celor din ganglionii regionali. Excizia largă este modalitatea de elecție a îndepărtării tumorii. În funcție de localizarea tumorii şi de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelurile Clark) sau grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 3 şi 9 cm de la centrul tumorii primare. Conceptul existenței celulelor tumorale pe traectele limfatice dintre tumoră şi stația ganglionară regională a dus la ideea operațiilor "monobloc" în care odată cu tumora primară şi stația gandlionară se extirpă şi puntea tisulară formată din tegument, țesut subcutanat şi fascia subiacentă, dintre tumoră şi ganglioni.

In aprecierea unor recomandări privitoare la limita marginilor de excizie a tumorii primare, trebuie să ținem cont de o serie de factori locali şi generali. În forma clinică numită "melanom nodular", se recomandă o mărime de siguranță maximală, deoarece virulența acestei tumori depăşeşte cu mult potențialul altor forme clinice. In acelaşi timp, factorii esențiali rămân totuşi nivelul de penetrație propus de Clark şi grosimea tumorii primare prezentată de Breslow.

In funcție de grosimea tumorii melanice expuse exciziei se stabilesc trei grupe de risc. Astfel, tumorile primare mai subțiri de 0,76 mm sunt considerate cu risc redus, deoarece în jurul lor diseminarea celulelor melanice nu depăşeşte 5 mm. În această situație se recomandă excizia, care se poate limita la 1 cm de marginea macroscopică a tumorii. Chiar şi în cazul acestor tumori se raportează o incidență de 5% a metastazelor simultane sau succesive, de aceea zonele ganglionare trebuie examinate în acest sens atât preoperator, cât şi la 6 luni postoperator. Tumorile cu o grosime de 0,76 -1,25 mm sunt considerate "cu risc mediu". După aflarea grosimii tumorii prin examen histopatologic, se poate reinterveni, efectuându-se o reexcizie mai largă, însoțită, în acelaşi timp, operator, de limfadenectomia regională. Tumorile cu o grosime mai mare de 1,25 mm sunt considerate cu "risc crescut". Pentru această grupă, limfadenectomia are rol de indicator prognostic, favorabil când ganglionii limfatici

sunt negativi şi mai rezervat la pacienţii cu ganglioni limfatici invadaţi tumoral. Când este necesară reexizia, aceasta va trebui să aibă dimensiunile de 2-3 ori mai mari decât parametrii intervenţiei primare. Limita de excizie să fie cea maximă, în suprafaţă şi profunzime, conform principiului care susţine că:" un melanom este bine excizat numai atunci când plaga rămasă nu se poate sutura şi este nevoie de plastie". Limita optimă a exciziei se poate controla folosind următoarea schemă:

• Nivelul Clark I sau hiperplazie melanocitică atipică: excizie la 1 cm de marginea tumorii primare.

• Nivelul Clark II sau III, tumora având o grosime sub 0,65 mm: excizie la 2-3 cm de marginea tumorii.

• Nivelul Clark III şi grosimea tumorii mai mare de 0,65 mm.

• Nivelul Clark IV şi V: excizie largă, la 3 - 5 cm de la marginea macroscopică a tumorii.

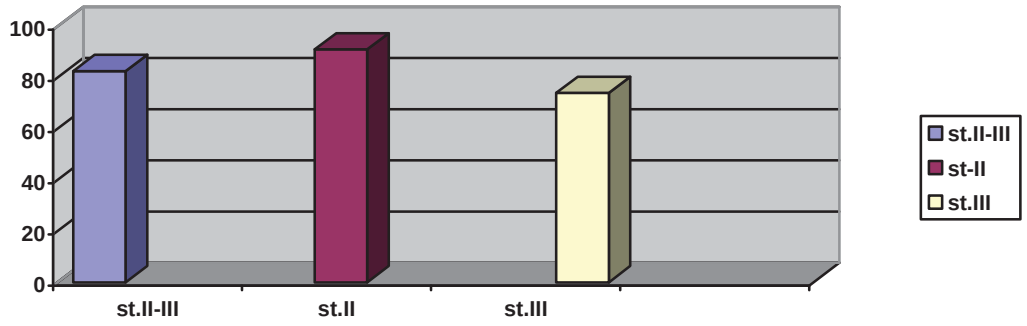
În toate cazurile, prezenţa ulceraţiilor tumorale necesită o excizie mai largă decât pentru o tumoră cu acelaşi nivel de invazie, dar cu suprafaţa intactă.

Pentru tumorile localizate la faţă se consideră suficientă o mărime de siguranţă de 2,5 cm, iar pentru melanoamele scalpului se recomandă o excizie de 6 cm de la marginea tumorii. Localizarea pe trunchi are un prognostic mai puţin favorabil, de aceea trebuie de efectuat o excizie în limite maxime, urmată de acoperirea defectului prin plastie.

În ultimii ani a fost introdus în arsenalul terapeutic al melanomului malign procedeul de criocongelare a tumorii în timpul intervenţiei chirurgicale sau criocauterizarea focarului primar şi a metastazelor tegumentare.

În Clinica de Chirurgie a Capului şi Gâtului a Institutului Oncologic metoda chirurgicală-electroexcizia lărgită a tumorii este completată cu metoda criogenică ceea ce permite fixarea momentană şi devitalizarea celulelor melanomului malign. Criodestrucţia tumorii se aplică preoperator după metodica elaborată de noi de 3 ori cu expoziţia 5-8 min. Apoi se efectuează electroexcizia tumorii în afara zonei congelate. Această metodă a fost aplicată la 121 de pacienţi cu melanom malign al regiunii capului şi gâtului în stadiile II şi III. Supravieţuirea la 5 ani este prezentată în *diagrama 1*.

Diagrama 1



Rolul radioterapiei în melanomul malign rămâne limitat, chiar şi cu folosirea aparatelor moderne cu emisie de ordinul megavolţilor. Există însă unele circumstanţe în care ar putea fi considerată ca tratament de elecţie (lentigo melanic malign), precum şi ca tratament paliativ. Rezultatele tratamentului depind foarte mult de tehnica de iradiere, precum şi de doza folosită. S-a ajuns la concluzia că răspunsul la radioterapie nu poate fi corelat cu doza totală, ci numai cu doza pe fracţiune. Se pare că iradierile cu mare putere de penetrare sunt cele mai eficiente. În lentigo malign până la 5 cm în diametru administrarea la suprafaţa tegumentului a dozei de 45 Gy împărţită în 10 fracţiuni timp de 2 săptămâni duce la dispariţia tumorii locale în peste 90% din cazuri. În situaţiile în care actul chirurgical este considerat incomplet, datorită unei excizii în minus, pentru a nu fi mutilant, radioterapia postoperatorie va putea asigura un control local la fel ca şi reoperaţia efectuată cu intenţia de radicalitate. Iradierea profilactică a ganglionilor limfatici regionali nu ameliorează supravieţuirea, însă o astfel de terapie asociată tratamentului chirurgical poate reduce rata de recidivă locală. Iradierea

cu doze mari pe fracțiune poate fi benefică în combinație cu tratamentul chirurgical, în cazul leziunilor largi, cu mare potențial de recidivă. De asemenea acest tratament poate obține prelungirea perioadelor de remisiune la pacienții cu tumori reziduale şi este eficient ca tratament paliativ în metastazele cerebrale şi osoase.

Chimioterapia în melanomul malign are atât scop adjuvant, pentru cazurile care prezintă invazie în profunzime, cât şi scop paliativ, acolo unde tratamentul chirurgical nu mai poate fi de folos. Administrarea citostaticelor, singure sau în asociere cu radioterapia la aceste ultime cazuri, poate obține o oarecare ameliorare a bolii sau prin crearea unui confort vital, cu efecte psihologice asupra bolnavului. Tratamentul adjuvant este destinat completării efectului tratamentului inițial, când terapia primară este suspectată de a lăsa pe loc celule tumorale, fie printr-o deficiență terapeutică, fie datorită unei evoluții aparte a bolii, prin care s-a produs inevitabil diseminarea microscopică. De altfel, la ora actuală se lansează tot mai des ideea că purtătorul melanomului malign în momentul diagnosticului prezintă deja o diseminare microscopică a bolii.

Asociind la radioterapia cu doze mari pe fracțiune sau chimioterapie aplicarea hipertermiei asupra tumorii maligne, folosind aparate generatoare de microunde cu o frecvență înaltă sau electromagnetice, s-a obținut o ameliorare a ratei de răspuns la tratament.

O modalitate relativ recentă de tratament este imunoterapia, care obține o distrugere a celulelor tumorale prin „stimularea" sau „activarea" sistemului imun propriu (al bolnavului), folosind în acest scop agenți „imunomodulatori". Ea este justificată teoretic prin cazurile foarte rare de regresiune spontană, care se realizează prin intermediul limfocitelor T de tip killer, implicate şi în rejetul de grefă. Modalitatea de a le stimula specific va reprezenta, probabil, calea cea mai eficientă, fie singură, fie combinată cu extirparea radicală. In stadiul actual al cunoştințelor, imunostimularea produce numai ameliorări locale, iar la folosirea ca imunomodulator a diferitor tulpini de BCG (*Bacillus Calmette Guerin*) se obține imunostimularea monocitopoiezei pe o durată de cel mult 6 luni. Rezultate ceva mai promițătoare au fost obținute folosind noi modalități, încă insuficient investigate, ca: interferonii, factorii timici, interleukinele şi cu extracte de melanom propriu tratate cu neuraminidază, cu posibilitatea de a disocia complexele antigenice din melanoblaste.

Cu toate rezervele ridicate de imunoterapie, remarcăm faptul că studiile de imunofuorescență au evidențiat în melanom existența a cel puțin două tipuri de anticorpi tumorali:

-un tip comun majorității bolnavilor, anticorpi îndreptați față de un antigen citoplasmatic, dar fără capacitate citotoxică, definiți astăzi sub denumirea de „anticorpi de prezență" (markeri");

-un anticorp față de membrana melanoblastelor, dotat cu capacitatea citotoxică, dar de o specificitate strict individuală. Acest anticorp, prezent numai în stadiile nepenetrante de melanom malign, aparține clasei de IgM şi ca atare nu trece prin barierele vasculare, sangvine şi limfatice. El este epuizat de celulele tumorale, odată cu creşterea tumorii şi, mai ales, cu apariția metastazelor.

Pe lângă anticorpii circulanți, cu siguranță, un rol decesiv au şi anticorpii celulari (limfocitari) proveniți din limfocitele K implicate în rejetul de grefă. Activarea acestui mod de reacție, probabil, va însemna o cucerire importantă în tratamentul melanomului malign.

Prognosticul vital

In melanomul malign previziunile prognostice pot fi contrazise din cauza faptului că într-un mare număr de cazuri stadialitatea clinică nu concordă cu dezvoltarea reală a bolii. Până relativ recent nu exista nici o modalitate de evaluare precisă a evoluției bolii, deşi se cunoşteau de multă vreme unele criterii nefavorabile, cum sunt dimensiunea mare, ulcerația leziunii primare, prezența metastazelor etc.

Progresele în evaluarea prognostică a melanoamelor sunt determinate de corelarea aspectelor clinice şi terapeutice cu criteriile histopatologice, care pot furniza informații suplimentare cu privire la viitorul pacientului tratat. Multitudinea factorilor prognostici şi a valorii lor predictive a făcut necesară sistematizarea lor în scopul determinării utilității prognostice a parametrilor respectivi. Rezultatele diverselor studii în acest domeniu permit a concluziona că şansele de supraviețuire a unui purtător de melanom malign depind de o serie de factori, ca sexul, vârstă, localizarea, aspectul

macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, indicele mitotic, nivelul invaziei, dimensiunea tumorii, în care se încadrează volumul, dimensiunea şi grosimea etc. Cunoştinţele acumulate în ultimii ani pot remarca valoarea fiecăruia din aceste elemente.

• *Sexul*. O constatare generală este aceea că femeile oferă o supravieţuire mai bună decât bărbaţii. Este de subliniat faptul că după 5 ani curbele de supravieţuire ale celor două sexe aproape se suprapun, la 15 ani egalându-se în jurul procentului de 10%. Explicaţia acestei diferenţe de supravieţuire a fost căutată atât în localizarea mai frecventă la femei a leziunilor la nivelul membrelor superioare, cât şi în precocitatea tratamentului la sexul feminin, care din motive estetice se prezintă mai devreme la medic. Dar se pare că intervin şi o serie de mecanisme imunologice şi de recepţie hormonală, obiectivizate prin scoaterea în evidenţă a receptorilor hormonali la nivelul celulelor maligne.

• *Vârsta*. La fel ca şi celelalte forme de tumori maligne, vârsta tânără, sub 30 de ani, este un factor de prognostic mai grav. Datele recente sugerează că pacienţii cu melanom malign, pe măsura ce înaintează în vârstă, au un prognostic mai nefavorabil. In unele statistici, vârsta cu cel mai bun prognostic se situează între 40 şi 60 de ani.

• *Localizarea*. Supravieţuirea în funcţie de localizarea leziunii primare cunoaşte o foarte mare variaţie de la ţară la ţară. Spre exemplu, în Australia bolnavii cu melanoame maligne ale trunchiului au cea mai redusă supravieţuire, pe când în SUA bolnavii cu leziuni similare au cea mai bună supravieţuire. La bărbaţi localizarea care dă cele mai multe decese la 5 ani este pe cap şi gât (28%), iar la femei pe trunchi (15%). Ca o concluzie se poate spune că melanoamele maligne localizate la nivelul membrelor au un prognostic mai bun decât celelalte localizări.

• *Aspectul macroscopic*. Analizând aceasta categorie de factori prognostici, s-a ajuns la concluzia că atât profilul macroscopic al tumorii primare, cât şi forma anatomo-clinică a acesteia au un rol important în aprecierea şansei de supravieţuire. Melanoamele plate pot da o supravieţuire la 10 ani cuprinsă între 80 şi 90%, aceasta scăzând la 60% în cazul melanoamelor maligne lenticulare, în timp ce pentru melanoamele nodulare rata de supravieţuire scade la 53% când boala se află în stadiul clinic 1. Mult mai semnificativă este alterarea supravieţuirii de către ulcerarea suprafeţei tumorale, care constituie primul indice de gravitate a melanomului malign.

• *Stadiul clinic*. Se constată că la pacienţii din stadiul 1 supravieţuirea la 5 ani se cifrează de la 95% până la 100% din cazuri, în timp ce pentru cei din stadiul IV scade la 9%. În legătură cu stadializarea clinică, este necesar de precizat faptul că invazia ganglionilor regionali, chiar cea microscopică, reduce mult supravieţuirea. La pacienţii cu ganglionii pozitivi la examenul histopatologic prognosticul depinde şi de numărul acestora. Pacienţii cu un ganglion invadat prezintă o supravieţuire de 5 ani de 41%, cei cu 3 ganglioni invadaţi de 30%, iar cei cu 4 ganglioni pozitivi de 18%. Un element nefavorabil de prognostic este şi timpul scurt între excizia tumorii primare şi apariţia adenopatiei regionale.

• *Tipul histologic*. La ora actuală nu există un consens unanim asupra varietăţilor celulelor melanoamelor maligne. Principalele varietăţi de melanocite neoplazice sunt: epitelioide, limfocitoide mici şi fuziforme. Supravieţuirea bolnavilor cu melanoame formate din celule epitelioide este mai redusă decât a celor având melanoame cu celule fuziforme sau melanoame cu celularitate mixtă.

• *Indicele mitotic*. Prin activitate mitotică accentuată se înţelege prezenţa a mai mult de o mitoză pe câmpul microscopic. Numărul de mitoze pe unitate de suprafaţă reflectă capacitatea proliferativă a melanoamelor. Rata supravieţuirii bolnavilor la 5 şi 10 ani scade semnificativ odată cu creşterea indicelui mitotic.

• *Nivelul invaziei*. Analiza supravieţuirii la 5 ani demonstrează convingător valoarea prognostică a profunzimii infiltraţiei tumorale: supravieţuirea de 100% în melanoamele cu nivelul I de invazie scade progresiv, la 72% pentru tumorile cu nivelul II, la 47% pentru cele cu nivelul III, la 32% pentru melanoamele cu nivelul IV, atingând rata cea mai scăzută, de 12%, pentru tumorile cu nivelul V de invazie. Rata de mortalitate este, de asemenea, influenţată de nivelul de invazie în profunzime. In cazuistica lui Breslow, aceasta creşte de la 8% în cazul nivelului II, la 35% pentru nivelul III, 46% pentru nivelul IV şi 52% pentru nivelul V. Analizând supravieţuirea la 10 ani, se constată că cifrele de mortalitate pentru nivelurile IV şi V se egalează.

• *Grosimea leziunii*, respectiv dimensiunea verticală, măsurată microscopic este un alt factor cu semnificaţia prognostică relevată de evoluţia supravieţuirii la 5 ani. În raport cu variaţiile acestui parametru există şi un gradient corespunzător al supravieţuirii - de 95% pentru tumorile sub 0,75 mm grosime, 68% pentru melanoamele cu grosime între 0,75 şi 1,5 mm, 55% pentru tumorile cu grosime între 1,5 şi 3 mm şi 20% pentru melanoamele cu grosime mai mare de 3 mm.

• *Dimensiunea macroscopică* a tumorii primare reprezintă o combinaţie a proprietăţilor biologice ale tumorii şi organismului mai degrabă decât un factor biologic primar în sine, cum sunt: tipul histologic, indicele mitotic, infiltraţia limfocitară, pigmentaţia etc. Se consideră că tumorile cu cel mai bun prognostic sunt cele cu înălţimea sub 5 mm şi diametrul sub 1 cm, dimensiunile mari ale leziunii primare influenţează negativ şansa de vindecare.

În concluzie a celor prezentate, se remarcă faptul că nici una dintre metodele actuale de cercetare nu pot oferi date suficiente pentru a putea prevedea evoluţia unui melanom malign şi nici nu ne pot oferi elemente cel puţin probabile de etiologie. In această situaţie, nu rămâne decât să căutăm stabilirea cât mai precoce a diagnosticului, în faza în care factorii de prognostic amintiţi sunt la parametrii care oferă, statistic, cele mai optimiste date de supravieţuire.

Bibliografie selectivă

1. American Joint Commite on Cancer, *Manual for staging of cancer*,4th ed JB Lipincolt Co., Philadelphia, 1992.

2. Bohler-Sommeregger K., Schuller-Petrovic S., Neumann R., Muller E., *Cryosurgery of lentigo maligna*. Plastic&Reconstructive Surgery 1992.Sep.

3. Davis H.S., McLeod G.R., *The surgery of primary melanoma*. Problems and practice. Med. J. Australia,1972.

4. Doruc A., Ţîbîrnă Gh., *Rolul criodestrucţiei în tratamentul Melanomului Malign*. Culegere de articole. I congres naţional de oncologie,Chişinâu, 2000.

5. Elder E.D., et. al., *Optimal resection margin for cutaneus malignant melanoma*. Plast. Reconstruct. Surg., 1983.

6. Green M., Clorc W.I.,Turker M., *Aquired precursors to cutaneus Melanoma. The familial displastic nevus syndrome*. N.Engl. J. Med. 1985.

7. Gh. Ţîbîrnă, M.Gabunea, A.Doruc, *Melanomul malign cutanat: probleme epidemiologice, de diagnostic şi tatament in Republica Moldova*, Congresul III naţional de Dermatovenerologie (culegere de articole), Chişinău, 2004.

8. Holly E.,Kelly I., Shpall S., Chin S., *Nomber of melanocitic naevi as risk factor for Malignant Melanoma*., J.A.M. Academy Dermatology, 1986.

9. Kapelanschi D., *Caracteristics of primari lesion of Malignant Maelanona os guide to prognosis and therapy*. Ann.Surgery,1979.

10. L.Lazăr, *Cancerul- Melanomul malign,* Enciclopedia oncologică, Cluj-Napoca,1987.

11. Marks R., Dorevitch A., Mason G., *Do all melanomes come from „moles”?* Austr. J. Dermatol, 1990.

12. Meyers M., Balch C., *Diagnosis and Treatment of Metastatic cutaneus Melanoma.,* St.Louis: Quality Medical Publishing, 1998.

13. Morton L.D., *Sugical treatment of malignant melanoma,* Clinical Oncology, 1984.

14. Orr D.J., Hughes L.E., Horgan K., *Menagemennt of malignant melanoma of head and neck*, British Jornal of surgery,1993, Aug.

15. Ţîbîrnă Gheorghe, *Ghid în oncologie,* Chişinău, 2003.

16. Wilmes E., Bujia J., *Recommendations for Therapy of head and neck cutaneos melanoma,* American Jurnal of Otolaryngology, 1993.

17. Whitacher D.C., Argenyi Z., Smith A.C., *Desmoplastic malignant melanoma: rare and difficult to diagnose*, Journal of the American Academy of Dermatology, 1992.

Rezumat

Melanomul malign este definit ca una din cele mai agresive şi imprevizibile neoplasme cutanate. În Republica Moldova anual se înregistrează 70-80 de cazuri de melanom. Având o etiopatogenie cu mulți factori de risc, multiple forme anatomo-clinice, melanomul prezintă dificultăți în diagnosticul atât clinic, cât şi morfologic. O importanță deosebită în aprecierea stadiului şi tacticii de tratament are nivelul de invazie după Clark şi grosimea tumorii după Breslow. Tratamentul chirurgical este unanim acceptat ca metodă de elecție. Criodestrucția tumorii are ca scop prevenirea răspândirii elementelor tumorale în plagă. Rezultatele radioterapiei depind foarte mult de tehnica de iradiere şi de doza folosită. Chimioterapia este atât adjuvantă, cât şi paliativă. Rezultate promițătoare se obțin folosind diferite metode de imunoterapie. Pronosticul vital este dificil şi depinde de mulți factori, inclusiv sexul pacientului, vârsta, localizarea, aspectul macroscopic, stadiul clinic, tipul histologic, nivelul şi grosimea invaziei ş.a.

Summary

Malignant melanoma is one of the most unpredictable and aggressive neoplasm of the skin. In the Republic of Moldova 70 to 80 cases of melanoma are registered every year. Given the great number of risk factors and a multitude of clinical forms, melanoma is difficult to diagnose, both clinically and morphologically. Clark's tumor invasion level and Breslow's tumor depth are both very important for the correct appreciation of tumor stage and treatment. Surgical treatment is unanimously considered the method of election in the treatment of malignant melanoma. Cryogenic destruction of the tumor prevents tumor cell dissemination during surgery. Results of radiotherapy vary depending on the irradiation technique and dose. Chemotherapy is used both as adjuvant and palliative treatment. Different methods of immunotherapy have very promising results. Prognosis is difficult and depends on a multitude of factors, including sex, age, localization of the tumor, macroscopic form, stage, histology depth of invasion and other.

TRATAMENTUL MELANOMULUI MALIGN: PERFORMANȚE ŞI SUCCESE

Valeriu Palade, oncolog-chirurg, **Gheorghe Țîbîrnă**, dr. h. în medicină, academician, **Constantin Clim**, dr. în medicină, **Andrei Doruc**, dr.în medicină, **Anatolii Bejan,** oncolog-chirurg, **Rodica Mîndruța,** oncolog-chirurg, **Iulian Țurcanu,** medic rezident,
Institutul Oncologic din Moldova

Melanomul malign este o tumoră dezvoltată din țesutul sistemului melanocitar şi se întâlneşte mai des pe piele ≈90%, în rest îl găsim pe ochi, anorect, vulvă şi vagin, căile aerodigestive superioare. Cunoscut demult, melanomul malign a constituit obiectul a numeroase studii şi cercetări şi continuă să prezinte aspecte controversate de diagnostic clinic şi morfologic, privind de unele particularități ale evoluției clinice, ca şi indicațiile la diferite metode de tratament.

Electroexcizia tumorii este aproape unanim acceptată ca metoda cea mai aleasă în tratamentul melanomului malign. Tratamentul chirurgical include atât tumora primară, cât şi metastazele, în special cele din ganglionii regionali. Excizia lărgită este modalitatea de elecție a îndepărtării tumorii. În funcție de localizarea tumorii şi de alte caracteristici marja de securitate a inciziei este diferită. În funcție de nivelul de penetrare în profunzime a tumorii (nivelele Clark) sau de grosimea acesteia (Breslow) s-a decis că limita de siguranță a exciziei variază între 1 şi 9 cm de la centrul tumorii primare. In aprecierea unor recomandări privitoare la limita marginilor de excizie a tumorii primare, trebuie să ținem cont de o serie de factori locali şi generali. În forma clinică, numită "melanom nodular", se recomandă o mărime de siguranță maximală, deoarece virulența acestei tumori depăşeşte

cu mult potențialul altor forme clinice. In același timp, factorii esențiali rămân totuși nivelul de penetrație propus de Clark și grosimea tumorii primare prezentată de Breslow. In funcție de grosimea tumorii melanice expuse exciziei se stabilesc trei grupe de risc. Astfel, tumorile primare mai subțiri de 0,76 mm sunt considerate cu „risc redus" și se recomandă excizia, care se poate limita la 1 cm de la marginea macroscopică a tumorii. Tumorile cu o grosime de 0,76 -1,25 mm sunt considerate "cu risc mediu" – o excizie de 3-5 cm de la marginea tumorii. Tumorile cu o grosime mai mare de 1,25 mm sunt considerate cu "risc crescut". Pentru această grupă limita de excizie este necesar să fie cea maximă, în suprafață și profunzime, conform principiului care susține că:" un melanom este bine excizat numai atunci când plaga rămasă nu se poate sutura și este nevoe de plastie". Limita optimă a exciziei se poate controla folosind următoarea schemă:

– Nivelul Clark I sau hiperplazie melanocitică atipică: excizie la 1 cm de marginea tumorii primare.

– Nivelul Clark II sau III: excizie la 3-5 cm de marginea tumorii.

– Nivelul Clark III, de asemenea precum și tumori cu nivelurile Clark IV și V: excizie largă, la 5-9 cm de la marginea macroscopică a tumorii. In toate cazurile, prezența ulcerațiilor tumorale necesită o excizie mai largă de cât pentru o tumoră cu același nivel de invazie, dar cu suprafața intactă. Pentru tumorile localizate la față se consideră suficientă o mărime de siguranță de 2,5 cm, iar pentru melanoamele scalpului se recomandă o excizie de 3-6 cm de la marginea tumorii. Localizarea pe trunchi are un prognostic mai puțin favorabil, de aceea trebuie de efectuat o excizie în limite maxime, urmată de acoperirea defectului prin plastie.

Pentru a preveni infiltrarea elementelor tumorale în țesuturile adiacente folosim metoda criogenică. Crioaplicația permite condiții de fixare momentană și de devitalizare a celulelor melanomului malign. Metodica propusă de noi de criodestrucție aplicată la 121 de pacienți cu stadiile II-III este: Pe masa de operație în limitele țesuturilor sănătoase începe criodestrucția la 2-5 cm de la margine a tumorei cu ajutorul unui aplicator cu inele duble, formând un cerc de fixare împrejurul tumorei. După formarea zonei criocongelate împrejur, se efectuează criodestrucția melanomului de 3 ori cu expoziția de 5-8 min. la temperatura de – 180 °C. În scopul verificării morfologice a tumorii la o parte din pacienții cu tumori neulcerate s-a efectuat electroexcizia unui fragment în formă de con în toată grosimea pielii, ce includea și țesuturi sănătoase până la *cercul* de fixare. Apoi s-a realizat electroexcizia tumorii împreună cu zona congelată în afara perimetrului de fixare. Cu bisturiul electric se înlătură în bloc pielea cu tumora, țesutul adipos subcutanat și fascia până la mușchi.

Plastia defectului posttumoral s-a efectuat cu grefă pieloasă liberă. La 32 de pacienți s-a aplicat alte metode de plastie: lambou microchirurgical, deltopectoral, cervical ș.a. La 26 de pacienți care la adresare au prezentat ganglioni limfatici regionali s-a realizat excizia funcțională a ganglionilor limfatici regionali în aceeași ședință.

Rata de supraviețuire la 5 ani este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Stadiul	**Pacienți c. a.**	**Supraviețuirea la 5 ani c. a.**	**Supaviețuirea la 5 ani %**
II	67	61	91
III	54	40	74

Biopsia incizională efectuată după congelarea tumorii nu a provocat diseminarea tumorii în lotul de pacienți studiați.

Datele prezentate permit includerea criodestrucției ca un element important în tratamentul chirurgical al melanomului malign.

Bibliografie selectivă

1. American Joint Commite on Cancer*, Manual for staging of cancer*.4th ed JB Lipincolt Co., Philadelphia,1992.

2. Bohler-Sommeregger K., Schuller-Petrovic S.,Neumann R., Muller E., *Cryosurgery of lentigo maligna*. Plastic&Reconstructive Surgery, 1992, Sep.

3. Davis H.S., McLeod G.R., *The surgery of primary melanoma*. Problems and practice. Med. J. Australia,1972.

4. Doruc A.,Ţîbîrnâ Gh., *Rolul criodestrucţiei în tratamentul melanomului malign*. Culegere de articole. Primul congres naţional de oncologie, Chişinău, 2000.

5. Elder E.D., et. al., *Optimal resection margin for cutaneus malignant melanoma*. Plast. Reconstruct. Surg., 1983.

6. Gh.Ţîbîrnă, M.Gabunea, A.Doruc, *Melanomul malign cutanat: probleme epidemiologice, de diagnostic şi tatament în Republica Moldova*, Congresul III naţional de dermatovenerologie (culegere de articole), Chişinău, 2004.

7. Green M.,Clorc W.I.,Turker M., *Aquired precursors to cutaneus Melanoma. The familial displastic nevus syndrome*. N.Engl. J. Med., 1985.

8. Meyers M., Balch C., *Diagnosis and Treatment of Metastatic cutaneus Melanoma.,* St.Louis: Quality Medical Publishing, 1998.

9. Morton L., *Sugical treatment of malignant melanoma*, Clinical Oncology, 1984.

10. Orr DJ, Hughes LE, Horgan K., *Menagemennt of malignant melanoma of head and neck,* British Jornal of surgery, 1993, Aug.

11. Wilmes E.,Bujia J., *Recommendations for Therapy of head and neck cutaneos melanoma,* American Jurnal of Otolaryngology, 1993.

Rezumat

Metodele de tratament al melanomului malign prezintă multe discuţii. Tratamentul chirurgical este aproape unanim recunoscut ca metodă de elecţie. La IOM preoperator folosim metoda criogenică pentru prevenirea infiltrării elementelor tumorale în timpul intervenţiei chirurgicale. Cu metoda propusă de noi au fost trataţi 121 de pacienţi cu melanom al regiunii capului şi gâtului, stadiile II şi III.

Rezultatele tratamentului permit includerea criodestrucţiei ca element important în tratamentul chirurgical al melanomului malign.

Summary

Treatment methods of malignant melanoma are still under discussion. Surgical treatment is almost unanimously recognized as the method of election of treatment of melanoma. At the MIO we use the cryogenic method preoperatively in order to prevent tumor cell infiltration during the intervention. This method was used in the treatment of 121 patients with stages II and III melanoma of the head and neck.

Our results permit the use of cryogenic destruction as an important element of surgical management of malignant melanoma.

ASPECTE CLINICE ALE TUMORILOR ANEXELOR PIELII

Diana Harştea, oncolog, **Ion Mereuţă,** dr. h. în medicină, prof. univ., **Victor Eftodii**, dr. h. în medicină, **Ion Dascaliuc,** dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Tumorile anexelor pielii sunt neoplazii benigne şi maligne care reproduc structura anexelor pielii, adică prezintă o diferenţiere sudoripară, sebacee sau pilofoliculară. În componenţa tumorilor cutanate, acestea reprezintă entităţi relativ rare cu un tablou clinic nu prea bine definit sau caracteristic. Tumorile maligne anexiale se caracterizează prin progresare locală şi prin tendinţa spre metastazare hematogenă şi limfogenă. Există numeroase divergenţe cu privire la numărul, clasificarea şi nomenclatura neoplaziilor ce pot fi încadrate în capitolul tumorilor anexiale. Există şi o dificultate în stabilirea unei demarcaţii între tumorile benigne, care reproduc structura tisulară normală, şi cele maligne care mai păstrează o structură organoidă sau suborganoidă. Cauzele sunt gradul de diferenţiere şi malignitatea tumorii.

Luând în considerare cele expuse, studierea aspectelor clinice ale tumorilor anexelor pielii constituie la moment o problemă actuală în oncologie. În cadrul laboratorului ştiinţific oncologie generală s-a efectuat un studiu al evoluţiei clinice a tumorilor anexelor pielii în ultimii 5 ani şi clasificarea lor conform formelor histopatologice. Pe parcursul ultimilor ani în Institutul Oncologic din Republica Moldova au fost trataţi chirurgical 49 de bolnavi cu tumori ale anexelor pielii, inclusiv tumori benigne - 43 (87,75%) şi tumori maligne – 6 (12,25%). Tumorile benigne au fost reprezentate mai frecvent de tumorile glandelor sudoripare – 28 (65,1%) – în majoritate prin siringom şi tumorile foliculului pilos –14 (32,6%) – în majoritate prin pilomatrixom. A fost tratat, de asemenea, un bolnav (2,3%) cu tumoare benignă a glandelor sebacee. Tumorile maligne ale anexelor pielii au fost reprezentate în totalitate de carcinom cu diferenţiere pavimentoasă din anexele pielii – 6 (100%). Cele mai frecvente forme histopatologice în lotul tumorilor benigne au fost siringomul – 10 (35,7% din tumorile benigne ale glandelor sudoripare) şi pilomatrixomul –14 (71,4% din tumorile benigne ale foliculului pilos).

În urma investigaţiilor clinice s-a apreciat că siringomul (hidradenom) este o tumoare benignă apărută din epiteliul glandelor sudoripare ecrine, ce apare mai des la fete în adolescenţă, uneori – la adulţi. Există şi afectări familiale. Aspect dermatologic: papule mici, cu diametrul 1-3 mm, plate, simetrice, cu o picătură de lichid la suprafaţă. De obicei, siringoamele sunt multiple. Culoarea pielii este obişnuită sau mai deschisă, uneori apar noduli de culoare galben-maronie. Palpator: tumora dură, indoloră. Localizare: mai des pe pleoapele inferioare, faţă, fosele axilare, vulvă, uneori – pe trunchi, gât, membre. Evoluţie: creşte foarte încet, de obicei, nu se măreşte în dimensiuni. Pronostic: favorabil, după excizie rareori recidivează.

Pilomatrixomul (epiteliom Malerb) este o tumoare benignă ce se dezvoltă din matricea foliculară, descrisă prima dată de A. Malherbe şi J. Chenantais în a. 1880. Poate apărea la orice vârstă, indiferent de sexul persoanei. Tumoarea, de cele mai multe ori, e solitară, elevată deasupra pielii, are formă rotungită, diametrul 0,5-2 cm, poate atinge dimensiuni impunătoare. Pielea are uneori nuanţă cianotică şi capilare dilatate pe marginile tumorii. Palpator: consistenţă dură, tumoare mobilă, neaderată de ţesuturile adiacente. Localizare: faţă şi gât, mai rar membrele superioare. Evoluţie: creştere lentă timp de mai mulţi ani. Pronostic favorabil.

Cunoaşterea particularităţilor tabloului clinic al tumorilor anexelor pielii contribuie la stabilirea precoce a diagnosticului şi la aprecierea corectă a tratamentului.

Bibliografie selectivă

1. Bazex A., *Epiteliomas et etats preepitheliomateux*, Masson et Cie, Paris, 1991.
2. Brownstein M. H., *The genodermathopathology of adnexal tumors*. Cutan. Pathol., 1984.
3. Dimitrescu Al., *Cancerul pielii*, Bucureşti, 1975.
4. Давыдов М. И., Акселъ Е. М., *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ*. Медицинское информационное агентство, Москва, 2004.
5. Цветкова Т. М., Мордовцева В. В., Вавилов А. М., *Патоморфология болезней кожи,* Москва, 2003.

Rezumat

Sunt prezentate rezultatele studiului evoluţiei clinice a 49 de bolnavi trataţi chirurgical cu tumori ale anexelor pielii. Majoritatea cazurilor reprezintă tumori benigne (88%). Cele mai frecvente tumori ale anexelor pielii se dezvoltă din glandele sudoripare – siringom – şi din foliculul pilos – pilomatrixom. Doar 12% din pacienţi sunt cu tumori maligne, reprezentate de carcinom cu diferenţiere pavimentoasă.

Summary

There are presented the results of the study based on the clinical evolution of 49 surgically treated patients with skin annexes tumors. The main part of the cases is represented by benign tumors (88%) and only 12% - malignant tumors. Most frequently the annexial tumors develop from sweat glands – syringoms and hair follicle – pilomatrixoms.

METODA COMBINATĂ CU APLICAREA FACTORILOR FIZICI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI CUTANAT LOCAL-AVANSAT ($T_3N_0M_0$, $T_4N_0M_0$)

Andrei Doruc, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Perfecţionarea metodei şi a tehnicii operaţiilor criogenice a dus la dezvoltarea tratamentului criogenic, aparatajului criogenic medical modern. La aceasta a contribuit, în mare măsură, apariţia teoriei criogenice în medicină.

Lotul de cercetare a fost alcătuit din 27 de bolnavi, lotul de control din 41 de bolnavi. În lotul de cercetare, pentru tratarea cancerului cutanat pavimentos, a fost aplicată următoarea metodă:

1. Radioterapie preoperatorie la aparatul „Rocus" – 20 de şedinţe a câte 2 Gy, DS = 40 Gy.
2. Criodistrucţie, utilizând aparatul „KP-02" la temperatura -195°C, cu viteza de îngheţare -200°C/min (4 şedinţe a câte 10-15 min).
3. Hipertermia la aparatul „Плот" – 2 şedinţe, la frecvenţa de 915 MHz, intensitatea de 25 mA, temperatura t°C = +42-42,5°C, expoziţia 60 min.
4. Exereza tumorii.
5. Laseroterapia la aparatul „УЛФ-01" (aparat de laseroterapie Heliu-Neon), cu lungimea de undă λ = 0,63 mkm, cu puterea emiţătorului de unde laser de 20 mWt, în medie 10-15 şedinţe cu expoziţia de 10 min, după următoarea schemă: 2 şedinţe până la criodistrucţia câmpului tumoral, următoarele şedinţe fiind aplicate pa câmpul operator sau pe linia de suturare.
6. Plastia primară sau secundară a defectului.

În lotul de 27 de bolnavi 15 (55,5%) au fost femei şi 12 (44,6%) bărbaţi cu vârstă de 50 - 80 de ani.

Tabelul 1

Repartiţia bolnavilor cu Ca pielii regiunii capului şi gâtului după vârstă şi sex în lotul de cercetare

Sex	***Vârsta (ani)***								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-…
Bărbaţi	12	44,5	-	-	-	1	6	4	1
Femei	15	55,5	-	-	1	1	6	4	3
În total	27	100	-		1 (3,7%)	2 (7,4%)	12 (44,4%)	8 (29,6%)	4 (14,8%)

26 bolnavi (96,3%)
24 bolnavi (88,9%)

Tabelul 2

Repartiţia bolnavilor cu Ca pielii regiunii capului şi gâtului după vârstă şi sex în lotul de control

Sex	***Vârsta (ani)***								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-…
Bărbaţi	29	67,5	-	-	-	2	15	10	2
Femei	14	32,5	-	-	2	1	8	2	1
În total	43	100	-		2 (4,6%)	3 (6,9%)	23 (53,5%)	12 (27,9%)	3 (6,9%)

41 bolnavi (95,4%)
38 bolnavi (88,4%)

Conform asemănărilor, în ambele grupuri repartiţia după vârstă a fost identică, cel mai frecvent fiind afectaţi bolnavii cu vârsta de 60-70 de ani.

Tabelul 3

Localizarea şi stadiul Ca pielii regiunii capului şi gâtului în lotul de control

Localizarea	*Numărul bolnavilor*		*Stadiul IIIa* $T_3N_0M_0$	*Stadiul IVa* $T_4N_0M_0$	*Recidive local-răspândite*
	Abs.	*%*			
Nasul	7	25,9	5	1	1
Regiunea temporală	6	22,3	5	1	-
Partea piloasă a capului	6	22,3	4	1	1
Pavilionul urechii	5	18,5	5	-	-
Pielea feței	3	11,1	2	-	1
În total	**27**	**100**	**21** (77,8%)	**3** (11,1%)	**3** (11,1%)

Mai frecvent (*tab. 3*) este afectată pielea nasului – 7 (25,9%) bolnavi, pielea regiunii temporale – 6 (22,3%) bolnavi, pielea părții piloase a capului – 6 (22,3%), pavilionul urechilor – 5 (18,5%). La toți 27 de bolnavi, diagnoza a fost confirmată morfologic. La 21 (77,7) de pacienți a fost depistat carcinom pavimentos cu keratinizare, la 6 (22.3%) – carcinom pavimentos fără keratinizare, 3 (6,9%) bolnavi au avut recidive local-avansate, dimensiunile recidivelor fiind de 6 – 10 cm (după roentgenoterapie în doză de 5500 – 6500 roentgent). 9 bolnavi sufereau de boala ischemică a cordului, 6 bolnavi de hepatită cronică, dintre care 3 (11,1%) cu trecere în ciroză, la 6 (22,3%) bolnavi s–a înregistrat tuberculoză pulmonară, la 3 bolnavi hipertensiune arterială gr.II-III.

Mari dificultăți prezintă tratamentul tumorilor pielii situate în regiunea unghiului medial şi lateral al ochilor, în special în cazul răspândirii tumorii în orbită. Conform observărilor noastre, am ajuns la concluzia că la cea mai mică suspiciune de răspândire a tumorii în orbită trebuie efectuată exenteraţia orbitei.

Metastazele regionale în ganglionii limfatici cervicali au fost înregistrate în 6 (22,3%) cazuri în primii 2 ani după tratament.

Din 27 de bolnavi, 6 pacienți (22,3%) au decedat din diverse motive: 2 (7,4%) – de insuficiență cardiopulmonară, 1 (3,7%) – de accident cerebrovascular, 1 (3,7%) – de insuficiență hepatică, 2 (7,4%) – de progresarea maladiei în oasele craniului.

Tabelul 4

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al pielii regiunii cap şi gât în funcție de răspândirea procesului, tratați după metoda nouă

Răspândirea procesului	*1 an*				*3 ani*				*5 ani*			
	Abs	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*
Ca cutanat st.IIIa, $T_3N_0M_0$	21	21	21	100	21	19	19	70,3	15	15	15	79,8
	-				$\Delta = \pm 9,4$				$\Delta = \pm 10,4$			
Ca cutanat st.IVa, $T_4N_0M_0$	3	3	3	100	3	3	1	3,7	3	3	1	33,3
	-				$\Delta = \pm 56,6$				$\Delta = \pm 27,2$			
Recidive local-avansate	3	3	3	100	3	3	2	7,4	1	1	1	33,3
	-				$\Delta = \pm 55,5$				$\Delta = \pm 47,1$			
În total	27	27	27	100	27	25	22	92,5	19	17	17	89,4
	-				$\Delta = \pm 5,1$				$\Delta = \pm 7,1$			

Tabelul 5

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al pielii regiunii capului şi gâtului în funcție de răspândirea procesului, în lotul de control

Răspândirea procesului	*1 an*				*3 ani*				*5 ani*			
	Abs	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*
Ca cutanat st.IIIa, $T_3N_0M_0$	31	31	29	96,6	28	27	24	91,3	12	9	5	55,0
	-											
Ca cutanat st.IVa, $T_4N_0M_0$	9	9	8	88,8	7	7	6	86,7	-	-	-	-
	-											
Recidive local-avansate	3	3	2	66,6	3	2	1	50,6	2	1	1	50,0
	-								$\Delta = \pm 35,4$			
În total	43	43	39	90,6	38	36	31	72,0	14	10	6	60,1
	$\Delta = \pm 4,5$				$\Delta = \pm 9,0$				$\Delta = \pm 15,5$			

Analiza datelor din *tabelele nr.4* şi *5* a demonstrat că supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor tratați prin metoda nouă a constituit 89,4%, comparativ cu grupul de control, unde supraviețuirea la 5 ani a fost de 60,1%.

După tratamentul cancerului cutanat pavimentos prin metoda nouă elaborată de noi, au fost înregistrate următoarele complicații.

I. De ordin local:

1. Edem al țesuturilor moi - 27 de bolnavi (100%).
2. Edeme ale feții – 20 de bolnavi (75,8%).
3. Erizipel – 6 bolnavi (22,3%).
4. Hemoragii capilare – 4 bolnavi (14,8%).
5. Hemoragii arteriale – 3 bolnavi (11,1%).
6. Recidive locale – 4 bolnavi (14,8%).

II. De ordin general:

7. Edem cerebral – 3 bolnavi (11,1%).
8. Pneumonie – 2 bolnavi (7,4%).

Analiza rezultatelor obținute în tratamentul cancerului cutanat prin metoda combinată nouă, comparativ cu cea clasică, a arătat că supraviețuirea la 5 ani în cancerul cutanat local-avansat la st.IIIa T3N0M0 a fost de 79,8% (în grupul de control – de 55%), la st.IVa T4N0M0 – de 33,3%, la recidive răspândite – de 35,7% (în lotul de control fiind de 50%).

Supraviețuirea totală la 5 ani a lotului de cercetare este de 89,4%, comparativ cu 60,1% în lotul de control. Aceasta ne permite a înainta metoda elaborată pentru a fi implementată în practica clinică a instituțiilor oncologice.

Bibliografie selectivă

1. Г.А.Цыбырнэ, А.С.Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи,* в книге: „Лечение местно-распространенного рака головы и шеи*”,* Кишинев «Штиинца», 1987 стр. 216-242.

2. Птуха Т.П., Шенталь В.В., *Современное состояние криогенного метода лечения в онкологии,* в книге: „Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи*”*. М.: «Медицина», 1978, стр. 6-23.

3. А.В.Михайловский, *Криогенное лечение злокачественных опухолей кожи головы, лица и шеи,* в книге: „Опухоли головы и шеи*”,* Выпуск IV, Москва, 1980, стр. 69-73.

Rezumat

Tratamentul combinat cu aplicarea factorilor fizici (criodistrucție, ultrasunet, hipertermie şi laseroterapie) la un lot de 27 de bolnavi cu cancer pavimentos cheratinizat al pielii regiunii capului şi gâtului st.IIIa, IVa şi cu recidive local-avansate după radioterapie a permis obținerea unei rate de vindecare de 89,4%, comparativ cu 60,1% la bolnavii tratați prin metoda combinată clasică. Metoda nouă are o eficacitate cu 16% mai înaltă comparativ cu metoda clasică.

Summary

Method and techniques of cryosurgery for cancer of the skin of head and neck st.IIIa-IVa T3N0M0, T4N0M0.

The combined method of treatment with physical aids use (cryosurgery, supersound, hyperthermal treatment, laserotherapy) applied to 27 patients with locally spread cancer of the skin of the 3rd and 4th stage enables us to obtain 5-yars cure in 89,4% of cases. This method improves 5-yars treatment by 16% in comparisons to with the classical method.

ASPECTE MULTIDISCIPLINARE ALE REABILITĂRII BOLNAVILOR CU CANCER AL PIELII

Diana Cebotari, medic-ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul pielii se întâlneşte mai frecvent decât cele ale altor ţesuturi sau organe. Statisticile nu oglindesc incidenţa reală, cel puţin a epitelioamelor (în special, bazocelulare), deoarece multe cazuri rămân nedeclarate, fiind ignorate (adesea cu evoluţie foarte lentă) sau tratate ca leziuni de importanţă minoră fără o confirmare histologică în diferite servicii dermatologice sau nedermatologice. Se apreciază că incidenţa cancerelor cutanate nemelanomatoase în SUA este de aproximativ 300 000 – 400 000 de cazuri noi pe an, ceea ce constituie o treime din totalul cancerelor noi anuale [2,4,9].

Incidenţa cancerelor cutanat este, în general, dominată de epitelioame, a căror frecventă este de cel puţin 20 de ori mai mare decât a melanomului malign. După datele lui Alex Dimitrescu, cancerele cutanate, în special epitelioamele, sunt mult mai frecvente în mediul rural, incidenţa lor fiind influenţată de factorul profesional care obligă la expuneri excesive la radiaţii solare.

În structura mortalităţii generale din Republica Moldova neoformaţiunile maligne ale regiunii capului şi gâtului se situează pe locul II cu o incidenţă de 10,6%.

Frecvenţa cancerului pielii (CP) al regiunii capului şi gâtului este în creştere, mai ales la persoanele cu pielea albă şi cu expunere repetată şi excesivă la soare. [3,5].

Statisticile oficiale apreciază în cifre absolute numărul de persoane care s-au îmbolnăvit de cancer în stadiile II – IV - în anul 2006 în Republica Moldova acesta a crescut cu 11,9% faţă de indicii înregistraţi în anul 2003, ceea ce demonstrează o creştere esenţială a numărului de îmbolnăviri prin CP. Această maladie până la vârsta de 30 de ani se întâlneşte rar, maximum de incidenţă fiind înregistrat la persoanele cu vârsta cuprinsă între 55 – 65 de ani [1,4, 7,9].

Clinic această afecţiune se manifestă printr-o ulceraţie vizibilă a pielii, dar nici acest fapt nu sporeşte adresabilitatea bolnavilor, ceea ce se explică printr-o cultură sanitară joasă a populaţiei. În 28 – 32% cazuri diagnosticul se stabileşte în stadiile III – IV. Pronosticul este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a formei histologice a maladiei (melanom, bazaliom), de gradul de extindere a leziunii tumorale, zonele de afectare şi de alegerea unei metode adecvate de tratament. Conform autorilor Gh. Ţîbîrnă şi A. Doruc, tratamentul începe, de obicei, cu radioterapie, orientat spre micşorarea volumului tumoral şi a răspândirii procesului pentru efectuarea unui tratament chirurgical mai radical adecvat (criochirurgie), deseori asociat cu polichimioterapie.

Tratamentul CP regiunii cap şi gât din cauza structurii topanatomice prezintă anumite dificultăţi în efectuarea tratamentului chirurgical cât mai radical, deoarece are tendinţa de a avea un rezultat cosmetologic cât mai bun. Conform ultimelor date statistice (2006), incidenţa recidivelor de CP regiunii capului şi gâtului, st. III – IV, constituie 19 - 21%, aceasta explicându-se prin relieful neuniform al suprafeţei de iradiere a feţei, structurilor prin adiacenţă, a cartilajelor, oaselor cu apariţia reacţiilor postactinice (precoce şi tardive).

Rezultatele tratamentului sunt în corelaţie directă cu pronosticul precoce, complexitatea şi exacticitatea tacticii de tratament combinat sau asociat şi, nu în ultimul rând, cu principiul de vigilenţă oncologică şi aspectele de profilaxie a cancerului pielii regiunii capului şi gâtului.

În caz de pronostic favorabil o importanţă majoră are reabilitarea acestor bolnavi. În aspect psihologic, procesul neoplazic cu definirea transformărilor multiaspectuale în structura personalităţii bolnavului se referă şi la sistemul de autoapreciere, reprezentând o formaţiune generalizată maximal şi întrunind comportamentul motivaţional şi emoţional caracteristic pentru structurarea personalităţii, reprezentată schematic prin următoarea succesiune: sfera emoţională – autoaprecierea – orientarea spre muncă.

Un lucru rămâne cert, şi anume că pentru realizarea integrală a tratamentului de reabilitare se cere considerarea potenţialului bolnavului oncologic, dar şi a posibilităţilor şi dorinţei mediului social de a accepta acest bolnav.

Reabilitarea medico-socială ar reprezenta recuperarea medicală adecvată, elucidată printr-un

sistem unic de redresări fizice psihosociale şi economice cu scopul de a stimula rezervele funcţionale compensatorii ale bolnavului oncologic pentru a-l pregăti şi a-l reintegra social, reinclude în cursul normal al vieţii.

Reabilitarea este o etapă succesivă în tratamentul bolnavului în legătură cu ponderea destul de înaltă a bolnavilor canceroşi vindecaţi şi a pacienţilor care au suportat tratament specific în schemă completă.

Astfel, reabilitarea postoperatorie morfofuncţională a bolnavului oncologic de cancer al pielii este o problemă dificilă pentru că determină dependenţa de afectarea anatomică a tulburării fiziologice şi funcţionale importante, ceea ce reprezentă un motiv argumentat ca procesul de reabilitare să fie inclus în planul de tratament. Spre exemplu, la pacienţii cu cancerul pielii regiunii capului şi gâtului, aflaţi după un tratament complex (radioterapie, chirurgicală radicală cu plastie + polichimioterapie), în procesul de reabilitare fizică sunt incluse următoarele aspecte şi dereglări, asupra cărora este necesar de acţionat:

- Defecte postchirurgicale, minimalizate prin operaţii plastice.
- Prezenţa reacţiilor postactinice locale.
- Prezenţa cicatricilor cheloide.
- Prezenţa ulcerelor postactinice.
- Respingerea grefei libere.
- Recidivarea procesului neoplazic.

În cadrul pregătirii pacienţilor către tratament încă la etapa preoperatorie acestora li se explică necesitatea îngrijirii zonelor traumatice şi a consecinţelor postcurative pentru a minimaliza riscul reapariţiei tumorii şi a majora efectul curativ obişnuit.

Pentru domeniul asistenţei oncologice cele relevate în tratamentul recuperator sunt acţiuni de maximă necesitate şi fac parte din principiile de bază de reabilitare. Deseori bolnavii canceroşi le acceptă greu, manifestând dificultăţi de conştientizare a diagnosticului sumbru, de a accepta tratamentul specific şi a consecinţelor negative.

Astfel, pentru succesul plenar al tentativelor de reabilitare a bolnavilor este necesar acordul curativ complex, care să considere toate aspectele problemei – medicale, profesionale, sociointegrative, – prin care bolnavul oncologic să-şi recupereze valoarea individuală şi socială şi să se amplaseze adecvat în viaţa personală.

Concluzii

1. Reabilitarea postoperaţională morfofuncţională are drept rezultat un efect semnificativ psihoemoţional al bolnavului oncologic afectat prin cancer al pielii regiunii capului şi gâtului.

2. Efectul aspectelor de reabilitare este redresarea psihofuncţională cu reîncorporarea medico-socială a bolnavului cu neoplasme maligne şi reducerea considerabilă a infirmităţilor funcţionale definite de asemenea afecte.

Bibliografie selectivă

1. T. Ceban, V. Cernat, I. Mereuţă, N. Coşciug, L. Prodan, *Reabilitarea bolnavilor oncologici în condiţiile policlinicii oncologice*, Primul Congres Naţional de Oncologie. Culegere de articole şi teze, Chişinău, 2000, p 132.

2. V. Cernat, M. Sofroni, I. Mereuţă, *Reabilitarea medico-socială şi invaliditatea oncologică*, Chişinău, 2000.

3. Colectiv de autori, *Program postuniversitar de instruire profesională a specialiştilor în domeniul asistenţei paliative a bolnavilor oncologici*, Lucrare metodică, Chişinău, 2004, 19 p.

4. Dimitrescu Alex şi coaut., *Precancerele şi cancerele cutanate*, Monografie, vol. I, Bucureşti, 1992, p. 10.

5. Блинов Н.Н., Гнездилов А.В., Беляев Л.Г., *Некоторые проблемы реадаптации онкологических больных,* Вопр. онкол., №9, Т.36, 1990, с.1107-1110.

6. *Лечение и реабилитация онкологических больных* (Под ред. Г.А.Цыбырнэ), Кишинев, 1988, 270 с.

7. Мереуца И.Е., Чернат В.Ф., Унту Б.П., *Реабилитация и паллиативная помощь онкологическим больным*, Кишинэу, 1999, 244 с.

8. Тхостов А.Ш., *Психологические и деонтологические аспекты реабилитации онкологических больных*, в кн.: „Реабилитация онкологических больных", М.: Медицина, 1988, с.33-46.

9. Цыбырнэ Г.А., *Современное состояние и проблемы лечения больных опухолями головы и шеи*, Кишинэу, 1997, 80 с.

Rezumat

Eficacitatea tratamentului în caz de cancer al pielii depinde de aprecierea formei histologice, stadiului, procesului neoplazic, gradului de răspândire, de asemenea şi a organelor critice vitale afectate. La pacienţii oncologici după tratamentul radical este necesar a aplica un sistem complex şi individual de reabilitare medico-socială pentru reintegrarea socială, habituală şi profesională.

Summary

The efficacy of skin cancer treatment depends from appreciation of histopathologic form, stadium of neoplasm's process, the degree of spreading, inclusive into critical vital affected organs. The oncological patients after radical treatment need the application of a complex and individual system of medico-social rehabilitation directed for improving social, habitual and professional reintegration.

ASPECTE NOI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI BUZEI LOCAL-AVANSAT ($T_3N_0M_0$-$T_4N_0M_0$)

Andrei Doruc, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul criogenic s-a dezvoltat pe calea perfecţionării metodei şi tehnicii operaţiilor criogenice. Succesul lui a fost determinat de aparatajul criogenic medical modern şi de elaborarea teoriei criogenice în medicină.

Conform cerinţelor medico-biologice, criodistrucţia trebuie deplin să asigure devitalizarea celulelor canceroase, iar ablastica să nu ducă la progresarea Ca locoregional şi general. Concluzionăm că metoda aplicată în tratament trebuie să fie prevăzută în devitalizarea maximală a celulelor canceroase în limitele ţesuturilor normale (Gh. Ţîbîrnă, A. Doruc, 1978, Т.П. Птуха, В.В. Шенталь, 1978, Т.Д.Таболиновская, 1980).

Factorul principal de care depinde calitatea şi volumul destrucţiei ţesuturilor biologice sunt parametrii termici aplicaţi: viteza de congelare şi dezgheţare, expoziţia de acţiune cu temperaturi joase. Schimbând aceşti parametri, se poate de dirijat procesul de crioacţiune.

Analiza datelor din literatura de specialitate arată că tratamentul criogenic în tratamentul cancerului buzei local avansat, metodica şi tehnica tratamentului criogenic se folosesc insuficient. Aceasta ne-a determinat să realizăm acest studiu pentru a obţine o metodă raţională de tratament criogenic, să evidenţiem indicaţiile şi contraindicaţiile privitor la această metodă.

Tratamentul criogenic l-am aplicat în secţia tumori ale capului şi gâtului a Institutului Oncologic din Moldova din 1977 până în 2004.

Metoda combinată cu folosirea factorilor fizici a fost aplicată la 160 de bolnavi (cu cancerul buzei inferioare local avansat), dintre care 15 (9,4%)- femei şi 145 (90,6%)- bărbaţi, cu vârsta de la 30 până la 89 de ani. (*tab. 1*)

Tabelul 1

Repartiția după vârstă şi sex a bolnavilor cu Ca buzei inferioare în lotul de cercetare

Sexul	***Vârsta (ani)***								
	ABS	%	16-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-…
Bărbați	145	90,6	-	1	5	32	59	40	8
Femei	15	9,4	-	-	1	2	7	5	-
În total	160	100	-	1 (0,6%)	6 (3,7%)	34 (21,3%)	66 (41,3%)	45 (25,7%)	8 (5,4%)

153 de bolnavi (96,3%)
119 bolnavi (74,4%)

După cum se vede din tabel, prevalează bărbații, cei mai afectați având vârsta de 50-70 de ani.

Metoda combinată elaborată de noi, constă în următoarele procedee curative:

1. Radioterapie preoperatorie - la aparatul „ROCUS", 20 de şedințe a câte 2Gy, DS=10Gy.

2. Criodistrucție – la aparatul „KP-02", la temperatura de195^{0}C, cu viteza de înghețare 200^{0}C/min. (4 şedințe a câte 10-15 min.)

3. Ultrasunet – la aparatul „UZT-1.01 F", cu intensitatea de lucru de 0,6-0,7 Wt/cm^2 expoziția de 3 min.

4. Hipertermie – la aparatul „Plot", 2 şedințe, la frecvența 915 MHz, intensitatea de 25 mA, t^{0}C= +42-42,5^{0}C, expoziția 60 min.

5. Laseroterapia la aparatul „ULF-01" (aparat de laser fizioterapeutic Helin-Neon) cu lungimea de undă λ=0,63 mkm, cu puterea emițătorului de unde laser de 20 mW, în medie 10-15 şedințe cu expoziția de 10 min. După următoarea schemă: 2 şedințe până la criodistrucția câmpului tumoral. Următoarele şedințe fiind aplicate pe câmpul operator sau pe linia de suturare.

6. Exereza tumorii cu plastie primară/secundară.

Bolnavii au fost cu procese local-avansate în stadiile IIIa, IVa şi cu recidive local-avansate, apărute după radioterapie. Toți s-au adresat târziu după ajutor medical.

Cancerul a fost verificat morfologic în toate cele 160 de cazuri (100%).

Tabelul 2

Repartiția bolnavilor după formele morfologice şi clinice de dezvoltare a cancerului buzei inferioare în lotul experimental

	Papilară	***Ulcero-infiltrativă***	***Ulceroasă***	***ABS***	***%***
Carcinom pavimentos keratinizat	31	69	36	136	85
Carcinom pavimentos nekeratinizat	-	7	17	24	15
În total	31(19,4%)	76(47,5%)	53(33,1%)	160	100

Din tabel reiese că mai frecvent se întâlneşte carcinomul plat pavimentos cu keratinizare -136 (85%), după creştere prevalează forma ulceroasă infiltrativă -76 (47,5%).

Bolnavii din lotul de cercetare au suferit şi de maladii asociate: boala ischemică a cordului - 50 (31,2%); boala hipertonică - 26 (16,3%); boala varicoasă a vaselor membrelor inferioare - 21 (13,1%); maladii cronice pulmonare - 17 (10,7%); hepatită cronică - 15 (9,3%); tuberculoză pulmonară - 8 (5,0%).

În urma aplicării metodei combinate cu utilizarea factorilor fizici au fost obținute rezultate favorabile de supraviețuire la 5 ani de 82,4%, comparativ cu 42,8% în metoda combinată clasică. (*tab. 3*).

Tabelul 3

Supraviețuirea bolnavilor de cancer al buzei inferioare în funcție de răspândirea procesului, tratați după metoda nouă

Răspândirea procesului	***1 an***				***3 ani***				***5 ani***			
	Abs	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*	*Abs*	*Vii*	*Săn*	*%*
Ca buzei inf. st.IIIa, $T_3N_0M_0$	112	112	112	100	112	110	105	93,7	99	97	90	90,9
	-				$\Delta = \pm 5,6$				$\Delta = \pm 2,7$			
Ca buzei inf. st.IVa, $T_4N_0M_0$	33	33	33	100	33	31	28	84,8	26	22	18	69,2
	-				$\Delta = \pm 9,2$				$\Delta = \pm 15,2$			
Recidive local-avansate	15	15	15	100	15	14	12	80,0	12	8	5	41,6
	-				$\Delta = \pm 13,6$				$\Delta = \pm 11,6$			
În total	160	160	160	100	160	155	145	90,6	137	127	113	82,4
	-				$\Delta = \pm 9,8$				$\Delta = \pm 9,6$			

Dacă tumoarea se răspândeşte pe verticală cu afectarea ramurii orizontale a mandibulei, se recomandă în cadrul metodei combinate propuse, ca etapă de exereză a tumorii, să fie inclusă şi rezecția mandibulei cu plastia țesuturilor moi prin lambou deltopectoral.

Din 160 de pacienți pe parcursul primilor 2 ani au apărut metastaze în ganglionii limfatici cervicali în 22 de cazuri (13,7%). Au decedat în primii 5 ani 23 de pacienți (14,4%), dintre care 9 (5,6%) drept rezultat al progresării cancerului, iar 14 (8,7%) din cauza bolilor asociate.

Complicațiile:

În urma tratamentului cancerului buzei inferioare prin metoda combinată cu aplicarea factorilor fizici s-au produs următoarele complicații:

I. De ordin local:

1. Edeme pronunțate ale țesuturilor moi în regiunea bărbiei, cavității bucale- la 150 de bolnavi (93,7%).
2. Necroza țesuturilor moi adiacente – 34 de cazuri (21,3%).
3. Hemoragii capilare -120 de cazuri (75,0%).
4. Hemoragii arteriale – 12 cazuri (7,5%).
5. Recidive locale -15 cazuri (9,4%).

II. De ordin general:

1. Pneumonie – 2 pacienți (1,25%).
2. Insuficiență cardiacă – 8 pacienți (5,0%).

Bibliografie selectivă

1. Г.А.Цыбырнэ, А.С.Дорук, *Криотерапия местно-распространенных опухолей головы и шеи,* в книге: „Лечение местно-распространенного рака головы и шеи”, Кишинев, «Штиинца», 1987, стр. 216-242.
2. Птуха Т.П., Шенталь В.В., *Современное состояние криогенного метода лечения в онкологии,* в книге: „Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи”, М.: «Медицина» 1978, стр. 6-23.
3. Т.Д.Таболиновская, *Методика и техника криогенного лечения рака нижней губы,* в книге: „Опухоли головы и шеи”, Выпуск IV, Москва, 1980, стр. 85-87.

Rezumat

Tratamentul combinat cu aplicarea factorilor fizici (criodistrucție, ultrasunet, hipertermie şi laseroterapie) într-un lot de 160 de bolnavi cu cancerul buzei inferioare la stadiile IIIa, IVa şi cu recidive locale după radioterapie a permis obținerea unei rate de vindecare de 82,4%, comparativ cu 42,8% la bolnavii tratați prin metoda combinată clasică.

Metoda nouă are o eficacitate cu 16% mai mare decât metoda clasică.

Summary

The combined method of treatment with physical aids use (cryosurgery, supersound hyperthermal treatment, laserotherapy) applied to 160 patients with locally spread cancer of the lower lip of the 3rd and 4th stage enables us to obtain 5-years cure in 82,4% of cases.

This method improves 5-years treatment by 16% in comparison to with the classical method.

CHIRURGIA FIBROENDOSCOPICĂ ÎN LEZIUNILE BENIGNE ŞI PRECANCEROASE ALE LARINGELUI

Petru Gurău, dr. în medicină,
Spitalul Clinic Republican

Intervenţii endoscopice s-au efectuat la 155 de pacienţi cu leziuni benigne şi precanceroase ale laringelui.

Patologia benignă a fost reprezentată de următoarele leziuni: noduli vocali (36), fibrom şi angiofibrom (53), polip angiomatos (4), lipom (1), granulom nespecific (8), chist al plicei vocale (6), boala Reincke (9).

Leziunile precanceroase au fost reprezentate de următoarele patologii: laringită cronică hiperplastică cu hiperkeratoză (2), leucoplazie şi leucokeratoză (7), pahidermie (9), papilom şi papilomatoză (20).

Intervenţiile se efectuau sub anestezie locală, în unele cazuri cu premedicaţie prealabilă, utilizând fibrobronhoscopul firmei "Olympus". Scopul intervenţiei chirurgicale în toate cazurile a fost ablaţia totală a leziunii patologice vizibile.

S-au aplicat următoarele tipuri de intervenţii chirurgicale: ablaţia mecanică a neoformaţiunii (cu forcepsul) – la 26 (16,8%) de pacienţi, fotodistrucţia (cu ajutorul laserului Nd:YAG) – la 63 (40,6%) de pacienţi, diatermoexcizia (cu ajutorul ansei) – la 14 (9,0%) pacienţi, intervenţii combinate efectuate în una sau în câteva şedinţe – la 52 (33,6%) de pacienţi (ablaţie mecanică în combinaţie cu fotodistrucţie – la 36 (23,2%), diatermoexcizie în combinaţie cu fotodistrucţie – la 15 (9,7%), ablaţie mecanică combinată cu diatermoexcizie şi fotodistrucţie – la 1 (0,7%) pacient.

Numărul şedinţelor de endoscopie chirurgicală, necesare pentru eradicarea completă a leziunii patologice vizibile, depindea de extinderea leziunii şi de tolerarea individuală a intervenţiei chirurgicale de către pacient şi oscila de la 1 până la 9 (în medie 1,3). În 72,3% din cazuri tratamentul s-a efectuat în condiţii de ambulator.

Rezultatele tratamentului depindeau de caracterul şi de extinderea afecţiunii patologice (termene de observaţie de la 1 lună pana la 6 ani).

In toate cazurile s-a reuşit eradicarea completă a leziunii patologice vizibile. În majoritatea cazurilor, în acelaşi timp, s-a obţinut şi un efect funcţional bun.

În urma observaţiei dinamice în grupul pacienţilor cu patologie benignă, recidive au fost depistate în 2 cazuri (fibrom –1 şi granulom nespecific – 1), în grupul pacienţilor cu diskeratoze laringiene – într-un caz (leucokeratoza porţiunii glotice a laringelui). În toate cazurile pacienţilor li s-au efectuat intervenţii endoscopice repetate cu efect bun. În papilomul solitar a fost observată o tumoare recidivantă peste 51 de luni după ablaţia mecanică. În papilomatoza difuză la 5 din 9 pacienţi periodic (de la 4 până la 14 luni după ultima intervenţie) se depistau neoformaţiuni recidivante, în legatură cu aceasta fiind efectuate şedinţe repetate de eradicare endoscopică.

Rezultatele obţinute permit să afirmăm că chirurgia fibroendoscopică, având unele avantaje faţă de metodele tradiţionale de tratament (efect economic, traumatism minim), poate fi utilizată ca metodă de elecţie în leziunile benigne şi precanceroase ale laringelui.

Rezumat

Au fost supuşi intervenţiilor fibroendoscopice sub anestezie locală 155 de pacienţi cu patologie benignă şi precanceroasă a laringelui. În toate cazurile s-a efectuat eradicarea completă a leziunii. Rezultatele obţinute permit să afirmăm că chirurgia fibroscopică, având unele avantaje faţă de metodele tradiţionale de tratament (efect economic, traumatism minim), poate fi utilizată ca metodă de elecţie pentru această categorie de pacienţi.

Summary

155 patients with benign and precancerous lesions of the larynx underwent endoscopic interventions under local anesthesia. In all the cases complete eradication of the lesion was performed. The obtained results allow to affirm that fiberendoscopic surgery, having some advantages over the traditional techniques (economic effect, minimal trauma) can be used as method of choice in this category of patients.

REZULTATELE TRATAMENTULUI CANCERULUI LARINGIAN LOCAL-AVANSAT CU INSUFICIENŢĂ RESPIRATORIE

Alexandru Postolache, ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este una dintre cele mai des întâlnite maladii şi constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL sau 5 – 7% din totalul tumorilor maligne. În 60 – 65% cazuri pacienţii se adresează cu insuficienţă respiratorie şi în aceste cazuri se aplică traheostomia urgentă de necesitate şi numai după regenerarea plăgii – tratamentul de bază.

Metoda principală de tratament al formelor avansate de cancer laringian stadiile III – IV este radiochirurgicală, asociată în diferite modalităţi, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal (Огольцова Е.С., 1984, Пачес А.И., 2002, Ţîbîrnă Gh., 1987, 2003, Vakker, 1994). Supravieţuirea de 5 ani a categoriei date de pacienţi constituie doar 18 – 20%. Aceasta a impus în faţa oncologilor de specialitate căutarea noilor metode de tratament al cancerului laringian local-avansat.

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale şi de alegerea unei metode adecvate de tratament.

Pe parcursul anilor 2001-2005 în secţia „Tumori cap şi gât" a Institutului Oncologic din R.Moldova au fost supuşi tratamentului 111 bolnavi. La 66 de bolnavi a fost efectuată laringectomia de urgenţă la etapa I şi la etapa a II-a - tratament radioterapeutic în doză sumară - 40Gr. La 45 de bolnavi s-a realizat traheostomia urgentă de necesitate, laringectomie planică + radioterapie în doză sumară - 40Gr.

S-a constatat că vârsta cea mai vulnerabilă pentru cancerul laringian este de 50-59 de ani.

În 98% cazuri pacienţii erau fumători abuzivi timp de 15-20 de ani. Cancerul este predominant la sexul masculin, constituind 98% şi numai 2% la cel feminin.

Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă a bolnavilor

Vârsta (ani)	***Traheostomie, laringectomie planică + radioterapie***		***Laringectomie urgentă + radioterapie***	
	Cifre absolute	*%*	*Cifre absolute*	*%*
30 – 39	2	4,4	3	4,5
40 – 49	10	22,2	15	22,5
50 – 59	23	51,0	34	51,0
60 – 69	9	20,0	13	19,5
70 în sus	1	2,2	1	1,5
În total	45	99,8	66	100,0

Localizarea concretă a cancerului laringian după elementele lui structurale nu a putut fi stabilită exact, fiindcă în majoritatea cazurilor procesul tumoral depăşea limitele unor regiuni.

Caracterul proliferării tumorilor în lotul de observaţie îl prezentăm în *tabelul 2.*

Tabelul 2

Tipul de proliferare a tumorilor

Tipul de proliferare	***Traheostomie, laringectomie planică + radioterapie***		***Laringectomie urgentă + radioterapie***	
	Cifre absolute	*%*	*Cifre absolute*	*%*
Exofit	14	31,3	21	32
Endofit	15	33,3	22	33
Mixt	16	35,3	23	35
În total	45	99,9	66	100,0

Analizând datele din *tabelul 2,* constatăm că prevalează tipurile de proliferare endofit şi mixt. Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operaţiei şi înainte de prelucrarea lor. Drept rezultat al cercetărilor structurii microscopice a tumorilor au fost depistate următoarele forme histologice: cancer pavimentos keratinizat, cancer pavimentos nekeratinizat. Rezulatele sistematizate ale acestor cercetări morfopatologice le prezentăm în *tabelul 3*.

Tabelul 3

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	***Traheostomie, laringectomie planică + radioterapie***		***Laringectomie urgentă + radioterapie***	
	Cifre absolute	*%*	*Cifre absolute*	*%*
Cr. pav. keratinizat	30	66,6	44	66,5
Cr. pav. nekeratinizat	15	33,3	22	33,5
În total	45	99,9	66	100,0

Din datele din *tabelul 3* rezultă că în cancerul laringian prevalează tumorile de tip cancer pavimentos keratinizat.

Varianta chirurgicală de tratament

Volumul intervenţiilor chirurgicale întotdeauna a fost în raport direct cu gradul de avansare şi cu localizarea procesului tumoral. Fiindcă în studiul nostru clinic bolnavii erau în stadiul III – IV, am efectuat laringectomii tipice şi laringectomii extinse în conformitate cu clasificarea propusă de Paces A.I. 1976, Ogolţova E.S., 1977, Ţîbîrnă Gh., 1982.

Concomitent cu laringectomiile s-au realizat şi operaţiile Crile (10 cazuri) sau excizia ţesutului celular cervical în teacă fascială (15 cazuri).

Toate operaţiile au fost efectuate cu anestezie generală. Intubarea se efectua prin traheostomia aplicată în procesul operaţiei sub anestezie local-infiltrativă pe fondul premedicaţiei adecvate (Soltan A.F., 1985). Pentru preîntâmpinarea înrăutăţirii acute a respiraţiei (până la asfixie), care putea avea loc din cauza obstrucţiei, edemului laringian şi a poziţiei antifiziologice a capului (cu capul maximal flexat), înaintea efectuării traheostomiei, se administra intravenos: Dexametazoni 8 - 16mg, Sol. Eufilini 2,4% - 10ml, Sol.Dimedroli 1% - 1ml, Sol.Atropini 0,1% - 0,5ml.

Variantele operaţiilor efectuate sunt prezentate în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Variantele operaţiilor efectuate

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

Din tabel rezultă că în cele mai frecvente cazuri a fost efectuată laringectomia tipică. Din toate variantele de laringectomii extinse s-a utilizat mai frecvent varianta superioară.

Complicaţii intraoperatorii severe şi decese pe parcursul operaţiilor nu au avut loc. Complicaţiile postoperatorii au fost de origini generală şi locală. Cel mai des întâlnite complicaţii de ordin general au fost pneumonia şi traheobronşita (6-7%). Mult mai frecvente erau complicaţiile cu caracter local în perioada regenerării şi cicatrizării plăgilor postoperatorii cu formarea ulterioară a fistulelor faringiene care au fost influenţate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale şi a volumului intervenţiei chirurgicale.

În urma investigaţiilor efectuate a fost obţinută o variantă optimală de tratament al cancerului laringian local-avansat cu insuficienţă respiratorie cu durata supravieţuirii la 3 ani de 55-59% pentru stadiul III şi de 33-35% pentru stadiul IV.

Concluzii

Tratamentul combinat al cancerului laringian local-avansat cu efectuarea laringectomiei de urgenţă micşorează perioada de tratament cu 8-10 zile.

Noua variantă de tratament duce la scăderea incidenţei recidivelor şi metastazelor, favorizând durata supravieţuirii bolnavilor la 3 ani, care constituie 55-59% pentru stadiul III şi 33-35% pentru stadiul IV.

Bibliografie selectivă

1. Ţîbîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chişinău 2003, 828p.
2. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, 1995.
3. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.
4. Mureşanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Haţeganu”, Cluj-Napoca, 2001.
5. Miron Lucian, *Oncologie clinică,* Editura „Egal”, Bacău – Iaşi, 2001.
6. Brumund K.T., Garcia D. et al., *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord.a 25- year experience.* Ann Otol Rhinol Larzngol., 2005, Apr; 114 (4); 314-22.

Rezumat

Au fost trataţi 111 bolnavi cu cancer laringian local-avansat, stadiile IIIa, IIIb şi IVa, cu insuficienţă respiratorie (în perioada anilor 2001-2005). S-a efectuat tratament combinat: la etapa I – laringectomie urgentă şi la etapa a II-a – radioterapie postoperatorie în sumă de 40 gr. Mai frecvent a fost efectuată operaţia: laringectomia extinsă superioară. Complicaţii intraoperatorii severe şi decese pe parcursul operaţiilor nu au avut loc.

Summary

111 patients with respiratory failure caused by local – advanced larynx cancer in IIIA, IIIB and IV stade have been treated since 2001 till 2005. These patients received combined method of treatment: the first step was to perform an urgent resection of the larynx on and than they were given 40 Gr of postoperatory radiotherapy. In most cases a large superior larynx resection was performed on. There were neither severe complications nor cases of decease during the operations.

BOALA TROFOBLASTICĂ GESTAȚIONALĂ (BTG)

Gheorghe Paladi, dr.h.în medicină, prof. univ. academician, **Uliana Tabuica,**
dr. în medicină,**Corina Iliadi,** USMF „Nicolae Testemițanu”

Termenul de **boala trofoblastică gestațională (BTG)** reprezintă o „modalitate” terminologică de a defini două concepte patologice fundamentale (mola hidatiformă completă şi parțială) şi două neoplasme (coriocarcinomul şi tumora trofoblastică de sit placentar), fiecare dintre ele prezentând caracteristici şi probleme medico-sociale individuale.

BTG constituie o varietate de boli proliferative ale trofoblastului, cu localizare primară în uter şi ocupă un loc deosebit în cadrul oncologiei. Unicitatea maladiei constă în faptul că aceasta este una dintre puținele tumori ce sintetizează hormonul gonadotropină corionică (hGC), țesutul trofoblastic tumoral posedând particularitățile organismelor matern şi patern. BTG este unicul proces tumoral care poate fi tratat cu succes.

Mola hidatiformă (MH) este cea mai răspândită formă a BTG, constituind o leziune placentară caracterizată prin tumefiere hidropică şi chistică a vilozităților coriale şi modificări hiperplazice şi anaplazice ale trofoblastului.

Manifestarea MH este influențată de **parametri** ca: distribuția geografică (incidența fiind diversă în diferite regiuni şi chiar grupuri etnice, cu preponderență pentru țările asiatice), vârsta femeii (MH se atestă către extremitățile vieții reproductive - sub 17 ani şi peste 35 ani), factorul genetic (Goldstein D.P., Berkowitz R.S., 1994; Kohorn E.I., 1994; Ahmed M.N., 2001 etc.), familial (Sensi A. şi coaut., 2000) şi nutrițional (Berkowitz R.S. şi coaut., 1985, Goldstein D.P., 1994), consangvinitatea etc. La Vecchia C., Francheschi S., Parazzini F. (1995) consemnează apariția sporită a MH la nuliparele care au în anamneză unul sau mai multe avorturi spontane.

Sunt cunoscute două **tipuri** de MH: completă (MHC) şi parțială (MHP), care reprezintă procese patologice distincte, determinate de caracteristici citogenetice, histologice şi clinice proprii, dar management terapeutic similar.

MHC este mai frecvent întâlnită, posedă **cariotipul** 46XX în 96% cazuri, acest tip rezultând în urma fertilizării monospermice, homozigote, diandrogenetice. Astfel, cromozomii sunt de origine paternă, iar AND-ul mitocondrial de origine maternă. Majoritatea culturilor de celule molare au anomalii cromozomiale (aneuploidie, triploidie şi tetraploidie). Nucleul ovulului lipseşte sau este inactiv. MHP, în majoritatea situațiilor, posedă cariotip triploid (69XXY, 69 XXX sau 69 XYY), setul haploid suplimentar fiind de origine paternă. În caz de prezență a fătului, se atestă stigmatele triploidiei reprezentate prin multiple malformații congenitale (sindactilie, hidrocefalie etc.) şi retard de creştere intrauterină a fătului.

Un moment important este atribuit **diagnosticului** MH. Astfel, MHC este depistată frecvent în a 12-a săptămână de gestație, având ***manifestări clinice*** caracteristice: hemoragie vaginală cu exteriorizarea veziculelor molare, semne pronunțate de sarcină şi gestoză, uterul mai mare în dimensiune față de termenul sarcinii în 40-50% cazuri (Curry S.L. şi coaut., 1985; Kohort E.I., 2000), dureri abdominale prin distensie uterină răpidă, dureri colicative prin expulzia veziculelor molare şi prezența simptomelor de abdomen acut, sindromul de hiperstimulare ovariană (chisturi luteale multiple, multioculare, adesea bilaterale, cu dimensiunea peste 6 cm în diametru, conținut seros sau serosangvinolent), hipermensis gravidarum (7%), sindrom paraneoplazic în cazuri unice, prezența insuficienței pulmonare (Twiggs L.B., 1999), asocierea cardiomiopatiei şi sindromului nefrotic etc. MHP este apreciată în a 15-a săptămână de gestație prin manifestarea semnelor de avort incomplet sau complet, uterul de dimensiune mai mică sau aproximativ corespunzător vârstei gestaționale (Szulman A.E., 1992), preeclampsie, sindromul de hiperstimulare ovariană rar întâlnit (4%).

În caz de MH, aprecierea nivelului ***β-hGC*** este importantă în scopul stabilirii precoce a diagnosticului de sarcină molară, care ar permite evitarea hemoragiilor genitale masive, instalarea insuficienței cardiorespiratorii acute şi disfuncției SNC. Determinarea β-hGC este utilă pentru

diferențierea şi monitorizarea BTG de neoplasmele nontrofoblastice. În cazul aprecierii β-hGC este importantă atât creşterea, cât şi descreşterea concentrației hormonului, nivelul de platou al acestuia relatând despre persistența tumorii trofoblastice. Pentru MHC, un moment semnificativ este nivelul β-hGC peste 100000 UI/1, care după evacuarea acesteia, de obicei, regresează (70-90%). În caz de MHP, nivelul β-hGC nu depăşeşte 80000 UI/l.

Criteriile de simplitate şi siguranță definesc ***ecografia endovaginală*** ca o metodă diagnostică de elecție în cazul pacientelor cu suspiciu la MH, aceasta fiind tehnica cea mai sensibilă şi cu o acuratețe înaltă în determinarea MHC. Cel mai frecvent, diagnosticul este stabilit când degenerescența hidropică a vilozităților coriale determină apariția unor imagini caracteristice de "furtună de zăpadă" (arii hipoecogenice multiple ce corespund vililor hidropici). Absența bătăilor cordului fetal la 6-7 săptămâni gestaționale sugerează existența unei sarcini patologice. USG-fia poate contribui şi la detectarea MHP. În baza evidențierii spațiilor chistice intraplacentare şi a diametrului transversal al sacului gestațional de 1,5 ori mai mare față de cel anteroposterior, poate fi suspectată triploidia. Poate fi apreciată placentomegalie cu structură chistică sau aspect de "fagure de albine" (displazie mezenchimală placentară, malformație vasculară placentară cu hiperplazie mezenchimală sau pseudomolă parțială cu malformație angiomatoasă). Fătul ar putea prezenta malformații sau retard sever de creştere intrauterină. Cu toate acestea, este necesară asocierea ecografiei cu aprecierea repetată a nivelului β-hGC. ***Examenul Doppler*** este util pentru aprecierea evoluției MH în primul trimestru de sarcină. Indicele de rezistență (IR) este scăzut în comparație cu sarcina normală, avortul incomplet sau sarcina oprită în evoluție. IR este semnificativ micşorat în grupul MH cu evoluție malignă față de cele benigne (0,29 vs. 0,46). Acest moment este important pentru aprecierea necesității administrării chimioterapiei postevacuatorii, fiind recomandată o cură de citostatice pacientelor cu IR sub 0,39. Studiile Doppler pot identifica, prin sensibilitate şi specificitate înaltă, persistența sau remisiunea modificărilor BTG. Persistența maladiei poate fi apreciată cu 1-3 săptămâni înainte de creşterea β-hGC, iar remisiunea – cu 8 săptămâni înainte de scăderea β-hGC. Schimbările morfologice uterine, modificările examenului Doppler endovaginal şi titrurile β-hGC crescute indică persistența maladiei trofoblastice. Morfologia uterină normală şi nivelurile β-hGC crescute pot diagnostica metastaze extrapelvine.

Un număr impunător de sarcini molare, cu clinică de hemoragie, sunt considerate avorturi incomplete sau în evoluție şi doar ***examenul anatomopatologic*** poate preciza unele momente diagnostice. Macroscopic, MHC reprezintă un conglomerat de vezicule inegale, cu diametrul de până la 1-3 cm, cu aspect de „ciorchine de strugure", ce conțin lichid clar, uneori gălbui sau hemoragic. Nu se atestă embrion, membrane sau cordon ombilical. Microscopic, MHC se caracterizează prin hiperplazia trofoblastului şi edemul generalizat al vilozităților coriale, care sunt mărite în dimensiune, au stroma edemațiată, traversată de travee conjunctive fine fragmentate. Se evidențiază vilozități coriale avasculare sau cu rare vase capilare - „cisterne", care apar din a 7-a săptămână de gestație. Se atestă necroză stromală şi cariorexis. Unele vilozități coriale sunt înconjurate de proliferare trofoblastică circumferențială, dezordonată, care interesează citotrofoblastul, sincițiotrofoblastul şi trofoblastul intermediar. Se pot prezenta atipii citonucleare marcate ale trofoblastului.

MHP, macroscopic, este mai puțin voluminoasă decât MHC (sub 200 g), prezentând vilozități coriale hidropice mari, incluse în țesutul placentar cu aspect normal. Frecvent există membrane, mai rar cordon ombilical sau embrion /făt, de obicei, malformat. Microscopic, MHP reprezintă un amestec de vilozități mari, edemațiate, de dimensiuni normale, cu fibroză. Majoritatea vilozităților posedă contur neregulat, cu invaginări trofoblastice sub formă de pseudoincluzii rotunde. Unele vilozități reprezintă cisterne centrale şi vase ramificate. Proliferarea trofoblastică este mai redusă şi se atestă pe anumite porțiuni, nefiind net circumferențială. Predomină sincițiotrofoblastul cu vacuolizări intracitoplasmatice marcate.

Determinarea ploidiei celulare este efectuată prin analiza cariotipică la ***flowcitometrie*** (Martin D.A. şi coaut., 1989). Pentru identificarea exactă a MHC şi MHP, examenul histologic se completează cu analiza ADN prin ***reacția de polimerizare în lanț.*** Prin intermediul ***metodelor imuno-histochimice***

poate fi determinată citocheratina CK 20 (polipeptidă constituientă a filamentelor celulelor epiteliale), care reprezintă un marker important în diagnosticul şi prognosticul BTG.

Managementul ideal pentru MHC este *evacuarea chirurgicală*, care garantează vindecare în 90% cazuri. Chiuretajul abraziv nu este recomandat din cauza riscului sporit de perforaţie uterină şi hemoragie. Utilizarea preparatelor medicamentoase ar trebui evitată în managementul MH. În situaţii deosebite, pot fi administrate prostaglandine (pentru pregătirea colului uterin) sau oxitocină (în caz de hemoragie severă). În cazul hemoragiei vaginale excesive şi dacă pacienta nu mai doreşte să procreeze sau în prezenţa factorilor de risc pentru recidivare şi pentru coagulare intravasculară diseminată, se poate recurge la *histerectomie „în bloc"*. Aceasta este o metodă mai radicală de evacuare a ţesutului gestaţional trofoblastic, dar nu reduce necesitatea monitorizării pacientei şi necesită administrarea chimioterapiei după procedura operatorie. Decherney A.H. (2006) relatează despre micşorarea incidenţei metastazelor după efectuarea histerectomiei de la 20% la 3,5%.

Monitorizarea pacientelor după evacuarea MH se efectuează prin urmărirea valorilor β-hGC la fiecare 2 săptămâni până la normalizarea acestora (sub 5 UI/ml). Ulterior se recomandă evaluarea lunară timp de 6 luni şi apoi la fiecare 3 luni pentru o perioadă de un an. Unii autori (Berkowitz R.S., Tuncer Z.S. şi coaut., 1998) recomandă, pentru această perioadă de timp, utilizarea preparatelor de contracepţie. Alţi cercetători (Escobar P.F., Bozorgi K., Fishman D.A. şi coaut., 2001) consideră că expunerea ţesutului anormal la acţiunea hormonilor exogeni stimulează creşterea nivelului β-hGC. Dacă nivelul hormonului rămâne în limitele normei pentru 6 săptămâni, pacienta ar putea rămâne însărcinată. Fiecare femeie cu MH în anamneză prezintă un risc sporit de a dezvolta CC în sarcinile viitoare. Din acest motiv, la fiecare sarcină ulterioară, este necesară examinarea histologică a feţei materne a placentei şi monitorizarea valorilor β-hGC timp de 6-8 săptămâni post partum. Dacă diagnosticul de MH este stabilit înainte de evacuarea uterină, se va utiliza radiografia toracică standard şi aprecierea preoperatorie a valorilor β-hGC. În cazul persistenţei valorilor crescute de β-hGC, se va recurge la monochimioterapie cu Metotrexat (MXT) şi Actinomicina-D (ACTD).

Prognosticul MH se caracterizează prin faptul că aproximativ 80% din MHC şi peste 90-95% din MHP trec în remisie completă fără utilizarea chimioterapiei. Coriocarcinomul este cea mai importantă sechelă a MHC, modificările genetice care duc la această transformare rămânând necunoscute. Malignizarea MHP este posibilă în doar 5% cazuri.

Coriocarcinomul (CC) reprezintă forma cea mai agresivă a BTG, constituind tumora malignă a trofoblastului. Reprezintă unica tumoră de origine fetală care este, de fapt, o alografa sau tumoră alogenă.

CC apare preponderent în ţările asiatice, cu frecvenţa de 1 caz la 6000-8000 de sarcini (Brinton L., 1996). Conform datelor oferite recent de American Society of Clinical Oncology (2004), CC se întâlneşte înr-un caz din 20000 de sarcini şi într-un caz la 15386 de avorturi. Maladia reprezintă 2-5% din numărul total de BTG. CC survine după orice formă de sarcină molară sau fiziologică (cel mai frecvent după MHC şi doar excepţional după MHP). Apariţia CC este caracteristică pentru femeile care au anamneza obstetricală complicată cu avorturi spontane, moarte antenatală a fătului etc. Athanassiou A. şi coaut. (1993) susţin creşterea de 6 ori a riscului pentru CC la femeile care au utilizat contraceptive timp de peste 5 ani.

Majoritatea CC au **cariotipul** 46XY, posedă caracter diploid şi prezintă numeroase anomalii cromozomiale structurale şi numerice. Studiile citogenetice contemporane identifică polimorfismul fragmentelor de restricţie din celulele germinale, stabilesc natura androgenetică a tumorii şi demonstrează proveniența acesteia. Sunt determinate 3 **variante** de CC: submucos, intramural şi subseros, frecvent fiind întâlnite forme asociate.

Macroscopic, CC reprezintă o masă tumorală nodulară, unică sau multiplă, de dimensiuni variabile, circumscrisă, hemoragică, cu arii de necroză şi consistenţă moale, friabilă. Pe secţiune reprezintă o arie vastă de necroză hemoragică, delimitată de o margine îngustă de ţesut tumoral viabil. ***Microscopic***, se atestă 3 componente citologice: celule citotrofoblastice medii sau mici, bine delimitate, cu citoplasmă palidă şi activitate mitotică imensă; celule sinciţiotrofoblastice multinucleate, gigante,

cu citoplasmă densă şi vacuolizări intarcitoplasmatice şi fără activitate mitotică; celule trofoblastice intermediare, mari, poliedrice, slab delimitate, cu unul sau mai multe nuclee, citoplasmă eozinofilă sau amfofilă, fără vacuolizări, cu mitoze frecvente. Toate componentele citologice prezintă atipii celulare caracterizate prin neomogenitatea cito- şi sinciţiotrofoblastului pe diferite porţiuni ale tumorii, pleomorfism nuclear şi hipercromazie. Prezenţa infiltratului inflamator dens la joncţiunea tumoră-stromă indică un prognostic mai favorabil. Vilozităţile coriale lipsesc.

Pacienta cu CC prezintă frecvent semne de hemoragie uterină. Primele manifestări pot fi dominate clinic de manifestările caracteristice organelor metastazate. ***Metastazele hematogene*** apar precoce, au aspect de noduli morfologici, identici cu tumora primară. Conform datelor prezentate de Tang M., Liu T., Song H. (1998), sunt interesaţi mai frecvent plămânii (60-80%), vaginul (30-40%), pelvisul (20%), creierul (12-20%), ficatul (10-16%) şi rinichii (13%). Datele literaturii de specialitate reatează că metastazele vaginale sunt cel mai frecvent localizate suburetral sau în fornixuri şi prezintă eliminări purulente sau hemoragii neregulate (Bagshawe K.D., 1992). Hemoragia acută intracraniană este o altă prezentare a metastazelor CC, care duce la colaps acut şi la pierderea conştiinţei. Manifestările neurologice pot include hemiparesis, parestezie sau epilepsie Jacksoniană (Berkowitz R.S., Goldstein D.P., 1998).

Nivelul ***β-hGC*** în caz de CC constitue peste 100000 UI /l. Afectarea cerebrală se apreciază dacă raportul β-hGC sangvin /β-hGC din lichidul cefalorahidian este sub 60. ***Examenul Doppler*** determină hipervascularizaţia tumorii. Histeroscopia este utilizată pentru identificarea unor leziuni uterine care nu pot fi apreciate ecografic. Metastazele CC pot fi diagnosticate cu ajutorul TC şi RMN cerebral, radiografiei pulmonare, endoscopiei gastrointestinale, urografiei, cistoscopiei, ecografiei hepatice, arteriografiei etc. Se încearcă identificarea markerilor genetici pentru CC: genele H19 în concentraţii crescute şi IGF în concentraţii scăzute.

Strategia terapeutică contemporană a BTG se bazează pe stadializare, care ajută medicilor clinicieni să evalueze prognosticul şi posibilele riscuri pentru paciente, să individualizeze şi să optimizeze tratamentul acestora. Noul sistem de stadializare FIGO (2000) ajută la identificarea pacientelor care necesită chimioterapie agresivă şi a bolnavelor care pot fi tratate cu monochimioterapie.

Criterii de diagnostic a BTG după FIGO sunt:

1) 4 măsurări de platoul a β-hGC timp de ≥ 3 săptămâni, zilele 1,7,14,21;
2) 3 creşteri consecutive ale β-hGC timp de ≥ 2 săptămâni, zilele 1,7,14;
3) stabilirea diagnosticului histologic de CC;
4) nivelul β-hGC rămâne crescut timp de ≥ 6 săptămâni.

Criterii de diagnostic al metastazelor în BTG după FIGO:

1) Diagnosticul de metastaze pulmonare la Ro-grafia a toracelui.
2) Metastaze hepatice stabilite prin scanarea TC sau prin USG.
3) Metastaze cerebrale diagnosticate prin tomografie computerizată.
4) Diagnosticarea metastazelor intraabdominale prin tomografie computerizată.

Utilizarea citostaticelor citotoxice (MXT ACTD, Etoposidul, Hidroxiureia, Vincristina, Ciclofosfamida, Cisplatina) reprezintă indicele cel mai înalt de curabilitate. Este folosită ***monochimioterapia*** cu MXT sau ACTD, care permite obţinerea unei remisii excelente atât pentru formele nemetastice, cât şi pentru cele metastatice cu risc scăzut şi ***chimioterapia combinată*** reprezentată de schemele MAC, EMA-CO, EMA-CE, PVB etc.Chimioterapia se administrează până când pacienta poate suporta toxicitatea preparatul medicamentos administrat şi până la normalizarea valorilor β-hGC timp de 3 săptămâni consecutive. Ulterior, aceasta se repetă cu scopul de prevenire a recurenţei maladiei (Bernstein M.R., 1998; Birken S., 2005).

Chirurgia de urgenţă (histerectomia, pneumectomia, rezecţia intestinală, craniotomia) este indicată ca tratament unic sau în timpul celui medical. Chirurgia de salvare pentru chimiorezistenţă este utilă în tratamentul unui sediu unic şi accesibil al BTG, în caz de chimiorezistenţă şi nivele β-hGC crescute. ***Radioterapia*** reprezintă tratamentul metastazelor cerebrale.

BTG nemetastatică şi metastatică cu risc scăzut prezintă o şansa de aproximativ 78-94% cazuri vindecare prin utilizarea monoterapiei cu MXT sau ACTD. Pacientele refractare la monochimioterapie

necesită polichimioterapie şi /sau histerectomie. La pacientele care nu doresc să mai procreeze, se efectuează histerectomie cu rol benefic de reducere a numărului de cicluri chimioterapice, obținerea remisiunii maladiei şi micşorarea toxicității secundare. Prognosticul în asemenea situații este favorabil, deoarece majoritatea pacientelor îşi restabilesc funcția reproductivă (Decherney A., 2006). Tratamentul este ineficace în 6,5% cazuri.

Pacientele cu ***metastaze cerebrale*** prezintă un risc crescut de eşec la terapia administrată, în asemenea situații fiind necesar un management terapeutic special. În cazul metastazelor izolate, este preferabilă craniotomia. Utilizarea radioterapiei este controversată (3000 cGy în 10 fracții egale), uneori fiind asociată cu chimioterapia EMA-CO. Pacientele necesită monitorizare prin TC cerebrală şi metode radioimune, şi prin aprecierea în dinamică a concentrației β-hGC. Recurențele BTG pot surveni, cel mai frecvent, în primele luni după tratament, dar se pot manifesta şi peste 3 ani.

Un moment important de menționat este survenirea **efectelor adverse** în urma tratamentului administrat sub formă de toxicitate tardivă, tumoare secundă după chimioterapia combinată, efectul gonadotoxic al chimioterapiei, consecințele psihosociale etc. Aceste momente impun necesitatea elecției terapiei în mod individual, în concordanță cu vârsta şi dorința de procreare a femeii, ținându-se seama de adaptarea psihosocială şi de calitatea vieții după suportarea BTG, de impactul maladiei asupra relației cu partenerul de viață.

În cele din urmă, poate fi menționat faptul că BTG este o condiție patologică cu diferențe geografice şi culturale, astfel încât nu este surprinzător faptul că managementul şi tratamentul variază mult. În țările dezvoltate datele despre maladie sunt înregistrate, maladia este, de obicei, determinată în stadii precoce, astfel încât managementul clinic nu constituie o problemă. Pentru țările în curs de dezvoltare este mult mai dificil de obținut date veridice despre incidența maladiei, deoarece pacientele se prezintă, de obicei, în stadii tardive de evoluție a bolii, astfel fiind imposibilă urmarea unui algoritm comportamental succesiv adecvat.

În baza celor menționate, se poate concluziona că:

- Până în prezent epidemiologia BTG nu este deplin elucidată, fiind atestată influența numeroşilor factori de risc.
- Maladia este asociată cu probleme de fertilizare şi gametogeneză patologică.
- BTG se întâlneşte mai frecvent la adolescente (sub 17 ani) şi la femei cu vârsta peste 35 de ani, incidența sporind în cazul unei sarcini molare anterioare.
- Distribuția geografică a maladiei atestă o frecvență mai mare în rândul femeilor din Asia de Sud-Est şi o incidență mult mai mică în Europa.
- BTG se poate asocia cu riscul dezvoltării bolii neoplazice în 20% cazuri şi necesitatea instituirii chimiterapiei adecvate, mecanismul modificărilor maligne fiind necunoscut.
- Monitorizarea pacientelor cu BTG, prin metode imagistice medicale contemporane, teste biochimice sofisticate permite intervenția precoce.
- Predispoziția genetică în apariția BTG constitue o întrebare prospectivă, ce urmează a fi studiată în viitor.

Bibliografie selectivă

1. Altieri A. et al., *Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases,* Lancet Oncol 4:670, 2003;
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, *Management of gestational trophoblastic disease.* ACOG Technical Buletin 178, Washington (DC): ACOG, 1998.
3. Berek J., *Staging and treatment of gestational trophoblastic disease,* www.uptodate.com. Version 13.3; August, 2005.
4. Berkowitz R.S., Bernstein M.R., Goldstein D.P., *Gestational trophoblastic disease: subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy,* J Reprod Med, 43: 81-6, 1998.
5. Berkowitz R.S., Tuncer Z.S., Bernstein M.R., Goldstein D.P., *Management of gestational trophoblastic diseases: Subsequent pregnancy experience,* Semin. Oncol., 27, 678-85, 2000.
6. Cohn D.E., Herzog T.J., *Gestational trophoblastic diseases. New standards for therapy,* Curr Opin Oncol 12:492, 2000.

7. Datele celei de-a III-a Conferinţă Naţională de Ginecologie Oncologică // Revista medico-chirurgicală a societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi, vol. 108, nr. 2, supliment nr.1, 2004.

8. Decherney A.H., Goodwin T.M., Nathan L., Laufer N., *Gestational trophoblastic disease. Obstetrics and gynecology.* Ed. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New-York, p.885-896, 2006.

9. Dorigo O., Berek J., *Pathology of gestational trophoblastic disease.* www.uptodate.com. Version 13.3; August 2005.

10. Genest D.R., *Partial hydatidiform mole: clinicopathological features, differential diagnosis, ploidy and molecular studies, and gold standards for diagnosis,* Int J Gynecol Pathol 20: 315-322, 2001.

11. Gestational trophoblastic disease, 2nd edition, Edited by Hancock B.H., Newlands E.S., Berkowitz R.S. and Cole L.A., International Society for the Study of Trophoblastic Diseases, 2000.

12. Ghaemmaghami F. et al., *Management of patient with metastatic gestational trophoblastic tumor,* Gynecol Oncol 94:187, 2004.

Rezumat

În lucrare sunt elucidate rezultatele studiilor din ultimii ani, în ceea ce priveşte incidenţa, etiopatogenia, diagnosticul şi tratamentul BTG. Sunt expuse clasificările BTG atât clinice, cât şi patomorfologice. O deosebită atenţie este atribuită managementului molei hidatiforme şi coriocarcinomului, utilizării chimioterapiei funcţie de forma histologică şi prezenţa sau lipsa metastazelor.

Summary

In this study is elucidated results of recently studies about the incidence, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of GTD. The clinical and morfological classification of GTD are presented. A special attention is attribuited to hydatidiform mole and choriocarcinoma, to management and chemotherapy of metastatic and nonmetastatic forms.

ASPECTE CONTEMPORANE DE TRATAMENT CHIRURGICAL ÎN CANCERUL LARINGIAN

Valentina Darii, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Problema tratamentului cancerului laringian rămâne extrem de actuală în oncologie. Această maladie în ultimii ani se află în centrul atenţiei oncologilor de specialitate, existând o tendinţă de creştere continuă a morbidităţii. Astfel, în Republica Moldova, indicele morbidităţii prin cancer laringian în 1980 constituia 2,2; în 1990 – 2,6; în 2000 – 2,8; în 2006 – 3,1 cazuri la 100000 populaţie.

În perioada anilor 1986 - 2006 în Departamentul tumori cap/gât al Institutului Oncologic din R. Moldova s-au tratat 1451 de bolnavi cu cancer laringian, care se întâlneşte predominant la sexul masculin, constituind 98% şi numai 2% la cel feminin. Cea mai afectată vârstă este de 40-60 de ani (73,5%). Repartizarea bolnavilor după vârstă este prezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Parametrii de vârstă ai bolnavilor

Vârsta (ani)	***Cifre absolute***	***%***
30-39	75	5,2
40-49	326	22,5
50-59	740	51,0
60-69	283	19,4
70 în sus	27	1,9
În total	1451	100,0

La declanşarea cancerului laringian contribuie mai mulţi factori de risc: fumatul, poluarea mediului înconjurător, suprasolicitarea coardelor vocale, procese le patologice de lungă durată netratate (laringite cronice, toate formele de discheratoze ale mucoasei laringelui ş. a.). Cel mai important factor este fumatul. În 98% cazuri pacienţii au fost fumători abuzivi timp de 15– 20 de ani. Tumorile laringiene sunt tumori epiteliale. În lotul nostru de bolnavi în 98% cazuri au fost epiteliome spinocelulare: cancer plat pavimentos keratinizat (74,3%), cancer plat pavimentos nekeratinizat (24,3%), cancer nediferenţiat (0,8%). Tumori maligne conjunctive s-au considerat în 0,6% cazuri: adenocarcinom, sarcom, alte tumori, ca melanomul, limfomul malign. Rezultatele sistematizate ale cercetărilor morfopatologice le prezentăm în *tabelul 2.*

Tabelul 2

Structura histologică a tumorilor

Tipul morfologic	***Cifre absolute***	***%***
Cr pav.keratinizat	1078	74,3
Cr pav. Nekeratinizat	358	24,3
Cr nediferenciat	11	0,8
Tumori maligne conjuctive	9	0,6
În total	1451	100,0

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

Tabelul 3

Repartizarea bolnavilor după gradul de extindere şi localizarea leziunii tumorale laringiene

Stadiile	***Regiunea supraglotică***	***Regiunea glotică***	***Regiunea subglotică***
St. I	9	39	7
St. IIa	71	141	21
St. IIb	47	13	2
St. IIIa	625	48	12
St. IIIb	254	15	13
St. IV	118	-	-
În total	1114 (78%)	256 (18%)	55 (4%)

Pronosticul cancerului laringian este determinat, în mare măsură, de aprecierea exactă a gradului de extindere a leziunii tumorale şi de alegerea unei metode adecvate de tratament. În leziunile tumorale superficiale şi limitate în stadiile I-II s-au efectuat: tratament radioterapeutic, chirurgical, chirurgical + criodestrucţia logei tumorale, laserodistrucţia tumorii. Şansele de vindecare prin aceste metode sunt aproape identice, durata vieţii la 5 ani constituind 86- 98%. Numai 55 de pacienţi au avut cancer laringian stadiul I, durata vieţii la 3- 5 ani alcătuind 98%. 233 de pacienţi erau cu cancer laringian stadiul IIa şi 62 de pacienţi –stadiul IIb. Durata vieţii la 3-5 ani constituie 86- 93%.

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

Tabelul 4

Variantele operaţiilor efectuate

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

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

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

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

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

În studiul nostru clinic 967 (66,6%) de bolnavi erau în stadiile IIIa – IIIb, 118 (8,1%) bolnavi – în st. IV (adică forme local avansate ale cancerului laringian). Metoda principală de tratament al formelor avansate este cea radiochirurgicală, asociată în diferite modalități, în care tratamentul chirurgical ocupă locul principal.

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

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

Laringectomiile extinse s-au efectuat în caz de extindere a tumorii în organele şi țesuturile adiacente. Au fost realizate următoarele variante de laringectomii extinse: superioară, anterioară, inferioară şi posterioară (*tab. 4*).

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

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicație pentru această variantă a fost extinderea procesului şi 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 şi aritenoepiglotice, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform.

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

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

În tratamentul chirurgical al cancerului laringian local - avansat un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a țesutului celular cervical. Aceasta se referă, mai ales, la cancerul vestibular al laringelui cu un potențial de metastazare locală foarte înalt. S-au efectuat două tipuri de intervenții chirurgicale: operația Cryle – în 198 de cazuri – şi excizia celulară în teacă – 251 de cazuri.

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

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

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

Tabelul 5

Complicaţii postoperatorii generale

Caracterul complicaţiilor	*Cifre absolute*	*%*
Pneumonie	77	7,0
Insuficienţă cardiovasculară	44	4,0
Traheobronşită	82	7,4
Insuficienţă hepatorenală	5	0,5
Tulburări ale circulaţiei sangvine cerebrale	11	1,1

Tabelul 6

Complicaţii postoperatorii locale

Caracterul complicaţiilor	*Cifre absolute*	*%*
Necroza marginală a lambourilor cu dehiscenţa suturilor	154	14,0
Dehiscenţa suturilor faringiene cu fistulă mică care s-a închis de sine stătător	112	10,2
Dehiscenţa suturilor faringiene cu fistulă mare ce necesită plastie	67	6,1

Complicaţiile de ordin general care s-au întâlnit mai des au fost pneumonia şi traheobronşita cu aceiaşi frecvenţă în toate grupele de evidenţă (7,0-7,4%). Mult mai frecvente au fost complicaţiile cu caracter local în perioada regenerării şi cicatrizării plăgilor postoperatorii. Caracterul complicaţiilor postoperatorii locale: necroză marginală a lambourilor cu dihiscenţa suturilor (14,0%); dihiscenţa suturilor faringiene cu formare de fistule care s-au închis de sine stătător (10,2%); dihiscenţa suturilor faringiene cu fistule, care necesită plastie (6,1%). Efectuând analiza comparativă a fişelor medicale, s-a constatat că complicaţiile locale sunt influenţate, în mare măsură, de extinderea leziunii tumorale şi de volumul intervenţiei chirurgicale, dar nu de tratamentul preoperator (radioterapie; hipertermie+ radioterapie). Pentru a aprecia o variantă optimală de tratament integral, a fost efectuată analiza rezultatelor tratamentului diferitor grupe de pacienţi trataţi cu aceiaşi extindere a leziunii tumorale, dar supuşi diferitor variante de asociere a intervenţiei chirurgicale, hipertermiei şi evidării ganglionare cervicale cu scop terapeutic şi profilactic, monobloc cu înlăturarea procesului primar. Bolnavii au fost divizaţi în 8 grupe de tratament şi evidenţă. Pentru st. III a – VI grupe de evidenţă:

I – iradierea focarilui primar + laringectomie RFP + OFP.

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

III – hipertermie, radioterapia focarului primar HRFP.

IV – hipertermie, radioterapie + laringectomie HRFP +OFP.

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

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

Pentru st. III b - II grupe de evidenţă:

VII – radioterapia focarului primar şi a căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cervicală + laringectomie RFP şi CLC + OFP şi CLC.

VIII – evidare ganglionară cervicală, laringectomie + radioterapia logei focarului primar şi a căilor limfatice cervicale. OFP şi CLC + RFP şi CLC.

Macropreparatele se studiau imediat după terminarea operaţiei şi înainte de prelucrarea lor. Tot atunci se colectau porţiuni de ţesut tumoral şi din ţesuturile adiacente pentru examenul histologic. Prin examenul histologic fracţionat în serie al ganglionilor extirpaţi în operaţiile preventive s-au depistat metastaze în 29,9% cazuri. Dimensiunile ganglionilor limfatici variau între 0,3- 0,5 şi 1,0 –1,5 cm. Incidenţa metastazelor era influenţată de tipul de proliferare a tumorii, cea mai înaltă fiind în formele endofite şi constituind 83%. Cercetând starea cartilagelor laringiene rentghenologic înainte de operaţie şi histologic după, s-a constatat că cartilagele osificate şi cele neosificate au proprietăţi de barieră diferite în raport cu tumoarea. Cartilagele osificate pierd proprietatea de a inhiba factorii

de angiogeneză, produşi de celulele tumorale, iar apariţia în acest caz a vascularizării facilitează concreşterea tumorii în cartilajul osificat (*fig. 1*).

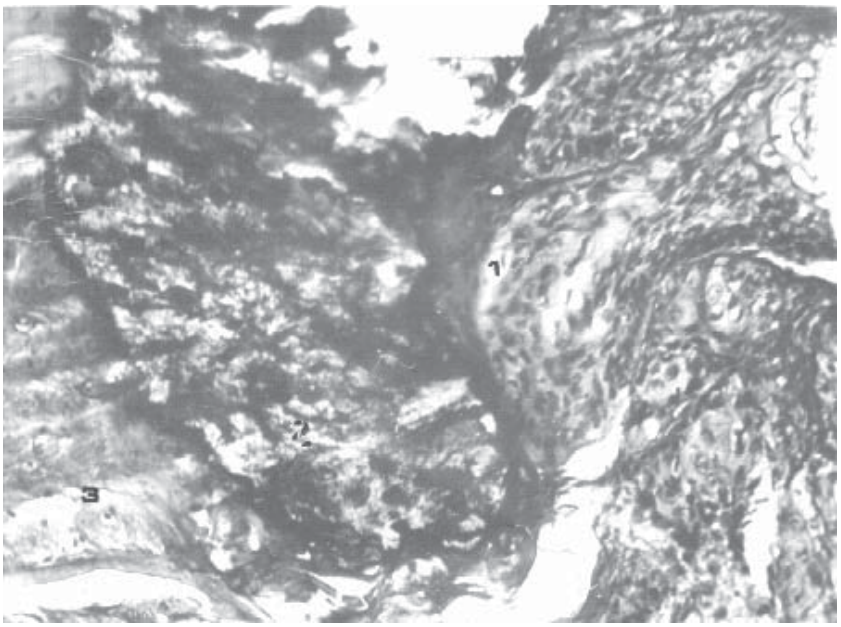


Fig. 1. Concreşterea cancerului spinocelular în cartilaj tiroidian osificat (1, 2), sector de cartilaj neosificat (3)

Gamma terapia la distanţă a fost efectuată cu aparatul "Rocus" cu următoarele caracteristici tehnice: DSP – 75 cm pe două câmpuri opuse cu dimensiunile de 5x6 cm, 6x6 cm, 8x10 şi chiar 10x12 cm, doza unică de 2 Gr x 5 ori în săptămână, doza sumară 40 Gr. Dimensiunile câmpului erau stabilite strict individual, în funcţie de localizarea, avansarea procesului şi particularităţile anatomice ale pacientului.

La momentul actual regimul fracţionat de iradiere de 2Gr x 5 ori pe săptămână este cel mai practicat, fiind uşor suportat de ţesuturile normale, neafectate.

Radioterapia preoperatorie începea odată cu terminarea investigaţiilor clinice şi 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 şi operaţie este cel mai favorabil, ţinând cont de faptul că efectul iradierii se reflectă doar asupra unei generaţii de celule tumorale şi durează aproximativ 2 săptămâni. A fost demonstrat că în 2-3 săptămâni după iradiere se restabilesc procesele imune locale, se normalizează microflora faringelui şi laringelui şi se creează condiţii favorabile pentru operaţie. Un interval de timp mai mare este inadmisibil din cauza dezvoltării fibrozei în ţesuturile iradiate şi a riscului complicaţiilor postoperatorii.

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

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

Pentru a aprecia eficacitatea variantelor de tratament am folosit nu numai datele clinice, ci şi rezultatele investigaţiilor histologice. În acest scop a fost supus examenului materialul postoperator prin comparaţia 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 steoma tumorală şi în țesuturile adiacente;
- inhibarea activității mitotice a celulelor tumorale;
- dezvoltarea unei rețele de țesut conjunctiv şi incapsularea în el a celulelor tumorale;
- obliterarea vaselor sangvine şi limfatice mici, blocând fluxul limfatic, ceea ce inhibează alimentația tumorii şi diminuează riscul metastazării (*fig. 2*).

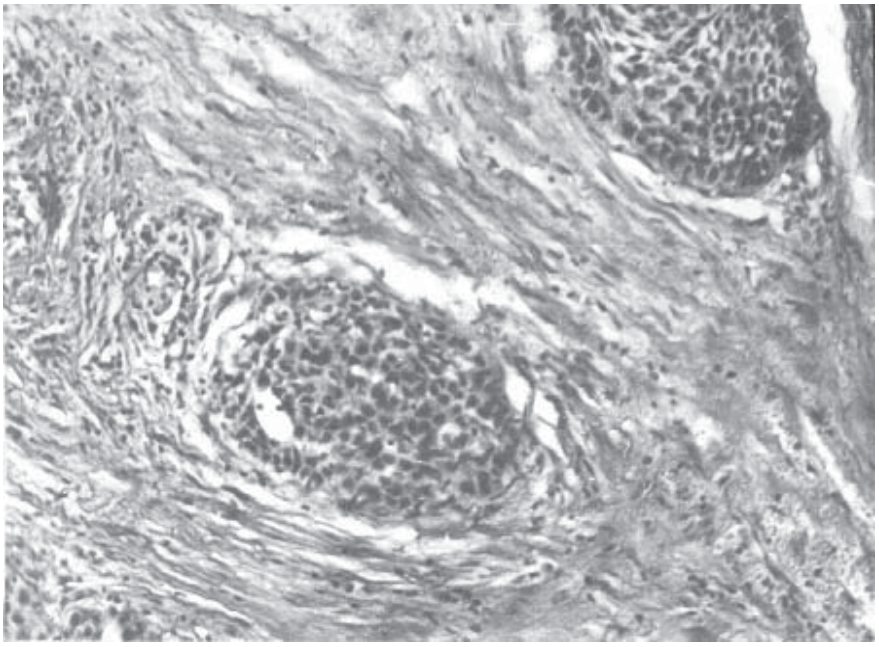


Fig. 2. Insulițe mici de cancer plat pavimentos, înconjurat de o cantitate considerabilă de stromă după radioterapie 40 Gr (**x** 170)

Modificările minimale în structura celulelor canceroase s-au apreciat ca distrucție de gradul I, modificările moderate – destrucție de gradul II.

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

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

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

Criteriul de bază de stabilire a eficacității tratamentului maladiilor oncologice îl constituie rezultatele tardive, durata evoluării, fără recidive şi metastaze şi supraviețuirea la 3 – 5 ani a bolnavilor. În cancerul laringian stadiul III se plasează metastazarea în ganglionii cervicali şi recidivele locale în zona focarului primar cu localizare pe diferite regiuni ale traheostomei, pe linia de trecere între limbă şi faringe. Pericolul recidivării şi metastazării persistă în primul an după tratament şi scade pe parcursul anilor următori. Din aceste considerente se consideră că pentru cancerul laringian termenul de observare de 1-2 ani este rezultativ.

Problema cea mai importantă rămâne de a electa şi a propune varianta optimală a tratamentului asociat cu o maximă eficacitate. În acest scop a fost făcută analiza comparativă a frecvenței recidivării (recidive locale şi/sau metastaze), a evoluției acestei perioade şi a supraviețuirii bolnavilor în grupele de evidență I-VIII supuşi diferitor variante de tratament combinat. Calcularea termenelor de evaluare fără recidive şi a supraviețuirii s-a efectuat în conformitate cu recomandația OMS din 1979. Veridicitatea datelor obținute şi coeficientul diferenței s-a stabilit după metoda X2 şi criteriul Velcoxan. Rezultatele obținute sunt prezentate în *tabelul 7.*

Tabelul 7

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

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

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

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

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

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

4. Forma endofită de proliferare a tumorii şi cartilajele cu un grad de osificare înaltă sunt două caracteristici, care impun în mod obligatoriu excizia profilactică a țesutului celular cervical.

Bibliografie selectivă

1. Țîbîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, Chişinău, 2003, 828p.

2. Mureşanu M., *Chirurgia oncologică*, Editura medicală universitară „Iuliu Haţeganu”, Cluj-Napoca, 2001.

3. Miron Lucian, *Oncologie clinică*, Editura „Egal”, Bacău – Iaşi, 2001.

4. Brumund K.T., Garcia D. et al., *Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord*. a 25- year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol., 2005. Apr; 114 (4): 314-22.

5. Kociaturk S., Han U. et al., *A hystopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg., 2005 Apr;132 (4): 581-3.

6. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи,* Москва, 1995.

7. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей*, Москва, 1997.

Rezumat

Au fost tratați 1451 de bolnavi cu cancer laringian stadiile I, IIa, IIb, IIIa,IIIb, Iva în perioada anilor 1986-2006. S-au efectuat tratamentele radioterapeutic, crioterapeutic, laseroterapie şi combinat în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale şi hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II în 72 % cazuri, duce la scăderea incidenței recidivelor şi metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, aceasta constituind respectiv 72,2 şi 69%. Evidarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

Summary

1451 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIIb and IVa stages were treated between 1986 and 2006. Combined methods of tumor therapy were performed. The treatment included radiotherapy, hyperthermia and operation associated in different variants.

The local electromagnetic hiperthermia of high frequency produced degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72%. It also reduced the incidence of recurrences and metastasis thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% and 5-years survival in 69%.

ELEMENTE DE PROGRES ÎN TEHNICILE DE SUTURĂ A FARINGELUI DUPĂ LARINGECTOMIE

Constantin Clim, dr. în medicină, **Gheorghe Ţîbîrnă**, dr.h. în medicină, prof.univ., academician, **Anatolie Bejan**, chirurg oncolog, **Valentina Darii,** dr. în medicină, **Andrei Doruc,** dr. în medicină, **Serghei Marina**, chirurg oncolog, **Vasile Ciorici,** medic ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical rămâne şi în prezent unicul tratament eficient şi radical al cancerului de laringe local avansat.

Este cunoscut faptul că în mai mult de 50% cazuri extirparea chirurgicală a laringelui se efectuează la bolnavii preventiv iradiaţi în doze de 50-60 Gy, care prezintă modificări radiodistrofice în ţesuturile cervicale. Aceste schimbări pot contribui la insuficienţa suturilor aplicate pe peretele faringoesofagian la etapa finală a laringectomiei. Închiderea neermetică a defectului peretelui faringelui duce la pătrunderea în rană a salivei, la supurarea plăgii, necroza ţesuturilor iradiate şi la formarea fistulelor sau faringoesofagostomelor.

B.S. Ogoliţova, V.S. Alfiorov, 1992, A.I. Paces, 1997 au descris apariţia fistulelor faringo-esofagiene, incidenţa fiind de 40-70% la această categorie de bolnavi. Fistulele cervicale formate necesită intervenţii chirurgicale plastice repetate şi prelungesc perioada de vindecare a pacientului.

Problema majoră a cercetării date este diminuarea inconvenientelor laringectomiei desfăşurate, care împreună cu securitatea oncologică maximă trebuie să micşoreze, în acelaşi timp, numărul sechelelor funcţionale şi estetice şi să avantajeze aplicarea metodelor terapeutice ulterioare.

Clinicienii oncologi sunt în căutarea metodelor noi de conduită terapeutică şi a tehnicilor chirurgicale de sutură a defectului mucoasei faringelui pentru a micşora numărul complicaţiilor grave în perioada postoperatorie.

Pornind de la cele expuse mai sus, în studiul de faţă am avut drept scop elaborarea metodelor şi a tehnicilor chirurgicale de închidere ermetică a defectului faringelui şi esofagului după laringectomie, pentru a exclude formarea fistulelor digestive şi a micşora perioada de vindecare a bolnavului. Pentru a realiza acest scop analizei statistice au fost supuşi 30 de pacienţi, bărbaţi cu carcinoame pavimentoase spinocelulare, bine sau moderat diferenţiate, cu sediul la laringe şi hipofaringe, care se aflau în stadiile III şi IV. Vârsta bolnavilor a variat între 37 şi 68 de ani, cu mediana de 52 de ani. Din toţi aceşti bolnavi, care au necesitat o laringectomie totală ori laringofaringectomie, 6 au fost internaţi primar, 24 după chimioterapie şi cure de radioterapie în doze de 40-60Gy la nivelul focarului primar şi al ganglionilor regionali clinic pozitivi.

Intervenţiile chirurgicale au fost efectuate sub anestezie combinată. Traheotomia s-a realizat sub anestezie locală. După intubaţia pacientului prin traheostomă, intervenţia chirurgicală a continuat sub narcoză intratraheală. La etapa oncologică procedeul chirurgical se realiza monobloc, piesa operatorie cuprinzând ganglionii limfatici cervicali, laringele şi peretele faringelui şi esofagului rezectat. Dimensiunile mari ale defectelor şi fâşia îngustă de mucoasă rămasă la nivelul peretelui posterior faringoesofagian ne obliga să renunţăm la aplicarea metodelor clasice de sutură în trei planuri pentru restabilirea integrităţii tubului digestiv. Pentru a îmbunătăţi calităţile suturii mucoasei defectului faringoesofagian am propus noi metode de reconstrucţie a peretelui rezectat, realizabile prin utilizarea dispozitivelor optice, instrumentelor microchirurgicale şi a firelor atraumatice.

Din punct de vedere metodologic definiția concretă a suturii aplicate are importanță mare pentru evaluarea tehnicii şi a metodei în ansamblu. Suntem de părerea să denumim sutură "microchirurgicală" atunci când pentru aplicarea ei au fost utilizate microscopul de operație şi micromonofilamente sintetice de mărime de la 6/0 până la 10/0, iar în caz de aplicare a firelor de mărimi până la 6/0, cu sau fără ajutorul lupelor de operație, ea să fie numită "sutură atraumatică de precizie".

Preventiv am experimentat pe porțiuni de intestin subțire, apreciind rezistența suturii microchirurgicale şi atraumatice. Calitățile mecanico-fizice ale suturiilor aplicate, după cum a demonstrat experimentul, prezintă o rezistentă adecvată chiar la o presiune considerabilă a lichidului injectat în lumenul fragmentului intestinal. Lichidul colorat nu s-a exteriorizat printre suturile microchirurgicale şi atraumatice executate la capătul fragmentului intestinal. La o simplă comparare a acestor procedee se putea observa avantajele aplicării suturii microchirurgicale. Această metodă conferă o afrontare perfectă a seroaselor, linia de sutură devenind mai etanşă, fără protruzia mucoasei printre firele aplicate. Pornind de la această considerare, ne-am propus să verificăm efectul aplicării suturii microchirurgicale comparativ cu suturile atraumatice pe peretele tubului digestiv la nivelul faringelui şi esofagului după laringectomie.

Aceste tehnici au fost folosite la toți 30 de bolnavi incluşi în studiu şi divizați în două loturi a câte 15 pacienți fiecare *(tab. 1)*.

Tabelul 1

Repartiția bolnavilor în funcție de tipul operației şi sutura aplicată pe faringe

Tipul intervenției chirurgicale	***Varietăți de sutură***	
	Microchirurgicală, nr. cazuri	***Atraumatică, nr. cazuri***
Laringectomie totală (cu evidarea gangl.)	6 (1)	9 (3)
Laringofaringectomie (cu evidarea gangl.)	9 (3)	6 (4)
În total	15 (4)	15 (7)

Având în vedere factorii ce influențează asupra insuficienței suturii după laringectomie, ca extensiunea tumorii, volumul operației şi radiochimioterapiei preventive, infecția asociată, pericondrita ş.a., loturile se pot considera omogene. La 15 pacienți (lotul 1) după înlăturarea laringelui suturile au fost aplicate într-un singur plan cu microscopul de operație, cu ac atraumatic şi microfilamente sintetice de 6/0-8/0 mărime. Sutura se realiza cu fire separate aplicate pe stratul seromusculo-submucos al marginelor defectului faringelui şi esofagului, cu o afrontare perfectă a seroaselor ca nici o hernie a mucoasei să nu apară între fire. Sutura acestei tunici interne pe aproximativ 6-8 cm lungime se face alternativ din toate unghiurile defectului pentru a obține o cât mai exactă congruență. La restabilirea integrității defectului linia suturii avea forma"Y" cu axul mare situat longitudinal pe peretele anterior al tubului faringoesofagian.

La ceilalți 15 bolnavi (lotul 2) s-a practicat sutura atraumatică, folosind fire de mărimi până la 6/0, în două planuri cu/sau fără utilizarea dispozitivelor optice. Sutura s-a realizat cu fire separate aplicate cu paşi mai rari sau încontinuu. Trecerea firelor prin marginea defectului mucoasei faringelui era urmată de înnodarea lor imediată. Firul aplicat încontinuu era înnodat la începutul şi la sfârşitul pasului. Pentru verificarea etanşeității s-a efectuat o mică presiune a esofagului la nivelul traheostomei. In cazul unei etanşeități imperfecte aceasta duce la exteriorizarea salivei printre firele de sutură, verificare întodeauna suficientă pentru adăugarea firelor suplimentare. Tot ca masură de precauție se suturează fragmentele muşchilor constrictori cu câteva fire separate fără tensionarea țesuturilor. Operația se finalizeaza cu suturarea tegumentelor şi instalarea drenajului aspirativ. Durata procesului de aplicare a suturilor microchirurgicale este de 1,5 - 2 ore, a celor atraumatice de 1-1,5 ore.

Pentru profilaxia infecției la toți bolnavii în perioada postoperatorie s-a indicat antibioticoterapie şi spălături cu soluții dezinfectante ale cavității bucale şi faringelui. Alimentarea se efectua prin sonda nazogastrală introdusă pe masa de operație. La a 6-a zi după intervenția chirurgicală, faringostome

de 1,5 - 3,0 cm, ceea ce au necesitat operaţii plastice, s-au format la un bolnav din primul lot şi la 4 bolnavi din lotul II. La alţi 6 pacienţi, câte trei din fiecare lot, s-au format fistule mici ce s-au vindecat spontan în timp de două săptămâni. Aşadar, incidenţa complicaţiilor postooperatorii în lotul I de bolnavi, la care s-a folosit metoda microchirurgicală de sutură a defectului faringoesofagian a fost de 26,7%, iar în lotul II, după aplicarea suturii atraumatice pe faringe, de 46,7% *(tab. 2)*.

Tabelul 2

Rezultatele postoperatorii în funcţie de metoda de sutură a faringelui

Variante de sutură	***În total***	***Vindecare primară***		***Complicaţii***	
		Nr.	***%***	***Nr.***	***%***
Microchirurgicală (lotul I)	15	11	73,3	4	26,7
Atraumatică (lotul II)	15	8	53,3	7	46,7

Luând în consideraţie complicaţiile neînsemnate din ambele loturi, se poate concluziona că rezultate favorabile s-au obţinut în 25 de cazuri (83,3%), toţi aceşti bolnavi având posibilitatea să se alimenteze pe cale orală la a 6 - 14-a zi după operaţie. Într-un caz bolnavul (inclus în lotul I) a înlăturat de sine stătător sonda şi la a 4-a zi a început să se alimenteze normal. Porţiunea suturată microchirurgical sau atraumatic a faringelui şi esofagului nu prezenta obstacol pentru bolul alimentar, în toate cazurile obţinându-se un pasaj alimentar satisfăcător.

Comparaţia metodelor de sutură microchirurgicală şi atraumatică arată că aplicarea suturii microchirurgicale este urmată de rezultate mai bune, reduce mult complicaţiile grave şi dă posibilitate bolnavilor să se alimenteze normal la a 4 - 6-a zi după operaţie, faţă de 21 – 60 de zile la folosirea metodelor tradiţionale.

Procedeele tehnice propuse asigură etanşeitatea sporită a suturii aplicate pe tubul faringoesofagian. Metoda atraumatică de sutură aplicată încontinuu reduce considerabil durata operaţei.

Deşi există unele inconveniente legate de durata intervenţiei chirurgicale (4 - 5 ore), considerăm aceste tehnici avantajoase, întrucât permit o plastie funcţională a faringelui şi în cazurile laringectomiei combinate în care lăţimea mucoasei păstrate a peretelui posterior faringoesofagian e mai mică de 5 cm. Aşadar, indicaţiile aplicării acestor metode sunt defectele tisulare complexe la nivelul faringelui şi porţiunii cervicale esofagiene, care nu pot fi rezolvate aplicând metodele tradiţionale de sutură în trei planuri.

În concluzie, metoda de sutură microchirurgicală şi atraumatică în plastia defectului peretelui faringelui şi a esofagului permite obţinerea unor rezultate funcţionale şi cosmetice bune, la pacienţii laringectomizati şi reduce perioada de timp de la operaţie la instituirea alimentării normale până la 4 - 6 zile, facilitând reabilitarea socială precoce a bolnavilor. Rezultatele obţinute de noi arată că lărgirea sferei de indicaţii pentru folosirea tehnicilor microchirurgicale de sutură este de un real folos în ceea ce priveşte prognosticul funcţional după laringectomie pentru cancer avansat. Aceste tehnici, bine stapânite, pot fi aplicate şi în intervenţiile reconstructive la alte niveluri ale tractului digestiv.

Bibliografie selectivă

1. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, М., 1997, с. 346-378.

2. Огольцова Е.С., Алферов В.С., *Ушиватель глотки (УГ-70) и результаты его клинического применения при ларингэктомии у больных раком гортани* // Вестник ОНЦ АМН России, N2, 1992, с. 16-22.

Rezumat

Au fost studiate comparativ posibilităţile metodelor de sutură microchirurgicală şi atraumatică a faringelui după laringectomie pentru cancer. La folosirea acestor procedee s-a constatat rezultate favorabile în 83,3% de cazuri.

Summary

In the study we compared the opportunities of microsurgical suture and atraumatique methods of the pharynx defects after laringectomy for cancer. The results of the used microsurgical techniques were favourable in 83,3% of cases.

CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN: REVISTA LITERATURII ŞI DATE PROPRII

Anatol Cernîi[1]**,** dr.h. în medicină, prof. univ. **Andrei Ţâbârnă**[2]**,** oncolog**, Adrian Clipca**[1]**,** oncolog, **Mihail Toderaş**[1]**,** dr.h. în medicină, Institutul Oncologic[1], USMF „N. Testemiţanu”[2]

Carcinomul medular tiroidian (CMT) este o neoplazie neuroendocrină cu originea din celulele parafoliculare C, care secretă calcitonină şi care sunt iod-independente. CMT nu răspunde la terapia cu iod radioactiv şi este numai parţial sensibil la radioterapie (Şt. Milcu şi colab., 1984). CMT are un prognostic mai rezervat decât formele diferenţiate, carcinoamele papilare şi foliculare, dar mai bun ca forma anaplazică de cancer tiroidian (M.A.Mureşan, 1995), este o tumoare rară, reprezentând până la 10% din tumorile maligne tiroidiene. Incidenţa CMT poate varia în timp şi în diverse arii geografice, iar datele despre rata acestuia printre toate cancerele tiroidiene diferă de la autor la autor: 1,5 – 3% în statistica lui Şt. Milcu şi colab. (1984), 7% - conform datelor lui M.A.Block (1990), 5,2% - în practica lui J.R.Hahm et al. (2001).

Deşi în ultimii ani se observă o creştere a adresabilităţii bolnavilor de cancer tiroidian către Institutul Oncologic din Moldova, incidenţa CMT nu sporeşte, doar ceva variază din an în an. Conform datelor publicate anterior (A.Cernîi şi colab., 2005), din 1985 (anul precedent accidentului nuclear de la Cernobâl) până în 2004, incidenţa cancerului tiroidian în Republica Moldova a sporit mai mult de două ori, de la 77 până la 165 cazuri anual de îmbolnăvire. În Departamentul de Morfopatologie al Institutului Oncologic din Moldova au fost investigate histopatologic 60 de cancere tiroidiene în 1985 şi 163 în 2004. Printre aceste cancere, rata CMT a fost de 3 (5,0%) cazuri în 1985 şi 1 (0,6%) caz în 2004. Semnificativ a crescut numai numărul carcinoamelor foliculare din celule A iod-captante. CMT, fiind iod-independent, rămâne rar întâlnit.

Pornind de la datele histogenetice, considerăm că CMT nu poate fi etichetat ca un carcinom, deoarece nu se dezvoltă din celule epiteliale ale tiroidei (celulele A). CMT este, de fapt, un apudom (APUD-om) malign, având ca sursă celulele parafoliculare C, care, la rândul lor, împreună cu alte celule endocrine (audocite) dispersate prin organism, sunt incluse în sistemul APUD (de la *Amine Percursore Uptake and Decarboxylation*), acesta fiind derivat în perioada embriogenetică din celulele crestelor neurale (M.J.Shapiro, 1977; И.М.Кветной, 1981; A.N.Schmidt, 2002). În funcţie de localizarea tisulară şi originea celulară, apudoamele, ca şi apudocitele normale, secretă bioamine sau hormoni peptidici: serotonin, melatonin, catecholamine, somatostatin, glucagon, insulin, gastrin, calcitonin etc. (Д.И.Головин, А.А.Никонов, 1981; И.М.Кветной, 1981). Ca paritcularităţi morfologice esenţiale ale apudoamelor pot fi menţionate granulele secretorii neuroendocrine, prezente în citoplasma apudocitelor, care pot fi detectate electronomicroscopic sau imunohistochimic, de asemenea amiloidul prezent în tumori, acesta fiind deosebit de abundent în CMT. Amiloidul poate fi identificat în secţiunile histologice ca o masă amorfă eozinofilă şi ca o substanţă care se colorează electiv cu iod, roşu de Congo, metil violet sau violet de genţiană (I.Moraru, 1980).

Amiloidul este o substanţă proteică constituită din fibre insolubile fine şi lungi cu diametrul de aproximativ 7-10 nm (J.D.Sipe, 1992), care se depune extracelular în diverse condiţii patologice însoţite de afectarea metabolismului proteic, cum sunt afecţiunile prionice cerebrale, boala Alzheimer, bolile inflamatorii cronice, diabetul zaharat tipul II, afecţiunile sistemice ereditare sau idiopatice, imunopatiile, tumorile etc. (R.Khurana et al., 2004). Printre tumori, deseori sunt însoţite de depuneri

de amiloid unele carcinoame mamare şi carcinomul pavimentos bronhopulmonar (B.E.Hallyday et al., 1998). Apudoamele, după cum am menţionat mai sus, frecvent produc amiloid, acesta fiind constant prezent în CMT şi metastazele ganglionare ale acestuia (L.Scoposi et al., 1996). Prin utilizarea microscopiei imunoelectronice s-a observat (S.N.Huang, D.Goltzman, 1978) exocitoza granulelor endocrine din celulele CMT cu eliberarea materialului secretoriu în matricele extracelular, iar prin analiza spectrometrică s-a demonstrat (R.Khurana et al., 2004) că moleculele de calcitonină sunt constituentul principal al amiloidului din CMT.

Histopatologic, în secţiunile colorate cu hematoxilină şi eozină, am studiat 32 de cazuri de CMT, acumulate pe parcursul anilor în Departamentul de Morfopatologie al Institutului Oncologic. Trei cazuri de CMT au fost cercetate electronomicroscopic şi imunohistochimic. Pentru microscopia electronică a fost utilizat materialul tisular extras din arhiva formalinică, imediat după ce s-a constatat histopatologic prezenţa în tiroidă a CMT. Materialul a fost postfixat în aldehidă glutarică 5% şi tetraoxid de osmiu 2%, deshidratat şi inclus în epon-araldit. Secţiunile ultrafine au fost examinate la microscopul electronic JEM-100SX.

Imunohistochimic a fost vizualizată cromogranina A – proteina acidică solubilă, pe care o conţin în granulele secretorii ale celulelor endocrine şi majoritatea tumorilor de origine neuroendocrină. Cu acest scop au fost utilizaţi anticorpi policlonali anti-cromogranina A (Daco, code N1535) şi anticorpii secundari cu sistemul de vizualizare (Dacocytomation LSAB2 System HRP, code K0673).

În secţiunile colorate cu hematoxilină şi eozină, CMT a fost constituit din celule neoplazice poligonale cu citoplasmă fin granulară, cu nuclee rotunde, uneori de dimensiuni mari. Celulele erau dispuse în cordoane fine sau grupate în aglomerări de diferite dimensiuni, rareori în structuri pseudoglandulare. S-au întâlnit, de asemenea, celule fuziforme şi de dimensiuni mici. În toate cazurile grupurile de celule neoplazice erau înconjurate de o stromă abundentă, care conţinea o masă amorfă eozinofilă – amiloidul. În unele cazuri, în stromă erau prezente infiltrate limfocitare, arii de calcificate şi mici focare hemoragice.

În secţiunile histologice, colorate imunohistochimic (*fig.1*), citoplasma celulelor neoplazice conţinea cromogranina A, care se prezenta ca o abundenţă de granule brune. De menţionat prezenţa printre celulele neoplazice a celulelor lipsite de cromogranina A, care reprezentau, probabil, populaţia celulară puţin diferenţiată, fără de granule secretorii neuroendocrine în citoplasă.

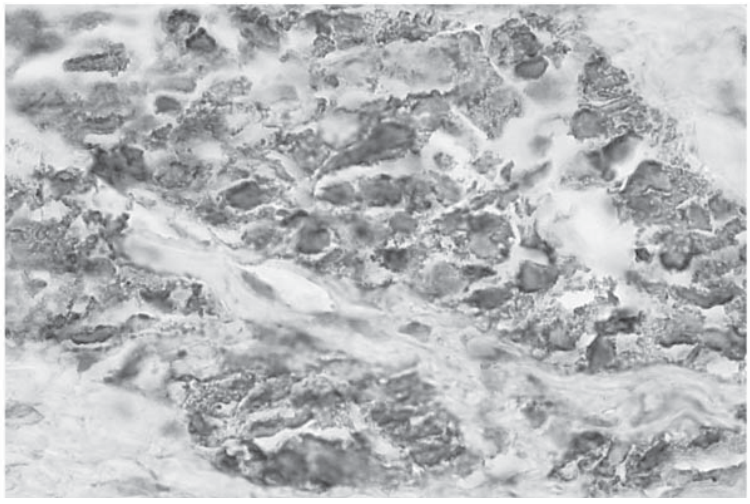


Fig. 1. Carcinom medular tiroidian. Granule de cromogranină în citoplasma celulelor neoplazice. Reacţie imunohistochimică. x 1000

Electornomicroscopic (*fig.2*), CMT era constituit din grupuri de celule neoplazice, înconjurate de stromă colagenizată cu mase amorfe de amiloid. Citoplasma unor celule conţinea numeroase granule secretorii neuroendocrine, care aveau un conţinut dens. Granulele erau preponderent de formă sferică şi aveau diametrul de 0,1 – 0,2 mcm. Celule neoplasice fără de granule secretorii, de asemenea, erau prezente, altfel spus, nu se prezentau încă cu o diferenţiere neuroendocrină vădită. În unele

celule, citoplasma conținea aglomerări de filamente lungi şi undulate, care aveau grosimea de circa 8 nm şi care nu puteau fi referite la filamentele intermediare ale citoscheletului, care întotdeauna sunt rectilinii. Probabil, aglomerările filamentoase decelate de noi reprezintă depuneri intracitoplasmatice de amiloid. Mecanismul de depunere intracitoplasmatică a amiloidului rămâne obscur, deşi poate fi admisă posibilitatea degradării intraciplasmatice a granulelor secretorii neuroendocrine cu revărsarea în citoplasă a calcitoninei, a sursei viitorului amiloid. Cel puțin, prin microscopia optică şi cea electronică au fost detectate mai anterior şi recent incluziuni intracitoplasmatice de amiloid (S.N.Huang, D.Goltzman, 1978; D.K.Das et al., 2007).

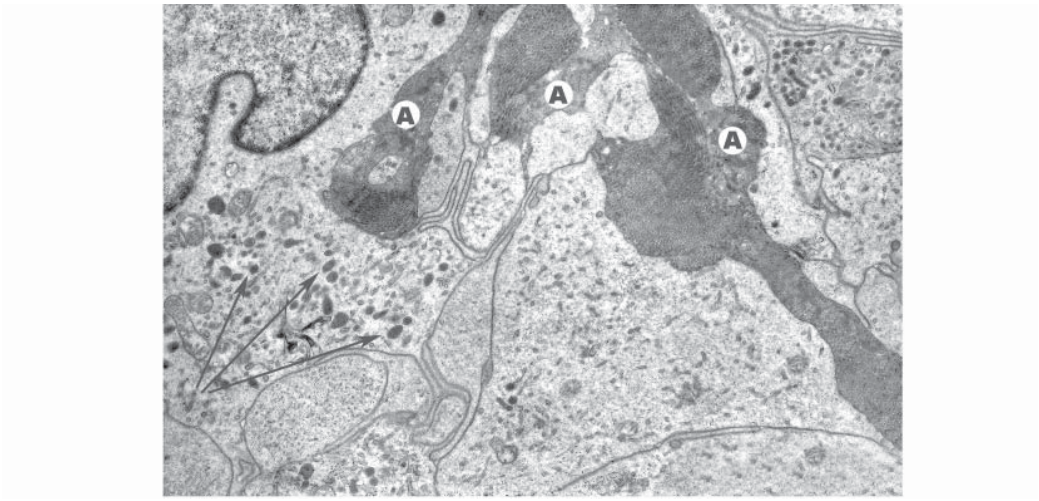


Fig. 2. Carcinom medular tiroidian. Granule secretorii endocrine (→) în citoplazma celulelor neoplazice şi mase de amilioid (A) în spațiul intercelular. Electronografie. x 13000.

De menționat faptul că în cercetările noastre electronomicroscopice n-am reuşit în nici un caz de CMT să depistăm între celulele neoplazice joncțiuni specializate, în special desmosomii. Acestea, precum şi membrana bazală dintre celulele neoplazice şi stromă, au fost totalmente absente, ceea ce demonstrează că CMT în esența sa nu este o tumoră epitelială, un carcinom derivat din celule epiteliale. Desmosomii şi membranele bazale sunt particularități obligatorii ale tumorilor epiteliale, fiind prezente, cum s-a demonstrat (V.Cavallare et al., 2004) şi în carcinoamele cu originea din celulele epiteliale foliculare ale glandei tiroide. În acest context, CMT se prezintă în esența sa ca un apudom malign.

CMT, conform datelor lui M.J.Shapiro (1977), apare în 90% cazuri ca o neoplazie sporadică, de regulă, localizată unilateral, şi în 10% cazuri în formă familială, bilateral localizată, în cadrul aşa-numitului sindrom de neoplazii endocrine multiple, când se produce malignizarea apudocitelor din diferite organe. Termenul „neoplazia endocrină multiplă" (MEN - Multiple Endocrine Neoplasia) a fost introdus de Steiner şi colab. în 1968 pentru a descrie o combinare de mai multe tumori endocrine cu transmitere ereditară autosomal dominantă. Atare combinări, cunoscute anterior ca sindromul Wermer şi sindromul Sipple, au fost denumite sindromul MEN 1 şi MEN 2 respectiv (citat după A.L.Maia et al., 2005).

În sindromul MEN 1 se produc mutații în antioncogene (în genele MEN 1) şi se dezvoltă tumori neuroendocrine ale sistemului gastroenteropancreatic (P.Igaz et al., 2006). Gastrinoamele şi insuloamele sunt cele mai frecvente apudoame, iar glucagonomul, VIP-omul şi somatostatinomul se întâlnesc rar. Uneori la tumorile gastroenteropancreatice se asociază hipeplaziile sau neoplaziile glandelor paratiroide şi ale glandelor suprarenale. Se menționează (P.Igaz et al., 2006; M.Anlauf et al., 2007) că apudoamele gastroenteropancreatice deseori însoțesc alte afecțiuni polineoplazice, cum sunt neurofibromatoza, boala von Hippel-Lindau şi complexul scleroza tuberoasă.

MEN 2 este o stare patologică ereditară, cauzată de mutații în alelele protooncogenei RET (RET – acronim de la *R Earranged during Transfection*) şi asociată cu un risc de 100% de instalare a CMT

(G.Szinnai et al., 2007), a tumorii, care este cauza principală de deces al pacienților cu acest sindrom. În această categorie de poliendocrinopatii se disting două sindroame: MEN 2A şi MEN 2B.

Sindromul MEN 2A cuprinde 60 – 90% de pacienți cu CMT ereditar şi se caracterizează prin asocierea CMT cu feocromocitoame suprarenale şi adenoame paratiroidiene (G.Szinnai et al., 2003; M.A.Skinner et al., 2005). Sindromul MEN 2B, în plus la CMT şi feocromocitom, include ganglioneuromatoza şi neuroamele intestinale, habitusul marfanoid şi deformațiile osoase (M.A.Kouvaraki et al., 2005; G.Szinnai et al., 2007). Unii cercetători (G.Szinnai et al., 2007) mai disting al treilea subtip al sindromului MEN 2, în care CMT nu este asociat cu endocrinopatii ale glandelor paratiroide şi glandelor suprarenale. Membrii familiilor predispuse sindromului MEN 2, la care se decelează alele mutante ale protooncogenei RE, sunt supuşi tiroidectomiei totale pentru prevenirea dezvoltării CMT (G.Szinnai et al., 2003; M.A.Skinner et al., 2005). Diagnosticul precoce atât al CMT ereditar, cât şi al CMT sporadic se poate stabili prin aprecierea nivelului de calcitonină serică (R.L.Telander et al., 1986).

Aşadar, CMT reprezintă o problemă medicală complexă şi necesită un diagnostic precoce şi corect, îndeosebi în formele lui ereditare.

Bibliografie selectivă

1. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J. et al., *Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system.* Virhows Arch. 2007; Aug: (E pub).

2. Block M.A., *Surgical treatment of medullary carcinoma of the thyroid*, Otolaryngol.Clin. North.Am., 1990; 23(3): 453-73.

3. Cavallari V., Albiero F., Cicciarello R. et al. *Morphological changes of follicular basal borders and basement membranes in benign and malignant nodular lesions of the thyroid gland: ultrastructural study.* Ultrastructure Pathol. 2004; 28(4): 199/207.

4. Cernîi A., Țîbîrnă Gh., Clipca A., Procopie D., Gabunia M., *Considerente privind schimbările în timp de ordin epidemiologic şi patologic ale tumorilor tiroidiene,* Congresul II Național de Oncologie, culegere de articole şi teze, Chişinău, 2005, p.31-33.

5. Das D.K., Mallik M.K., George S.S. et al., *Secretory activity in medullary thyroid carcinoma: a cytomorphological and immunocytochemical study,* Diagn.Cytopathol., 2007; 35(6): 329-37.

6. Hahm J.R., Lee M.S., Min Y.K. et al., *Routine measurment of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases,* Thyroid 2001; 11(1): 73-80.

7. Hallyday B.E., Silverman J.F., Finley J.L., *Fine needle apiration cytology of amyloid lesions,* Diagn.Cytopathol., 1998; 18: 270-75.

8. Huang S.N., Goltzman D., *Electron and immunoelectron microscopic study of thyroidal medullary carcinoma,* Cancer. 1978; 41(6): 2226-35.

9. Igaz P., Igaz I., Racz K., Tulassay Z., *Hereditary tumors of endocrine pancreas,* Orv.Hetil. 2006; 147(5): 195-200.

10. Khurana R., Agarwal A., Bajpai V.K. et al., *Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma,* Endocronology.2004; 145(12):5465-70

11. Kouvaraki M.A., Shapiro S.E., Perrier N.D. et al., *Ret proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors,* Thyroid. 2005; 15(6): 531-44.

12. Maia A.L., Gross J.L., Punales M.K., *Multiple endocrine neoplasia type 2.* Arq.Bras. Endocrinol.metabol., 2005; 49(5): 725-34.

13. Milcu Şt., Arseni C., Juvara I. şi colab., *Cancerul şi alte tumori ale sistemului endocrin,* Enciclopedia Oncologică, vol 14, Cluj-Napoca, 1984.

14. Moraru I., *Anatomie patologică*, vol.I, Editura Medicală, Bucureşti, 1980.

15. Mureşan M.A., *Importanța factorilor prognostici în cancerele tiroidiene,* Cancerul (Cluj-Napoca), 1995, nr. 11-12, p.3-11.

16. Schmidt Ana-Nadia, *Embriologie specială*, Editura intelectuală, Cluj-Napoca, 2002.

17. Scoposi L., Sampietro G., Borracchi P. et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study of 109 consecutive patients,* Cancer. 1996; 78: 2173-83.

18. Shapiro M.J., *Medullary carcinoma of the thyroid gland,* Am.Surg., 1977; 43(9): 601-9.

19. Sipe J.D.,*Amyloidosis,* Annu.Rev.Biochem. 1992;64:947-75.

20. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. et al., *Prophilactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A,* New Engl.J.Med., 2005; 353(11): 1105-13.

21. Szinnai G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W., *Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis,* Pediatrics., 2003; 111(2): E132-2.

22. Szinnai G., Sarnacki S., Polak M., *Hereditary medullary thyroid carcinoma: how molecular genetics made multiple endocrine neoplasia type 2 a pediatric disease,* Endocr. Dev., 2007; 10: 173-87.

23. Telander R.L., Zimmerman D., Van Herden J.A., Sizemore G.W., *Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2,* Pediatr. Surg., 1996; 21(12): 1190-4.

24. Головин Д.И., Никонов А.А., *APUD-клетки и апудомы,* // Архив патологии, вып.1, 1981, с. 3-10.

25. Кветной И.М., *APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии)* // Архив патологии, вып. 1, 1981, с.81-87.

Rezumat

În prezenta lucrare sunt expuse date din literatura de specialitate şi rezultatele cercetărilor proprii cu privire la epidemiologia, particularităţile clinice şi morfologice ale carcinomului tiroidian medular. Această malignitate se dezvoltă din celulele parafoliculare C, care secretă calcitonina, marker al bolii, apare în formă sporadică sau în formă familială ca un component major al sindromului MEN2, în cadrul căruia se afectează mai multe tipuri celulare din sistemul APUD. Rezultatele cercetărilor proprii reflectă incidenţa, structura histologică, particularităţile imunohistochimice şi electronomicroscopice ale carcinomului tiroidian medular

Summary

In this study are presented known data and results of our investigation regarding epidemiology, clinical and morphological features of medullary thyroid carcinoma. This malignancy derives from parafollicular C - cells,which secrete calcitonin, a marker of this desease. Medullary thyroid carcinoma develops as a sporadic or familial form, as a main component of MEN2 syndrome, in which are involved many types of APUD cells. Our results are referred to the incidence and histological, immunohistochemical, and electron microscopical - structure of medullarythyroid carcinoma.

ASPECTE CLINICO-GENETICE ALE CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN

Rodica Mîndruţa-Stratan, colab. stiinţ., **Nicodim Belev,** dr. h. în medicină, conf. cercet.,
Institutul Oncologic din Moldova

Carcinomul medular tiroidian (CMT) provine din celulele C parafoliculare secretante de calcitonină, celule care fac parte din sistemul endocrin difuz sau cu origine în creasta neurală. Apartenenţa celulelor parafoliculare la sistemul APUD explică posibilitatea asocierii CMT cu alte tumori cu celule APUD sau de origine neuroectodermală, cu constituirea sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă sau a unor sindroame neuroectodermale [10]. Astfel, în sindromul MEN 2A,

CMT se asociază cu feocromocitomul şi hiperplazia paratiroidiană, iar în forma MEN 2B - cu feocromocitomul, habitus marfanoid, neurinoame mucoase şi ganglioneuromatoza gastrointestinală.

Circa 5-10% din totalul tumorilor tiroidiene apar obişnuit după vârsta de 50 de ani, mai frecvent la femei. In circa 2/3 din cazuri, tumora apare sporadic, iar în 1/3 este familială, anomalia fiind transmisă ca un caracter autosomal dominant. Cazurile familiale sunt prezente la vârste mai tinere, adesea fiind bilaterale, cu supravietuiri mai lungi şi prognostic mai bun, precedate de o perioadă de hiperplazie a celulelor C, în care tiroidectomia este urmată de vindecare. CMT se dezvoltă în cele 2/3 superioare ale lobilor tiroidieni, sediul anatomic al celulelor C parafoliculare. Produsul de secreţie al celulelor C şi cel mai util marker circulant al activităţii acestora este calcitonina, peptid codificat de o genă multiexonică de pe cromozomul 11p, care dă naştere la 2 specii distincte de ARNm. CMT secretă cantităţi foarte mari de calcitonină, în special în formele sporadice [3]; din această cauză creşterile foarte mari ale concentraţiei plasmatice a hormonului reprezintă un marker pentru diagnostic şi un indice, pe baza caruia se poate aprecia apariţia unor recidive după tiroidectomia totală [13].

În CMT, care fac parte din sindroamele MEN 2, nivelul plasmatic al calcitoninei este mai puţin crescut decât în formele sporadice, iar la un numar mic de bolnavi este chiar în limite normale, în stadii evolutive precoce, când există doar o hiperplazie a celulelor C sau o transformare neoplazică incipientă. În asemenea cazuri, dacă se presupune existenţa unui CMT, este necesar să se recurgă la teste, care provoacă descărcări de calcitonină.

Studiile recente, efectuate de mai multe grupuri de cercetători, au clarificat etiologia moleculară a formelor moştenite de CMT şi au elucidat importante aspecte din patogenia formelor sporadice de CMT [1]. Protooncogena RET este o genă, care codifică un receptor membranar tirozin-kinazic de 150–170 kd, asemănător cu receptorul EGF, şi a altor factori de creştere. Expresia normală a protooncogenei RET în cursul dezvoltării embrionare este limitată la derivatele crestei neurale, incluzând celulele C tiroidiene, celulele cromafine adrenale, ganglionii enterici, precum şi situsuri de la nivelul creierului, măduvei spinării, rinichiului şi tractului urinar. O serie de celule C tiroidiene calcitonin-pozitive şi celule cromafine adrenale continuă să exprime gena RET şi după naştere. În tumori, expresia RET pare a fi limitată la carcinomul medular tiroidian, feocromocitom şi neuroblastom.

Înainte de descoperirea mutaţiilor genei RET în formele moştenite de CMT, se ştia deja că RET funcţionează ca o protooncogenă, deci ca o genă cu potenţial de a promova cancerul, cand este activată prin mutaţii specifice. Rearanjarea genei RET, dată de deleţii, în domeniul extracelular sau transmembranar, duce la activarea receptorului tirozin-kinazic, cu posibilitatea transformării maligne a celulelor normale. Utilizând o varietate de tehnici de genetică moleculară, au fost depistate mutaţii pentru fiecare din formele de CMT moştenite, prezentate anterior. În MEN 2A, au fost evidenţiate la majoritatea rudelor studiate mutaţii germinative. Aceste mutaţii constau din înlocuirea unei singure baze azotate din exonii 10 şi 11 ai protooncogenei RET. Atât alele normale, cat si cele mutante, se exprimă în tumorile CMT. Pentru relaţia structură - funcţie, este interesant faptul că mutaţiile MEN 2A sunt limitate la un mic grup de reziduuri cisteinice, localizate imediat extracelular şi în apropierea domeniului transmembranar, aceste mutaţii putând genera diferite substituţii aminoacidice.

În CMT familial izolat, majoritatea - dar nu toţi membrii de familie - au mutaţii detectabile în acelaşi grup de reziduri cisteinice care sunt alterate în MEN 2A. Mutaţii identice ale genei RET pot fi găsite atât la membrii familiilor cu CMT familial fără istoric de feocromocitom, cât şi la membrii familiilor cu MEN 2A, cu un important istoric de feocromocitom. Mulligan şi colab. au observat că mutaţiile localizate în apropierea membranei, în special în codonul 634, sunt mai frecvent asociate MEN 2A, pe când mutaţiile proximale (în codonii 609, 611, 618 şi 620) sunt mai frecvent asociate cu CMT familial [5].

Ca şi în alte cateva tumori moştenite, CMT sporadic este asociat cu mutaţii somatice. Consecvent cu natura dominantă a genei mutante, pierderea alelei RET normale corespunzătoare nu este observată. Aceşti pacienţi nu au mutaţii RET la nivelul leucocitelor, confirmând că nu reprezintă noi cazuri de MEN 2B. Astfel, nu sunt suficiente datele care să sugereze că CMT sporadic prezintă o mutaţie RET şi are un prognostic diferit, comparativ cu majoritatea formelor de CMT sporadic, care nu prezintă

mutații RET. Până acum, mutațiile somatice variate ale genei RET, care apar în MEN 2A, nu au fost raportate în formele sporadice de CMT, deşi mutații germinative de tip MEN 2A pot fi întâlnite ocazional la pacienții cu CMT cu istoric familial negativ.

Apariția şi dezvoltarea CMT se distinge prin câteva stadii de progresie tumorală. In afecțiunea ereditară, manifestarea inițială este hiperplazia difuză a celulelor C, urmată de apariția unor focare de carcinom microscopic, fiecare focar reprezentând o clonă separată de celule tumorale, care cresc dintr-o celulă C hiperplazică individuală. Progresia de la hiperplazia celulelor C la CMT microscopic, apoi macroscopic este frecvent acompaniată de o heterogenitate celulară şi de o pierdere variabilă de markeri endocrini, incluzând producția de calcitonină. Deoarece toate celulele C tiroidiene par a avea potențial de hiperplazie în formă moştenită de CMT, probabil că o singură copie activată a genei RET poate fi suficientă pentru a provoca o creştere a proliferării şi inițierea procesului hiperplazic. Rolul protooncogenei RET în progresia creşterii tumorale nu este cunoscut până în prezent. Prezintă interes însă faptul dacă mutația protooncogenei RET este un eveniment precoce sau tardiv în dezvoltarea CMT sporadic.

CMT se caracterizează printr-un înalt polimorfism, cu multe variații histopatologice, cu o mare varietate de forme. Aspectul clasic constă din cuiburi de celule poligonale, ovale sau fusiforme, separate prin cantități variabile de stromă fibroasă, într-o arhitectonică dezordonată. Celulele pot fi uneori nediferențiate şi cu mitoze frecvente, sunt multinucleate şi cu polimorfism nuclear marcant.

A fost descris un număr mare de variante, incluzând forme insulare sau carcinoid-like, trabeculare, papilare şi foliculare, fără a exista o evidență clară a prognosticului mai nefavorabil al acestor forme.

Deşi înainte depozitul de amiloid era considerat un criteriu clar de diagnostic al CMT, astăzi se ştie că amiloidul este prezent doar în 60-80% din tumori. Imunohistochimia calcitoninei este mai utilă astăzi diagnosticului histologic de rutină. Omogenitatea colorației calcitoninei poate reflecta gradul de diferențiere endocrină a tumorii şi se coreleaza bine cu supraviețuirea pe termen lung şi factorii de prognostic.

CMT se prezintă sub formă de noduli, cu evoluție lentă sau rapidă; pot fi prezente metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță, adesea în oase. Leziunile tiroidiene pot fi uni- sau bilaterale şi sunt situate, de obicei, în cele 2/3 superioare ale lobilor tiroidieni, zone în care este localizarea anatomică a celulelor C parafoliculare.

Pacienții cu CMT pot prezenta clinic o serie întreagă de alte semne şi simptome clinice generate de secreția hormonală a tumorii. Tumora diferitelor peptide explică diverse sindroame paraneoplazice observate: serotonina produce sindromul carcinoid, descărcările de CRH şi ACTH determină sindromul Cushing, iar prostaglandinele, kininele şi VIP sunt responsabile de episoadele de diaree apoasă, descrise pâna la 30% din pacientii cu CMT.

În formele familiale (MEN 2A), există uneori manifestări de hiperparatiroidism, din cauza hiperplaziei tuturor paratiroidelor, însoțite de manifestări provocate de hipercalcemie, nefrolitiază sau nefrocalcinoză. Alteori, CMT familiale evoluează concomitent cu un feocromocitom, în varianta familială MEN 2B, CMT este asociat cu un feocromocitom şi cu o hiperplazie paratiroidiană, ganglioneuroame, neurinoame ale mucoaselor (buze), habitus marfanoid.

Suspiciunea de cancer tiroidian trebuie pusă în fața oricărui nodul tiroidian [8]. Este necesară anamneza, privind antecedentele familiale de cancer tiroidian sau alte tumori endocrine.

Din cazurile de CMT, 80% sunt sporadice. Pacienții prezintă nodul tiroidian, palpabil, nedureros. În momentul prezentării cu un nodul palpabil, cca 50% din pacienți prezintă adenopatie laterocervicală detectabilă, pe când incidența metastazelor detectabile la nivelul plămânului, ficatului la prima prezentare la medic este de cca 10%. Disfagia, stridorul sau pareza recurențială apar doar intr-o minoritate de cazuri. Manifestările paraneoplazice (flush, diaree, sindrom Cushing) confirmă, de obicei, stadiul avansat de boală.

Toți pacienții cu evidentă clinică de CMT au niveluri serice bazale de calcitonină crescute. Prevalența scazută a pacienților cu CMT printre cei cu noduli tiroidieni face nepractică dozarea

calcitoninei, ca metodă de screening. Cu toate acestea, puncția–biopsie aspirativă a cu ac subțire trebuie utilizată de rutină la pacienții cu noduli tiroidieni. Suspiciunea de CMT, care este confirmată ulterior prin imunohistochimia pentru calcitonină, combinată cu nivelul calcitoninei serice.

Stadializarea este al doilea pas în diagnosticul CMT. Deşi nu există un consens, în ceea ce priveşte criteriul de stadializare, câteva studii imagistice sunt utile în determinarea extinderii regionale şi la distanţă a tumorii, cu importanţă atât diagnostică, cât, mai ales, terapeutică. RMN şi, în anumite situații, ultrasonografia sunt utilizate pentru depistarea adenopatiilor sau a invaziei locale. Examenul CT sau RMN al plămânului şi mediastinului sunt utile în evidențierea metastazelor dincolo de câmpul de tiroidectomie. TC hepatică nu este însa sensibilă pentru a detecta metastazele hepatice precoce, care, de obicei, au un aspect miliar.

Evaluarea eredității afecțiunii este a 3-a etapă în diagnosticul CMT. Sunt necesare teste minime de screening pentru feocromocitom, respectiv dozarea catecolaminelor urinare, înainte de a trece la efectuarea tiroidectomiei. Importanța realizării unui diagnostic preoperator al CMT, în locul unuia retrospectiv, a fost în general dezapreciată. Cel mai adesea, pacienții sunt expuşi la riscul şi disconfortul asociat explorărilor regiunii cervicale, după ce prima procedură terapeutică chirurgicală nu a reuşit să extirpe adenopatia laterocervicală sau mediastinală superioară. În condițiile unei frecvențe crescute a metastazelor ganglionare regionale şi în absența unor proceduri terapeutice nonchirurgicale eficiente, o abordare chirurgicală eficientă necesită un diagnostic diferențial corect al CMT de alte forme de cancer tiroidian şi o stadializare corectă a bolii.

Tratamentul curativ al CMT este complex şi utilizează alături de metoda chirurgicală - unicul tratament cu caracter de radicalitate - radioterapia, hormonoterapia şi uneori chimioterapia. Tratamentul de elecție al CMT este chirurgical, atât în formă sporadică, cât şi în cea familială. La pacienții cu nodul palpabil, este necesară inițial o stadializare corectă a bolii din cauza frecventei crescute a metastazelor încă din stadiul de nodul tiroidian palpabil.

Tiroidectomia totală, cât mai largă posibil, este indicată în toate formele de CMT: sporadic sau familial [4]. Tiroidectomia trebuie însoțită de o disecție de-a lungul ligamentului Berry, locul de concentrare a celulelor C parafoliculare. Se recomandă a se indepărta în aceeaşi şedință operatorie ganglionii limfatici de vecinătate a venei jugulare cel puțin din partea homolaterala. Orice masă tumorală mediastinală trebuie ridicată. Se controlează intraoperator lanțurile ganglionare cervicale şi mediastinale anterosuperioare şi se realizează limfadenectomia în caz de metastaze [12]. Intervenția chirurgicală trebuie să fie largă, cu evidare ganglionară: ganglionii cervicali superiori, inferiori şi traheoesofagieni. Dacă se poate, este utilă o veritabilă celulo-limfadenectomie cervicală, fiind vorba de un cancer extensiv.

Excluderea tiroidei duce la vizualizarea glandelor paratiroide. Evidențierea unei asocieri cu un adenom paratiroidian necesită excluderea lui sau, în eventualitatea unei hiperplazii a tuturor paratiroidelor, se preconizează paratiroidectomia, cu păstrarea doar a unui rest cântărind cca 50 mg.

Tiroidectomia totală este grevată de două riscuri, care invalidează bolnavul şi deteriorează calitatea vieții: riscul lezării nervului recurent şi hipoparatiroidismul, postoperator se instituie tratamentul supresiv şi substitutiv cu hormoni tiroidieni şi, totodată, se verifică nivelurile calcitoninei, valorile ridicate sugerând persistența țesutului tiroidian parafolicular sau a metastazelor.

Tratamentul chirurgical al CMT este definit printr-un test negativ de stimulare al calcitoninei, care persistă în timp. Pacienții tineri, la care sa practicat tiroidectomie, pe baza testărilor screening, în lipsa simptomatologiei (şi la care şansa de vindecare este considerată a fi crescută), au niveluri postoperatorii de calcitonină bazale şi stimulate la limita inferioară (10 pg /ml sau mai puțin). Această frecvență crescută a persistenței bolii este determinată deseori de metastaze (de multe ori microscopice) în ganglionii regionali. Alte locuri frecvente de persistență sau recurență a bolii sunt: mediastinul, ganglionii hilari, ficatul şi plămânul. În particular, metastazele hepatice sunt dificil de detectat prin investigații imagistice tipice, incluzând TC, RMN sau scintigrama cu octreotid.

În absența adenopatiei extensive sau a bolii extranodale, istoria naturală a CMT este spre extensie progresivă.

Terapia adjuvantă postoperatorie pentru CMT nu este în general indicată. Terapia cu iod radioactiv nu joacă un rol atât de important în această formă de cancer tiroidian, captarea iodului de către celulele tumorale ale CMT fiind neglijabilă. Mai mult, nu există o evidență că celulele foliculare de vecinătate, care concentrează iodul, pot sa exercite un efect citotoxic local, în special în cazurile cu metastaze ganglionare.

Chimioterapia în CMT avansat metastatic este însoțită de rate modeste de răspuns, așa cum demonstrează o serie de studii publicate. Câteva dintre regimurile cu o activitate destul de limitată includ doxorubicina şi dacarbazina. Prognosticul în CMT depinde de extensia tumorii primare şi de prezența sau absența invaziei ganglionare şi a metastazelor [8]. Supraviețuirea în cancerele cu tumora primară mică, fără interesare ganglionară, nu este semnificativ mai redusă decât la populația normală. În cazurile de adenopatie, supraviețuirea la 10 ani este de 42%, adică cu 45% mai redusă decât la populația normală.

Se consideră că prognosticul CMT este intermediar între cel al cancerului tiroidian diferențiat (papilar şi folicular) şi cel al cancerului nediferențiat. Pacienții cu CMT familial sau MEN 2A, identificați în stadii precoce, presimptomatic, prin tehnici de screening au o frecventă crescută a normalizarii nivelurilor de calcitonină postoperator şi o calitate bună a vieții pe termen lung.

Bibliografie selectivă

1. Baylin S.B. şi colab., *Inherited medullary thyroid carcinoma: the results of a final monoclonal mutation imposed on one of multiple clones of susceptible cells.* Science, 1978; 199: 429.

2. Dorr U. şi colab., *The potential value of somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma*. Nuclear Medicine Communicatins, 1993 Jun; 14(6): 439 – 45.

3. Emmersten K., *Medullary thyroid carcinoma and calcitonin*. *Laegeforenigens Forlag*., 1984; 25 – 40.

4.Marzano L.A. şi colab., *Surgical management and follow – up of medullary thyroid carcinoma.* Jour Surgi Oncol., 1995; 59(3): 162 – 8.

5. Mulligan L.M. şi colab*., Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of RET proto – oncogene*. Hum Mol Gen, 1994; 3: 2163.

6. Nelkin B.D. şi colab*., Low incidence of loss of chromosome 10 in sporadic and hereditary human medullary thyroid carcinoma.* Cancer Res, 1989; 49:4114.

7. Pelizzo M.R. şi colab*., The extent of surgery for thyroid medullary cancer.* Tumori, 1994; 80(6): 427 – 32.

8. Riddell D.A. şi colab., *Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors*. Jour Otolaryngol, 1993; 22(3): 180 – 3.

9. Rougier P.H. şi colab*., Cancer medullaire de la thyroide. Formes cliniques, conduites diagnostiques et therapeutiques*. Rev Pract, 1982; 32: 1997.

10. Said S.I., *Evidence for secretion of vasoactive intestinal peptide by tumours of pancreas, adrenal medulla, thyroid and lung: support for the unifying APUD concept*. Clin Endocrinol, 1976; 5:2015.

11.Thomas C.C. şi colab., *Detection of medullary carcinoma of the thyroid with I131 – MIBG.* Clin Nucl Med, 1994; 19(12): 1066 – 8.

12. Tisell L.E. şi colab., *Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma*, Surgery, 1986; 99: 60.

13. Van Heerden JA şi colab., *Long term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 1990; 21: 395.

Rezumat

Carcinomul medular reprezintă 5-10% din totalul tumorilor tiroidiene. In circa 2/3 cazuri tumora apare sporadic, iar în 1/3 cazuri familial, anomalia fiind transmisă autosom dominant. Tratamentul de elecție al CMT este chirurgical atât în forma sporadică, cât şi în cea familială. Prognosticul pacienților cu CMT familial sau MEN 2A, identificați în stadii precoce, presimtomatic, prin tehnici de screening, este favorabil.

Summary

Medullar Carcinoma of Thyroid represents 5 to 10% of the total number of thyroid tumors. In about 2/3 of cases, the tumor is sporadic, in 1/3 – familial, the anomaly is inherited autosomal – dominantly. The election treatment of the medullar carcinoma of the thyroid gland is surgical, in both sporadic and familial form. The prognosis of the patients with Medular Carcinoma of Thyroid or MEN 2A, which were find in early disease stages, presymptomatically, using screening techniques, is favorable.

CANCERUL MEDULAR AL GLANDEI TIROIDE

Liliana Ursu, medic ordinator, **Gheorghe Ţîbîrnă,** dr. h. în medicină, prof. univ., academician, **Andrian Clipca,** cercet. şiinţ., Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul medular se întâlneşte rar, constituind până la 3% din totalitatea neoplaziei tiroidiene, în ultimul timp observându-se o creştere a acestei morbidităţi.

CTM se dezvoltă din celulele parafoliculare ale glandei tiroide care sunt larg dispersate în masa glandulară. Aceste celule fac parte din sistemul celular APUD, care secretă o varietate de substanţe bioactive, ca amiloid, calcitonină, somatostatin, corticotropină, peptid vazoactiv intestinal, prostoglandine, serotonină, histamină ş.a.

Calcitonina este un peptid format din 32 de aminoacizi secretat de celulele „C" şi poate fi considerat ca un marker fezabil în diagnosticul CMT.

În etiologia cancerului medular factorul genetic joacă un rol primordial. Cancerul medular ereditar se transmite pe cale autosom dominantă, manifestându-se ca patologie aparte: cancerul medular familiar (CMF) sau în cadrul sindromului neoplaziei endocrine multiple (MEN) tip 2A şi 2B. Aceste sindroame sunt asociate de mutaţia protooncogenei RET localizate pe cromozomul 10 ce codifică un receptor terozinkinazic. Analizele de ADN au demonstrat că mutaţia protooncogenă RET este exprimată la 100% din pacienţi cu MEN II şi CMF. În carcinoamele medulare sporadice nu au fost depistate mutaţii RFT în celulele germinale.

Precursor în cancerul medular ereditar este hiperplazia celulelor „C", ce poate fi identificată imunohistochimic cu folosirea anticorpilor către calcitonină. Hiperplazia celulelor „C" este stabilită la cancerul in situ. Consecutivitatea schimbărilor histologice ale celulelor C sunt hiperplazia, hiperplazia nodulară, carcinomul microscopic şi, în sfârşit, tumorul. Cancerul medular familiar este un tumor bilateral şi multicentric, pe când cancerul medular sporadic afectează un singur lob al glandei tiroide. Macroscopia tumorilor variază de la noduli de câţiva milimetri de consistenţă solidă, fermă, neîncapsulaţi până la tumoare voluminoasă.

Microscopic cancerul medular apare sub forma unor cordoane de celule separate prin arii de colagen şi amiloid. O trăsătură unică pentru cancerul medular este prezenţa amiloidului şi în metastazele ganglionare.

Majoritatea pacienţilor se prezintă cu noduli tiroidieni. Din lotul de studiu la 10 pacienţi s-au depistat procese avansate, tumoare în glanda tiroidă şi afectarea ganglionilor limfatici cervicali, mediastinali:

Carcinomul medular al glandei tiroide se manifestă şi prin unele simptome particulare - diareea fiind cel mai des întâlnită, care apare la bolnavii cu metastaze la distanţă. Un alt simptom este flugingul (valuri de căldură, bufeuri). Factorii declanşatori sunt motilitatea crescută a intestinului şi absorbţia joasă a apei şi compuşilor electroliţi.

1. Sindromul MEN-IIA - se caracterizează prin asocierea cancerului medular cu feocromocitomul şi hiperparatiroidismul.

2. Sindromul MEN-IIB - cancer medular asociat cu feocromocitom şi neurinoame.

Tumorile medulare metastazează în ganglionii limfatici cervico-laterali mediastinali superiori, în pulmoni, ficat, oase, suprarenale.

Aprecierea nivelului de calcitonină se efectuează la pacienţii cu carcinoame medulare palpabile. La pacienţii cu tumori reduse sau cu hiperplazie a celulelor C nivelul poate fi normă, dar după administrarea de gastrină sintetică (pentagastrină) se produce o creştere importantă de calcitonină. Stimularea secreţiei de calcitonină poate identifica cancerele familiare înainte de a fi clinic palpabile.

În sindromul MEN cancerul medular este asociat cu feocromocitomul, din care motiv este necesară dozarea catecolaminelor plasmatice şi urinare. Analiza genetică, numită reacţia de polimerizare a lanţurilor, este un test genetic de bază care permite identificarea mutaţiilor protooncogenei RET. Este necesar a supune examenului genetic toate rudele de gr. I pentru aprecierea purtătorilor de genă patologică.

La mai mult de 90% din copiii la care s-a depistat mutaţia protooncogenei mai devreme şau mai târziu se dezvoltă CM al glandei tiroide.

În procesul evaluării cazurilor de cancer tiroidian medular (CTM) pe parcursul anilor 1995 - 2006 au fot depistate 24 de cazuri. Pentru cancerul medular nu există nici o predilecţie pentru sex, întâlnindu-se atât la copii, cât şi la bătrâni.

Tiroidectomia totală este optimală în planul extirpării totale atât în cazul procesului malign, cât şi în cazul celulelor „C" schimbate până la apariţia metastazelor.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie,* Editura „Universul", Chişinău, 828 p.

2. Brauckhoff M., Lorenz K., Ukkat J., Brauckhoff K., Gimm O., Dralle H., *Medullary thyroid carcinoma //* Scand J Surg., 2004;93(4):249-60.

3. Quayle F.J., Moley JF., *Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes //* J Surg Oncol., 2005, Mar. 1;89(3):122-9.

4. Clark J.R., Fridman T.R., Odell M.J., Brierley J., Walfish P.G., Freeman J.L., *Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer//* Laryngoscope, 2005, Aug;115(8):1445-50.

5. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, Москва, Медицина, 1995.

6. Пачес А.И., Пропп Р.М., *Рак щитовидной железы***,** Москва, Медицина, 1984.

Rezumat

Calcitonina poate fi considerată un marker fezabil în diagnosticul cancerului medular înainte de a fi clinic palpabil.

Reacţia de polimerizare a lanţurilor este un test genetic de bază pentru identificarea mutaţiilor protooncogenei RET.

Hiperplazia celulelor C iniţiază lanţul schimbărilor histologice şi poate fi identificată imunohistochimic cu folosirea anticorpilor către calcitonită.

Factorul genetic, fiind primordial în etiologia cancerului medular, ne obligă să identificăm grupa de risc printre rudele de gradul I ale pacienţilor cu cancer medular.

Summary

Calcitonin can be considered as a feasible marker in diagnostic of thyroid medullary carcinoma before it can be clinically palpable.

Polymerization chain reaction is a basic genetic test for identification the RET protooncogenes mutants. C-cell hyperplasia promotes the histological changes and can be revealed immunohystochemically by using anticalcitonin antibodies.

Genetic factor, being primordial in the etiology of the medullary carcinoma, obliges us to reveal the persons at risk among relatives of I-degree of the patients with medullary thyroid cancer.

CONCEPTUL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL CONTEMPORAN ÎN CARCINOMUL TIROIDIAN ÎNALT DIFERENȚIAT ŞI „OCULT”

Adrian Clipca, cercet. ştiinț., Institutul Oncologic din Moldova

În conformitate cu clasificarea OMS, carcinomul tiroidian bine diferențiat se subdivide în două variante: carcinomul papilar (CP) şi carcinomul folicular (CF). Diferențierea histologică pare a fi destul de utilă, deoarece carcinomul folicular şi cel papilar diferă prin particularitățile lor biologice şi clinice, fapt ce impune respectarea unei conduite terapeutice puțin separate. Cu toate că intervenția chirurgicală este unanim recunoscută ca fiind metodă de elecție în tratamentul carcinomului tiroidian bine diferențiat, nu există unanimitate în ceea ce priveşte volumul rezecției de glandă şi atitudinea vizavi de colectorii limfatici regionali cervicali.

Atât CP, cât şi CF provin de la celula epitelială foliculară a glandei tiroide. Diagnosticul de carcinom papilar se bazează pe depistarea complexelor papiliforme proliferative caracteristice, prezența corpusculilor psamomatoşi şi a particularităților de nucleu (cum ar fi cromatina nucleară, orientarea nucleară etc.), ultimele din ele nefiind permanente. Carcinomul folicular prezintă în sine un neoplasm tiroidian diferit de cel papilar, dar cu prezența evidentă a semnelor histopatologice de invazie vasculară şi/sau invazie în capsula organului. La fel se mai apreciază câteva variante intermediare de forme histologice ale carcinomului tiroidian bine diferențiat.

În general, carcinomul tiroidian reprezintă circa 1% din totalul neoplasmelor umane. În Europa şi SUA cca 3 persoane la 100000 populație sunt depistate anual cu diagnosticul de carcinom tiroidian. CP este cea mai frecventă formă de neoplasm tiroidian în țările cu un nivel suficient de iod în alimente, constituind până la 80% din totalul lor. CP se întâlneşte la orice vârstă, mai frecvent fiind afectată populația în decadele a III-a şi a V -a. Metastazarea regională este destul de frecventă (până la 50% la stabilirea primară a diagnosticului), însă metastazarea hematogenă este un eveniment relativ rar şi depistat în stadii mult depăşite. De menționat faptul că metastazarea la distanță este mult mai frecventă la adolescenți şi copii.

CF este mai răspândit în țările cu carență de iod în rația alimentară, constituind circa 20% din totalul neoplasmelor maligne. Se întâlneşte în toate grupele de vârstă, cu o frecvență mai sporită în decadele a V -a şi a VI -a. Metastazele la distanță sunt mai frecvente decât în CP, uneori fiind chiar prima manifestare a maladiei.

Etiologia carcinomului tiroidian este multilaterală, continuând să fie însă un teren de discuții. Radiația ionizantă externă este unicul factor exogen, acțiunea nefastă a căruia a fost deplin confirmată în etiologia carcinomului tiroidian bine diferențiat (preponderent în forma papilară). Insuficiența şi excesul de iod la fel au un rol important în oncogeneza tiroidei, fapt însă nedefinit până la capăt. Transpunerea segmentelor protooncogenelor RET şi NTRKI este apreciată în cca 50% cazuri de carcinom papilar.

În ceea ce priveşte pronosticul carcinomului tiroidian bine diferențiat, acesta este influențat de un şir de factori diverşi, cei mai semnificativi fiind: varianta şi subvarianta histologică, dimensiunile tumorii, vârsta pacientului, sexul, gradul de diferențiere a tumorii, euploidia nucleară, activitatea telomerazei, invazia vasculară şi capsulară etc. Semnificația acestor factori rămâne a fi controversată şi este apreciată diferit în multitudinea de studii clinice. Dimensiunea tumorii, extinderea extratiroidiană a tumorii primare şi prezența metastazelor la distanță sunt unii din factorii ce corelează între ei. Prezența certă a unor factori ce ar prezice o metastazare regională rămâne a fi discutabilă. Prezența metastazelor regionale corelează direct cu recidivarea maladiei, însă nu a fost demonstrată influența ei asupra pronosticului bolii şi a supraviețuirii bolnavilor.

Supraviețuirea totală la 5 ani a bolnavilor cu carcinom papilar constituie cca 90-95%, iar la 10 ani – cca 80-95%. În carcinomul folicular gradul de supraviețuire este ceva mai jos comparativ cu carcinomul papilar, la 10 ani fiind între 70-95%. În unele tipuri de carcinom folicular cu diferențiere joasă supraviețuirea este atât de mică încât concurează cu supraviețuirea în carcinomul tiroidian

nediferențiat (constituind cca 25-45% la 10 ani). De menționat faptul că carcinomul tiroidian bine diferențiat are capacitatea de a pierde gradul de diferențiere în timp, devenind chiar nediferențiat.

Pentru alegerea unei strategii terapeutice corecte, este necesar ca diagnosticul carcinomului tiroidian bine diferențiat să fie confirmat preoperator. Există însă şi cazuri când diagnosticul cert poate fi stabilit doar postoperator. În majoritatea acestor cazuri tumorul nu depăşeşte limitele glandei tiroide şi despre necesitatea aplicării unui volum mai mare de operație (tiroidectomiei totale, evidării ganglionare cervicale) se decide conform aprecierii histopatologice a piesei chirurgicale.

Prezența nodulului tiroidian este simptomul comun pentru pacienții cu carcinom tiroidian bine diferențiat. Majoritatea acestor noduli scintigrafic se prezintă drept „noduli reci". Deseori însă nodulii „reci" sunt benigni, iar prezența nodulilor „izotermi" sau „fierbinți" nu exclude posibilitatea prezenței unui tumor malign. În carcinomul tiroidian papilar sunt relativ frecvente cazurile de depistare a limfadenopatiei cervicale regionale ca fiind prima manifestare a maladiei (carcinomul tiroidian „ocult"). Particularitatea caracteristică de bază a carcinomului tiroidian „ocult" este lipsa manifestărilor clinice ale tumorului primar (intratiroidian), pe prim- plan evidențiindu-se manifestprile secundare (metastazele regionale sau la distanță). În ceea ce privește pronosticul în carcinomul tiroidian „ocult", el este similar cu cel al carcinomului diferențiat papilar.

Biopsia transcutană cu ac subțire (*FNAB fine-needle aspiration biopsy*) este procedura obligatorie în cazul suspiciunii de malignizare a nodulului tiroidian (de exemplu, sporirea durității, creşterea rapidă etc). FNAB este la fel aplicabilă în diagnosticul manifestărilor secundare în nodulii limfatici regionali cervicali. Aprecierea în ultimii ani a TSH-receptorilor şi a titrului de tirioglobulină înlesneşte diagnosticul preoperator de carcinom tiroidian bine diferențiat şi monitorizarea în dinamică a bolnavilor. În carcinomul folicular posibilitățile FNAB sunt mai limitate comparativ cu forma papilară.

La diagnosticarea primară a maladiei nu sunt necesare careva investigații de amploare în lipsa suspiciunii la infiltrarea traheei sau esofagului şi în lipsa metastazelor la distanță. Examenul USG este însă obligator pentru identificarea localizării nodulilor tumoroşi, depistarea nodulilor suplimentari nepalpabili şi a prezenței limfadenopatiei regionale. În cazurile de suspectare a extinderii procesului de limita glandei tiroide, invazia țesuturilor adiacente, traheei, esofagului, în setul diagnostic se vor adăuga investigații radiografice, RMN, investigații endoscopice etc.

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție în tratamentul carcinomului tiroidian papilar şi folicular. Volumul intervenției şi atitudinea față de nodulii limfatici regionali diferă de la urmarea unei tactici conservative până la intervenții radicale de extirpare a organului.

În carcinomul tiroidian papilar, tiroidectomia totală este concepută de unii chirurgi ca metodă de elecție, aducându-se următoarele argumente:

1. Carcinomul papilar este frecvent multifocal (mai mult de 25% cazuri).

2. Leziunile aparent mici au o capacitate de creştere agresivă, deşi gradul de diferențiere este înalt.

3. Numărul recidivelor locale este în creştere după efectuarea unui volum de rezecție economă (subtotală) a glandei tiroide.

4. Experiența chirurgilor permite a efectua această intervenție cu minimul de complicații postrezecționale de durată.

5. Practicarea mai frecventă a tiroidectomiei totale este condiționată şi de creşterea sporită a morbidității prin carcinom tiroidian.

6. Posibilitatea utilizării aprecierii nivelului tirioglobulinei ca metodă de monitorizare în dinamică.

7. Aplicarea iodului radioactiv în scopuri diagnostice şi terapeutice ale maladiei metastatice depăşite.

8. Aplicarea iodului radioactiv cu scopul ablației tumorii primare poate fi asociată cu complicații locale şi sindrom algic.

Adepții tacticii conservative de rezecție chirurgicală primară a glandei tiroide (în volum de rezecție subtotală) au şi ei argumentele lor:

1. Utilizarea algoritmului de identificare a pacienților cu grad scăzut de agresivitate a tumorii, la care supraviețuirea de 20 ani atinge indicele de 99%, permite intervenția economă.

2. Riscul minor de trecere a formelor diferențiate în variante cu diferențiere joasă (sub 1%).

3. Lipsa diferenței statistic veridice a supraviețuirii, comparativ cu tiroidectomia totală.

4. Recidivele locale se tratează uşor prin reoperare.

5. Recidive în țesutul tiroidian restant se dezvoltă mai rar comparativ cu cazurile de apariție a micronodulilor recidivanți sau a metastazelor regionale.

6. Morbiditatea endocrină este mai mică după rezecția lobară sau subtotală comparativ cu tiroidectomia totală.

7. Dacă este necesară ablația fragmentului de țesut restant, aceasta uşor poate fi îndeplinită utilizând iodul radioactiv I^{131}.

Problema semnificației prognostice a prezenței metastazelor regionale este la fel discutabilă. În timp ce este unanim acceptată legătura între prezența metastazelor regionale şi frecvența recidivării procesului tumoral, puține studii au putut demonstra influențarea acestui fapt asupra supraviețuirii bolnavilor. Prezintă interes faptul că studiile care au confirmat legătura între prezența metastazelor regionale şi supraviețuirea bolnavilor au fost elaborate mai de mult (15-20 de ani în urmă), pe când studiile ce au infirmat această legătură în ultimii 10 ani.

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție de tratament în caz de prezență a metastazelor regionale ale carcinomului tiroidian. De regulă, metastazele de carcinom tiroidian în ganglionii limfatici regionali sunt deja macrometastaze, însă ele pot fi şi de dimensiuni foarte mici, nemanifeste clinic. Manopera chirurgicală de evidare ganglionară trebuie să aibă în viziunea sa nu doar nodulii limfatici evident metastatici, ci şi țesutul celulo-adipos cervical, țesutul conjunctiv cu întreaga totalitate a celor mai mici noduli limfatici, care însă, posibil, pot fi metastatici, din zona anatomică interesată. Semnificația prognostică a acestor micrometastaze nu este încă deplin cunoscută. Deşi micrometastazele au o frecvență înaltă (până la 60-90%), doar la 5-15% de bolnavi, cărora nu le-a fost efectuată evidarea ganglionară cervicală cu scop profilactic, apar între timp metastaze regionale. De menționat că aplicarea tratamentului cu I^{131} poate duce la ablația acestor micrometastaze.

O particularitate a carcinomului tiroidian „ocult" este că rezecția glandei tiroide este obligator completată de evidarea ganglionară cervicală în volum deplin. O dilemă rămân cazurile când după confirmarea prezenței metastazelor în ganglionii limfatici, nici prin una din metodele de investigație nu poate fi apreciată localizarea focarului tumoros primar. În astfel de cazuri intervenția chirurgicală începe cu evidarea ganglionară cervicală de partea respectivă, cu revizia intraoperatorie a lobului tiroidian omolateral. Dacă nici procedeul manual nu atestă localizarea focarului primar, se efectuează tiroidectomia totală cu disecția şi păstrarea integrității nervilor laringieni recurenți şi a glandelor paratiroide.

În carcinomul folicular al glandei tiroide – tiroidectomia totală este mai pe larg aplicată ca metodă de elecție în tratamentul chirurgical primar. Afinitatea mai sporită de metastazare hematogenă face imposibilă aplicarea unui tratament ulterior cu iod radioactiv I^{131} în prezența țesutului glandular rezidual. Metastazarea limfatică regională este mai puțin caracteristică comparativ cu carcinomul papilar.

Tehnica chirurgicală contemporană prevede utilizarea în intervențiile pe glanda tiroidă a lentilelor chirurgicale, pensetei de coagulare bipolare şi a neuromonitorului. Toate aceste instrumente înlesnesc identificarea şi prepararea chirurgicală a structurilor anatomice importante (nervului laringeu recurent, glandelor paratiroide) cu posibilitatea disecției radicale şi înlăturarea completă a țesutului tumoral.

Una din întrebările discutabile rămâne soarta glandelor paratiroide, care necesită a fi transplantate sau lăsate *in situ* după tiroidectomia totală, incidența hipoparatiroidismului fiind, practic, similară în ambele cazuri. Păstrarea paratiroidelor superioare este uşor de îndeplinit, pe când vascularizarea celor inferioare se efectuează dificil, în specical în intervențiile de limfodisecție cervicocentrală. Paratiroida neafectată de tumor şi privată de vascularizare ca urmare a manoperei chirurgicale necesită a fi imediat

transplantată în mușchiul sternocleidomastoid sau în regiunea antebrațului. E de dorit a marca locul de inserție a paratiroidei cu un fir nerezorbabil pentru o identificare mai ușoară în caz de necesitate a retransplantării.

Datele de supraviețuire, monitorizarea locoregională şi morbiditatea postrezecțională sunt, în egală măsură, importante în aprecierea tacticii optimale de tratament al cancerului tiroidian bine diferențiat. De aceea majoritatea clinicilor oncologice optează pentru tiroidectomia totală şi evidarea ganglionară cervicală cervicocentrală, ca fiind volumul minim al tratamentului chirurgica în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat.

Argumentele ce ne conving pentru a aplica tiroidectomia totală în tratamentul cancerului tiroidian bine diferențiat au fost deja expuse. Disecția limfatică regională de rutină se va considera adecvată atâta timp cât ea va influența semnificativ micşorarea frecvenței reintervențiilor pe motiv de metastazare regională cervicală. Diferențierea pre- şi intraoperatorie a carcinomului papilar de cel folicular este deseori imposibilă, din acest motiv evidarea ganglionară cervicală profilactică se va efectua şi în cazurile de suspectare a carcinomului folicular (pentru a evita cazurile în care rezultatul histologic scoate în evidență un carcinom papilar). Este obligatorie evidarea ganglionară cervicală în caz de evidențiere clinică a metastazelor cervicale regionale. Prezența metastazelor regionale este, practic, similară atât în regiunile cervicocentrale, cât şi cervicale laterale de aceeaşi parte, cu toate că nu există careva cercetări ce ar demonstra că evidarea cervicală laterală obligatorie ar fi diminuat frecvența recidivelor.

Astfel, pe etape, după mobilizarea ambilor lobi ai glandei tiroide, se va efectua identificarea şi prepararea nervilor recurenți. Ulterior, se va realiza prepararea glandelor paratiroide cu păstrarea la maxim a vascularizării autonome. Înlăturarea glandei tiroide se va efectua în bloc cu nodulii limfatici para- şi pretraheali. Dacă este indicată evidarea ganglionară cervicală laterală, aceasta din urmă se va face în ordine centripetă. Limfadenectomia mediastinală, fiind o indicație mult mai rară, se va efectua prin acces transsternal cu disecția nodulilor până la vena azigos şi suprafața pleurei.

Concluzii

Intervenția chirurgicală este metoda de elecție în tratamentul cancerului tiroidian bine diferențiat. Volumul rezecției de glandă şi evidarea ganglionară cervicală profilactică sunt într-o controversă continuă în cazul tumorilor intratiroidiene. Clinicele oncologice europene recomandă tiroidectomia totală asociată cu limfodisecția cervicală cervicocentrală ca fiind volumul minim de intervenție în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat. Un volum mai conservativ al intervenției chirurgicale este admisibil doar în următoarele cazuri:

1. Tumorul primar este unifocal şi are sub 1 cm în diametru (pT1a).
2. Lipsa metastazelor regionale şi la distanță (N0, M0).
3. Acordul obligator al pacientului la acest volum de intervenție.
4. Lipsa factorilor individuali de risc (de exemplu, prezența factorilor genetici, iradierea externă în anamnestic etc.).

Tratamentul chirurgical al carcinomului tiroidian „ocult" are aceleaşi criterii ca în cazul carcinomului bine diferențiat papilar. Condiția obligatorie este îndeplinirea intervenției de limfodisecție laterocervicală (sau bilaterală) în volum radical, asociată apoi cu rezecția maximal totală a glandei tiroide.

Comentând cele expuse, constatăm că concepția chirurgiei tiroidei conservatoare de organ are un mare număr de adepți. De exemplu, în SUA chirurgii se abțin de la intervenții chirurgicale atât de radicale în cazul carcinomului tiroidian bine diferențiat. La fel şi alți factori, cum sunt vârsta şi sexul bolnavului, influențează alegerea volumului intervenției chirurgicale. Atât timp cât nu există studii clinice rondomizate de lungă durată, nu va fi obținut un careva consens în această problemă.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie.* Editura „Universul", Chişinău, 2003, 828 p.

2. M. Noguchi, N. Katev, and K. Miwa, *Therapeutic strategies and longterm results in differentiated thyroid cancer.* J Surg Oncol., 1998, 67:(1) 52-59.

3. E.L. Mazzaferri and S.M. Jhiang., *Longterm impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med 1997 (5) 418-428.

4. B. Mann and H.J. Buhr, *Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma- -who benefits?* Langenbecks Arch Surg., 1998, 383:(5) 355-358.

5. R. Bellantone, C.P. Lombardi, M. Boscherini, A. Ferrante, M. Raffaelli, and F. Rubino et al., *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients.* J Surg. Oncol., 1998, 68:(4) 237-241.

6. Yang G.C., Liebeskind D. & Messina A.V., *Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up.* Thyroid, 2001, 11 581–589.

7. Mazzaferri E.L., Kloos R.T., *Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001, (86) 1447–1463.

8. Pacini F., *Follow-up of differentiated thyroid cancer.* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002 29 S492–S496.

9. Пачес А.И., Пропп Р.М., *Рак щитовидной железы.,* Москва, «Медицина», 1985., 320 стр.

Rezumat

Cu toate că intervenţia chirurgicală este unanim recunoscută ca fiind metodă de elecţie în tratamentul carcinomului tiroidian bine diferenţiat, nu există unanimitate în ceea ce priveşte volumul rezecţiei de glandă şi atitudinea vis-à-vis de colectorii limfatici regionali cervicali.

În Europa şi SUA cca 3 persoane la 100000 populaţie sunt depistate anual cu diagnosticul de carcinom tiroidian. Forma „ocultă" a carcinomului tiroidian constituie cca 8,3-12,6% din totalul tumorilor tiroidiene maligne. Radiaţia ionizantă externă este unicul factor exogen, acţiunea nefastă a căruia a fost deplin confirmată în etiologia carcinomului tiroidian bine diferenţiat (preponderent de formă papilară). Rolul insuficienţei şi excesului de iod rămâne a fi discutabil.

Examenul USG este obligatoriu pentru identificarea localizării nodulilor tumoroşi primari, depistarea nodulilor suplimentari nepalpabili şi a prezenţei limfadenopatiei regionale. Biopsia transcutană cu ac subţire este procedura obligatorie în cazul suspiciunii de malignizare a nodulului tiroidian.

În Europa, tiroidectomia totală asociată cu limfodisecţia cervicală cerivcocentrală este recomandată pe larg. Chirurgii din SUA pledează pentru intervenţii chirurgicale mai puţin agresive în cazul nodulilor intratiroidieni ai carcinomului tiroidian bine diferenţiat. Tratamentul chirurgical al carcinomului tiroidian "ocult" constă în limfodisecţiea laterocervicală radicală, completată cu tiroidectomie. Atât timp cât nu există studii clinice rondomizate de lungă durată, nu va fi obţinut un careva consens în această problemă.

Summary

Even though surgery is accepted as the treatment of choice in differentiated thyroid carcinoma no consensus exists neither regarding the extent of thyroidectomy nor regarding the extent of lymph node dissection.

In Europe and the US, about 3 out of 100,000 people develop a thyroid malignancy, however, considerable regional differences exist. The "occult" cancer of a thyroid gland makes approximately 8,3-12,6% from the common number of a malignant thyroid gland pathology. External radiation is the only exogenous factor which has been clearly identified to be able to cause thyroid carcinoma (almost exclusively the papillary form). The role of iodine excess and iodine deficiency are discussed.

Ultrasound, should be performed to identify the extent and localization of the primary and

coexisting thyroid nodules and to diagnose enlarged cervical lymph nodes. A *fine-needle aspiration biopsy* should be performed if thyroid nodules are clinically suspicious to be malignant.

In Europe, total thyroidectomy and routine cervicocentral lymphadenectomy is widely recommended. The US surgeons advocate a less aggressive approach in intrathyroidal differentiated thyroid carcinomas. Surgical treatment of the "occult" thyroid cancer consists obligatory from radical cervical lymphdissection added total thyroidectomy. As long as no prospective randomized longterm follow-up studies exist, no consensus will be achieved.

DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL TUMORILOR FOLICULARE TIROIDIENE

Andrei Ţâbârnă, cercet. ştiinţ. **Vladimir Hotineanu,** dr.h. în medicină, prof.univ.,
Anatol Cernîi, dr.h. în medicină, prof.univ., Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "N. Testemiţanu", Institutul Oncologic din Moldova

Scopul studiului a fost elucidarea particularităţilor clinico-morfologice ale adenomului folicular şi ale cancerului folicular incipient al glandei tiroide.

În perioada anilor 2001-2005 în clinica de chirurgie a tumorilor capului şi gâtului a Institutului Oncologic din Republica Moldova au fost supuşi tratamentului chirurgical pentru cancer folicular 492 de pacienţi, dintre care 69 erau în stadiul incipient. Tratamentul adenomului folicular a fost efectuat la 368 de pacienţi.

Din 492 de pacienţi, în 219 cazuri cancerul folicular s-a dezvoltat pe fond de adenom folicular. Este foarte dificil de stabilit cu precizie momentul malignizării adenomului. Noi am elaborat câteva criterii clinice de malignizare:

-creşterea rapidă în volum a adenomului;

-indurația formațiunii tumorale existente;

-prezența tuberozității suprafeței tumorale.

Loturile de pacienţi cu adenom folicular şi cu cancer folicular incipient au fost identice. Diagnosticul clinic s-a bazat pe 3 metode: clinică, citologică, ghidată sub controlul ultrasonografic, şi ultrasonografică.

Complexul mitodologic utilizat de noi a contribuit la decelarea tumorilor de tip folicular în majoritatea cazurilor (87,2%), deja la etapa preoperatorie.

Pentru adenomul folicular s-au efectuat operații de rezecție a glandei tiroide, iar pentru cancerul folicular incipient – rezecția glandei tiroide cu istm.

În perioada de monitorizare de 5 ani nu s-a înregistrat nici un caz de recidivă sau metastaze.

Investigațiile morfologice ale pieselor operatorii au demonstrat o diversitate de grosime a capsulei formațiunilor tumorale, de asemenea a ariilor de fibroză, precum şi a calcinatelor. Fibroza şi calcinoza sunt frecvente în adenoamele foliculare, ceea ce poate duce la confundarea acestora cu cancerul tiroidian în cadrul examenului clinic.

Din toate cazurile de carcinom folicular (492), invazia capsulei glandulare s-a constatat la 124 de pacienți, ceea ce constituie 25,3%.

Bibliografie selectivă

1. Dubinin O., Ţîbîrnă A., Hotineanu V., *Tratamentul chirurgial al maladiilor hiperplastice benigne al glandei tiroide sociate cu schimbări autoimune în ţesutul tiroidian //* Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei, 3 (7), 2006, p.191.

2. Хотиняну В.Ф., Чёрный А.П., Цыбырнэ А.Г., *Вопросы предопухолевой патологии и раннего рака щитовидной железы,* IV съезд онкологов стран СНГ, 28 сентября-1 октября, 2006, Баку.

3. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie,* Editura „Universul", Chişinău, 2003, 828 p.

Rezumat

În ultimii ani în Republica Moldova se observă o tendinţă spre majorarea indicilor morbidităţii prin cancer tiroidian. Majoritatea cancerelor tiroidiene apar pe un fond pretumoral, cum ar fi adenomul folicular. Este important diagnosticul precoce al cancerului tiroidian în stadiul incipient. Ca metode diagnostice noi am folosit metoda clinică, citologia ghidată sub controlul ultrasonografiei şi ultrasonografia glandei. În 87,2% cazuri diagnosticul a fost stabilit la etapa preoperatorie, ceea ce a permis selectarea şi utilizarea metodelor chirurgicale adecvate: pentru adenomul folicular – rezecţia glandei tiroide, iar pentru cancerul folicular incipient – rezecţia glandei tiroide şi a istmului.

Summary

In a last few years in the republic of Moldova is observing an increasing tendency of morbidity by thyroid cancer. Most thyroid cancers appears on pretumoral phone like follicular adenoma. Precocious diagnosis of thyroid cancer is important in incipient studies. As a diagnostic methods we have used: clinical methods, cytology guide under ultrasonography control, and ultrasonography. In 87,2% cases the diagnosis was established in preoperative stage which allow selection and utilization of adequate surgical methods: for follicular adenoma - resection thyroid gland and for incipient follicular cancer – resection thyroid gland with isthmus.

TUMORILE CRANIOORBITALE, ASPECTE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT CHIRURGICAL

Corneliu Cojocaru, cercet. ştiinţ., Institutul Oncologic din Moldova

Una din problemele importante ale oncologiei contemporane, ce necesită o apreciere specială, prezintă tumorile maligne şi benigne ale regiunii orbitale, care, de obicei, nu se limitează cu afectarea orbitei, ci au o extindere în regiunile adiacente ale craniului, în sinusurile paranazale şi în complexele de structuri şi organe de o mare importanţă vitală. Încadrarea în procesul tumoral a structurilor susnumite provoacă dificultăţi în ablaţia neoplaziilor situate în această regiune. Deseori bolnavii sunt lăsaţi în voia soartei, fiind consideraţi incurabili, iar dacă şi sunt trataţi, tratamentul adesea este incomplet, deoarece fiecare specialist (oftalmolog, neurochirurg, chirurg oromaxilofacial, otorinolaringolog) se limitează cu zona „intereselor sale proprii". Ca rezultat, se efectuează ablaţii neradicale şi are loc lărgirea artificială a noţiunii de „tumoare inoperabilă".

Tumorile orbitei se mărginesc cu două regiuni care diferă prin structură şi funcţie: cavitatea intracraniană şi regiunea facială. În prezent chirurgia orbitei face parte din compartimentul unei noi direcţii chirurgicale – aşa-numita chirurgia craniofacială, care se dezvoltă intens în ultimele două decenii. Apariţia şi evidenţierea chirurgiei craniofaciale se datorează implementării în clinică a noilor metode de diagnostic – tomografia computerizată, rezonanţa magnetico-nucleară – şi a noilor tehnici chirurgicale, în special, a microchirurgiei.

Actul chirurgical în prezent este bazat pe cunoştinţele profunde ale particularităţilor anatomice ale regiunii în cauză: Orbita este cavitatea osoasă în care este situat globului ocular, are forma unei piramide patrulatere, îndreptată cu baza anterolateral şi vârful posteromedial. Cavitatea orbitei este mărginită în partea mediană de osul lacrimal, placa orbitală a osului etmoidal şi partea anterioară a osului sfenoidal. Peretele superior constă din partea orbitală a osului frontal şi din aripa mică a osului sfenoidal. Peretele lateral este format din porţiunea frontală a osului zigomatic, apofiza zigomatică a osului frontal şi din aripa mare a osului sfenoidal. Peretele inferior este format de partea orbitală a sinusului maxilar, osul zigomatic şi apofiza orbitală a osului palatin. Astfel, cavitatea orbitei se mărgineşte în trei direcţii cu sinusuri paranazale, de unde poate avea loc expansia proceselor neoplazice. Fisura orbitală superioară şi cea inferioară mărginesc cu cavitatea craniană, în care, la fel, se pot extinde procesele patologice.

Cavitatea orbitei conține: globul ocular cu nervul optic şi vasele sangvine şi limfatice ce-l alimentează, muşchii globului ocular, țesutul celulo-adipos retrobulbar, glandele lacrimale. Deosebim formațiunile extraorbitale (pleoapele şi sacul lacrimal), situate anterior de septul orbitei. Din diversitatea structurilor anatomice ale orbitei survine şi diversitatea tumorilor benigne sau maligne de origini primitivă, secundară şi metastatică.

În funcție de malignitate deosebim: tumori benigne, tumori maligne şi formațiuni pseudotumorale. În funcție de origine: tumori intraorbitale primare, tumori intraorbitale secundare şi tumori intraorbitale metastatice.

Morfopatologic distingem:

- tumori vasculare;
- tumori epiteliale;
- tumori neurogene;
- tumori mezenchimale;
- leucemii şi limfoame;
- tumori limfocitare, histiocitare şi plasmociatare;
- tumori ale aparatului lacrimal;
- tumori intraorbitale secundare;
- tumori intraorbitale metastatice.

Chirurgia neoplaziilor cranioorbitale în prezent constituie o problemă dificilă şi puțin studiată în oncologia autohtonă.

În acest studiu au fost incluşi 66 de bolnavi cu tumori ale orbitei, cu răspândire în regiunile adiacente (sinusurile paranazale, cavitatea craniană, țesuturile moi ale feței). Vârsta bolnavilor - între 1-67 de ani, dintre care: 27 de femei, 39 de bărbați. Toți pacienții au fost examinați şi tratați în perioada anilor 1998 – 2005.

După grupele de vârstă bolnavii s-au repartizat în felul următor:

Tabelul 1

Vârsta bolnavilor (ani)	***Numărul bolnavilor***
0-15	14
16-25	6
26-35	8
36-45	10
46-55	16
56-67	12

Adiacența topografică şi histogenetică comună a dezvoltării neurocraniene şi viscerocraniene a capului determină posibilitatea pătrunderii reciproce a tumorilor din regiunea neurocraniană în cea viscerocraniană şi invers. La aceasta contribuie şi grosimea mică a oaselor scheletului facial, ce se distrug chiar şi sub presiunea tumorii benigne în creştere, de asemenea şi existența comunicațiilor în formă de canale osoase şi orificii între cavitatea cranială şi cavitatea orbitală prin care trec nervi şi vase. Din această cauză, deseori determinarea localizării primare a tumorii este dificilă şi numai examenul histologic al ei indică originea de creştere a tumorii.

După geneza histologică, neoplaziile craniofaciale cu creştere sau extindere în orbită s-au repartizat în felul următor:

1. Benigne - 13 bolnavi.
2. Maligne – 48 de bolnavi.
3. Leziuni pseudotumorale – 5 bolnavi.

Apartenența histologică este prezentată în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Maligne		***Benigne***	
Geneza histologică a tumorii	***Numărul de bolnavi***	***Geneza histologică a tumorii***	***Numărul de bolnavi***
Ca pavimentos	9	Osteom	3
Ca nediferențiat	2	Hemangiom	4
Limfom Hodjkin	2	Meninigom	3
Limfom malign tip Berchet	1	Neurinom	1
Limfom Non Hodjchin	3	Fibrom cimentat	1
Cancer bazocelular	11	Angiofibrom	1
Retinoblastom	8		
Rabdomiosarcom	2		
Angiosarcom	1		
Sarcom al țes. moi	2		
Metastaze solitare în orbită	2		
Plasmocitom	1		
Cancer adenocistic	4		

Principalele simptome ale tumorilor orbitei sunt:

- exoftalmul (95–100%);
- dureri (60-71%);
- dereglările ale funcției de vedere (52–56%);
- dereglări de limitare a mobilității oculare (40-51%);
- strabism (50-58%);
- hipertenzie intraoculară (30-40%);
- dereglări neurologice din partea nervilor cranieni (II, III, IV,V,VI), în funcție de extinderea procesului de bază;
- destrucția globului ocular, a integrității orbitei;
- edem al țesutului orbitei cu echimoză;
- simptome din cauza afectării structurilor adiacente (sinusurile paranazale, regiunea craniocerebrală).

Algoritmul de investigare a pacienților cu tumori craniofaciale a fost:

1. Investigații oftalmologice, neurologice, neurochirurgicale şi otorinologice.
2. Radiografia craniului, orbitei şi a sinusurilor paranazale.
3. Tomografia computerizată cu substanță de contrast, ce permite cu mai multă precizie determinarea dimensiunilor focarului neoplazic şi a corelației cu țesuturile şi organele adiacente.
4. Rezonanța magnetico-nucleară.
5. La necesitate s-au efectuat investigații arteriografice ale regiunii craniofaciale în cazurile dificile de diagnostic şi în cazurile necesare pentru determinarea traiectului şi răspândirii vaselor patologice ale tumorii.
6. Practic, la toți pacienții au fost efectuate biopsii (în cazul tumorilor epiteliale sau mezenchimale extracraniene), în cazul situării tumorii intracranian ori retroorbital diagnoza se determina pe baza investigațiilor radiologice şi se confirma intraoperator.

În cadrul tratamentului au fost aplicate metode tradiționale (chirurgicale, combinate şi complexe) şi elaborate noi aborduri chirurgicale, ablație radicală a tumorilor orbitei.

La momentul actual alegerea abordului chirurgical depinde de un şir de factori:

1. Plasarea topografică a tumorii, luând-se în considerație divizarea cavității orbitei în:

I.- orbita anterioară.

II.- orbita posterioară, ce se împarte în:

a) orbita mijlocie;

b) porțiunea retrobulbară;

III.- canalul optic.

2. Localizarea şi răspândirea procesului.

3. Corelarea cu nervii, vasele magistrale, ţesuturile creerului, formaţiunilor orbitei şi globului ocular, mucoasei sinusurilor paranazale, nazofaringe.

4. Sursa vascularizării şi reţeaua vasculară a tumorii.

5. Schimbările osoase (hiperostoz, destrucţia osoasă).

6. Starea somatică a bolnavului.

7. Prezenţa instrumentarului special.

8. Prezenţa deprinderilor chirurgicale speciale.

Abordurile chirurgicale aplicate în cadrul tratamentului pacienţilor din lotul analizat au fost:

1. Exenteraţii clasice ale orbitei (după Cleoburey – Mules).

2. Rezecţia totală a maxilei cu păstrarea integrităţii globului ocular.

3. Exenteraţii ale orbitei cu aplicarea crioagentului.

4. După Weber-Ferghusson şi modificările lui.

5. După Moure, Huet şi Aubry, cu modificări.

6.Abord combinat zigomatico-frontal (pterional) în cazul tumorilor ce afectează porţiunile laterale ale orbitei şi fosa temporală.

7. Abord transfrontal clasic, unilateral sau bilateral.

8. Abord nou elaborat în cadrul studiului dat pentru tumorile limitate ale fosei orbitale, sinusului etmoidal şi maxilei superioare.

Un factor important ce acţionează asupra rezultatelor tratamentului tumorilor orbitei cu răspândire în sinusurile paranazale este pregătirea preoperatorie. În evaluarea stării preoperatorii a pacientului, în afară de criteriile generale, o mare însemnătate are aprecierea stării sinusurilor paranazale. În cazul invadării tumorale în cavitatea nasului şi în sinusurile paranazale apar complicaţii specifice legate de blocarea sinusurilor paranazale de tumoare: sinusurile purulente şi purulento-polipoase, mucocele piomucocele. Alte complicaţii ale acestor neoplazii sunt hemoragiile cauzate de destrucţia ţesuturilor sangvinolente, licvoria nazală din cauză distrugerii ţesuturilor bazei craniului cu implicarea meningelui. În cazul complicaţiilor purulente preoperator este important a efectua o cură de terapie antiinflamatorie. În cazul hemoragiilor nazale profuze este necesar, pe fon de tamponadă a nasului, de efectuat o pregătire preoperatorie pentru compensarea hemoragiei şi stabilizarea stării bolnavului.

Există particularităţi în asigurarea anesteziologică a operaţiilor în legătură cu tumorile orbitei cu răspândire spre baza craniului şi sinusurile paranazale. La bolnavii cu răspândirea tumorilor în fosele infratemporală şi pterigopalatină, sub arcul zigomatic sunt prezente limitări considerabile ale volumului mişcării în articulaţia mandibulei, ceea ce cauzează dificultăţi la intubare. În aşa cazuri se aplică traheostomia temporară.

De regulă, abordul şi ablaţia tumorii sunt însoţite de hemoragii considerabile, necesită efectuarea anesteziei cu hipotonie arterială dirijată în momentele cele mai sângeroase ale operaţiei, uneori cu ligaturarea arterei carotide pe partea afectată. În cazul etapei orbitale a operaţiei trebuie de luat în consideraţie apariţia reflexului oculocardial în cazul comprimării globului ocular.

În perioada postoperatorie este important a determina termenul optimal de trezire şi extubare a bolnavului, deoarece în majoritatea cazurilor este imposibil a obţine o hemostază absolută din sinusurile paranazale şi apare riscul obturării căilor respiratorii în cazul extubării precoce.

Datele catamnezice au relevat un grad înalt (91,4%) de vindecare la bolnavii cu tumori benigne şi formaţiuni pseudotumorale, numai în 8,6% cazuri fiind înregistrate recidive locale în termen de până la 5 ani după tratament.

În cazul tumorilor maligne rata de supravieţuire de 3 ani (la bolnavii care au fost supravegheaţi în acest termen) este de 52,3%. Mai favorabilă este evoluţia perioadei după tratament la bolnavii cu cancer pavimentos şi cu cancer bazocelular. Evoluţie nefavorabilă au avut pacienţii cu cancer nediferenţiat, adenochistic, angiosarcom şi sarcom al ţesuturilor moi. Circa 35% de bolnavi încă nu au atins termenul de 3 ani de supraveghere postoperatorie şi deci rezultatele definitive vor fi prezentate ulterior.

Studiul prezentat este o tentativă de a soluționa problemele comune ale oncologiei, neurochirurgiei, oftalmochirurgiei şi chirurgiei oromaxilofaciale, sugerând următoarele concluzii:

1. Majoritatea tumorilor orbitale depăşesc limitele stricte de competență a unei singure discipline, soluționarea contemporană prevede o abordare pluridisciplinară.

2. Toți pacienții cu patologie cranioorbitală necesită investigații prin tomografie computerizată sau rezonanță nucleomagnetică.

3. Pregătirea preoperatorie şi preanestetică la aceşti pacienți are anumite particularități, care necesită să fie strict respectate.

4. Chirurgia cranioorbitală implică cunoaşterea detaliată a particularităților anatomice ale regiunii date şi a tehnicii microchirurgicale, ce influențează direct asupra radicalismului oncologic, reabilitării funcțional-anatomice, cosmetice şi social-psihologice a pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Al-Mefty O., Smith R., *Tailoring the orbital approah.* Keio J.Med., 1990, 39 (4), 217-224.
2. Коновалов А.Н., *Хирургия опухолей основания черепа.* Москва, 2004г., с.211-221.
3. Ion Szabo, Bianca Szabo, *Chirurgia tumorilor orbitale posterioare*, Cluj-Napoca, 2001, p. 12-27, 47-94.
4. Nakamura Y., *Osteoplastic orbitotomy for orbital tumor surgery,* Orbit 5, 235-237 (1986).
5. Wright J.E., *Surgical exploration of the orbit.*Trans Ophthalmol. Soc. U.K. 99 238,1979.
6. Akiyeama H.et al., *Usefulness of fronto-orbito zigomatic approach for intraorbital tumor report of 31 cases.* No Shinkei Geka, 1997, Oct 25 (10) 913-3.
7. Leon G. R., Grove A. S., Lloid W. C. et al., *Atlas of Orbital Sergeri.* Filadelphiea,W. B. Saunders,1992.

Rezumat

În studiul dat s-a analizat un lot de 66 de bolnavi cu tumori ale orbitei cu răspândire în regiunile adiacente (sinusurile paranazale, cavitatea craniană, țesuturile moi ale feței). O importanță majoră în diagnosticul şi aprecierea tacticii de tratament, în afară de anamneză, simptomatica clinică şi radiografie, are RMN şi tomografia computerizată.

Aplicarea noilor metode de tratament chirurgical (pe lângă cele clasice) a relevat un grad înalt (91,4%) de vindecare la bolnavii cu tumori benigne şi formațiuni pseudotumorale. În cazul tumorilor maligne rata de supraviețuire la 3 ani a constituit 52,3%.

Summary

In this study we analyzed 66 patients with orbital tumours spreaded to adiacent regions (paranasal sinus, cranial cavity, facies soft tissues). A major importance in diagnosis and treatment tactic determination have (besides anamnestic dates, clinical symptoms and radiography) NMR and CT. New surgical treatment methods (besides classical ones) have revealed a hight degree of cure (91,4%) in cases with benign tumours and pseudotumours. In cases with malignant tumours, the 3-years survival rate was 52,3%.

CEFALEEA ATRIBUITĂ NEOPLASMULUI INTRACRANIAN. SINTEZĂ

Ion Moldovanu, dr. h. în medicină, prof. univ., **Stela Odobescu,** dr. în medicină, **Victor Vovc,** dr. h. în medicină, prof. univ.,USMF „Nicolae Testemițanu”,
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

Tumorile cerebrale constituie o cauză rară (mai puțin de 5%) a cefaleei. Ca manifestare izolată, cefaleea se întâlneşte în mai puțin de 2% din cazuri şi doar 0,5% din cefaleele cronice sunt condiționate de un neoplasm.

Pacienţii cu tumoare cerebrală acuză cefaleea în circa 50% din cazuri la adulţi şi în 90% din cazuri la copii, fiind mai frecventă în procesele expansive subtentoriale.

Conform datelor literaturii de specialitate, frecvența cefaleei întâlnită în funcție de histologia tumorii se prezintă în felul următor:

Patologia	**Asociată cu cefalee (%)**
Tumori metastatice	40 – 80
Gliom	46 – 90
Meningiom	32 – 83
Adenom pituitar	16 – 63
Craniofaringiom	34
Neurinom de nerv acustic	88
Tumoare epidermoidă şi	30 - extradurale
dermoidă	50 - intradurale
Ruperea dermoidului	32
Chist coloid	92

În aspect fiziopatologic efectul de masă într-un spațiu inextensibil exercită direct sau indirect o acțiune asupra structurilor învecinate tumorei cu deplasare şi angajare. Edemul vasogen peritumoral (mai frecvent în cazul metastazelor, glioblastomelor, unor meningioame), adăugându-se la volumul tumorei înseşi, poate condiționa tulburări ale pasajului lichidului cefalorahidian (LCR) cu constituirea unei hidrocefalii obstructive.

Apariția cefaleei este condiționată de acțiunea asupra structurilor sensibile la durere (arterele poligonului Willis, arterele meningiene, venele mari şi sinusurile venoase durale, dura mater, porțiunile intracraniene ale nervilor V, IX, X şi rădăcinile cervicale superioare).

Noua clasificare a IHS distinge două mecanisme certe de producere a cefaleelor: prin acțiune directă a tumorii şi cefaleea ca rezultat al hipertensiunii intracraniene (HIC) sau hidrocefaliei. Referitor la mecanismul HIC, în geneza cefaleei există anumite controverse. Astfel, un studiu a demonstrat că mărirea artificială (Histamină i.v.) a tensiunii intracraniene reduce durerea la pacienții cu migrenă. Alt studiu a demonstrat că perfuzia unei soluții saline ce mărea tensiunea intracraniană ducea la cefalee. În sfârşit, un alt punct de vedere afirmă că cefaleele apar în funcție de variațiile rapide ale tensiunii intracraniene şi nu depind de valoarea absolută a presiunii.

Manifestările clinice

Cefaleea condiționată de tumori intracerebrale nu are un pattern specific de trăsături clinice. Descrierea clasică a cefaleei relevă o durere severă, progresivă, matinală, asociată cu greață şi/ori vomă. Acest pattern clasic nu se întâlneşte frecvent. În majoritatea cazurilor (58%) cefaleea este de tip tensional, iar greața şi voma se întâlnesc în 46%. Doar la 7 – 9% din cazuri cefaleea este de tip migrenos cu trăsături atipice. Durerea are, de regulă, un caracter intermitent în 62 – 88% din cazuri, fiind moderată sau severă şi progresivă. Cefaleea nocturnă sau matinală se întâlneşte în 25 – 36%, iar amplificarea ei de către manevra Valsalva se constată la 23% din pacienții cu tumori cerebrale. Cefalalgiile se amplifică la efort, tuse, schimbarea poziției. Treptat, durerea creşte în intensitate şi devine rebelă la tratamentul tradițional cu antalgice.

În cazul prezenței unei HIC sau a unei hidrocefalii, durerile sunt difuze, în debut intermitente, pentru ca, ulterior, să devină cronice, asociate cu greață, vomă, eclipse vizuale, diplopie, iar în anumite cazuri cu tulburări de conştiență.

Localizarea cefaleei, de obicei, nu reflectă localizarea procesului patologic; doar la 1/3 din pacienți cefaleea este ipsilaterală în raport cu tumoarea şi doar la 12% din pacienți durerea era situată doar pe partea opusă tumorii.

Durerea ca un simptom izolat al tumorei cerebrale se întâlneşte doar în 15% din cazuri şi, de regulă, este asociată cu diverse semne neurologice. Fenomenele asociate cefaleei (accese epileptice,

deficit motor sau senzitiv, tulburări psihice de tip cognitiv sau afectiv ş.a.) necesită un examen neuroimagistic (CT, IRM) sau, eventual, angiografie ori biopsie stereotaxică.

Tumorile de lob occipital pot provoca tulburări vizuale ce mimează aura migrenoasă. Cefaleea paroxistică asociată cu greaţă, vomă, fotofobie şi vertij poate fi o manifestare clinică a unui gliom de trunchi cerebral.

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Анатолий Черный, др. хаб. медицины, профессор, **Георгий Цыбырнэ,** др. хаб. медицины, профессор, академик, **Ираида Яковлева,** др. хаб. медицины, профессор, **Нина Богданская,** др. хаб. медицины, **Наталия Дойков**, др. медицины,
Институт Онкологии

С момента организации в Институте Онкологии отделения «опухолей головы и шеи», сотрудники патоморфологического отделения были включены в научные разработки данного подразделения.

Первые исследования были посвящены патоморфозу опухолей головы и шеи, возникающего после криодиструкции (Г.А.Цыбырнэ, А.С.Дорук, Н.И.Богданская, И.А.Яковлева, 1998). Был изучен патоморфоз базалиом, рака кожи и нижней губы при криотерапии через 6-10 часов, на 3-6-9 сутки после начала лечения.

Как показали наши исследования, принципиальных региональных морфологических различий при криодеструкции базалиом, рака кожи и рака нижней губы не отмечено. В первые часы после криовоздействия (3-10 часов) наблюдался отек, лимфоидная инфильтрация стромы, опухолевые элементы и их структура сохранялась, но отмечались явления дистрофии и незначительного некроза опухолевых элементов.

Через 3 суток, большая часть опухоли находилась в состоянии некробиоза и некроза, в строме развивался фибриноидный некроз стенок сосудов, их тромбоз. Некротические изменения отмечались и в окружающих мягких тканях с дезорганизацией коллагеновых волокон, выраженной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами и образованием демаркационной линии. К 9 суткам наступало отторжение участков некроза, формировалась грануляционная ткань, начинался процесс эпителизации, который заканчивался к 25-30 дню.

Все описанные изменения, в основном касаются криодиструкции базалиомы. При раке кожи и раке нижней губы процесс отторжения наступал позже, к 12-14 дню, а полное заживление - к 30 дню с образованием рубца. Однако, исследование показало, что у отдельных больных раком кожи на 9 сутки, некротические массы отторгаются неполностью и среди них можно было обнаружить единичные “раковые жемчужины” и жизнеспособные раковые клетки без признаков дистрофии.

20 случаев базальноклеточного рака кожи (А.С.Дорук, А.П.Черный), подверженных криовоздействию, были исследованы методом электронной микроскопии. Под воздействием низких температур выявлены изменения клеток и неклеточных структур, связанные с образованием кристаллов льда. Самыми чувствительными к криодиструкции оказались цитоплазматические органеллы, особенно лизосомы и митохондрии, а самыми резистентными были меланосомы, базальные мембраны, коллагеновые волокна и эритроциты. В 4-х случаях опухоли были удалены и исследованы через 24 часа после криовоздействия. В этих случаях эритроциты также оставались интактными, тогда как в опухолевых клетках выявлены выраженные разрушения цитоплазмы и полное отсутствие интактных лизосом. Вероятно лизосомальные энзимы усугубляют клеточные разрушения, запущенные вначале кристаллообразованием.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование с учетом сроков последовательности тех или иных изменений, осложнений, позволили разработать оптимальную методику криогенного лечения больных с ограниченными формами базалиом, раком кожи и раком нижней губы I-II стадии.

Большая работа проведена по изучению морфологии, морфо-гистогенезу и особенности метастазирования рака носоглотки (Н.И.Богданская, 1984, 1988, 1998, 2005; Н.И.Богданская, А.П.Черный, И.А.Яковлева, 1990, 1993; А.П.Черный, Н.И.Богданская, 1997 и др.)

Данная работа, проведенная с применением гистохимических, морфометрических методов и электронной микроскопии, позволила разработать новую классификацию раков носоглотки, выделив среди недифференцированных карцином следующие подвиды: веретеноклеточный, пузыреядерный, мелкоклеточный и смешанный, а среди плоскоклеточных форм низкодифференцированный вариант, и обосновать дифференциально-диагностические их различия. Целесообразность выделения этих форм подтверждается большой частотой некоторых из них, особенностью их гистогенеза, клинического течения и прогноза.

Как показали исследования, многообразие гистологических форм рака носоглотки связано с наличием разных типов эпителия, каждый из которых может явиться источником опухолевого роста. В слизистой оболочке носоглотки в норме обнаруживаются многослойный плоский и многорядный призматический мерцательный эпителии, а также промежуточный типы (многослойный мерцательный, многослойный цилиндрический, многослойный кубический). Эти промежуточные типы образуют своеобразные зоны, названные нами «стыковыми», расположенные между многослойным плоским и многорядным призматическим мерцательным эпителиями.

В данной работе прослежены особенности возникновения разных типов эпителия носоглотки в процессе ее физиологического развития с помощью световой и электронной микроскопии. Выявленные особенности развития и строения покровного эпителия носоглотки объяснили многие спорные вопросы гистогенеза рака этой локализации. Так, в отличии от многих авторов, считающих, что все карциномы носоглотки являются плоскоклеточными, нами определено, что плоскоклеточные раки несли в себе черты метапластического многослойного плоского эпителия, а именно сочетание признаков как многослойного плоского, так и многорядного призматического мерцательного эпителия.

В недеферецированных раках также были выявлены черты многослойного плоского и многорядного призматического мерцательного эпителиев. В пузыреядерном раке преобладала дифференцировка в сторону призматического мерцательного эпителия, в веретеноклеточных отмечалась неоднородность структур, в одних наиболее были выражены признаки плоскоклеточной дифференцировки, в других признаки многорядного призматического эпителия.

На основании проведенного исследования с помощью электронной микроскопии структур эпителия носоглотки в норме и в процессе опухолевидного роста предложена схема гистогенеза рака носоглотки,

В работе также установлено, что в недифференцированных веретеноклеточных раках с ультраструктурными признаками плоскоклеточной дифференцировки нередко определяются вирусные частицы типа вируса папилломы человека, что указывает на возможную их роль в возникновении некоторых форм рака носоглотки.

Определена частота рака носоглотки в зависимости от возраста и от гистологических форм. Показано, что выделенные гистологические формы рака носоглотки отличаются по непосредственным и отдаленным результатам химиолучевой терапии. Наиболее эффективное лечение было у недифференцированных пузыреядерных раков; меньшая эффективность установлена у больных с хорошо дифференцированными формами плоскоклеточного рака.

Проводилось изучение (А.П.Черный, Н.В.Дойкова, 2000) особенностей инвазивного морфотипа базально-клеточного рака кожи, который в большинстве случаев (79%)

располагался в области головы и шеи. Были изучены макроскопические, гистологические, иммуногистохимические и ультраструктурные особенности базально-клеточного рака с агрессивным и неагрессивным течением. Иммуноморфологический анализ проводился с помощью непрямой иммунофлуоресценции. Использовались антитела к разного типа кератинам (к кератину простого эпителия 8, к кератину базального эпителия 17, к панкератину), к компонентам базальной мембраны (ламинину, энтактину, протеогликанам), к фактору von Willebrand для выявления сосудов в опухолях.

При гистологическом исследовании было обнаружено, что базально-клеточный рак отличается не только структурой, наличием различных дифференцировок (аденоидной, пилоидной, плоскоклеточной, сальной), но и микроскопическими формами роста. Было выделено 2 микроскопических типа роста, нодулярно - компактный и инфильтративно-рассеянный. В понятие «микроскопический тип роста» были включены следующие признаки: форма и размер опухолевых комплексов, ровность их краев, наличие палисадообразного расположения клеток, образование тяжей или цугов из опухолевых клеток, характер стромы и эпителио-стромальных взаимоотношений, глубина инвазии и клеточный полиморфизм.

В базальноклеточном раке с нодулярно-компактным микроскопическим типом роста опухолевые клетки образуют комплексы различных размеров от небольших до гигантских, округлой формы, с ровными четкими краями, с выраженным палисадообразным расположением клеток периферии комплексов. Опухолевой узел скорее отодвигает ткани, чем врастает в них.

Базально-клеточный рак с инфильтративно-рассеянным микро- скопическим типом роста характеризуется образованием небольших комплексов опухолевых клеток с неровными нечеткими границами, часто заостренными. По краю опухолевых комплексов периферический палисад смазан или отсутствует. Часто обнаруживаются тяжи или цуги из нескольких опухолевых клеток. Такой тип роста обнаруживает тенденцию к прорастанию и инфильтрации подлежащих структур.

При сопоставлении макроскопических и микроскопических форм роста было выявлено, что нодулярно-компактный тип роста более характерен для грибовидных и нодулярных форм, а инфильтративно-рассеянный - для язвенных.

Микроскопические типы роста базально-клеточного рака отличаются между собой по состоянию базальной мембраны, что определяется с помощью иммуногистохимического и электронно-микроскопического методов. В опухолях с нодулярно – компактным типом роста базальная мембрана преимущественно непрерывная. В опухолях с инфильтративно-рассеянным типом роста она имеет многочисленные дефекты, разрывы и очаги микроинвазии отростков опухолевых клеток, что указывает на склонность инфильтративно-рассеянного типа роста к активной инвазии. Обнаружено прорастание базально-клеточного рака с инфильтративно-рассеянным типом роста в хрящевую ткань, чему способствует повышенное образование сосудов в этих опухолях, выявленное с помощью антител к фактору von Willebrand.

Были изучены агрессивные формы базально-клеточного рака, которые отличались быстрым ростом с достижением больших размеров за короткий промежуток времени, глубоким прорастанием в подлежащие ткани и склонностью к рецидивированию. Установлено, что для большинства базалиом с агрессивным течением характерен инфильтративно-рассеянный микроскопический тип роста. Проведенные реакции на различные типы кератинов подтвердили, что исследованные опухоли, как с обычным, так и с агрессивным течением относятся к базально-клеточному раку.

Следовательно, установленные критерии микроскопических типов роста базально-клеточного рака кожи помогают при изучении биопсийного и операционного материала в определении течения и прогноза заболевания, а также в выборе тактики и метода лечения.

Среди опухолей головы и шеи особую проблему представляют метастазы злокачественных опухолей в лимфатические узлы без первично выявленного очага. Наиболее часто наблюдается вторичное поражение лимфатических узлов шеи метастазами рака. Однако

клинически не всегда возможно обнаружить источник метастазирования. Для уточнения локализации первичной опухоли в лаборатории патоморфологии проводилось детальное исследование морфологической структуры метастазов рака с применением гистологического, гистохимического и электроно-микроскопического методов (Н.И.Богданская, 1985). Наиболее характерной была картина метастазов фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы, содержащих коллоид в просвете фолликулярных структур. Аденокарциномы построенные из цилиндрических клеток, с признаками слизеобразования, а также престневидноклеточный рак чаще всего исходили из желудочно-кишечного тракта.

Морфологическая структура недифференцированных карцином также в ряде случаев может указать на возможную локализацию первичной опухоли. Так, было обнаружено, что недифференцированные крупноклеточные (гигантоклеточные, круглоклеточные) метастазы, как правило, исходит из органов, расположенных ниже уровня ключицы и из щитовидной железы. Веретеноклеточные и мелкоклеточные карциномы обычно исходят из органов головы и шеи, преимущественно из носоглотки, реже из легких.

Отмечена своеобразность морфологических метастазов носоглоточных карцином. Они представлены пузыреядерными, веретенообразными и мелкими клетками, наблюдаемыми в различных соотношениях. Наиболее характерными являются пузыреядерные клетки со слабоокрашенной без четких границ цитоплазмой, с крупными светлыми пузырьковидными ядрами с четкими оксифильными ядрышками. Имеет значение и расположение опухолевых клеток, которые в метастазах носоглоточных карцином формируют сплошные поля или располагаются небольшими группами с выраженной лимфоидной инфильтрацией по периферии и среди опухолевых клеток. В связи с этим опухоль может приобретать синцитиальный вид. Помимо лимфоидных элементов нередко отмечается значительное количество эозинофилов и плазматических клеток. Нередко обнаруживается нодулярный тип склероза (Богданская Н.И., 1984; И.А.Яковлева, И.Ф.Корчмарь, Н.И. Богданская, 1985).

Таким образом, выявленные характерные морфологические черты метастатических карцином помогают в определении локализации первичной опухоли.

Особое внимание было уделено изучению (В.А.Дарий, А.П.Черный, 1990) морфологии взаимодействия опухоли с окружающей тканью. С целью изучения данного вопроса у 40 больных после удаления гортани, исследовали материал из центрального участка опухоли, периферических, а также из макроскопически неизмененных участков, расположенных на 1,0 – 1,5 см выше и ниже опухоли. Морфологическое исследование периферических участков опухоли показали, что рак гортани редко распространяется в глубину и латерально сплошным пластом. Лишь у 3-х больных опухолевая ткань имела относительно четкие границы. Во всех остальных случаях опухоль диффузно инфильтрировала окружающие ткани, образуя по периферии тяжи небольшого диаметра, мелкие островки, реже небольшие скопления из 3-6 опухолевых клеток. Рост опухоли осуществлялся до надхрящницы, но не порастал ее. Лишь в 4-х случаях, когда обызвестление хряща был особенно выраженным, опухоль инфильтрировала надхрящницу, и местами врастали в хрящевую ткань. Латеральные края опухоли, выявляемые при гистологическом исследовании, не всегда совпадали с визуально определяемыми границами. Были обнаружены пласты опухолевых клеток на расстоянии более 1 см от основного узла, а также раковые эмболы в сосудах, расположенных по соседству с опухолевым узлом.

Таким образом, рост рака гортани в глубину происходит чаще всего до фиброзно-хрящевой оболочки. Врастание в хрящ наступает лишь при выраженной его оссификации, что очевидно связано с потерей хрящевой ткани способности ингибировать факторы ангиогенеза, вырабатываемые опухолевыми клетками, а наступающая при этом васкуляризация облегчает врастание опухоли в толщу окостеневшего хряща и способствует его разрушению.

В настоящее время в лаборатории начато (А.Клипка, А. Цыбырнэ, А.Черный) исследование опухолей щитовидной железы с помощью иммунногистохимических методов. Данные

морфологического архива выявили за последние годы 3-х кратное увеличение заболеваемости раком щитовидной железы по сравнению с периодом до 1986 г. (Чернобыльская авария). Такой рост заболеваемости не может быть объяснен только радиоактивным загрязнением среды, поскольку не выявлено значительное изменение частоты рака у мужчин и поскольку возрасла в 2,5 раза частота аутоиммунного тиреоидита Хашимотто, развитие которого, как общепризнано не является йод-зависимым.

Литература

1. Богданская Н.И., *Морфология метастазов недифференцированного рака в лимфатические узлы без первично выявленного очага* //Архив патологии, 1984, вып. 5, с. 45-50.
2. Богданская Н.И., *Морфологические структуры раков носоглотки* //Conferinţa a IX a oncologilor din Moldova consacrată jubileului de 35 de ani ai institutului. Culegere de lucrări, Chişinău, 1995, p. 85 – 92.
3. Богданская Н.И., Черный А.П., *Гистологические формы рака носоглотки и их гистогенетические особенности* // III Съезд онкологов и радиологов СНГ. Т. I, Минск, 25 – 28 мая, 2004 г.
4. Богданская Н.И., Черный А.П., *Характер опухолевых клеток, морфологические параметры и классификация носоглоточных карцином* //ULIM, Symposia professorum, seria Medicină, Chişinău, 2004, p. 86 – 88.
5. Дарий В.А., *К тактике комбинированного лечения рака вестибулярного отдела гортани III стадии* // Автореферат диссертации кандидата медицинских наук., Ленинград, 1990.
6. Дойкова Н.Г., Черный А.П., Чипышева Т.А., Гельштейн В.И., *Особенности инвазии базально-клеточного рака кожи* //Архив патологии, 2000, вып. 3, с. 22 – 27.
7. Дорук А.С., Цыбырнэ Г.А., Яковлева И.А., Богданская Н.И., *Криотерапия в условиях онкологической поликлиники* // Кишинэу, Концерн «Presa», 1998, 120 с.
8. Дорук А.С., Цыбырнэ Г.А., Черный А.П., Яковлева И.А., *Физические методы лечения злокачественных опухолей головы и шеи* // II Съезд онкологов стран СНГ, Украина, Киев, 23 -26 мая, 2000, № 1048.
9. Яковлева И.А., Корчмару И.Ф., Богданская Н.И., *Диагностика лимфаденопатий* // «Штиинца», Кишинев, 1985, 168 с.
10. Cernîi A., Iacovlev I., Bogdanscaia N., Iacovlev N., Darii V., Grădinaru I., *Aspecte morfologice ale invaziei tumorale* // Conferinţa a IX-a a oncologilor din Moldova, Chişinău, 1995, p. 15 -23.

Rezumat

Cercetările comune ale colaboratorilor secţiei Morfologie şi ale medicilor secţiei Tumorile Capului şi Gâtului au fost desfăşurate din momentul fondării celei din urmă secţii. Cercetările au fost axate pe efectele crioterapiei cancerelor cutanate şi ale buzei inferioare. Detaliat a fost studiată histiogeneza cancerului de nazofaringe şi a fost propusă o nouă clasificare morfologică a acestuia. S-au elaborat criteriile de diferenţiere a metastazelor carcinoamelor nazofaringiene de alte limfoadenopatii metastatice cervicale. Au fost puse în evidenţă două tipuri evolutive ale carcinomului bazocelular cutanat: tipul nodular compact şi tipul infiltrativ difuz. În ceea ce priveşte carcinomul pavimentos laringian, s-a constatat că acesta rareori infiltrează cartilagele laringelui, invazia în cartilaj fiind posibilă numai dacă sunt prezente procesele de calcificare şi osificare ale ţesutului cartilaginos.

Summary

Morphological research for the “ Head and Neck Department” were initiated immediately after the fondation of this medical unit. The researches were directed to the effects of cryotherapy for skin and low lip cancer. It was studied the histiogenesis of nasofaringeal cancer and it was proposed a new

morphological classification of this pathology. We elaborated the criteria of differentiation between nasopharyngeal metastasis and other metastatic cervical limphadenopathy. It was determinate two evolutive types of basocellular skin carcinoma: nodular compact type and diffuse-infiltrative type. Regarding the squamos cell carcinoma of the larynx, it was observed the absence of infiltration of neoplastic cells in the intact laryngeal cartilages. The invasion is possible only in the changed cartilage with areas of calcification and ossification.

PLASTIA RECONSTRUCTIVĂ A DEFECTELOR POSTOPERATORII ORO-MAXILO-FACIALE CU LAMBOURI LIBER VASCULARIZATE PRIN ANASTOMOZE MICROCHIRURGICALE

Anatol Bejan, chirurg-oncolog, **Gheorghe Ţîbîrnă**, dr. h. în medicină, academician,
Sergiu Marina, chirurg-oncolog, **Nicolae Antohi**, dr. în medicină, conf. univ.,
Institutul Oncologic din Moldova, Clinica de Chirurgie Plastică Reconstructivă
şi Microchirurgie, Bucureşti, România

Dintre tumorile maligne ale regiunii oro-maxilo-faciale mai frecvente sunt cele cu afectare primară a mucoasei buzelor, planşeului bucal, orofaringelui. Aceste tumori se asociază cu adenopatii submento-submandibulară şi laterocervicală precoce, 10 -15 % dintre pacienţi prezentând adenopatie la primul consult de specialitate.

In cadrul tratamentului multimodal, etapa chirurgicală ridică adeseori probleme majore de plastie reconstructivă a defectului postexcizional, având în vedere faptul că peste 65 – 70 % dintre pacienţi se prezintă cu tumori în stadii avansate (T3, T4) şi frecvent cu adenopatie asociată.

Materiale şi metode. Studiul retrospectiv include un număr de 56 de cazuri ale unor pacienţi cu tumori de mari dimensiuni ale regiunii oro-maxilo-faciale, trataţi în perioada ianuarie 1990 – ianuarie 1995.

Principalul criteriu de includere în studiu a fost defectul postoperator, al cărui amploare depăşea posibilitatea de reconstrucţie cu ajutorul unor lambouri locale sau locoregionale.

Vârsta pacienţilor a variat între 28 şi 65 de ani (vârsta medie 52 de ani). Toţi pacienţii au fost trataţi pentru tumori maligne (confirmate prin examen histopatologic) cu un marcat potenţial invaziv local şi recidivant. 80 % din pacienţi preoperator au suportat tratament radioterapic în doze sumare de la 20 până la 76 Gr.

Din statusul general al pacientului, singura contraindicaţie absolută către operaţie a fost hipercoagulabilitatea sagvină. Contraindicaţiile relative ale intervenţiei, legate de starea generală a pacientului, au fost următoarele:

1. Vârsta extrem de înaintată a pacientului (prezenţa constantă a aterosclerozei şi fragilităţii capilare).
2. Diabetul zaharat necompensat (vindecare deficitară şi o revascularizare tardivă).
3. Colagenozele (incidenţă crescută a trambozei vasculare).
4. Deficitele de coagulare (insuficienţă hepatică).

Pacienţii au fost trataţi chirurgical în Clinica de Chirurgie a Institutului Oncologic din Moldova, Departamentul Tumori ale Capului şi Gâtului şi Microchirurgie, de către o echipă interdisciplinară: chirurgie oncologică oro-maxilo-facială şi chirurgie plastică reconstructivă.

Tratamentul chirurgical pentru fiecare dintre aceşti pacienţi includea următoarele etape:

extirparea tumorii primare cu margini libere negative;

- tactica faţă de limfadenopatiile cervicale:

• la pacienţii cu N + evidare ganglionară cervicală radicală sau radicală modificată – 43 de cazuri;

• la pacienții cu N 0: evidare ganglionară supraomohioidiană (profilactică) – 13 cazuri;
- plastia reconstructivă a defectului posttumoral în aceeaşi etapă chirurgicală:
• plastie primară - 52 de pacienți;
• plastie secundară (într-o altă etapă chirurgicală) - 4 pacienți.

Lambourile libere vascularizate au fost următoarele:
- fasciocutanat radial - 24 de cazuri;
- fasciocutanat scapular - 4 cazuri;
- miocutanat din m. latissimus dorsi - 23 de cazuri;
- combinat latissimus dorsi + scapular - 1 caz;
- visceral din marele epiploon - 1 caz;
- visceral sector gastric + epiploon - 3 cazuri.

Pentru reuşita vascularizării lamboului este necesară planificarea intraoperatorie a lungimii şi calibrului vaselor receproare. Practic sunt două situații distincte:

1. Anastomoza microvasculară în cazurile fără evidare ganglionară radicală:

– pediculi receptori arteriali au fost: a. facială, a. linguală, a. tiroidiană superioară;

– pediculi receptori venoşi au fost: trunchiul venos tiro-linguo-facial.

2. *Anastomoza microvasculară în cazurile la care s-a efectuat evidarea ganglionară radicală sau modificată*:
- pediculi receptori arteriali utilizați: a. facială, a. linguală, a. tiroidiană superioară;
- pediculi receptori venoşi utilizați: vena jugulară externă la nivelul claviculei.

Este necesar un pedicul lung al lamboului liber vascularizat, pentru a permite realizarea anastomozei microvasculare, acolo unde se găseşte pediculul receptor. În general, am practicat anastomozarea terminală între vena satelită a lamboului liber şi vena jugulară externă, în cazuri mai dificile aplicam anastomoza terminală între venele comitante ale lamboului liber şi vena jugulară internă. Intervențiile chirurgicale de excizie tumorală şi reconstrucție a defectelor adiacente căilor aerodigestive superioare implică asigurarea unei alimentări postoperatorii prin sonda nazogastrală.

Rezultate

Revascularizarea lambourilor a fost eficientă în toate cazurile, confirmată prin repermeabilizarea pediculului şi sângerări active din țesuturile moi ale lamboului.

În 9 cazuri am constatat tromboza anastomozei microvasculare, care ulterior a defavorizat viabilitatea lambourilor utilizate, deşi au fost efectuate operațiile de reanastomozare:
- 40 cazuri viabilitate totală;
- 12 cazuri necroză parțială (10 – 35 % din țesutul lamboului transferat);
- 4 cazuri necroză totală.

Concluzii

Lamboul liber vascularizat radial prezintă următoarele ***avantaje***:
- grosimea lamboului adecvată utilizării în cavitatea bucală;
- posibilitatea reinervării pe baza n. cutanat;
- pedicul vascular lung, ce oferă posibilitatea formării anastomozei microvasculare în regiuni minim afectate de consecințele tratamentului radioterapic;
- posibilitatea intervenției simultane a celor două echipe chirurgicale;
- favorizează plastia unor defecte cu forme mutilante.

Există şi anumite ***dezavantaje***:
- deficit fizionomic la nivelul regiunii recoltării lamboului;
- necesitatea acoperirii cu grefă liberă de piele a regiunii antebrațului traumatizat;
- persistența riscului de eşec al integrării grefei libere de piele aplicate pe antebraț.

Lamboul din m. latissimus dorsi prezintă următoarele ***avantaje***:

- lambou de mari dimensiuni (20 x 40 cm);
- lambou miocutanat, bine vascularizat, rezistent la eventualele complicaţii septice;
- morbiditate redusă la regiunea recoltării lamboului;
- posibilitatea reinervării pe baza n. toracodorsal.

Dezavantajele:

- lipsa posibilităţii intervenţiei simultane a celor două echipe chirurgicale;
- lambou voluminos, uneori dificil de conformat pentru defectele oro-maxilo-faciale.

Transferul liber microchirurgical de ţesuturi sau complexe de ţesuturi are o bună aplicabilitate în reconstrucţia defectelor posttumorale faciale, prin numeroasele avantaje indicate anterior. Permite refacerea anatomofizionomică în aceeaşi etapă operatorie, ceea ce face posibilă o reintegrare socială rapidă a pacientului şi îi va reda încrederea în calitatea vieţii postoperatorii. Eficacitatea acestui tip de reconstrucţie este poate cea mai evidentă în chirurgia oncologică: posibilitatea refacerii prin aceste tehnici microchirurgicale a unui defect de mare amploare, ce permite favorizarea radicalismului maxim la margini libere de celule canceroase, de asemenea o iniţiere precoce a radioterapiei postoperatorii, ceea ce constituie argumentul de supravieţuire superioară a acestor pacienţi.

Bibliografie selectivă

1. Bucur A., Gănuţă N., *Chirurgie maxilo-facială,* curs, Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 2003.

2. Taylor G.L., Miller G., Ham F., *The free vascularized bone graft*, A clinical extension of microvascular tehnic. Surg., 1975, 55: 533.

3. Head C., Sercarz J.A., Abemayor E., Calcaterra T., Rawnsley J., Blackwell K., *Microvascular Reconstruction Dissection*-Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg., 2002, 128:328.

4. McCarthy J.G., *Plastic Surgery. In Tumors of the Head and Neck and Skin* - Volume 5. W.B. Saunders Comp., 1990.

5. Baker S.R., *Microsurgical reconstruction of the head and neck,* Churchill Livingstone (New Zork), 1989.

Rezumat

În prezent microchirurgia este o metodă frecvent utilizată în chirurgia reconstructivă oro-maxilo-facială. Plastia cu lambouri transferate prin tehnici microchirurgicale satisface optim obiectivele tratamentului pacienţilor cu patologie din sfera oro-maxilo-facială, permite extirparea radicală a tumorii primare, respectă principiile de calitate a vieţii postoperatorii, prin reducerea tulburărilor funcţionale şi reintegrarea rapidă a pacientului în societate. În plus, reconstrucţia imediată cu lambouri vascularizate permite iniţierea precoce a tratamentului asociat radio-chimioterapic.

Scopul studiului este de a evidenţia avantajele de dezavantajele acestui tip de reconstrucţie, precum şi indicaţia tipului de lambou liber vascularizat în funcţie de dimensiunea şi localizarea defectului postoperator, precum şi de structurile interesate.

Summary

The reconstruction of the oral and maxillofacial defects is difficult, because of the high specialization of the tissues. In cancer resection, the postoperatory defects are quite important, because of the oncological principle of assuring free margins.

The free flaps is a modern and nowadays very used method in oral and maxillofacial reconstruction, after the removal of the malihnant tumors with this localization.

\these flaps are indicated for large defects, wheu the reconstruction with local or regional flaps is not possible. The wide variety of the raised tissues allows better reuselt, making them the flaps of choice for large defects of the lip an cheek.

The main advantages are related to the tri.dimensional extension of life and allowing carly initiation of the radiotherapy in oncological patients.

REABILITAREA POSTOPERATORIE PROTETICĂ A PACIENȚILOR ONCOLOGICI CU DEFECTE ALE ETAJULUI MIJLOCIU AL FEȚEI

Corneliu Cojocaru[1], cercet. ştiinț., **Adrian Chiriac[2],** medic-protezist,
Institutul Oncologic[1], U.S.M.F. „N. Testemițanu"[2]

Reabilitarea postoperatorie morfofuncțională şi psihoemoțională a pacienților oncologici cu afectarea sinusului maxilar este o problemă dificilă a oncologiei şi stomatologiei ortopedice în legătură cu posibilitatea recidivării şi progresării locale sau MTS la distanță, luând în considerație faptul că lotul principal de bolnavi este în stad.III- 34% şi în stad.IV- 53%.

Chirurgia neoplaziilor maligne ale sinusului maxilar deseori necesită rezecția extinsă a structurilor oro-maxilo-faciale, ceea ce cauzează tulburări fizionomice şi funcționale importante. Astfel, fiind un motiv justificat ca reabilitarea protetică să facă parte din planul de tratament.

Pregătirea acestei reabilitări trebuie să înceapă înaintea intervenției chirurgicale, ceea ce impune de la început colaborarea dintre chirurg, stomatolog ortoped şi protetician, asigurând o restaurare morfofuncțională a organului afectat. Toate aceste măsuri asigură în final o calitate existențială atât funcțională, cât şi psihică. Tratamentul protetic este un tratament adaptat la condițiile anatomice, capabil să realizeze în final o proteză retentivă şi estetică.

Chirurgul trebuie să cunoască faptul că în unele situații sunt necesare proteze de reabilitare, iar în alte cazuri nu. În realizarea protezelor restauratoare este necesar de ținut cont de:

- gradul de malignitate a tumorii;
- predispozițiile de recidivă a tumorilor în această regiune;
- variabilitatea, compatibilitatea şi eficacitatea protezelor.

Necesitatea reabilitării defectelor maxilare este determinată de apariția următoarelor tulburări: vorbirea nazonată, tulburări masticatorii profunde, scurgeri de lichide în cavitatea nazală şi bucală.

Aceste disfuncții pot fi recuperate prin obturarea defectului, ce ameliorează consistent sechelele postoperatorii, permițând bolnavilor, care au suportat astfel de intervenții, să ducă o viață normală.

Chirurgul trebuie să țină cont, pe parcursul stabilirii planului de rezecție, ca: defectul care rămâne să favorizeze o bună protezare fără să facă însă rabat de la principiile oncologice.

Cancerul maxilar tratat chirurgical creează defecte ale acestui organ ce afectează fonetica, mastecația, deglutiția şi aspectul fizionomic al feței. Reabilitarea protetică după rezecția hemimaxilarului superior combinată cu radioterapie sau cu chimioterapie nu permite o recuperare prin restaurare plastică a regiunii mutilate, de aceea în aşa cazuri se recomandă un tratament protetic cu exoproteze permanente numai peste 2-3 luni, dar după unii autori chiar şi peste un an. Retenția acestor piese protetice este, în special, compromisă atunci, când câmpul protetic prezintă o edentație totală bimaxilară. Totodată, retenția protezelor faciale poate fi obținută doar prin fixare auxiliară externă. Aplicarea sistemelor de implante endoosoase ce sunt studiate excesiv în direcția biocompatibilității, în unele cazuri este inadmisibilă pentru aşa categorie de pacienți, cauza fiind starea poroasă a țesutului osos adiacent în urma chimio-şi radioterapiei regionale sau a prejudiciilor financiare ce deseori îi lipsise pe mulți pacienți de aceste posibilități. Însă uneori chiar şi țesuturile adiacente nu pot suporta implantarea din cauza prezenței intime cu defectul regiunii maxilo-faciale a organelor de importanță vitală, vaselor magistrale sau trunchiurilor nervoase. Scopul studiului a fost perfecționarea metodei de confecționare a ecto-endoprotezelor pentru defecte masive unilaterale maxilare. S-au efectuat 11 lucrări protetice de reabilitare morfofuncțională postoperatorie.

Materiale şi metode. Pacienta în vârstă de 73 ani s-a prezentat în Departamentul Tumori cap şi gât al Institutului Oncologic din R.M. pe 06.05.03-05.11.03 cu diagnoza cancerul sinusului maxilar pe dreapta, destrucția peretelui medial inferior orbitei pe drepta, extinderea pe țesuturile moi ale obrazului, invadarea cavității nazale şi a spațiului pterigopalatin si sinusul etmoidal pe dreapta. Stare după tratament radioterapeutic în 2 etape în 2002 T.G.T-60 Gy, 4 cure de P.H.T. până în 2003. Debutul bolii în 2001.La 15.05.2003 s-a efectuat operația: ligaturarea arterei carotis externa dextra + electrorezecția sunusului maxilar drept + deschiderea sinusului etmoidal şi frontal.

Drept rezultat al maxilotomiei unilaterale, s-a format o breşă masivă ce grav a influenţat structura anatomică a feţei. Ulterior a fost internată în secţie pentru reabilitare în Deprtamenul tumori cap şi gât al Institutului Oncologic din R.Moldova.

Acest studiu a fost efectuat în comun cu catedra Stomatologie Ortopedică a USMF „Nicolae Testemiţanu". Categoria respectivă de pacienţi, conform datelor din literatura de specialitate, la începutul triajului etapelor clinico-tehnice pentru confecţionarea protezei postrezecţionale necesită o amprentă fidelă a câmpului protetic obţinută cu linguri individuale rigide. Dar unii autori propun linguri confecţionate din materiale siliconice sau hidrocoloizi ireversibili, care uşor se deformează cu toate consecinţele ulterioare. În acest scop am perfecţionat metoda amprentării după cum urmează. Iniţial cu o plăcuţă de ceară roz ramolită a fost izolată cavitatea nazală de nazofaringe. In continuare s-a preparat materialul amprentar elastic tip Cromopan, care a fost introdus în cavitatea existentă din partea exterioară şi modelat manual cu formarea unei chei de suprapunere în viitoarea supraamprentă. După priza materialului, s-a obţinut amprenta feţei. Apoi a fost înlăturată amprenta şi s-a confecţionat masca feţei din ghips medical. Călăuziţi de studiul antropometric al măştii, din ceară roz am modelat macheta viitoarei ectoproteze. A urmat polimerizarea acrilatului tip MelioDent (Hereus Culzer) în chiuvetă specială, apoi a fost formată cavitatea din partea internă cu crearea lăcaşului pentru fixarea endoprotezei, păstrând peretele exterior, care trebuia căptuşit cu materiale elastice (vinil, polidimetilsiloxan) după culoarea pielii. În continuare s-a desfăşurat amprentarea şi confecţionarea endoprotezei postrezecţionale după metoda clasică. În scopul prevenirii traumatizării ţesuturilor lojei protezei, suprafaţa internă a complexului endo-ectoproteză a fost căptuşită cu material elastic siliconic tip Ufi Gel P(VOCO).

Rezultate şi discuţii. În baza examenului clinic şi complementar cu biometria măştii feţei, au fost depistate particularităţi ale tabloului clinic cu evidenţierea caracterului câmpului protetic pe toată întinderea sa. Aceste criterii au fost luate în consideraţie la amprentare cu conceperea şi realizarea complexului ecto-endoprotetic. Metoda amprentării propuse în comparaţie cu cele descrise în literatura de specialitate, în opinia noastră, e mai eficientă, deoarece nu este necesară confecţionarea lingurii individuale, asigurând, în acelaşi timp, obţinerea unei amprente globale a defectului şi a regiunii maxilo-faciale.

Paralel cu aceste modificări a fost perfecţionat modul de fixare şi stabilizare a ectoprotezei în loja respectivă, asigurând, totodată, fixarea şi stabilizarea endoprotezei de ectoproteză.

Observaţiile clinice au confirmat că această categorie de pacienţi cu tablou clinic complicat prezintă dificultăţi majore în stabilirea diagnosticului, conceperea şi realizarea tratamentului protetic, care poate fi realizat eficient numai prin individualizarea tuturor etapelor clinico-tehnice. Aceste particularităţi au permis a obţine rezultate satisfăcătoare în reabilitarea morfofuncţională individului respectiv.

Concluzii

Reabilitarea protetică a pacienţilor după intervenţii chirurgicale masive la nivelul maxilei şi regiunii învecinate necesită o individualizare perfecţionată la conceperea şi confecţionarea complexului ecto-endoprotetic.

Reabilitarea postoperatorie morfofuncţională determină un efect semnificativ psihoemoţional al pacienţilor oncologici cu afectarea sinusului maxilar.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie,* Editura „Universul", Chişinău 2003, 828 p.
2. Gh. Ţîbîrnă, *Starea actuală a problemelor asistenţei oncologice a bolnavilor cu turmori a regiunii capului şi gâtului,* Institutul Oncologic din R.Moldova, 1997.
3. Boucher L.J., Heopel E.M., *Prostetic restauration of maxilla and associated structures //* Journal of Prosthetic Dentisty, 1986, 16, 154-168.
4. I. Postolache, *Protetica dentară,* Chişinău, „Ştiinţa", 1993.
5. V.Gamureac *Aspecte moderne de reabilitare modernă a bolnavilor cu breşă ale zonei maxilo-faciale* Teză de doctor în Ştiinţe Medicale, Chişinău, 1999.

6. Цыбырнэ Г.А., *Лечение местно-распространенного рака головы и шеи,* Кишинев, Щтиинца, 1987.

7. В.Н.Копейкин, *Ортопедическая стоматология,* Москва, «Медицина», 1988.

Rezumat

Acest raport descrie tehnica de confecţionare a protezei maxilo-faciale şi tratamentul de reabilitare a unui vast unilateral defect al maxilei după electrorezecţia carcinomului sinusului maxilar la o femeie în vârstă de 73 de ani. După examinarea clinică şi paraclinică complexă, a fost constatată starea nesatisfăcătoare a ţesutului osos în jurul defectului postrezecţional al maxilei după radio- şi chimioterapie pentru implantele endoosoase, recurgând la o metodă individuală de fixare cu asigurarea îmbunătăţirii structurii şi tehnicii de fixare a implantelor dentare ce până în ziua de astăzi rămân o problemă importantă în lume.

Summary

The present report described a manufacturing technique of maxilla-facial prosthesis as rehabilitation treatment of unilateral huge maxillary defect due maxillary sinus carcinoma resection at 73-years-old female. After a clinic and complex para-clinic examination were concluded a unsuitable state of bone tissues around the post-resection maxillary defect after radio- and chemical therapy for endo-osseos implants, as an authentic method of fixation, and provide us to improve structure and fixation technique of maxillo-facial denture that till nowadays remain an word and topical problem.

CHIMIOREZISTENŢA EPENDIMOAMELOR CEREBRALE

Valeriu Timirgaz, dr.h.în.medicină., **Corneliu Cojocaru,** colab. ştiinţ., **Andrei Korşunov,** dr.h.în.medicină, Institutul Oncologic din Moldova, Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Neurochirurgie "N.N.Burdenko", or. Moscova, U.S.M.F. „N.Testemiţanu"

Ependimomele intracraniene constituie aproximativ 3-5% din toate neoplaziile intracraniene [1,2]. Aceste tumori se plasează pe locul trei după incidenţă în neurooncologia pediatrică, fiind precedate de astrocitomul polichistic şi de meduloblastom.

Problema primordială în managementul ependimomelor intracraniene este prevenirea recidivei locale a tumorii. Incidenţa diseminării acestor neoplazii prin căile lichidiene nu este apreciată cert până în prezent. Majoritatea cazurilor de deces al bolnavilor operaţi de ependimom (80-95%) se datorează progresiei locale a tumorii [1,2]. Evident că identificarea criteriilor clinici şi biologici în prognosticul recidivei este necesară pentru optimizarea protocolului de tratament. Vârsta pacientului, sediul tumorii, volumul rezecţiei, schema terapiei complexe şi gradul malignităţii histologice a tumorii influenţează considerabil prognosticul evoluţiei clinice a maladiei [1,14]. În unele publicaţii se menţionează existenţa corelaţiilor dintre frecvenţa proliferaţiei celulare, numărul de celule cu reacţii pozitive ale proteinei gliile fibrilar-acidice (PGFA), depistate în tumoare, şi durata perioadei fără recidivă [15,18].

În prezent este cunoscut faptul că mutaţia genului supresor p53 joacă un rol important în cancerogeneza diferitor forme de neoplasme întâlnite la om, inclusiv tumorile neuroectodermale [19]. Aplicând metoda imunohistochimică pentru identificarea proteinei p53, a fost relevată asociaţia pronunţată dintre expresivitatea p53 aberant şi prognosticul nefavorabil la majoritatea tumorilor epiteliale, inclusiv la plămân, stomac, intestin şi pancreas. Din tumorile neuroectodermale, au fost studiate intens toate formele gliomelor astrocitare, pentru a evalua corelaţiile dintre iminoreactivitatea p53 şi evoluţia clinică a maladiei [6,21]. Există cercetări unice dedicate oligodendrogliomului [30] şi meduloblastomului [31]. În seriile prezentate, care includ toate tipurile de tumori neuroectodermale,

sunt discutate şi unicele cazuri ale ependimomelor p53-pozitive [7,8], însă, după părerea noastră, însemnătatea prognostică a acestei oncoproteine nu este apreciată cert.

În studiul dat sunt prezentate rezultatele cercetărilor imunohistochimice ale 76 bioptate de ependimome intracraniene cu relevarea asociațiilor dintre durata perioadei fără recidivă şi expresivitatea proteinei p.53 aberante.

Materiale şi metode. Lotul de pacienți l-au constituit 76 de persoane cu ependimom intracranian primar, care au urmat un tratament complex în perioada ianuarie 1991 - iunie 1997. Copii sub vârstă de 16 ani au fost 34, adulți 42 (vârsta medie 23 de ani). Bărbați- 43 şi femei-33.

Conform datelor preoperatopii CT şi RMN, sediul tumoral supratentopial a fost depistat în 33 de cazuri, restul 43 de tumori se situau subtentorial. Ablația totală a tumorii a fost efectuată la 42 de pacienți, subtotală la 33, datele au fost confirmate prin metode radioimagistice timp de 48 de ore după operație.

Toți pacienții au urmat radioterapie a locului de inserție a tumorii cu un dozaj de 60 Gy. Adițional, tuturor pacienților cu ependimome maligne li s-a administrat chimioterapie.

Durata perioadei de supraviețuire după operație a constituit cel puțin 24 de luni. Supraviețuirea totală nu a fost evaluată, din cauza numărului relativ mic al pacienților -14, care au decedat, precum şi al celor care au supraviețuit mai mult de 5 ani.

Subependimomul şi ependimoblastomul au fost excluse din studiu.

Analizele imunohistochimice. Bioptatele tumorale au fost fixate imediat în soluție de 10% formaldehidică şi turnate în parafină (Histowax, Leica, Nussloch; Germany). Investigațiile imunohistochimice s-au efectuat în secțiuni consecutive cu grosimea de cel puțin 5 mkm, cu o suprafață de 1 cm^2, care se plasau pe slaide acoperite cu poly-L-lysină (Menzel-Glaser, Braunschweig, Germany) şi uscate la temperatura de 37C, timp de 24 ore.

După prelucrare cu microunde, secțiunile au fost incubate cu anticorpi monoclonali către proteina p53 (clon DO-7; 1:60; DACO A/S, Copenhagen, Denmarc, Cat.N M0776, controlul pozitiv – carcinomul intestinului uman) timp de 24 de ore, la temperatura de +4C.

Vizualizarea coloraţiei imune a fost obținută prin tehnologia standardă streptavidin-biotin eroxidică (DACO LSAB kit, Cat. N K0675, DACO Corp, Caprinteria, USA). Slaidele au fost vopsite cu 3,3'- diaminobenzidină, contrastate cu hematoxzlină, apoi cercetate. Pentru procedura controlului primar negativ al anticorpilor au fost aleşi reagenți comerciali negativi, obținuți de la şoareci şi epuri.

Evaluarea datelor imunohistochimice

Numărul de celule vopsite imunohistochimic a fost calculat prin intermediul analizatorului computerizat al imaginii colorate "Quantimet color 500" (Leica, Cambridge, UK), utilizând microscopul DMRB Leitz (Leica, Nussloch, Germany) şi camera video TK 1280 (JVC; Japon). Evaluarea imunoreactivității s-a efectuat prin metoda "oarbă", deoarece informațiile despre specimentele examinate lipseau.

Imaginile bioptatelor tumorale au fost transferate pe ecranul calculatorului sub formă de câmpuri calibrate standarde, pentru a depista nucleele vopsite imunochimic, în regimul culorilor roşu-albastru-verde (RAV). Nucleele nedetectabile au fost eliminate din imagine printr-un program special de ediție, iar cele care au reacționat au fost enumerate automat. La următoarea etapă a prelucrării imaginii au fost notate şi calculate nucleele care au reacționat cu hematoxylină. Cercetările se efectuau în 20 de câmpuri vizuale la o magnificare de X 400.

Indicele marcării (IM) a p53 a fost determinat în ariile alese prin randomizare şi calculat procentajul nucleelor care au reacționat pozitiv, în raport cu numărul total de nuclee în secțiunea cercetată.

Analiza statistică

Analiza duratei termenului de supraviețuire după operație până la recidivă a fost efectuată utilizând metoda Kaplan-meier, iar compararea subgrupelor de pacienți s-a efectuat prin testul corelațiilor de rank. Analizele multifactoriale pentru diverşi parametri clinici şi patologici s-au efectuat

folosind modelul regresional al riscului proporțional Cox şi modelul analizei regresive pentru valorile critice în modificația LeBlanc şi Crowly. Valorile p<0,05 au fost considerate ca semnificative.

Rezultate

Datele patologice şi imunohistochimice.

Prin microscopia luminiscentă toate ependimomele analizate au fost divizate în benigne (36 de cazuri) şi maligne (40 de cazuri).

Criteriile histologice ale ependimomelor benigne de care ne-am condus au fost următoarele: 1) Celule tumorale într-un câmp de vedere al analizatorului citometric al imaginii sunt mai puține de 200; 2) Figuri mitotice în 10 câmpuri de vedere- mai puține de 5; 3) Absența focarelor necrotice şi a proliferației endoteliului vascular.

Ependimomul era considerat histologic malign, dacă: 1) Se depistau mai multe de 200 de celule într-un câmp vizual; 2) Se vizualizau mai mult de 5 figuri mitotice în 10 câmpuri de vedere; 3) Erau prezente focare necrotice şi proliferația endoteliului vascular.

Toate ependimomele benigne s-au dovedit a fi p53-negative. În cele maligne conținutul proteinei p53 varia dela 22 până la 28%, IM fiind de 24 $\pm$ 4,2%.

Nu s-a evidențiat nici o corelație dintre iminoreactivitatea p53 şi datele clinice, inclusiv vârsta şi sediul tumorii.

Datele catamnestice

Către perioada efectuării studiului în 38 de cazuri (50%) recidivă tumorală nu s-a depistat. Durata termenului de viață după operație era de la 26 până la 73 luni (media 42 de luni).

Recidivă locală al tumorii a fost găsită în restul de 38 de cazuri, care s-a manifestat în termenele de la 4 pâna la 56 luni (media 23 de luni). În acest timp 14 pacienți cu recidive au decedat în perioada de la 12 până la 52 de luni după operație. Durata medie a vieții, fără recidive tumorale, pentru tot lotul de pacienți este de 31 de luni, iar frecvența supraviețuirii timp de doi ani a constituit 87%.

Corelația dintre datele clinico-patologice şi morbiditatea pacienților

Recidivele tumorale au fost depistate la 22 din 34 de copii operați (68%) şi la 16 din 42 de pacienți adulți (39%). Durata perioadei fără recidivă a fost considerabil redusă la copii – 20 de luni, pe când la bolnavii în vârstă a constituit 31 de luni (p=0.043).

Nu a fost relevată vreo diferență semnificativă în numărul de recidive în funcție de sediul tumorii (25 de luni pentru tumorile supratentoriale şi 28 de luni pentru cele de fosă posterioară), precum şi de gradul de rezecție a tumorii (24 de luni în cazul rezecției subtotale şi 29 de luni când s-a efectuat ablația totală; p=0.15).

În toate 22 de cazuri ale ependimomelor maligne p53 pozitive, recidivele au fost depistate în perioada de 36 de luni după operație, din ele 12 pacienți au decedat. Din 18 cazuri de tumori maligne p53 pozitive, numai în 9 cazuri (50%) au apărut recidive. Perioada medie fără recidivă a constituit 35 de luni pentru tumorile benigne, 28 de luni pentru neoplaziile maligne p53 negative şi 12 luni în cazul ependimomelor maligne p53 pozitive (p<0.0001).

Analiza multivariată după modelul Cox cu aplicarea factorilor clinici şi patologici a relevat că durata perioadei de supraviețuire în cazul ependimomelor intracraniene corelează considerabil numai cu expresivitatea oncoproteinei p53. Riscul apariției recidivei creşte independent în cazul tumorilor p53 pozitive (frecvența probabilității 3.75; p=0.0015).

Datele obținute ne-au permis să diferențiem trei grupe de ependimome intracraniene ce se deosebesc după comportamentul biologic şi durata perioadei de supraviețuire fără recidivă: I.Ependimome benigne (frecvența recidivelor=19%); II.Ependimome maligne p53-negative (frecvența recidivelor = 50%); III. Ependimome maligne p53-pozitive (frecvența recidivelor = 100%).

Discuții. A fost analizat un lot de pacienți cu ependimome intracraniene cu scopul de a releva asociații posibile dintre expresivitatea oncoproteinei p53 şi durata perioadei de supraviețuire fără recidivă.

În publicațiile recente a fost reflectată corelația strânsă dintre expresivitatea proteinei aberante p53 şi prognosticul nefavorabil în diverse neoplasme de origine epitelială [20]. Este cunoscut faptul

că mutația genului p53 cu supraexpresivitatea proteinei aberante p53 are loc în 30-60% din gliomele astrocitare, independent de gradul de malignitate. Cu toate acestea datele obținute în studiul prezent ne permit să afirmăm că gradul expresivității proteinei p53 poate fi un factor prognostic pentru tot spectrul de tumori gliale, iar mutația genului p53 influențează asupra oncogenezei şi progresiei tumorale [21-29].

Cercetările dedicate aprecierii semnificației genului p53 şi proteinei aberante respective în ependimomele intracraniene sunt limitate. În relatările precedente se presupune o rară incidență a supraexpresiei genului p53 în tumorile ependimare [34-40]. Doar în două rapoarte au fost prezentate date despre prezența proteinei p53 în ependimomele maligne [32,33].

Rezultatele obținute în studiul dat indică cert existența asociației dintre expresivitatea proteinei aberante p53 şi malignitatea biologică a ependimomei. A fost confirmată prin analiza multifactorială influența ei asupra evoluției maladiei. Incidența totală a imunoexpresivității în această serie de ependimome a fost 29%, însă vreo comparare cu datele literaturii de specialitate nu este posibilă din cauza seriilor mici prezentate în publicațiile existente.

Numărul nucleelor ce au reacționat imunopozitiv s-a dovedit a fi mai mare decât 20% pentru toate ependimomele p53-pozitive, variațiile fiind neînsemnate. Datele precedente privind gliomele astrocitare au demonstrat că, în cazul acumulării proteinei p53, în mai mult de 3-10% din nucleele tumorale este prezentă mutația genului p53 (21,22). Acest fapt ne permite să presupunem că acumularea oncoproteinei aberante p53 în ependimomele maligne analizate poate fi cauzată de mutația genului responsabil. O altă presupunere este că, spre deosebire de gliomele astrocitare, mutația genului p53 in ependimome nu este cauza cancerogenezei, ci este secundară şi apare în procesul de malignizare a tumorii. Concepția dată reiese din analogia cu modelul clasic al oncogenezei tumorilor epiteliale, spre exemplu, al carcinomului intestinului gros [19].

Este cunoscut faptul că proteina aberantă p53 apare în cazul supraacumulării în celulă a proteinei p53 naturale. Cauzele ce duc la formarea oncoproteinei sunt: apariția legăturilor complexe dintre p53 naturale şi proteina MDM2, dereglarea proliferației celulare, aberațiile cromozomiale şi hipoxia. Anticorpii DO-7, aplicați în acest studiu, identifică ambele variante a p53. De aceea, identificarea oncoproteinei aberante p53 în ependimomele maligne necesită aplicarea anticorpilor speciali.

Se presupune că mutația genului p53 favorizează radio- şi chimiorezistența celulelor tumorale [19]. Din această cauză ependimomele p53-pozitive sunt mai puțin sensibile către radio- şi chimioterapie, ce s-a demonstrat în cazul ependimomelor maligne din seria noastră. Faptul dat poate fi considerat ca una din cauzele scurtării perioadei până la recidivă în cazul ependimomelor p53-pozitive. Dar nu este exclusă posibilitatea existenței unui alt mecanism, ce provoacă agresivitatea biologică a acestei tumori.

Există numeroase gradații histologice ale ependimomelor [1,3,5,7,8,9,10] Datele studiului prezent au evidențiat o corelație directă dintre durata perioadei până la recidivă şi gradul de malignitate histologică, care a fost stabilit pe baza a patru criterii – densitatea celulară, activitatea mitotică, prezența focarelor necrotice şi proliferarea endoteliuli vascular. Grupa ependimomelor maligne s-a dovedit a fi neuniformă. Ea a fost divizată în două subgrupe – tumori p53-negative şi p53-pozitive, care se deosebesc după frecvența recidivilor şi durata perioadei fără recidivă. Datele menționate au demonstrat importanța cercetărilor imunohistochimice în aprecierea malignității tumorilor neuroectodermale în cazul în care metodele de rutină nu sunt efective.

Concluzii

1. Oncoproteina p53 este un factor ce influențează considerabil asupra duratei perioadei de viață fără recidivă la pacienții cu ependimom cerebral.

2. Datele obținute permit a reînnoi principiile de gradație a malignității ependimomelor intracraniene.

3. Gradul imunoexpresivității proteinei aberante p53 poate fi considerat ca un factor de prognostic în ependimomele cerebrale şi permite a optimiza strategia de tratament.

Bibliografie selectivă

1. Applegate G.L., Marymont M., *Intracranial ependymomas:* A Review // Cancer Invest 1998; 16: 588-593.

2. Bouffet E., Perilongo G., Canete A et al., *Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation* // Med Pediatr Oncol, 1998; 30:319-329.

3. Ernestus R.I., Schorцder R., Stьtzer H. et al., *The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas* // Br J Neurosurgery 1997; 11: 421-428.

4. McLaughlin M.P., Marcus R.B.J., Buatti J.M. et al., *Ependymoma: results, prognostic factors and treatment recommendations* // Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 845-850.

5. Perilongo G., Massimino M., Sotti G. et al., *Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma:* Italian Pediatric Neurooncology Group // Med Pediatr Oncol, 1997; 29: 79-85.

6. Schroder R., Ploner C., Ernestus R.G., *The growth potential of ependymomas with varying grades of malignancy measures with the KI-67 labeling index and mitotic index* // Neurosurg Rev 1993; 16: 145-150.

7. Levine A.J., *Tumor supressor genes. In: Levine AJ, Schmidek HH, eds. Molecular genetics of nervous system tumors*. New-York: Wiley-Liss, 1993: 137- 43.

8. Soini Y., Nyemela A., Kamel D. et al., iiP53 immunohistichemcial positivity as a prognostic marker in intracranial tumours // APMIS 1993;102:786-792.

9. Jaros E., Lunec J., Perry R.H. et al., *P53 protein overexpression identifies a group of central primitive neuroectodermal tumours with poor prognosis* // Br J Cancer 1993; 68: 801-807.

10. Karamitopoulou E., Perentes E., Diamantis I., *P53 protein expression in central nervous system tumors: an immunohistochemical study with CM1 polyvalent and DO- 7 monoclonal antibodies* // Acta Neuropathol (Berl), 1993, 85:611-616.

11. Rushing E.J., Brown D.F., Hladic CL, Risser R.C., Mickey B.E., White C.L., *Correlation of bcl-2, p53 and MIB-1 expression with ependymoma grade and subtypes* // Mod Pathol, 1998; 11: 464-467.

Rezumat

Ependimomele intracraniene se plasează pe locul trei, după frecvență, printre tumorile encefalului la copil. Deşi criteriile clinice şi histologice prognostice sunt stabilite deja, numeroase studii prezintă rezultate contradictorii. Însemnătatea prognostică a biologiei moleculare a ependimomelor este reflectată doar în unele studii.

Şaptezeci şi şase de pacienți cu ependimome intracraniene au fost examinați retrospectiv cu scopul de a identifica semnificația prognostică a expresivității oncoproteinei p53 DO-7 în bioptatele tumorale, in raport de durata perioadei fără recidivă. Rezultatele studiului au relevat o corelație directă a expresivității p53 cu gradul malignității ependimomelor. De asemenea a fost demonstrată corelația strânsă cu durata perioadei supraviețuirii fără recidivă. Toate 22 de ependimome p53 pozitive s-au dovedit a fi maligne şi recidivele au fost notate timp de 24 de luni după operație, durata medie fiind de 12 lini. Au fost depistate 9 recidive din 18 ependimome maligne p53negative, termenul mediu fiind de 37 de luni după operație. Analiza multifactorială regresională Cox a factorilor clinici şi patologici_ a demonstrat valoarea prognostică independentă numai pentru cazurile când tumorile sunt p53 pozitive (p=0. 0015). Analiza regresivă multivariată a permis să gradăm tumorile în felul următor: 1) benigne (36 de cazuri, frecvența recidivei = 19%); 2) maligne p53 negative (18 cazuri, frecvența recidivei = 50%); 3) maligne p53 pozitive (22 de cazuri, frecvența recidivei = 100%). Datele obținute permit a propune noi principii ale gradației malignității ependimomelor intracraniene ceea, ce va permite a optimiza strategia tratamentului.

Summary

Intracranial ependymomas are the third most common primary brain tumor in children. Although clinical and histological criteria for ependymoma prognosis are recognized, studies have reported

contradictory results. Prognostic significance based on molecular biology of ependymomas has been reported in a few studies. Seventy-six patients with intracranial ependymomas were examined retrospectively for p53 DO-7 immunoexpression in tumor specimens. The results indicate significant association of aberrant p53 expression with high-grade ependymomas and also, demonstrate a close correlation with recurrence-free survival. All 22 of p53-positive high-grade ependymomas had recurred within the first 24 months after operation with median recurrence-free survival time of 12 months. There were 9 recurrences among 18 of high-grade p53-negative tumors with median recurrence-free survival time of 27 months. A multivariate analysis using a Cox proportional hazard model including both clinical and pathological factors exhibited an independent prognostic value for the p53-positivity only (P = 0.0015). A multivariate regression tree analysis (CART) graded tumors as follows: i. low-grade (36 cases, recurrence rate = 19%), ii. high-grade p53-negative (18 cases, recurrence rate = 50%) and iii. high-grade p53-positive (22 cases, recurrence rate = 100%). The data obtained have enabled a novel classification of ependymomas and should be provide useful information for optimal treatment strategy.

CHIMIOTERAPIA REGIONALĂ INTRAARTERIALĂ A CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Gheorghe Țîbîrnă, dr.h. în medicină, academician**, Andrei Doruc,** dr. în medicină**, Valentina Darii,** dr. în medicină**, Dora Bolun,** medic ordinator**, Vasile Ciorici,** medic ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

Tumorile maligne ale cavității bucale ocupă locul 9-12 şi alcătuiesc 2 - 3% din totalul tumorilor maligne (G.V.Goldobenco, 1967; Cahu, Slaughter, 1962; A.I.Paces, 1983). Acestor tumori le sunt proprii particularități de înaltă agresivitate, cu metastazare precoce (N.N.Petrov, Honenwald et al, 1969).

Cel mai frecvent este afectată mucoasa limbii, apoi mucoasa planşeului bucal. Din totalul tumorilor maligne epiteliale în 90-95% cazuri se depistează carcinomul pavimentos cu cornificare. Din metodele contemporane de tratament al cancerului mucoasei cavității bucale, cea mai eficace este metoda combinată (radiochirurgicală). Supraviețuirea de 5 ani a bolnavilor după tratamentul radioterapeutic constituie în medie 12%, după tratamentul chirurgical- 23%, iar după cel combinat-32% cazuri (B.R.Rusțov,1968; A.I.Paces;1997).

Rezultativitatea tratamentului depinde de răspândirea procesului primar, localizarea acestuia, vârsta bolnavului ş.a. Noi am aplicat chimioterapia în tratamentul a 104 bolnavi (92 de bărbați şi 12 femei). Vârsta bolnavilor era cuprinsă: între 41-50 de ani – 34 de bolnavi, 51-60 de ani – 46 de bolnavi şi 61-70 de ani – 24 de bolnavi. La majoritatea bolnavilor s-a înregistrat progresarea tumorii sau tumoare reziduală după radioterapie. La toți bolnavii clinic au fost apreciate stadiile III-IV.

Metoda chimioterapiei regionale intraarteriale a fost aplicată în planul de tratament complex pe parcursul a 10-30 de zile. Criteriile pentru întreruperea tratamentului erau: apariția simptomelor de intoxicație locală şi generală. Efectul vădit antitumoral, progresarea tumorii, lipsa dinamicii, creşterea temperaturii şi înrăutățirea stării generale. La 48 de bolnavi a fost aplicat tratamentul cu sarcolizină, câte 10 mg peste o zi, doza totală – 120mg. În urma tratamentului s-a obținut o micşorare a tumorii pînă la 25-50%. La alt grup (56 de bolnavi) a fost aplicată administrarea intraarterială la fiecare 4 ore a metotrexatului, doze fiind de 2mg în 24 ore, sumar 58-60mg. În acest caz s-a obținut o regresare a tumorii până la 60%. La 8 bolnavi din ambele grupuri efect nu s-a înregistrat.

Datele clinico-morfologice demonstrează că cu ajutorul chimioterapiei regionale intraarteriale putem obține o diminuare a dimensiunilor tumorii până la 50-60%, fapt ce face posibilă utilizarea mai cu succes a metodelor chirurgicale şi radioterapeutice. Chimioterapia intraarterială este necesar de implimentat în planul tratamentului combinat-complex al cancerului mucoasei cavității bucale.

Bibliografie selectivă

1. Пачес А. И., Огольцова Е. С., Титиувская В. В., Шенталь В. В., *Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей головы и шеи,* М. „Медицина", 1974.

2. Поляков Б.И., *Лечение больных опухолями головы и шеи во Франции,* В кн. «Опухоли головы и шеи». Вып.2, Ташкент, Медицина», Уз.ССР, 1997, 20-22.

3. Gh. Ţîbîrnă, A. Doruc, V. Ciorici, A. Clipca, A. Postolache, C. Cojocaru, *Chimioterapia regională intraarterială a cancerului mucoasei cavităţii bucale*. Simpozion naţional „Posibilităţii actuale în cimioterapia cancerului", 26 noiembrie, 1998, Chişinău, p.60-61.

Rezumat

S-a efectuat analiza aplicării chimioterapiei intraarteriale cu sarcolizină şi metotrexat la 104 pacienţi cu cancer al mucoasei cavităţii bucale local avansat. Supravieţuirea la 5 ani a fost obţinută în 25-50% la 48 de pacienţi la care a fost aplicată sarcolizina. La alt grup –56 de bolnavi – s-a efectuat administrarea intraarterială la fiecare 4 ore a metatrexatului, doza fiind de 2mg. În 24 ore, sumar 58-60 mg. În acest caz s-a obţinut o regresare a tumorii până la 60%. La 8 bolnavi din ambele grupuri efect nu s-a înregistrat.

Summary

Intraarterial chemoterapy on patients with malignanty tumors of cancer spinoselular local advents mucos of cavum oris.

The papers anayses distsnt results of intraarterial use of Sarcolizin and Metotrexat on 104 patients with cancer spinocelular local advents of mucos cavum oris. %-years survival was observed in 50-60% of patients troated with cambineed method(chemotherapy + X raytherapy + surgical interventions) lived without relapses during 5 years.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Людмила Дударева-Истру, др.хаб.мед.наук, профессор,
Институт Онкологии Молдовы

Злокачественные эпителиальные опухоли головы и шеи по распространенности в Молдове составляют 3,1% от всех злокачественных новообразований. Ежегодно берутся на учет около 230 больных с данной патологией, из которых 89,7% больных с III и IV стадиями заболевания. Смертность составляет 3,7% в год (данные 2006 г.). По морфологической структуре в основном эти опухоли представляют собой плоскоклеточный рак – 90%, возникающий в слизистой оболочке верхних отделов дыхательной и пищеварительной систем, полости носа, ротоглотки и гортаноглотки. Некоторую долю составляют эпителиальные злокачественные опухоли, исходящие из больших и малых слюнных желез, а также из щитовидной железы. Вопросы химиотерапии рака кожи, меланомы, сарком различного происхождения и щитовидной железы нами не будут рассматриваться в этой статье, ввиду специфики их лечения в отличии от всех других эпителиальных новообразований области голова и шея. Все вышеперечисленные опухоли объединяет общность их течения, местное распространение с метастазами в основном в регионарные лимфатические узлы шеи. Отдаленные метастазы довольно редки и обнаруживаются в основном в легких, лимфоузлах средостения, реже – в печени и костях скелета. Местное прогрессирование заболевания, морфологическая структура опухоли – в

основном плоскоклеточные раки, диктовало тактику лечения – удаление опухоли и лучевую терапию, т.е. локальное уничтожение первичного очага и путей регионарного метастазирования, что и являлось длительным методом лечения данной патологии.

Опухоли области голова и шея начиная с 70-х годов считались малочувствительными к химиотерапии – эффект достигался в пределах 30-40% и как правило был частичным и не отражался на выживаемости больных.

В лечении данной патологии применялись следующие химиопрепараты: дибромдульцитол, эндоксан, блеомицин. Некоторые авторы [1] с целью повышения эффективности химиотерапии пытались использовать полихимиотерапию. Надо отметить, что в 70-х годах во всех странах мира имелся богатый опыт хирургического лечения и лучевой терапии опухолей головы и шеи, тогда как вопрос эффективности химиотерапии этих опухолей был еще недостаточно изучен, т.к. ответ опухоли был минимальным на существующие противоопухолевые препараты и мало представлял интерес для клиницистов.

В 80-х годах прошлого века появились такие препараты как цисплатин, адриамицин, применение которых в режиме полихимиотерапии с включением метотрексата, проспидина, циклофосфана, блеомицина, позволило улучшить результаты лечения опухолей головы и шеи. Отдается предпочтение полихимиотерапии, т.к. результаты лечения лучше, чем при монохимиотерапии. Однако, химиотерапия при лечении опухолей головы и шеи применяется больным с распространенными опухолями, имеющими метастазы и рецидивы, при неоперабельных или нерадикально удаленных опухолях, а также в тех случаях, когда лучевая терапия не дает эффекта. По-прежнему активность отдельных противоопухолевых препаратов при эпителиальных злокачественных опухолях головы и шеи не превышает 30-40%.

Отдельные нерандомизированные исследования указывают на возможность получения удовлетворительных терапевтических результатов при умеренной токсичности с помощью комбинированной химиотерапии. Сочетание блеомицина, метотрексата и цисплатина у 43 больных раком головы и шеи позволило получить полную регрессию опухоли у 8(19%) больных в среднем на 11 месяцев, у 21(49%) пациентов была получена частичная регрессия сроком в среднем 5мес. [9].

Появляются первые работы [12] указывающие на то, что сочетание блеомицина, винкристина, и метотрексата с лучевой терапией при раке головы и шеи III и IV стадий позволяет увеличить процент полных регрессий опухоли до 88% по-сравнению с 58% после одной лучевой терапии с увеличением ожидаемого 4-х летнего выживания без признаков заболевания с 22 до 57%, указывают на перспективность этого направления. Следует отметить, что в данном клиническом исследовании 5 больных из 92 погибли от токсических проявлений в результате проводимого лечения.

Наиболее широко при опухолях головы и шеи использовался метотрексат (эффективность в режиме монохимиотерапии 40%). Изучался метотрексат как метод постоянной внутриартериальной инфузии, сравнительно со системной химиотерапией, в том числе и в высоких дозах с лейковорином. Оценивая полученные результаты, следует отметить, что некоторые повышение противоопухолевой активности при внутриартериальной инфузии нивелируется осложнениями метода и в настоящее время используется редко.

Интересно отметить, что при системном применении метотрексата, повышение разовых доз с защитой лейковорином не имеет преимущества перед технически более простым применением стандартных доз [14].

В 90-х годах XX века наиболее активными препаратами при лечении злокачественных эпителиальных опухолей головы и шеи являются блеомицин, цисплатин, метотрексат, адриамицин, винбластин, фторурацил. Активность отдельных противоопухолевах препаратов по-прежнему не превышает 40% и поэтому предпочтение отдается полихимиотерапии. Все чаще используется химиотерапия в сочетании с лучевой терапией. В Институте Онкологии Молдовы было проведено исследование посвященное комплексному лечению рака носоглотки.

В исследование включено 187 больных с раком носоглотки морфологически подтвержденным. 93 пациента получали лечение по комплексной программе, которое включало неоадъювантную полихимиотерапию + лучевую терапию + адъювантную полихимиотерапию и 94 пациента, которые составили контрольную группу и получали только лучевую терапию. Набор больных проводился рандомизированно. 93 пациента из основной группы были распределены на 2 подгруппы: I группа включало 42 больных которым проводилось лечение по стандартной схеме VAMC и II группа включало 51 больного, которым проводилось лечение по стандартной схеме VFP.

В результате проведенного лечения были получены значительно лучшие результаты в группе больных леченых по программе включающую полихимиотерапию и лучевую терапию, нежели в группе больных леченных только лучевой терапией. Так выживаемость больных через 1, 3 и 5 лет в I группе была 91,7%; 68,8% и 51,7% соответственно, а во II группе 70,2%; 21,8% и 16,4%. Медиана выживаемости в I группе (комплексное лечение) составило 35 мес., а во II группе (только лучевая терапия) – 22 мес. ($p<0,01$). Основной вывод нашего исследования был о том, что рак носоглотки нуждается в комплексном химио-лучевом лечении, потому что выживаемость больных через 1, 3 и 5 лет увеличивается в 1,3; 3,1 и 3,1 раз в сравнении с группой больных леченных только лучевой терапией. Так была доказана необходимость комплексного лечения рака носоглотки.

В отношении других локализаций эпителиальных опухолей области голова и шея – при чувствительности к неоадъювантной полихимиотерапии, также необходимо проводить комплексное лечение, включающее полихимиотерапию и лучевую терапию, а также операцию, где это возможно и в разной последовательности в зависимости от ситуации, поэтому каждый больной должен быть осмотрен тремя специалистами – хирург, химиотерапевт и радиолог. Факторами, влияющими на результаты химиотерапии эпителиальных опухолей головы и шеи, являются:

- распространенность процесса;
- предшествовавшее лечение (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия);
- общее состояние больного и состояние его питания;
- степень дифференцировки опухоли;
- локализация первичной опухоли (откуда исходит рост опухоли).

Химиотерапия назначается не только при распространенных опухолях, но и в ряде случаев при ранних стадиях в плане комплексного лечения – расширились показания для назначения цитостатиков. Платиносодержащие режимы комбинированной химиотерапии позволяет добится более значительных результатов в лечении эпительиальных опухолей головы и шеи.

В настоящее время наиболее активными противоопухолевыми средствами при плоскоклеточном раке головы и шеи считаются производные платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), метотрексат, блеомицин, фторурацил, проспидин, ифосфамид, таксаны – паклитаксел (Таксол) и доцетаксел (Таксотер). Активны также при опухолях головы и шеи – гидроксимочевина, доксорубицин, гемцитабин (Гемзар). Стандартом, с которым сравниваются терапевтические режимы, является комбинация цисплатины с фторурацилом. Клинические исследования последних лет показали, что включение таксанов в комбинацию цисплатины с фторурацилом повышает ее эффективность.

В последнее десятилетие новые надежды на улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения эпителиальных форм рака головы и шеи связанны с комплексным лечением, включающем неоадъювантную полихимиотерапию, которая проводится до лучевого и хирургического методов лечения и преследуют цель – уменьшение массы опухоли до операции или до облучения, тем самым, обеспечивая повышение операбельности и увеличивая возможности лучевой терапии. Полихимиотерапия используется по стандартным методикам, применяемых при лечении рака головы и шеи или же наметились тенденции изучения новых схем полихимиотерапии или использование новых препаратов в плане изучения по III фазе

в неоадъювантной терапии. Подобная методика позволяет более точно и подробно изучать эффективность схемы по патоморфозу, т.е. степени повреждения клеток. Надо отметить, что опухоли головы и шеи менее изучены в плане химиотерапии, чем другие локализации и работ посвященных химиотерапии меньше. Интересно отметить, что: неоадъюватная полихимиотерапия не влияет на послеоперационное лечение; регрессия опухоли под влиянием полихимиотерапии позволяет подсказать положительный ответ опухоли на лучевую терапию; выраженный патоморфоз диктует проведение адъювантной полихимиотерапии с профилактической целью, что еще предстоит изучать в рандомизированных исследованиях; эффективная неоадъювантная полихимиотерапия позволяет выполнять сохранные операции – так, например, по данным РОНЦ имени Н.Н.Блохина РАМН при раке гортани III стадии в ряде случаев после эффективного химио-лучевого лечения удается отказаться от ларингэктомии и сохранить больному гортань и голос, что улучшает качество жизни пациента.

Интерес представляет попытки использовать при опухолях рака головы и шеи химиотерапию одновременно с лучевой терапией в расчете на синергический эффект и радиосенсибилизирующие свойства некоторых препаратов, например цисплатина с фторурацилом. Несколько рандомизированных исследований по данной проблеме дают обнадеживающие результаты параллельной химио-лучевой терапии, но выполнены на небольшом материале и недостаточно освещены побочные действия данной методики этого лечения, что требует дальнейшего изучения. На наш взгляд (имеем опыт по химио-лучевому лечению рака носоглотки, эпидермоидному раку легкого), поэтапное применение оптимальных схем полихимиотерапии и лучевой терапии позволяет провести химиотерапию и лучевую терапию в полном объеме и в планируемых дозах, т.к. такая программа лечения менее токсична. Для дальнейшего развития химио-лучевого лечения необходимо совершенствование обоих методов лечения и создание новых более эффективных программ.

Последние достижения фундаментальной биологии во многом прояснили механизмы функционирования опухолевой клетки в отдельности и опухоли в целом, что позволило определить новые перспективные мишени для противоопухолевой терапии [2,7,8]. Показано, что в основе злокачественного роста лежит потеря контроля клеточного цикла опухолевой клетки, что ведет к утрате способности к дифференцировке и приобретению способности бесконтрольного роста. Активация пролиферативной активности клетки вообще и опухолевой клетки, в частности, чаще всего инициируется внешним сигналом. Факторы роста, гормоны и другие, биологически активные вещества активируют соответствующий им рецептор, сигнал от которого передается на белки-переносщики сигнала. Конечными получателями сигнала являются факторы транскрипции, активация которых ведет к транскрипции определенных участков ДНК (генов) и продукции соответствующих протеинов, участвующих в регуляции клеточного цикла. Экспериментальными работами было показано, что прерывание пролиферативного сигнала на любом этапе его передачи приводит к торможению или полному прекращению пролиферации опухолевой клетки. Перспективными мишенями противоопухолевой лекарственной терапии являются рецепторы, белки-переносчики сигнала, факторы транскрипции.

Учитывая механизмы действия таргетных препаратов, оправдана их применение лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов.

На принципе блокирования передачи митотических и антиапоптотических сигналов основаны действия препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Семейство (EGFR) состоит из 4-х членов EGFR -1 (HER -1), EGFR -2 (HER -2/ neu, EGFR-3 (HER-3) и EGFR - 4 (HER - 4).

Уровень EGFR повышен во многих эпителиальных опухолях – рак молочной железы, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак и при раке головы и шеи.

Интересными для изучения возможностей лечения опухолей головы и шеи являются, исследования, посвященные комбинации химиотерапии и таргетных препаратов (цетуксимаб, гефитиниб, бевацизумаб, эрлотиниб и др.).

Появились исследования по изучению эрлотиниба в режиме монохимиотерапии при опухолях головы и шеи – эффективность в 4,3% случаев. Имеются многочисленные данные доклинических исследований о возможном синергизме эрлотиниба с различными химиопрепаратами. На основании этих данных Kim E.S. и соавт. [10] провели исследование второй фазы в котором 37 пациентов с диссеминированным плоскоклеточным раком головы и шеи получали лечение в режиме эрлотиниб + цисплатин. Полная ремиссия достигнута у 3-х пациентов, частичная – у 18 и у 8 больных длительная стабилизация болезни. Таким образом, общая эффективность (полная + частичная ремиссия) составили 66% и + длительная стабилизация у 8 больных. Общий эффект достигнут у 91% больных. У 2 пациентов отмечено прогрессирование после 2 курсов лечения. Режим оказался не только эффективным, но и хорошо переносимым. В данном исследовании, помимо оценки эффекта лечения, проводится изучение наличия корреляции эффективности лечения и молекулярно-биологических маркеров характеризующих EGFR-путь передачи сигнала, как p-akt, mek, k-ras.

Кроме того, представлены результаты промежуточного анализа исследования I фазы, проведенного для определения оптимальных дозировок эрлотиниба и доцетаксела в комбинации со стандартным режимом лучевой терапии (СОД до 70Гр.) при диссеминированном плоскоклеточном раке головы и шеи. Оценка у 18 пациентов непосредственной эффективности первых 3-х дозовых уровней, показало следующее: у 15 больных достигнута полная ремиссия, у 2-х эффект не оценен и 1 больной погиб во время исследования. У 3-х пациентов, которым было выполнено лимфодиссекция, достигнут полный лечебный патоморфоз, 9 продолжают получать эрлотиниб в адъювантном режиме, причем один из них принимает препарат уже на протяжении 2-х лет. На основание полученных данных планируется продолжить лечение этого высокоэффективного режима в исследовании II фазы [13].

Неоадъювантная терапия общепризнанна идеальной моделью для выявления возможных факторов, маркеров, которые могут предсказать непосредственный эффект и/или отдаленные результаты лечения. В небольшом пилотном исследовании, 35 пациентов с потенциальным резектабельным плоскоклеточным раком головы и шеи, получили в качестве неоадъювантного лечения эрлотиниб по 150мг/сут. (21 день в среднем). Непосредственный эффект оценен у 30 пациентов. У 8 отмечен регресс опухоли на 30-80% (частичный регресс), у 18 – стабилизация, у 2 – минимальный регресс опухоли. Все 30 оцененных больных были прооперированы. Ни гиперэкспрессия EGFR, ни другие иммуногистохимические маркеры не имели прогностического значения с точки зрения эффективности эрлотиниба [4].

Судя по полученным вышеуказанным данным, остается надеяться, что применение таргетных препаратов, в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией позволит значительно улучшить результаты лечения эпителиальных опухолей головы и шеи.

В последние десятелетия было убедительно показано, что рост опухоли в значительной степени зависит от неоангиогенеза (формирование новых микрососудов из уже существующих капилляров) [5, 6]. Одновременно стали понятны многие механизмы контроля неоангиогенеза, появились возможности его активирования или ингибирования.

Ангиогенная активность в опухоли обусловлена сложнейшим балансом между ангиогенными стимулами и ингибиторами ангиогенеза [6]. В опухолях находят повышенный уровень стимуляторов ангиогенеза (VEGF, bFGF, тимидин фосфорилаза, ангиогенин и др.), тогда как уровень эндогенных ингибиторов (тромбоспондин 1, ангиостатин, эндостатин и др.) снижен. Введение ингибиторов ангиогенеза в экспериментах in vivo приводило к остановке роста опухоли и их регрессии.

Все эти достижения позволили предложить новую стратегию лечения злокачественных новообразований на основе антиангиогенной терапии [3, 5, 11]. Avastin (bevacizumab) является прямым ингибитором ангиогенеза, который действует непосредственно на эндотелиальные клетки, блокируя пролиферацию, миграцию и индуцируя апоптоз в активированных эндотелиальных клетках. Доказано, что к прямым ингибиторам ангиогенеза не возникает

лекарственной резистентности. Большой интерес представляет использование авастина в лечении опухолей головы и шеи.

Заключение

• В последние десятилетия появились активные противоопухолевые препараты при плоскоклеточном раке головы и шеи, которые позволили несколько улучшить результаты лечения данной патологии. Это производные платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), ифосфамид, таксаны – паклитаксел и доцетаксел, гемцитабин (Гемзар). Активными считаются: метотрексат, блеомицин, фторурацил, гидроксимочевина, доксорубицин, проспидин.

• Производные платины являются основой современной комбинированной химиотерапии плоскоклеточных раков головы и шеи, а комбинация цисплатины с фторурацилом – стандарт для сравнения с новыми терапевтическими режимами.

• Неоадъювантная химиотерапия и химио-лучевая терапия с последующей операцией могут считаться апробированными методами для лечения рака области голова и шея в III стадии.

• В настоящее время нет убедительных данных для адъювантной химиотерапии, поскольку рандомизированных исследований по данной проблеме нет и это направление для дальнейших клинических исследований.

• Необходимо дальнейшее изучение терапевтических режимов с включением таксанов, гемцитабина в комбинациях с производными платины.

• Необходимо изучение сочетания новых терапевтических режимов в комбинации с лучевой терапией при местнораспространенных процессах.

• Интерес и надежды на улучшение результатов лечения плоскоклеточного рака головы и шеи, представляют таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты.

• Союз трех главных лечебных воздействий – хирургия, лучевая терапия и химиотерапия остается ведущим тактическим приемом при лечении эпителиального рака головы и шеи.

Выборочная библиография

1. Banhidy F. (Банхиди Ф.), *Лечение далекозашедших форм рака головы и шеи. В кн.: «Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний»*, под редакцией Н.Н. Блохина и Ш.Экхарда, Москва, Медицина, 1976, с. 137-158.

2. Blume-Iensen P., Hunter T., *Oncogenic kinase signaling*, Nature. 2001; 411: 355-365.

3. Chistofalli M., Charnsangavej C., Hortobagvi G.N., *Angiogenesis modulation in cancer research: novel clinical approaches. Nature Reviews*, 2002; 1: 415-426.

4. Delord I., Thomas F., Benlyazid A. et al., *Neo-adjuvant treatment with erlotinib in squamous cell carcinoma head and neck (SCCHN) patients before surgery provides an opportunity to find predictive factors of response,* ASCO. 2006, abstr, 5513.

5. Ellis L.M., *Tumor Angiogenesis*, Horizons in Cancer Res. 2002; 3(1): 4-22.

6. Hanahan D., Folkman I., *Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis*, Cell. 1996; 86: 353-564.

7. Hanahan D., Weinberg R.A., *The hallmarks of cancer*, Cell. 2001; 100: 57-70.

8. Копнин Б.П., *Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза,* Биохимия, 2000; 65: 5-33.

9. Kaplan B.H.,Vogl S.E., Chiuten D., et al., *Chemoterapy of advanced cancer of the head and neck (HNCa)with methotrexate (M), bleomycin (B) and cis-diammine-dichloroplatinum (D) in combination – Proc. Amer,* Clin. Soc.Oncol. 1979, vol.20. p.384.

10. Kim E.S., Kies M.S., Glisson B.S., et al., *Phase II study of combination cisplatin, docetaxel and erlotinib in patients with metastatic (recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)*, ASCO, 2006, abstr. 5521.

11. Kerbel R., Folkman I. *Clinical translation of angiogenesis inhibitors*, Nature Rev. 2002; 2: 727-739.

12. O'Connor A.D., Clifford P., Dalley V.M., et al., *Advanced head and neck cancer treated by combined radiotherapy and VBM citotoxic regimen-four year results*, Clin. Otolaryng., 1979, vol. 4, p.329.

Rezumat

În articol sunt elucidate posibilitățile contemporane şi perspectivele tratamentului tumorilor epitelioide ale regiunii capului şi gâtului.

Summary

The objective of this study was to evaluate the clinical outcomes and discuss the modern management of patients with solid tumor of Head and Neck sites.

POSIBILITĂȚI DE TRATAMENT AL CANCERULUI NAZOFARINGIAN CU INCLUDEREA OPTIMĂ ÎN PROGRAMUL DE TRATAMENT A POLICHIMIOTERAPIEI (PCT)

Ludmila Dudareva-Istru, dr.h. în medicină, prof. univ., **Angela Munteanu**, dr. în medicină, **Alexandru Zabunov**, dr. în medicină, **Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov,** dr. în medicină, **Nina Bogdanscaia,** dr.h. în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

Una din problemele actuale ale oncologiei contemporane este elaborarea programelor optime de tratament al bolnavilor cu neoplasme maligne şi cu cancer nazofaringian.

Scopul investigației constă în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului cancerului nazofaringian prin aplicarea polichimioterapiei neoadjuvante (PCTN) şi polichimioterapiei adjuvante (PCTA) prin asocierea cu radioterapia (RT) după program radical.

Materiale şi metode: Studiul a inclus 187 de pacienți cu cancer nazofaringian, care au fost tratați în Institutul Oncologic din Moldova în perioada anilor 1995-2005. 93 de bolnavi au primit tratament după programul complex (PCTN+RT+PCTA) şi 94 au constituit – lotul de control, primind numai radioterapie. În studiu au fost incluşi 101 bărbați (54%) şi 86 de femei (46%) cu vârsta medie de 46,06±1,02 ani. Majoritatea pacienților aveau proces canceros răspândit – stadiul III+IV – 172 (92%) de cazuri, iar cu stadiul II – 15 (8%) cazuri. La toți pacienții diagnosticul s-a confirmat morfologic. În 59 (31,6%) de cazuri a fost cancer pavimentos, iar în 128 (68,4%) – cancer nediferențiat. Grupul de control şi cel cu program complex – grupul principal – erau identice. Acumularea materialului primar s-a efectuat prin randomizare.

Programul complex de tratament al cancerului nazofaringian includea PCTN (după schema VAMC sau VFP – 2-4 serii) + radioterapie în program radical + PCTA. În caz de regresiune completă a tumorii se administrau 3 serii de PCTA sau PCT curativă în caz de regresiune parțială (tumor rezidual) – 4-6 serii. PCT neoadjuvantă în lotul principal au administrat toți 93 de pacienți. Seriile repetate de PCTN se petreceau cu un interval de 28 de zile. Peste 2-3 săptămâni după finisarea PCTN se aplica RT în program radical în două etape în doză sumară la focar de 60-70Gy. Apoi peste 3-4 săptămâni se indica PCTA.

Rezultatele tratamentului. Au fost analizate rezultatele tratamentului complex la lotul principal - 93 de pacienți şi la lotul de control – 94 de pacienți care au primit numai RT. Eficacitatea globală a programului complex (PCTN + RT+ PCTA) a fost următoarea: efect pozitiv (RC + RP> 50%) s-a obținut la 62 (85%) de pacienți, dintre care la 31 (42,5%) s-a obținut RC; stabilizarea procesului a fost înregistrată la 9 (12,3%) pacienți, avansarea pe fond de tratament – în 2,7% cazuri.

Analiza comparativă a supraviețuirii pacienților din lotul I cu program complex de tratament

(93 de pacienți) şi din lotul de control, care au administrat numai RT (94 de pacienți) relevă că mediana supraviețuirii a constituit, respectiv, 32 şi 22 de luni ($p<0,01$). Supraviețuirea de 1, 3, 5 ani la bolnavii cu program complex de tratament a fost, respectiv: de 91,7%; 68,8% şi 51,1%. Bolnavii care au adminsitrat numai RT au supraviețuit: 1 an – 70,2%; 3 ani – 21,8% şi 5 ani – 13,8%. Analiza comparativă a supraviețuirii, utilizând diferite metode de tratament, a determinat o corelație statistic veridică ($p<0,01$) în favoarea bolnavilor tratați prin metoda complexă de tratament față de cei tratați numai cu RT.

Concluzii

Cancerul nazofaringian necesită a fi tratat în program complex (PCTN + RT + PCTA), deoarece el permite a obține rezultate majore comparativ cu tratamentul numai radioterapeutic, astfel, indicii de supraviețuire după 1, 3 şi 5 ani se măresc, respectiv, de 1,3; 3,1 şi 3,1 ori, iar mediana supraviețuirii - de1,5 ori.

Rezumat

În articol au fost studiate rezultatele tratamentului cancerului nazofaringian prin aplicarea polichimioterapiei neoadjuvante şi polichimioterapiei adjivante în asociere cu radioterapia după programe radical.

Summary

In the article there have been studied the results of the treatment of nasopharyngeal cancer at the aplication of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in association with radiotherapy according to the radical program.

APRECIEREA EFICACITĂȚII POLICHIMIOTERAPIEI (PCT) DUPĂ SCHEMELE VFP ŞI VAMC ÎN PLAN CURATIV AL CANCERULUI NAZOFARINGIAN

Ludmila Dudareva-Istru, dr.h. în medicină, prof. univ., **Angela Munteanu,** dr. în medicină, **Alexandru Zabunov,** dr. în medicină, **Svetlana Sidorova, Dora Bolun, Marta Sterpu-Clecicov,** dr. în medicină, **Nina Bogdanscaia**, dr.h.în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

În Republica Moldova cancerul nazofaringian este diagnosticat în 80% cazuri în stadiile III-IV ale maladiei. Ținând cont de vârsta relativ tînără (vârsta medie 46 de ani) a contingentului de bolnavi, agresivitatea decurgerii maladiei, imposibilitatea petrecerii tratamentului cu raze în program deplin din cauza răspândirii procesului locoregional, ne-am propus următorul scop al investigației preconizate.

Scopul studiului - aprecierea eficacității polichimioterapiei (PCT) după schemele VFP şi VAMC în plan curativ a cancerului nazofaringian.

Materiale şi metode. 42 de bolnavi au primit PCT neoadjuvantă (PCTN) după schema VAMC (vincristini, adreamicini, methotrexati, cyclophosphamidi) şi 51 de bolnavi după schema VFP (vinblastini, 5-fluorouracili, cisplatini). Fiecare pacient primea 2-4 serii de PCTN cu aprecierea în continuare a eficacității obiective.

Rezultatele tratamentului. Eficacitatea PCTN, conform schemelor de tratament, a fost următoarea: schema VAMC – în 19 (45,24%) cazuri efect pozitiv (la 2 (4,76%) pacienți RC) – şi schema VFP – la 31 (60,78%) de bolnavi efect pozitiv cu 3 (5,88%) cazuri de RC. Aprecierea eficacității schemelor aplicate de PCTN (VAMC şi VFP) n-a evidențiat o corelație statistic veridică ($\chi^2=2,27$, $p>0,05$), deşi rezultate mai bune au fost obținute la pacienții tratați după schema VFP:

durata medie a remisiunii la schema VAMC a fost de 17,9±2,8 luni cu durata medie de supraviețuire de 31,7±4,2 luni, iar la schema VFP, respectiv, 22,3±2,6 luni şi 36,8±1,2 luni. 73 de pacienți în continuare au primit radioterapie, iar 20 au fost tratați numai cu PCT după schemele sus-numite, deoarece RT n-a fost efectuată din diferite motive.

Efect pozitiv (RP>50%) a fost obținut în 42% cazuri. Rezultatele la distanță au fost următoarele: 1 an – 40,0±10,9%; 2 ani – 5,0±4,9%; 3 ani – 5,0±4,9% şi 4 ani – 5,0±4,9%. Me = 10 luni.

Concluzii

- PCT după schema VAMC a permis obținerea unui efect pozitiv în 45,2% cazuri, din care 4,76% - RC. Mediana supraviețuirii a constituit 31,71 ± 4,24 luni.
- PCT după schema VFP a dat efect pozitiv în 60,78% cazuri, din care 5,88% au constituit RC. Mediana supraviețuirii a alcătuit 36,77 ± 3,43 luni.
- Tratamentul PCT în cancerul nazofaringian răspândit local a permis a obține o eficacitate obiectivă în 47 % (RP>50%) cazuri cu Me = 10 luni şi supraviețuirea de 1 an de 40%, iar de 2,3,4 ani – 5,4% cazuri.

Rezumat

În articol a fost apreciată eficacitatea polichimioterapiei după schemele VFP şi VAMC în tratamentul cancerului nazofaringian.

Summary

In the article there have been investigated diverse aspects of the efficiency of nasopharyngeal cancer polichemoterapy by VFP and VAMC schemes.

STĂRILE PRECANCEROASE ALE CORPULUI UTERIN ŞI PRINCIPIILE CONTEMPORANE DE TRATAMENT

Roman Balan, dr. în medicină, **Dumitru Sofroni,** dr. h. în medicină, prof. univ.,
Anatol Cernîi, dr.h. în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Hiperplaziile endometrale au fost interpretate ca stări precursoare cancerului endometral încă la sfârşitul secolului al XIX-lea, însă de atunci până în prezent, după cum menționează B. Lindahl şi R. Willen (1994), au existat şi există diferite opinii cu privire la strategia tratamentului acestora. Un singur fapt rămâne indiscutabil: hiperplaziile endometrale necesită un tratament obligatoriu, deoarece sunt însoțite de metroragii şi manifestă tendința de transformare malignă. Se consideră (L.C. Horn şi colaboratorii, 1997) că riscul unui cancer endometral metacron este de 29-45% în caz de hiperplazii adenomatoase atipice şi de circa 1% în hiperplaziile simple (polipoză şi hiperplazie glandular-chistică). Oricum, acestea din urmă necesită un tratament corect ca primele, deoarece nu există încă semne predictive, care ar putea indica o viitoare malignizare (S.P. Ho şi colaboratorii, 1997).

Ultrasonografia transvaginală, sonografia Doppler, histeroscopia permit a deosebi un endometru patologic de cel normal, însă investigația histologică a materialului după chiuretaj rămâne "standardul de aur" (S.P. Ho şi colaboratorii, 1997) în diagnosticul cu certitudine a tipului de hiperplazie endometrală, de asemenea în testarea eficienței tratamentului cu progestine. Acest tratament, chiar şi chiuretajul, în opinia lui A. E. Schindler (1996), au un efect pozitiv în circa 60% cazuri de hiperplazii simple, însă sunt contraindicate în hiperplaziile atipice. În acestea din urmă, după cum consideră H. Mecke şi colaboratorii, (1994), histerectomia este tratamentul de elecție.

În ultimii ani au apărut cercetări (T.C. Randall, R.I. Kurman, 1997) din care se poate trage concluzia că utilizarea pentru tratamentul hiperplaziilor atipice a endometrului a progestinilor din noua generație de medicamente (Orgametril, Danazol, Depo-Povera etc.) este o alternativă salvatoare a histerectomiei.

Puținele date publicate cu privire la posibilitatea tratamentului conservator al hiperplaziilor endometrale au creat premise certe pentru investigațiile noastre proprii ale eficienței tratamentului conservator al hiperplaziilor endometrale prin controlul histopatologic repetat al materialului tisular, de asemenea prin investigații la nivel electronooptic.

Materiale şi metode. Au intrat în studiu 84 de paciente cu hiperplazii endometrale, diagnosticate, tratate cu progestine şi urmărite prin examene repetate în perioada 1998 - 1 iulie 2000. La adresarea pacientelor în clinica noastră cu acuze la metroragii, diagnosticul a fost stabilit prin examenul clinic, ecografie şi investigațiile histopatologice ale materialului tisular recoltat prin chiuretaj.

Schema tratamentului administrat a fost în funcție de tipul histologic al hiperplaziei, manifestările ei clinice, afecțiunile concomitente, vârsta pacientei, statusul ei pre - sau postmenopauzal. În acest context, pacientele au fost împărțite în trei loturi, conform celor trei protocoale terapeutice.

Lotul I a inclus 22 de paciente de vârstă fertilă (vârsta mediană 42,4 ani) cu polipoză sau hiperplazie glandulară a endometrului. Acestea au fost tratate cu Orgametril administrat în regim contraceptiv: 5 mg/zi oral din a 5-a până la a 26-a zi a ciclului menstrual; durata tratamentului - 6 luni.

Lotul II a fost constituit din 30 de paciente de vârstă premenopauzală (vârsta mediană 46,8 ani) cu polipoză şi hiperplazie glandulară a endometrului, care au primit Orgametril câte 5mg zilnic timp de 6 luni în regim continuu, non stop.

Lotul III a cuprins 30 de paciente cu hiperplazie atipică a endometrului (mediana vârstei-47,3ani), la care tratamentul a constat în administrarea de Depo-Provera 450 mg im odată în săptămână timp de 3 luni, apoi câte 300 mg im în săptămână pe parcursul următoarelor 3 luni. Tratamentul s-a desfăşurat ulterior prin administrarea de Sustanon (testosteron - propionat şi alți compuşi ai testosteronului) 250 mg im odată în 2 săptămâni timp te 3 luni. Deci tratamentul în acest lot a durat în total 9 luni.

În toate loturile au fost înregistrare efecte secundare şi complicații apărute în cadrul tratamentului, de asemenea s-a monitorizat nivelul sangvin al glucozei, fibrinogenului, protrombinei, bilirubinei, alaninaminotransferazei (ALT), proteinei globale. Eficiența tratamentului a fost apreciată prin examenul clinic şi investigațiile histopatologice ale fragmentelor tisulare recoltate prin chiuretaj uterin. Pacientele la care după tratamentul cu progestine au dispărut manifestările clinice şi morfologice ale hiperplaziei endometrale şi la care s-a confirmat histopatologic producerea atrofiei endometrului au fost şi sunt supuse controalelor clinice şi paraclinice repetate. Perioada medie de urmărire a celor 84 de paciente incluse în studiu este la acest moment de 8,4 luni.

La 11 paciente (6 din loturile I şi II şi 5 din lotul III) au fost cercetate electronooptic fragmente de endometru obținute prin chiuretaj după finalizarea tratamentului cu progestine. În aceste cercetări piesele tisulare au fost fixate cu soluție de aldehidă glutarică 5% în tampon - fosfat 0,1M, pH 7,4 şi la a doua etapă cu soluție de tetraoxid de osmiu în tampon - fosfat 0,1M, pH7,2. După deshidratare, includere în epon - araldit, secționare şi contrastare cu acetat de uraniu şi citrat de plumb, piesele de endometru au fost cercetate la microscopul electronic JEM-100SX.

Rezultate şi discuții. Conform datelor clinice şi celor histopatologice, simptomele patologice au dispărut peste 6 luni de tratament cu Orgametril metroragiile şi s-a obținut involuția hiperplaziei până la atrofia endometrului la 46 (85,2%) de paciente din 54 (la 3 din lotul I şi la 5 din lotul II). La 8 (14,8%) paciente au persistat metroragiile după 6 luni de tratament cu Orgametril şi la acestea tratamentul s-a finalizat cu intervenție chirurgicală - histerectomie supravaginală cu anexe. Prin investigațiile histologice ale uterelor extirpate s-a constatat în toate cele 8 cazuri instalarea atrofiei endometrului după 6 luni de tratament cu Orgametril. Endometrul era subțiat cu glande rare şi mici. Epiteliul glandular era unistratificat, constituit din celule cubice, rareori cilindrice. Mitozele erau absente, s-a înregistrat lipsa proliferării celulelor epiteliale. Corionul conjunctiv se prezenta, de regulă, dens celular cu transformare deciduiformă. Cauza persistenții metroragiilor la aceste 8 paciente a fost prezența leiomioamelor localizate intramural şi submucos.

Monitorizarea statusului clinic al celor 19 paciente neoperate din lotul I, care au urmat un

tratament cu Orgametrul în regim contraceptiv, a evidențiat reapariția la ele a ciclului menstrual, iar la o pacientă a survenit graviditatea peste 2,5 luni după tratament. La pacientele neoperate din lotul II (la 27 din 32), la care s-a administrat Orgametril în regim non stop, s-a instalat menopauza cu atrofia endometrului, evidențiată prin examenul histologic al reglatelor endometrale repetate.

Efectele secundare înregistrate în tratamentul cu Orgametril au fost următoarele: grețuri la 9 (16,7%) paciente; dureri în hipocondrul drept la 7 (13,0%) paciente; stări depresive la 9 (16,7%) paciente; transpirație sporită la 13 (24,1%) paciente; mastalgii la 14 (26,0%) paciente, hipertensiune arterială la 3 (5,5%) paciente.

În lotul III, tratamentul a fost apreciat ca eficient la 26 (86,7%) de paciente din cele 30 cu hiperplazii endometrale atipice, tratate cu Depo-Provera şi Sustanon. După cum s-a demonstrat histopatologic, la toate 26 de paciente s-a instalat atrofia endometrului, asemănătoare celor descrise mai sus privind efectul Orgametril-ului. Clinic, la ele metroragiile au dispărut, în cadrul tratamentului şi nu s-au observat în perioada de urmărire după tratament (3-12 luni), deci s-a produs menopauza. La 4 paciente din acest lot nu s-a obținut un răspuns terapeutic favorabil. La 3 din ele s-au produs metroragii periodice spre sfârşitul tratamentului conservator, ceea ce a impus histerectomia. Investigarea morfologică a materialului postoperator a constatat că metroragiile au fost înlesnite de mioame prezente în utere la 2 paciente şi de hiperplazie endometrală, care la o pacientă n-a cedat tratamentului. La o pacientă după un chiuretaj endometral repetat s-a depistat un adenocarcinom asociat hiperplaziei şi s-a preferat histerectomia până la finalizarea tratamentului conservator.

Efectele adverse ale tratamentului cu Depo-Provera şi Sustanon au fost următoarele: eliminări sangvinolente periodice foarte scurte (la debutul tratamentului), care s-au constatat la 4 (13,3%) paciente; stări depresive la 7 (23,3%) paciente; sporirea apetitului şi adaosul ponderal la 16 (53,3%) paciente în perioada de administrare a Sustanon-ului; hirsutism, de obicei, mai pronunțat în regiunea feței, la 8 (26,7%) paciente; vocea schimbată la 14 (46,7%) paciente în perioada de tratament cu Sustanon; mastalgie la 8 (26,7%) paciente la debutul tratamentului; cefalee la 5 (16,7%) paciente; dureri sporadice în abdomen la 4 (13,3%) paciente; edem nepronunțat al membrelor inferioare la 5 (16,7%) paciente; grețuri periodice la 3 (10,0%) paciente; hipertensiune arterială periodică la 2 (6,7%) paciente.

Efectele secundare menționate au fost tranzitorii şi au dispărut definitiv în scurt timp după finalizarea tratamentului. Adaosul ponderal, de asemenea, n-a fost o problemă de lungă durată: la toate cele 16 paciente cu această problemă masa ponderală a diminuat, mai mult s-au mai puțin, în câteva luni după tratament. Conform experienței acumulate de folosire a Depo-Provera ca contraceptiv, expuse de L.L. Moore şi colab. (1995), ponderea corporală la femeile care îl folosesc nu se schimbă semnificativ cu anii. Totuşi, după opinia noastră, tratamentul cu progestine, în special cu Depo -Provera, cere o corecție a regimului alimentar, deşi, după cum menționează Gh. Paladi (1999), datorită acțiunii specifice asupra metabolismului lipidic, progestinele de generația III nu au o acțiune aterogenă.

Riscul trombozelor însă creşte de 2-4 ori în urma folosirii progestinelor de generația III ca contraceptive (P.C.Comp, H.A. Lacur, 1993; Gh. Paladi, 1999). De aceea, am monitorizat unii indici ai coagulației până la începutul tratamentului cu progestine (în loturile cu Orgametril şi lotul cu Depo-Provera), peste 3 luni de administrare a progestinelor, la 6 luni de tratament, peste 3 luni şi 6 luni după tratament.

Prin această monitorizare am constatat că nivelul protrombinei în sânge şi timpul de trombină nu se schimbă semnificativ în cadrul tratamentului la pacientele din toate 3 loturi. Fibrinogenul, de asemenea, nu s-a schimbat semnificativ la pacientele care au beneficiat de tratament cu Orgametril, însă în lotul III nivelul acestuia a crescut la a 6-a lună de tratament cu Depo-Provera în medie până la 4,48+-0,29 g/l, comparativ cu nivelul de la debutul tratamentului de 3,58+-0,18g/l; peste 3 luni fibrinogena a diminuat până la 4,21+-0,34g/l şi peste 6 luni după tratament a ajuns la un nivel de 3,19+-0,22, apropiat celui inițial. Acest fapt arată că înainte de a prescrie tratamentul cu Depo-Provera este necesar un examen coagulologic obligatoriu, după cum şi s-a procedat în acest studiu, pentru a preîntâmpina formarea trombilor în patul vascular.

În ceea ce priveşte alţi 4 indici investigaţi, alaninaminotransferaza, proteina globală şi glucoza din sânge, acestea au rămas la un nivel, practic, neschimbat pe parcursul tratamentului şi în perioada de urmărire după tratament. Aceste date confirmă opinia lui I.R. Newton (1995) că progestinele din noua generaţie se caracterizează printr-un profil metabolic mult mai favorabil, comparativ cu generaţiile vechi. De asemenea, necorespunderea rezultatelor în cercetările OMS şi Centrului "Transnational studies" face să nu acceptăm, în opinia R.D.Farmer şi R.A.Lawrenson (1998), ipoteza lansată de OMS că progestinele noi cauzează trombemboliile.

Investigaţiile electronomicroscopice realizate în cadrul acestei lucrări au demonstrat pezenţa după tratamentul cu pegestine a celulelor deciduale (CD) de două tipuri: CD cu citoplasma clară şi CD cu citoplasma opacă. Primul tip de CD 20-25 mcm în diametru, nucleu rotund sau oval, unul sau doi nucleoli mici. Cromatina compactă (neactivă) era reprezentată de corpusculul Bar (heterocromatina sexulă, cromosomul X neactiv) localizat sub membrana nucleară. Cromatina dispersată, cea activă, reprezintă conţinutul principal al nucleului. Citoplasma CD clară conţinea o cantitate moderată de poliribosomi, reticul endoplasmatic granulat şi neted, mitocondrii, lizosomi solitari, vizicule pinocitozice, filamente intermediare puţine la număr şi o reţea de microfilamente, localizată sub membrana celulară (în zona corticală). În jurul CD clare se observa substanţă (matrice) extracelulară, neomogenă şi de densitate medie, de asemenea erau prezente fibre rare de colagen. CD cu citoplasma opacă erau puţin mai mici şi conţineau un nucleu cu aceleaşi caracteristici morfologice, descrise pentru celulele clare. În citoplasmă erau mai numeroşi lizosomii. În unele CD opace se observau grupuri de lizosomi secundari de dimensiuni mari.CD opace formau la suprafaţa lor proemenenţe citoplasmatice pseudopodiale, care conţineau numeroase microfilamente şi uneori apofize citoplasmatice lungi, care intrau în invaginările membranei celulelor clare. În unele cazuri, CD clare şi CD opace completau aproape tot spaţiul sromei endometrale, celulele stromale mici (fibroblaştii, histiocitele) erau foarte rare şi deseori în stare de apoptoză (condensare pronunţată a nucleului şi citoplasmei, fragmentare în corpi apoptozici).

Datele electronooptice opţinute sugerează că celulele deciduale pot apărea prin influenţa progestinelor din două surse: din fibroblaşti (CD clare) şi histiocite (CD opace). Acestea din urmă au funcţia de fagocitoză, de asemenea şi a corpilor apoptozici. Pornind de la datele lui T.Shikone şi colab. (1997), conform cărora moartea celulară programată-apoptoza reapare la începutul fazei de secreţie a ciclului menstrual şi are ulterior o sporire accelerata,credem că fenomenul de apoptoză este indus, ca şi decidualizarea de progestine, şi prin acest fenomen se produce atrofia endometrului.

În cercetările noastre am constatat dispariţia în numeroase cazuri a metroragiilor până la instalarea atrofiei endometrului. Decidualizarea endometrului, care apare repede în cadrul tratamentului cu progestine, dupa parerea noastră,nu permite descuamarea endometrului, deci dezvoltarea unei metroragii. Mecanismele acestei acţiuni benefice a decidualizării progestin-induse nu sunt clare. Posibil, odata cu decidualizarea se produce inhibiţia tPA (activatorului tisular al plasminogenului) şi activarea PA (inhibitorului PA), stopându-se, astfel, declanşarea cascadei ensmatice fibrinolitice; se ştie (C.J.Lockwood şi colab., 1997) că un atare mecanism legat de dedualizare face să fie absentă hemoragia la invazia trofoblastului embrionar.

În concluzie, progestinele din ultima generaţie, Orgametril-ul şi Depo-Provera, după cum au demonstrat cercetarile noastre, inhibă tendinţa proliferativă în endometru, induc prin decidualizare şi apoptoză atrofia endometrului, nu declanşează la paciente reacţii adverse pronunţate, descid posibilitaţile unui tratament conservativ, alternativ celui chirurgical al hiperplaziilor endometrale.

Bibliografie selectivă

1. Comp P.C., Lacur H.A.. *Contraceptive choices in women with coagulation disorders*// Am. J. Obstet.Gynecol., 1993, v.168, p.190-193.

2. Farmer R.D., Lawrenson R.A., *Oral contraceptives and venous trombembolic discese: the*

findings from database studies in the United Kingdom and Germany// Am.J. Obstat. Gynecol., 1998, v.179, No.3 (pt 2), p. S78-86.

3. Ho S.P., Tan K.T.,Pang M.W., Ho T.H., *Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma*// Singapore Med. Journal.,1997, v. 38, No. 1, p. 11-15.

4. Horn L.C., Bilck k., Schnurrbusch U., *Endometriale Hyperplasien: Histologie, Klassifikation, prognostische Bedeutung and Therapie*//Zentralblatt fur Gynakologic, 1997, v.119, No.6, p. 251-259.

5. Lindahl B., Willen R., *Spontaneous endometrial hyperplasia. A 5 year follow-up of 82 patients after high - dose gestagen treatment*//Anticancer Research, 1994, v.14, No.6 B, p. 2831-2834.

6. Lockwood C.J., Hausknecht V.,Wang E.J., Schatz F., *Decidual cell regulation of hemostazis during implantation and menstruation* // Annals of the New-York Academy of Sciences, 1997, v.28, p.188-193.

7. Mecke H., Luttges J., Lehmann-Willenbroock E., Kunstmann P., Freys I., *Treatment of precursors of endometrial cancer*// Gynecologic and obstetric investigation, 1994, v. 37, No.2, p.130-134.

8. Moore L.L., Valuck R., McDougall C., Fink W., *A comparative study of one-year weight gain among users of medroxyprogesterone acetate, levongestrel implants, and oral contraceptives*// Contraception, 1995, v.52, No.4, p.215-219.

9. Paladi Gh., *Ginecologie endocrinologică*, Chişinău, 1999, (306 pag.).

10. Randall T.C., Kurman R.J., *Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40*// Obstet and gynecology, 1997, v.90, No3, p.434-440.

11. Schindler A.E. Konservative, *Therapiemoglichkeiten bei glandularer and adenomatoser Endometrium hyperplasie*// Zentralblatt fur Gynakologie, 1996, v.118, No.6, p.359-364.

12. Shikone T., Kokawa K., Yamoto M., Nakano R., *Apoptosis of human ovary and uterine endometriun during the menstrual cycle* // Hormone Research, 1997, v.48, Suppl. 3, p.27-34.

Rezumat

Hiperplaziile endometriale pot fi considerate precursori ai cancerului endometrial. Conform datelor histologice, tratamentul cu Orgametril al hiperplaziilor simple (polipi glandulari şi hiperplazie) a fost cu succes în 98% cazuri, iar tratamentul cu Depo-Provera şi Sustanon-250 al hiperplaziei atipice – în 83% de cazuri. După tratamentul cu Orgametril între 3 – 6 luni după tratament au fost depistate numai 3 cazuri de metroragie, iar după Depo-Provera + Sustanon-250 – doar o recidivă de hemoragie.

Summary

Endometrial glandular polyps must be considered as precursors of endometrial carcinoma, because the rate of the polyp malignisation is ten of times higher than that of the global female population. According to histological data, Orgametril treatment of lesions with low degree of malignisation (glandular polyps and hyperplasias) had 89% effectiveness. Depo-Provera and Sustanon-250 treatment of atypical hyperplasias had 83% effectiveness. After treatment with Orgametril, within 3 to 6 months after treatment were recorded only 3 cases of metroragia recurrence. After Depo-Provera and Sustanon-250 only one recurrence of metroragia was recorded.

ASISTENȚA PERIOPERATORIE LA BOLNAVII DE CANCER LOCAL RĂSPÂNDIT ÎN REGIUNEA CAPULUI ŞI GÂTULUI

Anatolie Soltan, medic anesteziolog, Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical la bolnavii cu cancer local răspândit în regiunea capului şi gâtului prin amploarea sa nu poate fi conceput decât corelat cu toate elementele asistenții perioperatorii menite să asigure o evoluție lipsită de accidente.

Starea somatică a pacienților este determinată de caracterul, localizarea şi răspândirea procesului tumoral, ce include schimbarea poziției anatomice a căilor respiratorii cu dereglări funcționale ale respirației şi schimbului de gaze. O importanță deosebită în aceasta are şi prezența afecțiunilor asociate ale sistemelor cardiovascular, respirator, endocrin etc., de asemenea, vârsta bolnavului. Asistența perioperatorie devine deosebit de actuală în cazurile, când intervenția chirurgicală este precedată de chimioterapie şi radioterapiea gâtului, care reduce capacitatea de compensare şi adaptare a organismului.

Schimbările enumerate influențează asupra anesteziei şi perioadei postoperatorii, potențând riscul operației şi complicațiilor.

Experiența acumulată de noi în secția tumori ale capului şi gâtului a Institutului Oncologic, unde au fost supuşi tratamentului chirurgical 620 de pacienți cu cancer local răspândit în regiunea capului şi gîtului, ne permite să evidențiem unele particularități importante asigurării perioperatorii la aceşti bolnavi.

Din 620 de pacienți, vârsta medie 56+7 ani, 164 de femei, 456 de bărbați, la internare au prezentat carență nutritivă incipientă 47 %, carență nutritivă avansată 15 % drept rezultat al răspândirii procesului tumoral cu dereglări de glutiție şi sindrom algic pronunțat. Boli asociate au prezentat 78,2% pacienți, dintre care 52,3 % câte 2-3 forme nozologice concomitente.

Afecțiuni cardiovasculare (cardiopatie ischemică, cardioscleroză, dereglări de ritm şi conductibilitate) s-au înregistrat 27 % pacienți, respiratorii (bronşite cronice, pneumoscleroze, emfizem pulmonar) - 42 %. Evaluarea capacităților cardiorespiratorii reziduale (spiromitrie, ECG, SaO2, testele stange, Gentge) a demonstrat o diminuare considerabilă a indicilor volumetrici respiratorii şi cardiace la 36,6 % pacienți.

Structura formelor nozologice în funcție de localizare şi răspândirea procesului tumoral a fost următoarea:

1. Tumori maligne a pielei – 84 de pacienți;
2. Cancer al buzei inferioare – 67 de pacienți;
3. Cancer al mucoasei cavității bucale – 106 pacienți;
4. Cancer al laringelui – 258 de pacienți;
5. Cancer al glandei tiroide – 105 pacienți.

Gradul de răspândire şi localizarea procesului tumoral au argumentat tactica, volumul şi durata intervenției chirurgicale. Electrorezecția lărgită a tumorii – 147 de pacienți; expertiza tumorii cu evidare gangrională – 83 de pacienți; laringectomie – 194 de pacienți; laringectomie cu evidare embrionară – 64 de pacienți; tirioidectomie – 147 de pacienți; tirioidectomie cu evidare embrionară - 54 de pacienți.

Patologia oncologică a regiunii capului şi gâtului şi metodele intervențiilor chirurgicale creează particularități, inclusiv favorabile, de risc în evoluția anesteziei. Diminuarea ventilației pulmonare de rang organic este în funcție de localizarea tumorii: în nazofaringe, rădăcina limbii, laringe, care creează obstacole pentru ventilația pulmonară asistată. Defectele mari ale fieții exclud posibilitatea ermetizării în sistemul aparat-bolnav în timpul ventilației pulmonare asistate. În legătură cu aceste dificultăți se alege şi metoda de incubație a traheei.

În cancerul răspândit al mucoasei bucale, limbii, regiunii maxilei, sinusurilor nazale, când defectul de țesut înlăturat este mare, în urma intervențiilor chirurgicale se formează cavități patologice

ce comunică între ele, dereglând ermetizarea căilor respiratorii. În aceste cazuri intubaţia traheii se efectuează prin nas (nara sănătoasă), pentru a obţine un ermetism al căilor respiratorii îmbunătăţind, totodată, accesul chirurgical la procesul patologic.

Cancerul laringelui provoacă stenoze pronunţate cu dereglarea respiraţiei care se agravează la schimbarea poziţiei antifiziologice pe masa de operaţii (capul dat pe spate). În legătură cu aceasta, preventiv se face traheostomie sub anestezie locală, după care se efectuează inducţia în anestezie şi intubaţia traheei prin traheostomă.

În funcţie de durata, volumul intervenţiei chirurgicale şi patologiei concomitente, noi am aplicat diverse metode de anestezie generală intravenoasă. Metoda anesteziei generale cu Oxibutirat de natriu şi analgezie centrală cu morfină sau fentamil efectuată la 258 de pacienţi este de preferinţă în intervenţiile chirurgicale de lungă durată în regiunea capului şi gâtului cu traumatism operativ pronunţat şi patologii concomitente. Se caracterizează prin toxicitate minimă, efect analgetic stabil, nu influenţează cardinal asupra hemodinamicei.

În intervenţiile chirurgicale de o durată mai scurtă de 40-60 min. (tumori ale glandei tiroide, buzei inferioare, pielea regiunii capului şi gâtului), ataralgezia prezintă o metodă de alegere, în deosebi la pacienţii cu patologii concomitente ale organelor respiratorii cardiovasculare, hepatorenale. Anestezia prezintă o inducţie blândă, rapidă – creează condiţii chirurgicale bune, recuperarea rapidă, efecte secundare minime.

Specificul intervenţiilor chirurgicale în tumorile maligne ale capului şi gâtului, asistenţa perioperatorie necesită: efectuarea promtă a manoperelor de trecere la respiraţia asistată; analgezia pronunţată; interval terapeutic vast; influenţă minimă asupra organelor parenchimatoase; posibilitatea inducţiei rapide în anestezie şi ieşirea din această stare cu depresie minimală a centrului de respiraţie.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie,* 2003, p. 155 – 268.
2. Gh. Ţîbîrnă, *Starea actuală şi problemele asistenţei oncologice a bolnavilor cu tumori ale regiunii capului şi gâtului, 2005.*
3. Gh. Ţîbîrnă, *Лечение местно-распространенного рака головы и шеи,* 1987, p. 24 – 40.
4. V. Cojocaru, D. Sofroni, A. Tica, S. Sofroni, *Conduita perioperatorie în condiţiile riscului chirurgical anestezic avansat*, 2003.

Rezumat

S-a studiat perioada perioperatorie la 620 de pacienţi cu cancer local răspândit în regiunea capului şi gâtului. Metoda anesteziei generale cu oxibuterat de natriu –morfină sau fentanil este de preferinţă în intervenţiile de lungă durată în regiunea capului şi gâtului cu traumatism pronunţat şi patologii concomitente.

Summary

The current of an anaesthesia at the patients with tumours of head and neck depends substantially on a choice of an anaesthesia, adequacy to a premedication. Localization of tumoral process on a course of the top respiratory ways, the character of operative measures is given by the indications to transnasalis intubations and through a tracheostomy. The method of annihilation anaesthesia (ataranalgesia, GOMK – morphine, GOMK – fentanyl of the narcosis) as shows experience (620 patients) is rather good and safe variant of the anaesthesiological assistants at operations in the field of head and neck, and also at the patients with the expressed accompanying pathology.

ASISTENȚA PERIOPERATORIE LA BOLNAVII ONCOLOGICI CU TUMORI ALE REGIUNII CAPULUI ŞI GÂTULUI ŞI ASOCIERE CU PATOLOGIE A SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Nicolae Piterschi, şeful secţiei Anesteziologie**, Anatolie Soltan,** medic anesteziolog**, Viorel Cotelnic,** medic anesteziolog, **Alexandru Piterschi,** medic rezident,
Institutul Oncologic din Moldova

Sistemul cardiovascular la pacienții supuşi anesteziei generale cu aplicarea analgezicelor opioide miorelaxantelor, anesteziceloor suferă multiple perturbări din cauza deprimării contractibilității miocardice. Complicațiile anesteziei sau ale operației, cum ar fi accidentele respiratorii, intraoperatorii grave, hemoragie etc., necesită solicitări suplimentare asupra sistemului cardiovascular.

Din indicii Secției tumori ale capului şi gâtului a Institutului Oncologic, frecvența şi severitatea complicațiilor cardiovasculare sunt înregistrate mai des la pacienții cu ischemia miocardică agravată de tulburări de ritm şi de conducere, insuficiență miocardică.

Materiale şi metode. Experiența acumulată de noi în Secția tumori ale capului şi gâtului a Institutului Oncologic, unde au fost supuşi tratamentului chirurgical 721 de pacienți, ne permite să evidențiem unele particularități importante în asigurarea perioperatorie la bolnavii cu suferințe cardiovasculare pronunțate. Structura coexistenței patologiei cardiace este reprezentată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Structura coexistenței patologiei cardiace

Afecțiunea cardiacă (total 721)	*n*	*%*
Cardiopatie schemică	267	37,0%
Hipertensiune arterială	162	22,4 %
Tulburări de ritm	105	14,4%
Tulburări de conducere	87	12,2%
Valvulopatii	49	6,8%
Poliangiopatie diabetică	17	2,4%
Hipertensiune în artera pulmonară	15	2,1%
Insuficiență coronariană cronică	12	1,7%
Cardiomiopatie după infarct miocardic	7	1%

Bolnavii supuşi actului chirurgical anestezic au prezentat patologia cardiacă concomitentă, având 2 sau mai multe afecțiuni cardiace. Din 721de pacienți, vârsta 42 – 81 de ani, 207 de femei, 514 bărbați cu diagnosticul de cancer morfologic verificat stadiile II – IV, 31,7 % au primit tratament combinat de radioterapie şi polichimioterapie până la operație. Structura formelor nozologice în funcție de localizarea şi răspândirea procesului tumoral a fost următoarea:

Tabelul 2

Structura formelor nozologice în funcție de localizarea şi răspândirea procesului tumoral

Localizarea procesului tumoral (total 721)	*n*	*%*
Cancerul glandei tiroide	173	24,0
Tumori ale glandelor salivare	78	10,8
Cancer al mucoasei cavității bucale	95	13,3
Cancer al laringelui	167	23,2
Cancer al buzei inferioare	84	11,6
Tumori maligne ale pielii	86	11,9
Tumori ale sinusurilor paranazale	38	5,3

La toți pacienții s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale, durata anesteziei fiind de 120 – 150 min.

Pentru aprecierea riscului apariției complicațiilor cardiovasculare, am elaborat metoda de pronostic al gradului de risc al anesteziei la pacienții oncologici. Ea cuprinde totalitatea elementelor constituționale, anatomice şi funcționale, care determină statutul sistemului cardiovascular. Ținând cont de aceasta, pacienții au fost împărțiți în 3 grupe, fiecărui revenindu-i 1 %, determinat în riscul apariției complicațiilor:

Tabelul 3

Gradul de risc al anesteziei la pacienții oncologici

Grupa I	Hiperfuncția inițială a miocardului-faza de compensare	197	27,58 %
Grupa II	Hiperfuncția progresivă a contractibilității miocardului cu apariția defectului energetic = faza de subcompensare	473	65,28 %
Grupa III	Epuizarea energetică a contractibilității miocardului = faza de subcompensație instabilă cu tendința de decompensare	51	7,14 %

Probabilitatea apariției complicațiilor cardiovasculare în grupa I este mică şi nu necesită o pregătire perioperatorie specifică, costisitoare.

Frecvența complicațiilor cardiovasculare în grupul II este destul de mare şi după indexul Detsky, recomandat de Asociația anesteziştilor americani, constituie 27 % şi mai mult (la noi 29,71 %).

Pacienții din grupa III sunt funcțional inoperabili. Intervenția chirurgicală la aceşti bolnavi se poate efectua în condiții vitale, în mod de urgență şi se prezintă ca element de reanimare.

Medicamentele folosite de noi în pregătirea perioperatorie a bolnavului cardiopat au fost dozele terapeutice standarde de nitrați, beta/blocante, blocantele canalelor calciului, vasodilatatoare, cardioprotectoare, antioxidanți, sedative.

Beta/blocantele administrate cronic pot produce exagerarea efectelor miocardiodepresive ale anesteticilor, ceea ce impune abandonarea administrării cu 12 ore înainte de operație sau înlocuirea cu preparate cardioselective. În ceea ce priveşte terapia antiagregantă, majoritatea bolnavilor oncologici sunt de vârstă înainatată cu dereglări ale sistemului de coagulare cu tendință spre hipercoagulare şi hemoconcentrație, ceea ce necesită administrarea obligatorie a heparinelor oligomoleculare.

Pregătirea nemijlocită către operație include administrarea preparatelor vagolitice, sedative şi antihistaminice. Inducția şi menținerea componentului hipnotic al anesteziei – în 61 % cazuri s-a folosit Diazepamul, iar în 39 % - Medazolamul. Anesteticul de bază – la toți pacienții s-a administrat Ketamină, în doze de 1,0 – 1,5 mg/kg masă corp, datorită faptului ca n-are acțiune depresivă asupra sistemului cardiovascular. Efectul analgezic a fost obținut prin administrarea de Fentanil în 98 % cazuri şi numai la 2 % alte analgezice. Pentru relaxarea musculară la 92 % pacienți s-au administrat miorelaxante nedepolaruzente, iar la 8 % bolnavi cu risc de intubație dufucilă a traheei adăugător s-a administrat Succinilholină. Respirația asistată se menținea în regim de normoventilare, iar perioada postoperatorie cu trezire lentă şi ventilație artificială prelungită în timp de 180 – 210 min. a fost efectuată la 100 % pacienți.

Monitoringul permanent perioperator – TA sistolică şi diastolică, fregvența contracțiilor cardiace, pulsul, SpO2, SAB, cardiscopia, PVC, dinamica indicilor hemoglobinei, eritrocitelor hematocritului, timpul de colaborae Lee – White.

Rezultate şi discuții. În toate cazurile analizate s-au observat evoluții pozitive ale perioadei perioperatorii. Cazuri de deces pe masa de operație în perioada postoperatorie nu au avut loc. Fregvența complicațiilor cardiovasculare în perioada perioperatorie este reprezentată în *tabelul 4*.

Tabelul 4

Frecvența complicațiilor cardiovasculare în perioada perioperatorie

Nr. total de pacienți	***Complicații intraoperatorii***				***Complicații postoperatorii***			
	Nr. total de complicații în timpul anesteziei generale		*Complicațiile din partea sistemului cardiovascular*		*Nr. total de complicații în perioada postoperatorie*		*Complicațiile din partea sistemului cardiovascular*	
Nr.	***Nr.***	***%***	***Nr.***	***%***	***Nr.***	***%***	***Nr.***	***%***
721	179	24,82	95	53,07	327	45,35	201	61,46

După structura nozologică complicațiile din partea sistemului cardiovascular cu evoluție pozitivă în perioada postoperatorie sunt prezentate în *tabelul 5*.

Tabelul 5

Complicațiile din partea sistemului cardiovascular

Forma nozologică nr. = 201 pacienți	***Nr.***	***%***
Hipertensiune arterială	58	29
Dereglări de ritm	53	26,5
Insuficiență vasculară periferică	41	24,5
Dereglări de conductibilitate	21	10,5
Insuficiență coronariană	17	8,3
Tromboza ramurilor mici ale arterei pulmonare	3	1,2

În baza rezultatelor obținute s-au stabilit factorii de risc, care pot provoca complicații perioperatorii cardiovasculare la bolnavii oncologici în regiunea capului şi a gâtului:

- Cardiopatie ischemică cu ischemia miocardului până la 6 luni.
- Dereglări de ritm şi de conductibilitate.
- Insuficiență cardiovasculară III NIHA.
- Diabet zaharat tip. II, insulino–dependent cu angiopatia vaselor periferice şi miocardice.
- Chimio – şi radioterapia în perioada preoperatorie.
- Vârsta: mai mare de 70 de ani.

Concluzii

Aprecierea corectă a probabilității unei complicații şi a gradului de risc permite a efectua o pregătire perioperatorie cu corecția disfuncțiilor, care agravează factorii de risc, cu plasarea bolnavului în grupa cu risc mai mic.

- Scăderea incidenței complicațiilor cardiovasculare la pacienții oncologici în regiunea capului şi a gâtului este posibilă numai prin evaluarea corectă a tuturor factotilor de risc care pot să contribuie la apariția lor.
- Recunoaşterea cardiopatiei şi evaluarea repercusiunilor ei sunt elemente de importanță majoră pentru evoluția periopaertorie a bolnavului cardiac.
- Asistența perioperatorie la bolnavul cardiac supus intervenției chirurgicale noncardiace necesită evaluarea riscului operator de către chirurg, anesteziolog, cardiolog, endocrinolog etc.
- Alegerea metodei de anestezie cu influență minimă asupra organelor parenchimatoase, posibiliatea inducției rapide în anestezie şi ieşirea lentă din această stare cu depresie minimală a sistemului cardiovascular permite micşorarea vădită a complicațiilor cardiace în perioada perioperatorie.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie* – 2003, p. 155 – 268
2. Gh. Țîbîrnă, *Starea actuală şi problemele asistenței oncologice a bolnavilor cu tumori ale regiunii capului şi gîtului*, 2005.
3. Gh. Țîbîrnă, *Лечение местно-распространенного рака головы и шеи,* 1987, p. 24 – 40.
4. V. Cojocaru, D. Sofroni, A. Tica, S. Sofroni, *Conduita perioperatorie în condițiile riscului chirurgical anestezic avansat,* 2003.

5. Eagle K.A. et al. *CASS Investigations and university of Michigan Heart care Program. Cardiac risc of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgey in 3368 operations*, Circulation, 1997.

Rezumat

Au fost analizate mecanismele fiziopatologice care determină riscul apariției complicațiilor cardiovasculare în perioada perioperatorie la pacienții cu tumori ale capului şi gâtului cu asocierea patologiei sistemului cardiovascular. Sunt enumerate precauțiile obligatorii în apariția complicațiilor cardiovasculare în perioada perioperatorie.

Summary

We analised the pathological mecanisms which rise the fregvency of cardiac complications during perioperative period at patients with high rise cardiovascular rise operated on head and neck. There are some mandatory precautions that should be taken in consideration.

TERAPIA INFUZIONALĂ A PACIENȚILOR ONCOLOGICI CU HEMORAGII MASIVE DUPĂ INTERVENȚII CHIRURGICALE LĂRGITE ALE REGIUNII CAPULUI ŞI GÂTULUI

Nicolae Piterschi, şeful secției anesteziologie**, Anatolie Soltan,** medic anesteziolog, **Viorel Cotelnic,** medic anesteziolog**, Alexandru Piterschi,** medic rezident, Institutul Oncologic din Moldova

În prezent sunt folosite pe larg la pacienții cu neoformațiuni maligne metodele moderne de tratament combinat şi complex. Cu toate acestea, cauzele principale de deces al pacienților oncologi continuă să rămână recidivele, progresarea procesului tumoral.

La etapa actuală de dezvoltare a chirurgiei, anestiologiei şi terapiei intensive, când clinicile oncologice sunt înzestrate cu echipament tehnic performant, concepțiile şi tratamentul pacienților incurabili sunt revăzute. Chiar şi în stadiile avansate, pentru a îmbunătăți calitatea vieții şi a o prelungi se aplică tot mai des un tratament chirurgical destul de agresiv. Intervențiile chirurgicale de acest fel erau considerate mai înainte nerealizabile şi incompatibile cu viața. Aceste operații sunt însoțite deseori de hemoragii masive, mult mai periculoase şi greu de corectat, şi de hemoragii masive profuze.

Schemele de restituire a volumului circulant sangvin (VCS) sunt foarte bine studiate şi se aplică cu succes în clinicile chirurgicale. Dar nu toate pot fi aplicate nemijlocit în oncochirurgie. Pacienții oncologici cu tulburări hemosattice severe, condiționate de un proces avansat, deseori cu erupția tumorului şi comprimarea organelor şi țesuturilor vecine, cu intoxicație pronunțată, cu sindrom cronic CID şi dereglări hematologice necesită o terapie infuzională strategic individuală.

Materiale şi metode. Au fost analizate de către noi perioadele pereoperatorii la 17 pacienți cu hemoragii masive profuze în volum de peste 1900 ml. Vârsta lor a fost de la 37 până la 71 de ani (16 bărbați şi o femeie). Morfoligic la toți bolnavii s-a verificat diagnosticul unei neformațiuni maligne în stadiul IV. După formele nozologice, pacienții s-au repartizați în felul următor:

Tabelul 1

Diagnosticul	***Nr. total de pacienți***	***Hemoragii intraoperatorii***	***Hemoragii postoperatorii***
Cancer al laringelui	12	-	12
Cancer al glandei tiroide	1	1	-
Tumori maligne ale maxilarului superior	2	1	1
Hemangion al orofaringelui	1	1	-
Tumoare gigantică a regiunii cervicale posterioare	1	1	

În perioada preoperatorie 15 pacienți au urmat un tratament cu raze în doză de 40 Grey.

Volumul hemoragiilor s-a stabilit gravimetric, constituind până la 4000 ml – 5 pacienți şi peste 4000 ml – 1 pacient. Criteriile de apreciere a stării bolnavilor au fost monitorizate în dinamică TA (sistolică, diastolică, medie), FC, Ps, SpO2 (pulsometric), PVC, hemograma, diureză-oră, timpul de coagulare Lee – White, coagulograma, echilibrul acido-bazic.

Sursele de hemoragii au fost:

Artera carotidă externă	8
Artera carotidă internă	4
Trunchiul comun al arterei carotide	3
Descompunerea tumorului	2

În 13 cazuri hemoragiile erau masive, profuze şi s-au dezvoltat în saloanele secției chirurgicale. De aceea la prima etapă important este restituirea VCS şi crearea unei hipervolemii de hemodiluție, ce s-a obținut prin transfuzia în get a soluțiilor coloide şi cristaloide în 2 – 3 vene şi a permis menținerea indicilor hemodinamici la un nivel stabil. Puțin mai târziu în condițiile secției ATI volumul globular s-a restituit cu masă eritrocitară, iar presiunea oncotică s-a menținut cu ajutorul plasmei proaspete congelate şi a proteinelor.

Rezultate şi concluzii. Volumul transfuziei şi corelația dintre componentele ei în funcție de profunzimea hemoragiei sunt prezentate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Volumul hemoragiei	***Volumul terapiei infuzionale în % în raport cu volumul hemoragiei***	***Volumul globular în % în raport cu volumul hemoragiei***	***Volumul plasmei proaspăt congelate în % în raport cu volumul hemoragiei***	***Raportul dintre soluțiile coloide şi cristaloide***
Până la 2000 ml	179	31,7	41,7	1,0:2,0
De la 2000 ml până la 4000 ml	221	43,5	52,4	1,0:1,4
Peste 4000 ml	279	54,7	61,7	1,0:1,0

Până la restituirea deplină a VCS cardiotonici şi vasoconstrictori nu s-au folosit şi numai la 5 pacienți, care după restabilirea VCS au avut un nivel jos al TA şi PVC o diureză-oră neadecvată, s-au utilizat doze renale de dopamină. Dozele de corticosteroizi au alcătuit 0,5 mg/kg corp, calculate după dexametazon. Practic, la toți pacienții s-a dezvoltat sindromul CID, în faza de coagulopatic de consum s-a asociat cu fibrinoliză activă. La 14 pacienți, la care corecția hemoragiei s-a efectuat în primele 20 min. de la începutul hemoragiei şi s-a obținut în hemodiluție hipervolemică, a avut loc o evoluție favorabilă. Numai la 3 bolnavi (2 din prima grupă şi 1 din a 3-a), la care nu s-a reuşit hemostaza definită, a fost constatat sfârşitul letal.

În acest context expunem următoarea observație clinica:

Bolnavului C..., 39 de ani, cu diagnosticul: neurinom malign gigant (dimensiunile 54 x 37 cm) al regiunii cervicale posterioare. S-a efectuat intervenția chirurgicală în volum de înlăturare desfăşurată a tumorului. La pacient, conform calculelor standarde, VCS inițial a constituit 4970 ml. Durata intervenției 187 min. Volumul total al hemoragiei, determinat gravimetric, a alcătuit 2700 ml., 54,3 % din VCS inițial. Prevăzând o hemoragie masivă, aportul infuzional a fost efectuat prin 2 vene magistrale şi vene periferice. Pentru a stabiliza indicii hemodinamici intraoperator şi a preîntâmpina dezvoltarea şocului hemoragic, înainte de începutul intervenției s-a transfuzat în get 525 ml de concentrat eritrocitar deplasmatizat, 500 ml de plasmă proaspătă congelată şi 500 ml de Refortan 6 %, ceea ce a permis a crea la pacient o hipervolemie relativă. Volumul compuşilor transfuzați a constituit 6077 ml: concentrat eritrocitar deplasmatizat 1050 ml, masă eritrocitară 527 ml, plasmă proaspătă congelată 1500 ml, Refortan 6 % 500 ml, Gelofuzin 1000 ml, Clorură de Sodiu 0,9 % 1500

ml. Intraoperator permanent s-a monitorizat TA, FC, Ps, SpO2 (pulsometric), PVC, hemograma, diureză-oră, echilibrul acido–bazic, timpul de coagulare Lee–White. Intra– şi postoperator indicii monitorizaţi au fost stabili, cu schimbări în limitele normei. Realizarea măsurilor enumerate a permis a evita complicaţiile severe posibile şi a efectua cu succes intervenţia chirurgicală.

Concluzii

• Intervenţiile chirurgucale, care prevăd o hemoragie masivă profuză, necesită un aport infuzional minimum prin 2 vene magistrale şi 2 vene periferice, ceea ce permite a substitui la timp pierderile sangvine.

• Volumul terapiei infuzionale trebuie să depăşească cu 300 % volumul hemoragiei.

• Pierderile sangvine necesită o compensare cu masă eritrocitară şi plasmă proaspătă congelată a 50 % din volumul hemoragiei.

• Raportul dintre soluţiile coloide şi cristacoloide va constitui 1 : 1.

• Transfuzia de masă eritrocitară şi de plasmă proaspătă congelată este necesar de efectuat din start, înainte de începutul intervenţiei chirurgicale cu risc înalt de hemoragie masivă profuză, pentru a crea la pacient o hipervolemie relativă.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie,* 2003, p. 155 – 268; 729 – 739.
2. Gh. Ţîbîrnă, *Starea actuală şi problemele asistenţei oncologice a bolnavilor cu tumori ale regiunii capului şi gîtului.*
3. V. Cojocaru, D. Sofroni, M. Todiraş, V. Cobeţ, *Aportul endotilenului vascular în homeostazie,*1999.
4. V. Cojocaru, D. Sofronii, A. Tica, S. Sofroni, *Conduita perioperatorie în condiţiile riscului chirurgical – anestetic avansat,* 2003.
5. V. Cojocaru, *Dereglări hemostatice în stări patologice critice,* 2006.
6. De Jonge E., Levi M., *Tromb. Harmost,* vol. 79, 1998, p. 286 – 290.
7. Dieterich H. J., Kraft D., Sirtl C., et. al*, Anesth. Analog,* vol. 86, 1998, p. 1123 – 1126.
8. Evans P. A., Heptinstall S. et. al, J. *Tromb. Haemost,* vol. 1, 2003, p. 2140 – 2148.
9. Fries D., Innerhofer P. et. al, *Anesth. Analog,* vol. 94, 2002, p. 1280 – 1287.
10. Miller R., *Anesteshia,* vol. II, 1990, p. 1467 – 1501.
11. Mardel S. N., Strauss R. G., et. al, Br. J. Anesth, vol. 80, 1998, p. 204 – 207.
12. Stump D. C., Strauss R. G. et. al, *Transfusion,* vol. 25, 1985, p. 349 – 354.
13. Symington B., *Ann. Intern. Med.,* vol. 105, 1986, p. 627 – 628.
14. Zollinger A., Hager P. et. al, *Anaesthesiology,* vol. 87, 1997, p. 985.

Rezumat

S-au studiat perioade perioperatorii la 17 pacienţi oncologici în regiunea capului şi a gâtului cu hemoragii masive profuze în volum de peste 1900 ml, determinându-se gradul hipovolemiei şi durata hemoragiei în timpul intervenţiei chirurgicale. S-a corelat volumul transfuziei dintre componentele ei în funcţie de profunzimea hemoragiei.

Summary

The analisys included 17 patients operated for large head and neck tumours. The surgery imploed an acute blood of 1 – 2 l.

Surgery with a high blood loss requires an imediate infusion of a volume of liquids that represent 300 % of the lost blood volume.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА НОСОГЛОТКИ

Нина Богданская, др.хаб.мед.наук, Институт Онкологии Молдовы

Все исследователи, занимавшиеся изучением морфологии рака носоглотки, отмечают трудности в постановке диагноза, в котором необходимо отразить не только эпителиальную природу опухоли, но по возможности уточнить ее гистологическую форму [2]. Особенно это касается недифференцированных карцином [1]. Сложность верификации данных опухолей связана с локализацией их в труднодоступной области, в которой первичная опухоль диагностируется морфологически только по биопсийному материалу, получаемому при фиброскопии носоглотки, и представленному обычно крошечными фрагментами. Склонность рака носоглотки к раннему метастазированию в лимфатические узлы шеи, когда первичная опухоль не выявляется клинически, приводит к тому, что диагноз в подобных случаях необходимо устанавливать по структуре метастазов.

Материалы и методы. Морфологически были исследованы 440 первичных и 142 метастатических карцином носоглотки. Опухоли имели следующее гистологическое строение: железистый рак, плоскоклеточный рак (ороговевающий, неороговевающий, низкодифференцированный), недифференцированный рак (пузыреядерный, веретеноклеточный, мелкоклеточный, смешанный). Преобладали низкодифференцированные и недифференцированные формы – 84,1%.

Результаты исследования. Диагностика железистого рака не вызывает затруднений.

При постановке диагноза высокодифференцированного плоскоклеточного ороговевающего и неороговевающего рака необходимо учитывать, что в биоптатах из носоглотки часто присутствуют фрагменты миндалин (глоточной или тубарных) с наличием крипт. Многорядный призматический мерцательный эпителий, выстилающий крипты, может иметь участки плоскоклеточной метаплазии, нередко с признаками ороговения, и зачастую настолько инфильтрирован лимфоидными элементами, что утрачивается четкая базальная мембрана. Углубления подобных крипт в ткань миндалины могут симулировать островки раковой опухоли. Наличие центрального просвета в этих структурах, обнаружение разных типов метапластического плоского эпителия, отсутствие атипизма и полиморфизма эпителия, а также прослеживаемая связь этих структур с покровным эпителием на серийных срезах позволяют исключить опухолевый процесс.

Эпителиальная природа низкодифференцированного плоскоклеточного рака, как правило, не вызывает сомнений. Однако не всегда легко обнаружить признаки плоскоклеточной дифференцировки, которые зачастую встречаются только в отдельных участках и проявляются наличием межклеточных мостиков, образованием слоистых концентрических структур, базальной ориентацией и стратификацией клеток, внутриклеточной кератинизацией в единичных опухолевых клеток.

В случаях недифференцированного рака в первую очередь приходится устанавливать эпителиальное происхождение опухоли, что в основном касается пузыреядерного и мелкоклеточного типов. В биоптатах нередко обнаруживаются лишь единичные группы раковых клеток, которые с трудом выявляются среди лимфоидных элементов, инфильтрирующих в норме слизистую носоглотки и миндалин. Раковые клетки могут быть светлыми и симулировать центры размножения лимфоидных фолликулов или скопления гистиоцитарных элементов (*рис.1*). Однако вокруг группы опухолевых клеток отсутствует темная мантийная зона из мелких лимфоцитов, характерная для фолликулов, не отмечается признаков макрофагальной реакции. В этих случаях следует обращать внимание на пузырьковидный характер ядер с четкими ядрышками и слабоокрашенную без четких границ цитоплазму.

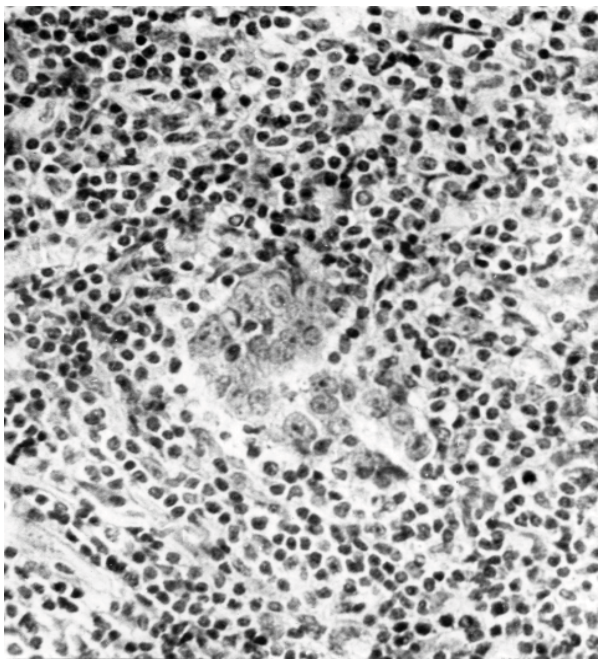


Рис.1. Группа раковых клеток с пузыревидными ядрами среди лимфоидных элементов. Окраска гематоксилином и эозином Х 240

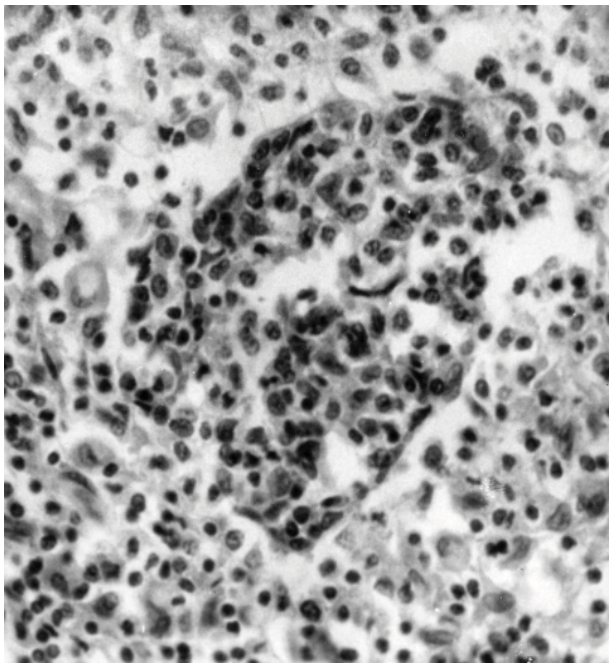


Рис.2. Комплекс мелких раковых клеток с единичными вытянутой и угловатой формы с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином Х 240

В некоторых случаях раковые комплексы представлены очень мелкими клетками, напоминающими лимфоидные. Наличие среди них вытянутых, веретенообразных и угловатых темных клеток позволяют отнести их к раковой опухоли (*рис.2*). Серийные гистологические срезы способствуют выявлению пластов опухолевых клеток, характерных для рака.

Носоглоточный рак часто сопровождается выраженной лимфоидной, плазмацитарной инфильтрацией, иногда с наличием (преимущественно в метастазах) значительного количества эозинофилов и полиморфноядерных лейкоцитов. Инфильтрация наблюдается как вокруг опухолевых пластов, так и внутри них и между отдельными опухолевыми клетками. Между стромой и раковыми клетками зачастую нет четкой границы. Очертания клеток размытые, что придает опухоли синцитиальный вид, встречаются двухядерные клетки. Все это может привести к неправильной трактовке данной картины и установлению ошибочного диагноза болезни Ходжкина, злокачественной лимфомы, гистиоцитоза Х и др. Однако в отличие от опухолей лимфатической системы, при диффузном росте которых рисунок строения лимфоидных органов обычно стирается, раковые клетки со всех сторон окружают неизмененные лимфоидные фолликулы (*рис.3*). Метастазы раковых клеток появляются в первую очередь в краевых синусах. Необходимо обращать внимание и на наличие темных угловатых, вытянутых клеток с гиперхромными ядрами, которые обычно встречаются в том или ином количестве в недифференцированных формах рака носоглотки, особенно в пузыреядерном типе, присутствие которых в опухоли подтверждает ее эпителиальную природу. Обнаружение их бывает особенно важным в метастазах с выраженной эозинофильной инфильтрацией и нодулярным типом склероза с целью дифференциальной диагностики с болезнью Ходжкина.

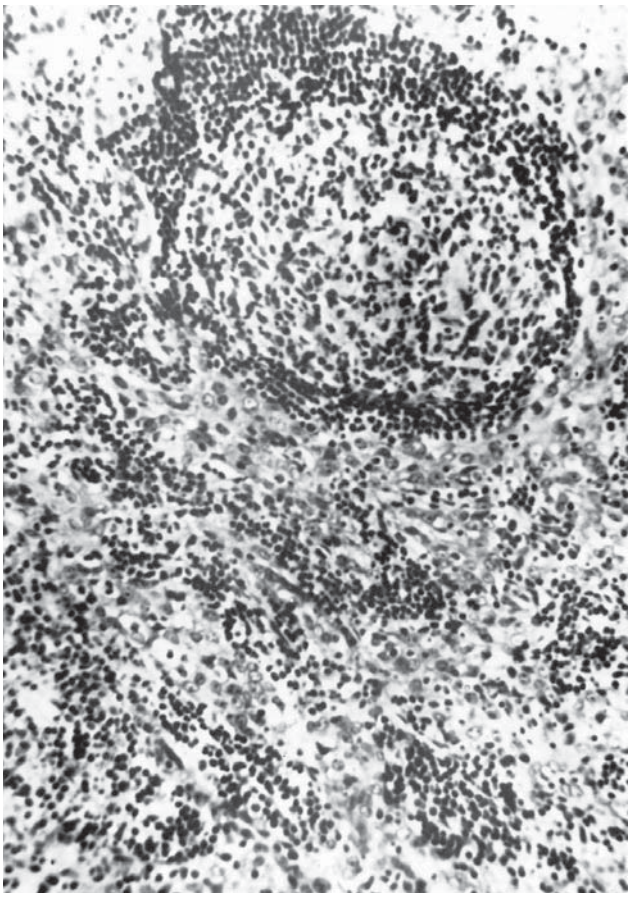


Рис.3. Метастаз недифференцированного рака в лимфатическом узле. Опухолевые клетки окружают лимфоидный фолликул. Окраска гематоксилином и эозином X 240

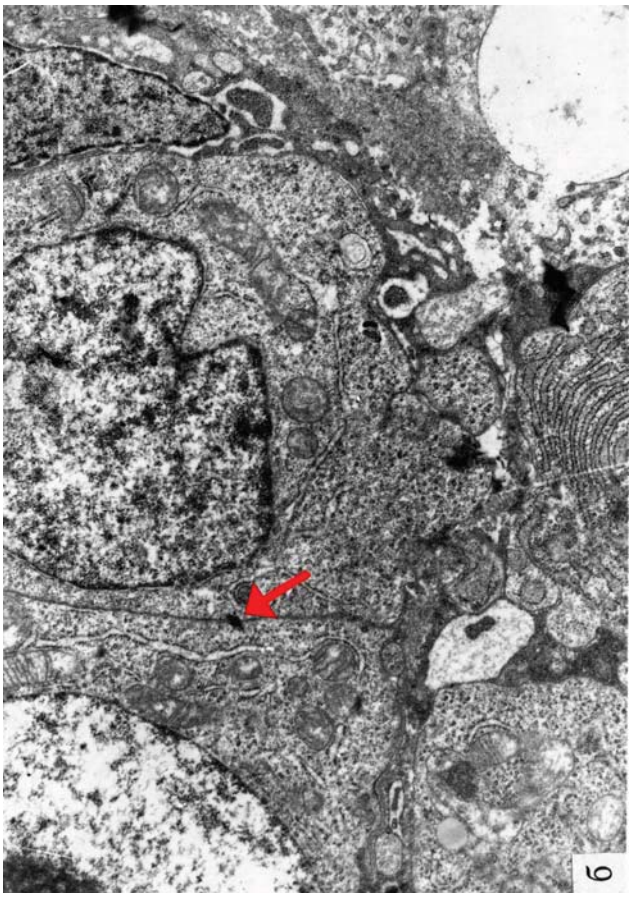


Рис.4. Ультраструктура недифференцированного смешанного рака. Слабо выраженные единичные десмосомы на параллельных мембранах X 5000

Одним из наиболее достоверных методов в определении эпителиальной природы опухоли является электонно-микроскопическое исследование, при котором обнаруживаются десмосомальные контакты между опухолевыми клетками (*рис.4*).

Многие больные раком носоглотки впервые обращаются к врачу с единственным симптомом – увеличенными лимфатическими узлами на шее вследствие их метастатического поражения без первично выявленной опухоли. Исследование таких лимфатических узлов ставит перед морфологом задачу не только определить эпителиальную природу метастазов, но и по возможности уточнить локализацию первичного очага. Было исследовано 83 больных с метастазами рака в лимфатические узлы шеи без выявленного источника метастазирования, у которых в дальнейшем обнаружена опухоль носоглотки. Из них только в 2-х случаях диагностированы метастазы хорошо дифференцированного плоскоклеточного рака. Остальные случаи представлены низкодифференцированным плоскоклеточным раком - 12 случаев и недифференцированными карциномами – 69 случаев. Метастазы хорошо дифференцированного плоскоклеточного рака не имеют органоспецифических признаков. Особенностью метастазов низкодифференцированного плоскоклеточного рака является частое веретенообразное строение с образованием вихреобразных и переплетающихся структур. Метастазы недифференцированного рака могут иметь структуру всех выделенных нами типов, то есть состоять из пузыреядерных, веретенообразных, мелких опухолевых клеток, сочетающихся в различных соотношениях, нередко образуя полиморфный состав. Обнаружено, что то или иное количество пузыреядерных клеток присутствует в различных типах недифференцированного рака. В ряде случаев в строме метастазов отмечают нодулярный характер склероза.

Заключение. Выявление в метастазах рака характерных пузыреядерных клеток,

смешанного типа строения карцином, синтициального расположения опухолевых клеток, выраженной лимфоидной, плазмоцитарной и эозинофильной инфильтрации, иногда нодулярного склероза стромы позволяет предположить наличие первичной опухоли в носоглотке. Следует указать, что карциномы подобного строения могут развиваться в небных миндалинах, корне языка, а в редких случаях описаны также лимфоэпителиома-подобные карциномы в тимусе, слюнной железе, коже, легких и других органах. Поэтому имеет значение локализация первых метастазов рака. Метастатическое поражение лимфатических узлов верхней и средней трети шеи характерно для опухолей органов головы и шеи, при этом метастазы в лимфатических узлов верхней трети шеи, по данным Федотенко С.П., в 72,0 % случаев исходят из носоглотки [3].

Литература

1. Stosic-Divjak S., Djukic V., Janosevic Lj. et al., *Clinical study of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx (UNCT) in patients with cervical node type of disease.* Acta Chir. Iugosl., 2004; 51(1): 61-7.

2. Белоусова Н.В., Поддубный Б.К., Унгиадзе Г.В. и соавт., *Современная диагностика рака носоглотки* // Современная онкология, 2000; 2(3).

3. Федотенко С.П., *Клиника, диагностика и лечение метастазов рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага*// Опухоли головы и шеи. Сборник науч. трудов, вып.3, Ташкент, 1979; 68-71.

Rezumat

Dificultatea diagnosticului morfologic al cancerului nazofaringelui şi al metastazelor acestuia este determinată de prevalarea formelor nediferenţiate sau slab diferenţiate, care au o structură specifică, precum şi de dificultatea obţinerii în unele cazuri a volumului necesar de material pentru cercetare. Studierea unui număr mare de cazuri de carcinoame primare şi metastatice ale nazofaringelui a permis a elabora criterii de diagnostic diferenţial, ceea ce permite a stabili corect diagnosticul, iar în cazul formelor metastatice fără focar primar a indica sursa de metastazare în nazofaringe.

Summary

The complexity of morphological detection in nasopharyngeal cancer and its metastases has connected with predominance of poorly and undifferentiated forms with particular structure and deficient material volume for research. We studied a lot of cases of primary and metastatic nasopharyngeal carcinomas and elaborated criterions of differential diagnosis. These criterions give a chance to diagnose correctly and indicate hypothesical source of metastasis in nasopharynx in case of metastase without initial nidus.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ РАКА НОСОГЛОТКИ СОГЛАСНО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ

Нина Богданская, др.хаб.мед.наук**, Анатолий Черный,** др.хаб.мед.наук, проф.,
Институт Онкологии Молдовы

До настоящего времени отсутствует единая гистологическая классификация рака носоглотки, что во многом обусловлено разнообразием структур, обнаруживаемых в злокачественных эпителиальных опухолях этой локализации. Не вызывает дискуссий верификация различных форм железистого рака (аденокарцином и аденокистозного рака), а также мукоэпидермоидной карциномы, которые могут наблюдаться в носоглотке. В то же время остаются спорными вопросы терминологии и систематизации так называемых носоглоточных

карцином, к которым согласно гистологической классификации опухолей верхних дыхательных путей ВОЗ относят плоскоклеточный ороговевающий рак, неороговевающий рак и недифференцированный рак (носоглоточного типа). Эту классификацию используют и в настоящее время [2, 3]. В последние годы многие авторы [4,5,6] признают наиболее удобной в практической работе классификацию C.Micheau et al. [1], в которой выделяют плоскоклеточный рак : высоко-, умеренно-, низкодифференцированный и недифференцированный рак носоглоточного типа (солидный – тип Regaud, диссоциированный – тип Schminke и веретеноклеточный). Однако эта классификация также не учитывает все многообразие недифференцированных форм, отмечая в основном характер роста. Не во всех работах выделяется низкодифференцированная форма плоскоклеточного рака. Нередко используются старые термины «лимфоэпителиома», «лимфоэпителиальный рак», «опухоль Schminke», которыми обозначают разные формы опухолей (от плоскоклеточного неороговевающего до недифференцированного рака), сопровождающиеся выраженной лимфоидной инфильтрацией. Все это затрудняет сравнение полученных результатов. В то же время морфологическая характеристика рака носоглотки важна для определения прогноза заболевания и тактики лечения [8].

Цель исследования. Выявление характерных гистологических, морфометрических и ультраструктурных признаков злокачественных эпителиальных опухолей носоглотки с последующей систематизацией их по формам, с оценкой прогностического значения гистологической структуры.

Материалы и методы. Морфологические особенности рака носоглотки были изучены у 510 больных. Биоптаты из первичных опухолей, полученные при фиброскопии носоглотки, и удаленные лимфатические узлы шеи с метастазами рака носоглотки исследовали с помощью световой микроскопии (с применением гистологических, гистохимических и морфометрических методов) и трансмиссионной электронной микроскопии. Морфометрию опухолевых клеток проводили с помощью телевизионного анализатора «Интеграла-2МТ» с определением площади ядер (S), периметра ядер (P) и коэффициента формы ядер (F) с последующей статистической обработкой на персональных компьютерах IBM XT методом вариационной статистики.

На архивном материале проанализированы непосредственные результаты химиолучевой терапии у 98 больных, которые считали эффективными при полной и частичной регрессии опухоли и отдаленные результаты лечения 167 больных по 5-летней выживаемости от начала терапии.

Результаты исследования. Проведенное на большом материале морфологическое изучение рака носоглотки позволило распределить все опухоли на следующие гистологические формы: железистый рак – 1,6%; плоскоклеточный рак – 42,1% (ороговевающий– 4,1%, неороговевающий – 10,2%, низкодифференцированный – 27,8 %); недифференцированный рак – 56,3% (пузыреядерный – 10%, веретеноклеточный – 27,3%, мелкоклеточный – 11,9%, смешанный – 7,1%).

На нашем материале было обнаружено всего 8 случаев железистого рака, представленных аденокарциномами различного строения (4 случая) и аденокистозным раком (4 случая).

Достаточно редко встречались высоко- и умереннодифференцированные формы плоскоклеточного рака ороговевающего и неороговевающего типов (14,3%). Плоскоклеточный ороговевающий рак имел типичную структуру. Опухоли, включенные в группу плоскоклеточного неороговевающего рака, отличались разнообразием и были представлены следующими вариантами: типичным плоскоклеточным неороговевающим раком, состоящим из полигональных клеток, с наличием межклеточных мостиков, с базальной ориентацией и стратификацией клеток; плоскоклеточным раком, состоящим из более мелких клеток с темными ядрами типа базалоидных; плоскоклеточным раком, в котором по периферии пластов обнаруживался частокол цилиндрических клеток, имеющим сходство с незрелым метапластическим многослойным эпителием носоглотки; плоскоклеточным раком со светлыми клетками.

Преобладали плоскоклеточные низкодифференцированные и недифференцированные карциномы, что указывает на необходимость выделения и детализации этих форм.

Низкодифференцированный плоскоклеточный рак состоял из округлых полигональных и веретенообразных клеток, образующих пласты и ячейки. Зачастую только в отдельных участках определялись те или иные признаки плоскоклеточной дифференцировки иногда с внутриклеточной кератинизацией единичных опухолевых клеток.

К недифференцированным карциномам относили опухоли не имеющие на светооптическом уровне признаков плоскоклеточной или железистой дифференцировок. В них определялись разнообразные опухолевые клетки: светлые с пузыревидными ядрами и четкими оксифильными ядрышками, веретенообразные с темными гиперхромными и более светлыми ядрами, мелкие с относительно темными цитоплазмой и ядром, гигантские (встречающиеся крайне редко) и темные клетки неправильной угловатой вытянутой формы с гиперхромными ядрами. В зависимости от преобладания тех или иных клеточных элементов были выделены 4 типа недифференцированного рака: пузыреядерный, веретеноклеточный, мелкоклеточный, смешанный с полиморфным клеточным составом. Темные клетки неправильной формы наблюдались обычно как дополнение в том или ином типе опухоли и не могли составлять самостоятельную группу.

Выделенные типы недифференцированных карцином статистически достоверны ($p<0,01$) отличались между собой и от низкодифференцированного плоскоклеточного рака по площади (mkm²) и периметру (mkm) ядер опухолевых клеток. Наибольшие площадь и периметр ядер наблюдались в пузыреядерном раке (S=89,73±2,01; P=37,23±0,44), меньше эти параметры были в плоскоклеточном низкодифференцированном раке (S=70,07±1,57; P=32,57±0,39), еще меньше в веретеноклеточном раке (S=52,5±0,89; P=30,37±0,25) наименьшие размеры ядер были в мелкоклеточном раке (S=45,96±0,77; P=27,19±0,23). Отмечались также различия по коэффициенту формы ядер (F), статистически достоверные ($p<0,01$) между наибольшей изогнутостью ядер в веретеноклеточном рак (F=1,47±0,014) и наименьшей в пузыреядерном раке (F=1,33±0,015).

Носоглоточные карциномы отличались также ультраструктурой опухолевых клеток (*табл.1*). Во всех опухолях обнаруживались в разных сочетаниях признаки многорядного призматического мерцательного эпителия и различных типов метапластического многослойного эпителия, существующих в норме в носоглотке [7]. В плоскоклеточном ороговевающем и неороговевающем раке преобладали черты многослойного плоского эпителия. В низкодифференцированном плоскоклеточном раке отмечалось уменьшение признаков плоскоклеточной дифференцировки и появление новых признаков, характерных для многорядного призматического мерцательного эпителия.

Таблица 1

Ультраструктурные признаки различных гистологических форм рака носоглотки.

Гистологическая форма	***Поверхность опухолевых клеток***	***Поверхность ядер***	***Межклеточные контакты***	***Тонофиламенты***	***Другие ультраструктурные признаки***
Плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак	Многочисленные микроворсинки, микровыросты, микрошипики	Складчатая, с наличием зазубрин	Зрелые десмосомы, преимущественно на микроворсинках, микровыростах, микрошипиках и реже на параллельных мембранах	Значительное количество с образованием толстых пучков	
Плоскоклеточный низкодифференцированный рак	Преимущественно ровная с образованием местами пальцевидных инвагинаций	У части клеток с наличием складок, выемок зазубрин. У большинства – ровная.	Зрелые десмосомы, преимущественно на параллельных мемебранах, реже на пальцевидных инвагинациях.	Нерезко выраженные с образованием нежных рыхлых пучков	Единичные внутриплазматические реснички, расширенные структуры ГЭР

Недифференцированный пузыреядерный рак	Преимущественно ровная, с наличием микроворсинок апикального типа с образованием структур типа межклеточных канальцев	Преимущественно ровная	Слабо выраженные десмосомы на параллельных мембранах, зоны замыкания	Единичные волокна в единичных клетках	Расширенные вакуолярные структуры с образованием секреторных гранул
Недифференцированный веретеноклеточный рак	Преимущественно ровная	Преимущественно ровная	Зрелые десмосомы на параллельных мембранах	От значительного количества с образованием толстых пучков до слабо выраженных в виде отдельных волокон и рыхлых пучков	Расширенные структуры ГЭР от небольшого до значительного количества
Недифференцированный мелкоклеточный рак	Преимущественно ровная	Преимущественно ровная, у некоторых с небольшой складчатостью и инвагинациями	Слабо выраженные десмосомы на параллельных мембранах	Единичные волокна в единичных клетках	
Недифференцированный смешанный рак	Преимущественно ровная	Ровная и складчатая, с зазубринками и инвагинациями	Зрелые десмосомы на параллельных мембранах	Разной степени выраженности, местами в виде пучков	Единичные внутриплазматические реснички, секреторные гранулы

Неоднородны были и недифференцированные карциномы. В пузыреядерном раке преобладала дифференцировка в сторону многорядного призматического мерцательного эпителия. В веретенообразных карциномах можно было обнаружить явные признаки плоскоклеточной дифференцировки, а в некоторых случаях признаки дифференцировки в сторону многорядного призматического мерцательного эпителия. Мелкоклеточные карциномы преимущественно состояли из недифференцированных опухолевых клеток. В смешанных карциномах можно было обнаружить разнообразные типы дифференцировок.

Анализ эффективности химиолучевой терапии у больных раком носоглотки показал различие, как по непосредственным, так и по отдаленным результатам лечения в зависимости от выделенных гистологических форм. Самая низкая эффективность лечения отмечалась в группе больных с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раком носоглотки. Так, объективный эффект от лечения был достигнут только у 16,7% больных с плоскоклеточным ороговевающим раком и у 30,8% больных с плоскоклеточным неороговевающим раком. Пятилетняя выживаемость в этой группе составляла 32,7%. Более высокая эффективность лечения отмечалась у больных с низкодифференцированным плоскоклеточным раком и недифференцированными карциномами. Из них следует выделить группу больных с недифференцированным пузыреядерным раком с самой высокой эффективностью лечения по обоим показателям, в которой в 75% случаев наблюдался объективный эффект от лечения, а 5-летняя выживаемость составила 66,8%. Эти показатели статистически достоверно отличались от аналогичных в группе больных с плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раком ($p<0,05$).

Заключение

Выделенные гистологические формы носоглоточных карцином отличались структурой, характером и морфометрическими параметрами опухолевых клеток, ультраструктурными особенностями, а также непосредственными и отдаленными результатами химиолучевой терапии.

Литература

1. Micheau C., Rieke F., Pilotti S., *Proposal for a new histopathological classification of the carcinomas of the nasopharynx*. Tumori, 1978; 64: 513-8.

2. Mirzamani W., Salehian P., Forhadi M., Tehran E., *Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization*. Exp.Molec.Pathol, 2006; 81(3): 231-4.

3. Pegtel D.M., Subramanian A., Meritt D**.** et al., *IFN- alfa – stimulated genes and Epstein –Barr virus gene expression distinguish WHO type II and III nasopharyngeal carcinomas*. Cancer Res, 2007; 67(2): 474-81.

4. Stosic-Divjak S., Kanjuh V., Djukic V. et al., *New viewpoint to histological classification of malignant epithelial tumours of nasopharynx.* Acta Chir. Iugosl., 2005; 52(3): 69-75.

5. Vera Sempere F.J., *Carcinoma de nasofaringe: estado actual de su diagnostico morfologico*. Med. Clin.,1988; 91(15): 589-595.

6. Белоусова Н.В., Поддубный Б.К., Унгиадзе Г.В. и соавт., *Современная диагностика рака носоглотки* // Современная онкология, 2000; 2(3).

7. Богданская Н., Черный А., *Покровный эпителий слизистой носоглотки и особенности его развития*. ULIM Simposia Professorum Seria Medicina, Chisinau, 2000; 31-32.

8. Чуприк-Малиновская Т.П., *Рак носоглотки: вопросы диагностики и лечения* // Практическая Онкология, 2003; 4(1): 38-44.

Rezumat

Studierea complexă a parametrilor morfologici ai carcinoamelor nazofaringiene a permis a evidenția formele histologice noi şi a le sistematiza. Importanța lor este demonstrată prin analiza rezultatelor tratamentului. Supraviețuirea cea mai înaltă a fost atestată la pacienții cu carcinom nediferențiat veziculonuclear.

Summary

The complex reseach of morphopatological parameters of nasopharyngeal carcinomas permited to distinguish the new histological forms, made systematization of them. The analysis of treatment comfirmed the expediention of this systematization. The 5-year survival was the best for undifferentiated vesiculonucleated carcinoma.

TABLOUL MACROMICROSCOPIC AL PLEXURILOR COROIDE DIN CREIERUL UMAN

Alexei Darii, dr. în medicină, conf. univ.,USMF „Nicolae Testemițanu**”**

Investigația efectuată este consacrată anatomiei macromicroscopice a plexurilor coroide din ventriculii laterali trei şi patru ai creierului uman. Tema nu este nouă, dar nu este nici veche. Ea este actuală, deoarece la fiecare etapă de dezvoltare a histologiei şi histofiziologiei apar probleme noi şi sunt inevitabile unele necesități de a revizui diferite concepții anterioare, întrebări suplimentare referitoare la histogeneza plexelor coroide, structura, în special, la funcția lor.

Plexul coroid al ventriculului cerebral este un organ cu o structură specifică. Are stromă, dar îi lipseşte parenchimul, care este înlocuit de vasele sangvine. Este lipsit de cavitate, dar e tapetat de epiteliu. Esența acestui organ constă în interacțiunea vaselor sangvine şi a epiteliului. El uneşte, de asemenea, două structuri organizate – vasculară şi nervoasă. În organul dat se întâlneşte sângele şi creierul.

Una din problemele fundamentale ale ştiinței medicale contemporane este studierea la un nivel nou a fiziologiei şi patologiei circuitului sangvin cerebral. Este cunoscut faptul că circulația sângelui

prin vasele sangvine intracerebrale decurge după principiile generale ale hemodinamicii, însă sunt şi unele particularităţi [7]. Prima este că circulaţia sangvină este condiţionată de interacţiunea dintre sânge şi lichidul cefalorahidian, formând împreună un sistem unic hidrodinamic, datorită căruia se păstrează o circulaţie sangvină relativ constantă, în comparaţie cu alte organe.

Altă particularitate a circulaţiei sangvine intracerebrale este intensitatea înaltă a circuitului sangvin, ceea ce permite o activitate fiziologică normală a neuronilor.

Datorită acestor particularităţi, problema respectivă devine actuală, în legătură cu dereglările vasculare foarte frecvente şi vaste ale hemodinamicei cerebrale, graviditatea lor şi nivelul înalt de letalitate.

Însă până în prezent nu a fost acordată o atenţie cuvenită mecanismelor de reglare nervoasă a reţelei microcirculatorii din creerul uman, parte componentă a căruia sunt şi plexele coroide ale ventriculelor cerebrale [8]. Ele reprezintă derivate ale *pia mater* şi au un rol extraordinar în producţia şi reglarea cantităţii de licvor, fiind dispuse la limita de separare a două medii din organism – sânge şi lichid cefalorahidian.

Ţinând cont de dereglarea funcţiei acestor formaţiuni, neurologii, psihiatrii atribuie apariţia unor maladii grave ale SNC ca schizofrenia [6], care este provocată de atrofia epiteliului plexelor coroide [1, 2]. Este indiscutabil şi incontestabil faptul că plexele coroide participă la producerea licvorului şi la formarea barierei hematocefalice [3], posedă o permeabilitate selectivă, servesc ca depozit de glicogen şi au un rol determinant în nutriţia creerului, în menţinerea componenţei fizico-chimice constante a licvorului [4].

Toate aceste fenomeme şi determină apariţia unui interes deosebit de a studia structura, dezvoltarea, funcţiile, sursele de vascularizare şi inervare a plexelor coroide ale creerului uman.

Scopul studiului este descrierea tabloului complet de structură al substratului tisular, al vaselor sangvine şi al aparatului nervos din plexul coroid al ventriculelor creierului uman în normă la unele etape de ontogeneză.

Materiale şi metode. Materialul (plexurile coroide) a fost colectat de la embrioni şi feţi, copii şi maturi în primele 12 ore după deces, iar pentru microscopia electronică în primele 3,5 ore. S-au colectat preparate de la toate grupele de vârstă până la 86 de ani şi s-au prelucrat prin metoda de impregnare cu săruri de argint, după E. Rasscazova şi V. Kuprianov, reactivul Schiff şi microscopia electronică.

Rezultate. Plexurile coroide ale ventriculelor creierului uman reprezintă organe vasculare deosebite, care macroscopic la nou-născuţi şi la copii au forma unor cordoane vasculare de culoare sură sau roşu-întunecat.

În perioada de pubertate sexuală şi de adolescenţă plexurile coroide prin aspectul lor exterior aproape că nu se deosebesc de cele colectate de la maturi. Macroscopic ele prezintă cordoane vasculare granulate roşii sau de nuanţă roşie-gălbuie. În unele cazuri la persoane în perioada de maturitate în plexurile coroide ale ventriculelor laterale şi trei se depistează formaţiuni veziculoase (chisturi) cu un conţinut lichid transparent sau galben. La persoane cu vârsta de peste 60 de ani chisturile din plexul coroid pot fi multiple şi au forma unor vezicule mici, umplute cu lichid transparent.

La formarea plexurilor coroide din ventriculele laterale participă plexul coroid al ventricolului al treilea; de la care parvine plexul vascular. Plexul coroid din ventriculul lateral la nivelul trecerii din partea centrală în cornul inferior al ventriculului prezintă o proeminenţă, numită *glomus choroideum.* Aici plexul prin intermediul epiteliului se fixează de *fimbria hippocampi.* Linia de inserţie, cu aspect de fâşie îngustă, poartă denumirea de *tenia fornicis.*

Plexul coroid al ventriculului al treilea reprezintă prelungirea *pia mater*, un plex vascular tapetat de o lamă epitelială, care formează plexul propriu-zis. Plexul coroid are o formă triunghiulară şi comunică cu plexurile coroide ale ventriculelor laterale.

Tela chorioideia din ventriculul patru este o lamă triungiulară cu vârful orientat în jos, acoperită spre ventricul de *lamina epitelialis* şi conţine plexul coroid al ventriculului patru. Prin trei orificii (Magendie şi Luschka) este asigurată comunicarea între lichidul sistemului ventricular şi cel al spaţiului subarahnoidian, iar prin apeductul lui Sylvius – cu ventriculul trei şi canalul ependimar.

Pe parcursul ontogenezei la om în plexul coroid au loc schimbări ale rețelei vasculare, manifestate printr-o rețea de capilare cu un diametru majuscul în perioada intrauterină şi un plex coroid voluminos, care ocupă toată cavitatea ventriculului. Pe parcursul primului an de viață se micşorează volumul lui şi se modifică diametrele vaselor arteriale cu tendința de micşorare. Aceste modificări periodice decurg până la vârsta de 20 – 25de ani, având apoi dimensiuni stabile până la vârsta de 50 – 55 de ani. De la vârsta de 60 de ani volumul plexului coroid scade evident. Vasele sangvine, de asemenea, prezintă schimbări, exprimate prin micşorarea diametrului acestora.

Schimbările respective probabil, apar în urma procesului de scleroză şi dezorganizare a țesuturilor, care la această vârstă au un tablou cu mult mai pronunțat decât la tineri [5].

Analiza microscopică a preparatelor plexurilor coroide permite a depista elementele lor structurale, inclusiv vasele sangvine de diferit diametru, fasciculele şi fibrele nervoase. S-a constatat că materialul de bază constructiv al organelor respective este țesutul conjunctiv (stroma conjunctivă), în care se află vasele sangvine şi nervii. Acest complex stromal-vascular la exterior este tapetat de epiteliu. Deoarece suprafața epiteliului de acoperire este mai mare ca a complexului stromal-vascular, pe suprafața plexurilor coroide sunt prezente cute şi vilozități simple, similare celor intestinale şi compuse, alcătuite din mai multe petale.

Epiteliul plexurilor coroide este unistratificat, cu celule cubice, fiind situat pe membrana bazală *(fig.1)*. Înălțimea celulelor în medie este de 15 mcm. În secțiuni transversale profilul epiteliocitelor este poligonal, mai des hexagonal. Nucleul rotund, cu un nucleol bine determinat, este localizat central. Citoplasma este invadată de o cantitate considerabilă de granule cromatofile.

La microscopia electronică epiteliocitele conțin microvilozități, la baza cărora se află mitocondrii şi o cantitate considerabilă de vezicule mici, ovale, delimitate de membrane netede. Citoplasma celulelor epiteliale la embrioni şi feți conține o cantitate esențială de vacuole voluminoase. La maturi ea este bogată în organite. Predomină, în special, mitocondriile. Reticolul endoplazmatic rugos conține o cantitate sporită de ribosomi, fixați pe membranele canalelor minuscule ale rețelei endoplasmatice şi ribosomi liberi. Porțiunea bazală a celulelor aderă strâns de la membrana bazală a epiteliului.

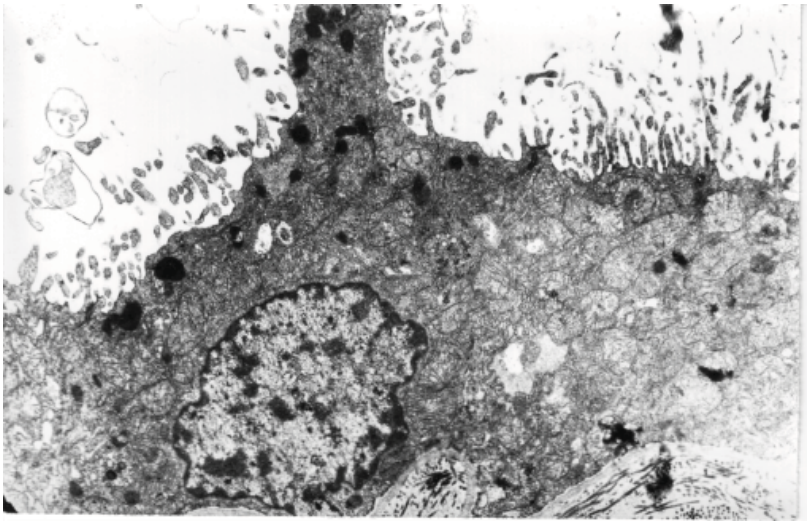


Fig.1. Epiteliul plexurilor coroide umane. B. 38 de ani.
X 20000

În profunzimea vilozităților plexurilor coroide sunt dispuse solitar sau în diferite variații vase sangvine de diferit calibru, până la capilare, cu direcție rectilinie sau sinuoasă. Capilarele pot fi cu lumen larg (sinusoidale), care se întâlnesc în imediata vecinătate a epiteliocitelor, şi capilare înguste, localizate în substratul plexului coroid. Rețeaua microcirculatorie alcătuieşte majoritatea volumului plexului coroid *(fig.2),* asigură o vascularizare totală a plexului coroid şi, practic, îi determină funcția.

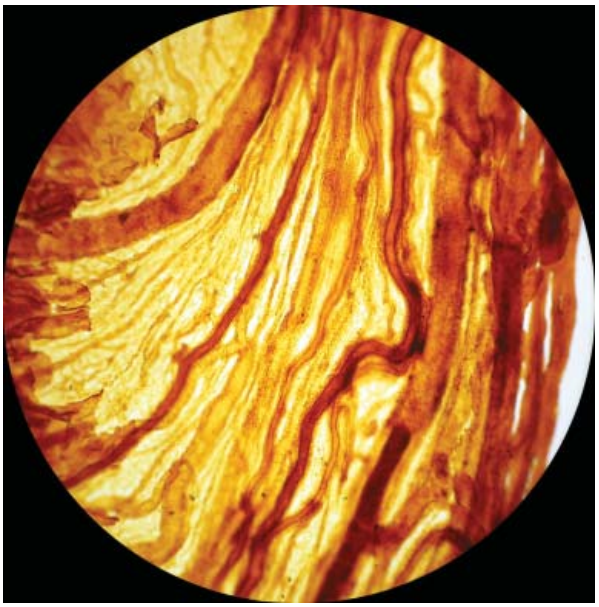


Fig. 2. Rețeaua microcirculatorie a plexului coroid.
Impregnație argentică după E.I. Rasskazova.
Ob.10x20

Endoteliocitele capilarelor conțin o citoplasmă fină şi îngustă, dispusă aproape uniform pe perimetrul capilarului *(fig.3)*, cu excepția regiunii nucleului, care proeminează în lumenul capilarului. Sunt prezente fenestre, aranjate în grupuri sau solitar, şi numeroase vezicule mici de pinocitoză dispuse difuz. Pentru endoteliul capilarelor plexului coroid este caracteristică porțiunea apicală a celulelor, care conține prelungiri digitiforme de diferite dimensiuni. Celulele endoteliale sunt aşezate pe o membrană bazală bine dezvoltată.

Spațiul intercelular variază. În diferite sectoare ale plexelor el este divers. Cel mai mic spațiu intercelular este prezent între endoteliocitele capilarelor şi epiteliocite. Aceste două elemente sunt despărțite numai de membrana bazală comună.

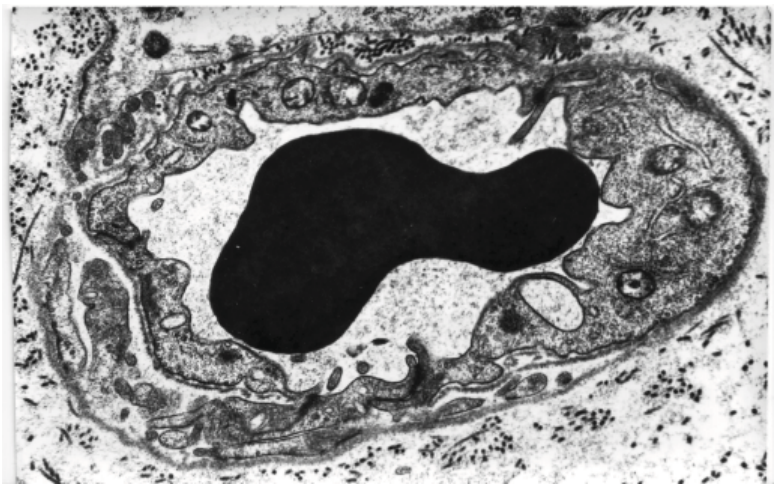


Fig.3. Capilar din plexul coroid al ventriculului lateral.
F.12 ani. X 20000

Aparatul nervos al plexurilor coroide este bine dezvoltat şi alcătuit din trunchiuri, fascicole, plexuri şi fibre nervoase, dispuse atât în adventicia vaselor sangvine, cât şi în substratul tisular. Fibrele nervoase pot însoți vasele sangvine pe anumite distanțe, apoi trec în plexurile nervoase ale substratului tisular, formând diferite colaterale şi anastomoze. Aparatul nervos al plexului coroid este reprezentat prin rețele de fibre nervoase, fascicole şi plexuri nervoase, care conțin fibre nervoase

mielinice şi amielinice, terminaţiuni nervoase libere şi nonlibere. Numărul şi calitatea, componenţa structurală ale acestor elemente se schimbă odată cu vârsta. În funcţie de perioada ontogenezei creşte sau scade şi diametrul lor. Plexele nervoase au o densitate variată. Una şi aceeaşi fibră nervoasă îşi poate schimba direcţia de multe ori. În calea lor fibrele pot însoţi vasele sangvine sau trec în substrat, elaborând colaterale pentru peretele vaselor şi ţesut. Aparatul receptor este reprezentat, în special, de terminaţiuni nervoase libere cu o structură compactă sau difuză. Aceste structuri sunt localizate în ţesutul conjunctiv sau pe pereţii vaselor sangvine.

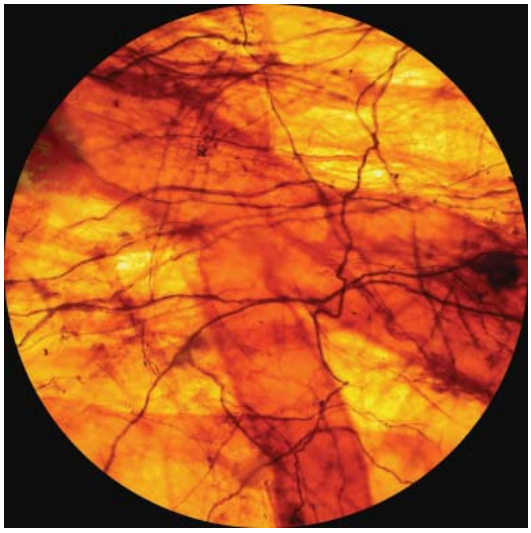


Fig.4. Plex nervos din plexul coroid al ventriculului trei.
Colorare: Impregnare argentică. Rasskazova. 10 x 20

La microscopia electronică fibrele nervoase mielinice *(fig.5)* au o membrană stratificată, conţin microtubuli şi rare mitocondrii. Aceste fibre însoţesc vasele sangvine, localizându-se la suprafaţa adventiciei, şi se răspândesc până în porţiunile terminale ale plexului coroid, unde sunt situate în apropierea capilarelor. Probabil, ele formează aici terminaţiuni nervoase senzitive. Fibrele nervoase amielinice au structură variată şi se întâlnesc atât în substratul coroideu, cât şi în peretele vascular, conţin microtubuli, filamente şi mitocondrii solitare. Unele din aceste fibre mai conţin şi vezicule sinaptice de două tipuri. Altele au formă sferică sau ovală, cu un miez transparent, fiind delimitate de membrane, situate în centrul cilindraxului sau aderă la plasmalemă. Unele sunt mai masive, centrul sau periferia lor este ocupată de granule dense mici sau mari.

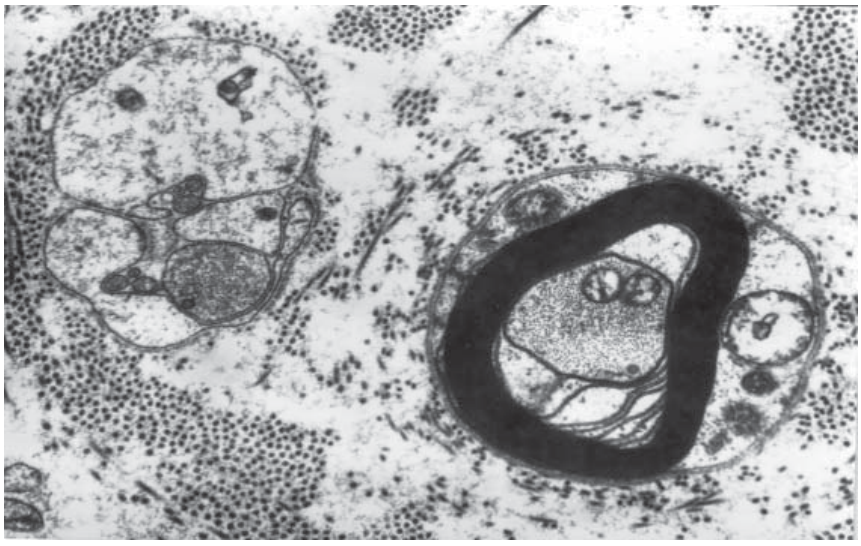


Fig. 5. Fibre nervoase mielinice şi amielinice în substratul plexului coroid din ventriculul lateral. B. 21ani.
X22500

Discuţii. Drept rezultat al investigaţiilor efectuate, se poate presupune că celulele epiteliului coroidal posedă capacitate de secreţie, datorită prezenţei unui complex Goldgj şi a reticolului endoplasmatic rugos bine dezvoltate, veziculelor endoplasmatice, multiplelor mitocondrii. Structura respectivă a epiteliocitelor coroidale le asigură, pe de o parte, capacitatea de secreţie activă, iar pe alta - de resorbţie a licvorului. Calităţile structurale ale endoteliocitelor din capilarele plexului coroid pot permite tranzitarea nu numai a sărurilor şi apei, dar şi a substanţelor proteice.

O parte componentă structurală şi funcţională a plexului coroid este şi aparatul nervos, studiat de noi în ontogeneză. Terminaţiunile nervoase senzitive depistate predominau în forma de arbore, fiind caracteristice, mai ales, pentru arterii şi arteriole, şi sub formă de ghemuleţe, situate mai mult în ţesutul conjunctiv al plexelor. Presupunem că aceste terminaţiuni aparţin fibrelor nervoase mielinice, prezente permanent în plexele coroide. La microscopia electronică s-au depistat unele preterminale, care se situau în imediata vecinătate cu membrana bazală a endoteliocitului. Şi dacă ele nu aveau toate componentele ultrastructurale pentru terminaţiuni nervoase sensoriale, nicidecum nu se referă la cele efectoare. Totuşi acestea sunt detalii ale aparatului senzitiv. Fibrele nervoase amielinice au o structură tipică de cablu [9], în care un grup de axoni se află înconjuraţi de plasmalema unui lemocit. Porţiunile lor preterminale conţin vezicule cu densitate electronică clară şi densă.

Datele obţinute permit să facem concluzia că axonii eferenţi se localizează în limitele reţelei arteriale, adică acolo unde sunt celule musculare netede. Aceşti axoni intră în componenţa nervilor vasculari, reglatori ai hemodinamicei şi ai fluxului sangvin în plexul coroid. Analizând datele obţinute, presupunem unele momente despre participarea sistemului nervos în mecanismul de reglare a funcţiei plexului coroid. Probabil, nivelul fluxului sangvin din capilare, de asemenea şi componenţa chimică a lui, se transmit în centrul vazomotor prin intermediul receptorilor, dispuşi în capilarele coroide. Mai departe informaţia se transmite porţiunii efectoare a aparatului nervos şi de acolo la miocitele arteriilor şi arteriolelor, reglând, astfel, nivelul fluxului de sânge spre plexul coroid. Având astfel de mecanism, nu mai este nevoie de alte mecanisme şi de nervi secretori speciali.

Concluzii

1. Plexul coroid al ventriculelor din creierul uman este constituit din epiteliu ependimar, ţesut conjunctiv şi din vase sangvine de la arterii de tip muscular, până la capilare, care sunt răspândite în tot organul şi contactează în vilozităţile plexului cu epiteliul ependimar.

2. Reţeaua microcirculatorie este adaptată la mediul ţesutului conjunctiv al organului şi se află în relaţii funcţionale strânse cu epiteliul plexului coroid. S-a stabilit că predomină capilare cu peretele fenestrat, ceea ce indică funcţia activă de transport.

3. Plexul coroid are un aparat nervos bine dezvoltat, alcătuit din trunchiuri nervoase, fascicule nervoase, fibre şi terminaţiuni nervoase. Dezvoltarea, creşterea şi maturizarea aparatului nervos al plexului coroid din ventriculele creierului uman decurge paralel cu reţeaua microcirculatorie.

4. Formarea aparatului nervos al plexurilor coroide din ventriculele creierului uman decurge paralel cu dezvoltarea reţelei microcirculatorii, ceea ce indică o dependenţă corelativă a lor.

Bibliografie selectivă

1. Aso M., Kurachi M., Suzuki M., Juasa S., Matsui M., Saitoh O., *Asymenetry of the ventricle and age al the onset of Sckhizophrenia.* European Archives of Psychiatry & Clinical Neurosciensce, 245 (3): 142 – 4; 1995.

2. Berardi A., Haxby J., De Carli C., Schapiro M.B., *Face and Word memory differences are related to patterns of right and left lateral ventricle size in healthy aging* // Journal of Gerontology. Series B. Psychological Sciences & Social Sciences, 52 (1): P54 – 61. 1997.

3. Korzevskii D.E., Otellin V.A*., Morfological basis of development of hemato-liquor barrier of the coroid plexus in prenatal ontogenesis*. Zh Evol. Biokim. Fiziol, 2001, Mar – Apr; 37 (2) Russian.

4. Herrmman J.P., Dolgos C.M., Marcinek R., Langub MC*., Expression and glucocorticoid*

regulation of natriuretic peptide clearance receptor (NPR-c) mRNA in rat brain and choroid plexus // Journal of Chemical Neuroanatomy, 11 (4): 257 –65; 1996.

5. Бабик Т. М., *Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Бюлет. Экспер. Биол. и медицины, т.140, N7, 2005, июль, стр. 584 – 87.

6. Добровольский Г.Ф., *Изучение срединных структур мозга и системы ликворо-образования в условиях патологии ЦНС* // Архив патологии, 58, (3): 30 – 3., 1996.

7. Куприянов В.В., *Морфологические изменения в системе микроциркуляции как проявление адаптации* // Успехи соврем. биол., 1979, т.88, № 5, с.241 – 150.

8. Куприянов В.В., Жица В.Т., *Нервный аппарат кровеносных сосудов головного мозга*, Штиинца, Кишинев, 1975.

9. Лаврентьев Б.И., *К вопросу о строении безмякотных нервных волокон и периферических нервных сплетений*. В кн.: „Морфология нервной системы", М. Медгиз, 1946, с.84 – 96.

Rezumat

Prin metode histologice, histochimice şi ultramicroscopice a fost studiată structura, patul vascular şi aparatul nervos ale plexurilor coroide din ventriculele creierului uman. S-au stabilit particularităţi structurale tisulare, ale reţelei vasculare şi ale aparatului nervos, cu fibre nervoase mielinice şi amielinice, fascicole şi plexuri nervoase, terminaţiuni nervoase. Structura şi dezvoltarea plexelor coroide ale ventriculelor creierului uman este în corelaţie cu etapa respectivă a ontogenezei.

Summary

The structure, microcirculatory net and nervous system of choroids plexuses of the ventricles of human brain have been studied by histologic, biochemical and ultramicroscopical methods. According to investigations the tissular structural particularities of vascular net and choroids plexus innervations with the myeline and amyeline nervous fibres, fascicles and nervous plexuses and nervous endings have been established. The structure and development of choroids plexuses of the ventricles of the human brain is in correlation with the respective stage of ontogenesis.

TUMORI DE DIVERSE LOCALIZĂRI, ASOCIATE CU KOILOCITOZĂ

Anatolie Cernîi, dr.h.în medicină, prof. univ., **Iraida Iacovlev**, dr.h.în medicină, prof. univ., **Nina Bogdanscaia**, dr.h.în medicină, **Natalia Doicov**, dr .în medicină, **Vitalie Tîrbu,** patomorfolog, **Tatiana Cernîi,** ginecolog, Institutul Oncologic din Moldova

În prezent există un interes crescut faţă de papilomovirusuri (HPV), luându-se în consideraţie rolul potenţial al acestora în patogeneza tumorilor maligne. Infecţia cu HPV al colului uterin, după cum se ştie (Syrjanen S, Puranen M, 2000), afectează predominant persoanele adulte sexual active, însă în ceea ce priveşte papiloamele cutanate de diversă localizare sunt afectate persoanele de diferită vârstă. De asemenea, este mult discutată în literatura de specialitate (Arena S. şi colab., 2002; Nobbenhuis M.A., Helmerhors T.J., 2002; Bondyopadhyay S. şi colab., 2003; Smith E.M., şi colab., 2004) posibilitatea transmiterii în cadrul travaliului a infecţiei maternale cu HPV nou-născutului, această infecţie fiind cauza majoră a papilomatozei laringiene juvenile.

Bosh A.X. şi colab. (1995) au găsit gene de HPV în 93% de carcinoame de col uterin din 881 cercetate. Mai puţin sunt cunoscute relaţiile între HPV-infecţie şi tumorile altor organe: mucoasa bucală, faringele, laringele, pielea. Cercetările acestor relaţii pot fi realizate prin metode morfologice relativ simple (comparativ cu cele virusologice şi molecular biologice), datorită faptului că infecţia productivă cu HPV duce la apariţia în epiteliul stratificat pavimentos a koilocitelor - celulelor cu halou transparent perinuclear (IARC Monographs, 1995, vol. 64). Cercetările leziunilor cu semne

morfologice de HPV-infecție sunt deosebit de actuale, având, totodată, şi o mare valoare practică, deoarece influențează semnificativ asupra strategiei tratamentului leziunilor preneoplazice şi au o importanță indiscutabilă în profilaxia secundară a cancerului.

Conform datelor IARC (IARC monographs, 1995), infecția genitală cu HPV se transmite prin contact direct, schimbările mucoaselor genitale apărând deseori precoce, peste 4-6 săptămâni. Verucele sunt mai frecvente la persoanele cu iroziuni cutanate cauzate mai mult de activitatea profesională, spre exemplu, la lucrătorii care prelucrează peştele şi puii.

Scopul studiului a fost identificarea în colul uterin, în mucoasa bucală, faringe, laringe, învelişul cutanat şi în mucoasele învecinate acestuia a tipurilor de leziuni tumorale benigne şi maligne cu semne morfologice de infecție cu papilomavirusuri (HPV-infecție).

Sarcinile de bază sunt:

1)cercetarea electronooptică a modificărilor celulare produse de HPV în epiteliul stratificat pavimentos al cervixului uterin;

2)determinarea vârstei medii a pacientelor cu diverse leziuni koilocitozice benigne şi neoplazice ale colului uterin, pentru urmărirea perioadelor de timp în evoluția naturală a cancerului;

3)determinarea tipurilor de leziuni benigne bucale, faringiene, laringiene, cutanate şi cervicale mai frecvent asociate cu koilocitoza.

Materiale şi metode. Au fost cercetate histopatologic 2210 leziuni cu semne de HPV-infecție, localizate în piele, cavitatea buclă, faringe, laringe, esofag, regiunea anală, uretră, penis, vagin, colul uterin. Din localizările extracervicale, koilocitoza a fost mai frecventă în formațiunile pseudotumorale şi tumorale ale pielii: veruce vulgare, veruce plane, kondiloame, molusc contangios, nevi, melanoame, carcinoame bazocelulare, spiradenoame ecrine, trichoepitelioame, keratoze seboreece, keratoacantoame, carcinoame pavimentoase. Printre neoformațiunele de alte localizări, koilocitoza a fost înregistrată în carcinoamele pavimentoase ale buzei inferioare, cavității bucale, limbii şi ale laringelui, în diskeratozele laringiene, leucoplaziile buzei, papiloamele mucoasei bucale şi carcinoamele pavimentoase ale penisului. Am revăzut preparate din arhiva histologică pentru decelarea koilocitozei în carcinoamele bazocelulare, nevii cutanați, melanoamele maligne. Au fost cercetate histopatologic 1547 de leziuni cu semne de HPV-infecție ale cervixului uterin. Prin metoda electronomicroscopică s-au examinat 41 de leziuni koilocitozice ale colului uterin: 11 cazuri de endocervicoză, 8 leucoplazii, 5 condiloame, 11 cazuri de displazie moderată şi 6 carcinoame in situ evoluate pe fond de koilocitoză.

Pentru studiul electronooptic materialul a fost fixat în soluție de aldehidă glutarică 5% în tampon fosfat 0,1M pH 7,4. Postfixarea s-a realizat cu soluție de tetraoxid de osmiu 1% în tampon fosfat 0,1M pH 7,2. Contrastarea ultrasecțiunilor s-a înfăptuit cu acetat de uraniu şi citrat de plumb. Pentru examinare s-a utilizat microscopul electronic JEM-100SX cu tensiunea acceleratorie de 60-80kV.

Rezultate şi discuții. Diferite leziuni ale cervixului uterin evoluate pe fond de HPV-infecție au fost cercetate în materialul biopsic recoltat de la 951 de paciente, la care am constatat şi vârsta la momentul stabilirii diagnosticului. Din analiza distribuției numerice şi procentuale a leziunilor investigate rezultă că endocervicozele sunt cel mai frecvent asociate cu HPV- infecția: din 951 de cazuri 573 au fost endocervicoze. Pe fond de endocervicoză, au evoluat condiloamele în 44 (7,6%) de cazuri, leucoplasiile – în 70 (12,2%), displaziile moderate – în 38 (6,6%), displaziile severe – în 40 (7,0%), carcinomele in situ – în 42 (7,3%), carcinoamele cu invazie incipientă – în 20 (3,5%), cancerele invazive – în 22 (3,8%). De menționat faptul că rata globală a neoplaziilor (displaziilor şi carcinoamelor) este sporită – 162 (28,3%) de cazuri din cele 573 de leziuni evoluate pe fond de endocervicoză cu semne de HPV- infecție.

Datele morfologice mărturisesc că există o anumită succesiune a evenementelor desfăşurate în epiteliu şi corionul conjunctiv în cadrul HPV- infecției cervixului uterin. Reproducerea papilomavirusurilor se manifestă, după cum reiese din datele noastre electronooptice, prin modificări în cromatina nucleară. În straturile intermediare se produce acumularea în nucleu a particulelor virale cu 45-50 nm în diametru. Proteina codificată de gena E4, cum s-a stabilit anterior, produce ruperea

citoscheletului, filamentele intermediare ale căruia rămân localizate numai la periferia citoplasmei, apărând, astfel, fenomenul de koilocitoză. Procesul patologic continuă cu îngroşarea epiteliului în urma stimulării proliferării celulare şi instalarea unui condilom plat, inversat sau papilomatos.

Procesul citoproliferativ declanşat de HPV în aria endocervicozei este mai activ, de asemenea, mult mai rapid ia aspectul neoplazii intraepiteliale, în comparaţie cu neoplaziile din lotul femeilor cu endocervicoză neinfectată de papilomavirusuri. După instalarea displaziei severe şi a carcinomului in situ, nu se mai produc particule virotice mature şi fenomenul de koilocitoză în aria neoplaziei dispare, ramânând numai în ariile învecinate cu arhitactonica normală.

Apariţia mai rapidă a cancerului pe fondul endocervicozelor infectate cu HPV poate fi explicată prin particularităţile evoluţiei lui naturale, când nu sunt trecute toate etapele intermediare (displazii de diferite grade, carcinom in situ) sau când durata tuturor acestora este foarte scurtă. Din datele obţinute în această lucrare referitor la vârsta medie, puţin variată în funcţie de severitatea leziunii neoplasice, se poate deduce că o mare parte de cancerele invazive, induse de HPV, omit unele trepte intermediare în evoluţia lor naturală.

Studiul endocervicozelor colului uterin, infectate cu HPV, şi al endocervicozelor neinfectate a permis a trage trei concluzii importante: 1) raportul dintre endocervicozele infectate cu HPV şi cele neinfectate este aproxmativ de 1:1; 2) neoplaziile apar foarte rar pe fondul endocervicozelor neinfectate cu HPV; 3) leziunile infectate cu HPV reprezintă un risc sporit de malignizare – neoplaziile au fost înregistrate în circa 30% cazuri. Acest studiu demonstrează că leziunile colului uterin infectate cu HPV reprezintă un risc sporit de malignizare, deci necesită un tratament adecvat şi o supraveghere atentă.

În ceea ce priveşte leziunile koilocitozice extracervicale, s-a constatat că semne de HPV-infecţie prezintă 22,3% papiloame cutanate, 59% nevi, 55% melanoame, 31% bazalioame, circa 1% carcinoame pavimentoase ale pielii, penisului, laringelui, buzei inferioare, cavităţii bucale şi limbii, 20% leucoplazii ale buzei, 32% papiloame ale mucoasei bucale, 9,5% diskeratoze laringiene. Procentajul mic de tumori maligne asociate cu koilocitoza se explică prin faptul că în cadrul apariţiei leziunii neoplazice infecţia productivă (de multiplicare a virusurilor) succede cu procesul proliferativ, când numai 2 gene (E_6 şi E_7) devin integrate în genomul celular şi reproducerea particulelor virale, deci şi koilocitoza, nu mai are loc.

Din neoformaţiunile cutanate, unele concluzii preventive pot fi făcute în privinţa carcinomului bazocelular, localizat pe ariile cutanate acoperite (neinsolate), pornind de la analiza datelor cu privire la 102 carcinoame bazocelulare cercetate. Pe suprafeţe cutanate descoperite au evoluat mai multe carcinoame bazocelulare, 78 din 102; 19 (24,4%) din 78 de carcinoame au fost însoţite de koilocitoză în epiderm. Pe suprafeţe cutanate acoperite au fost asociate cu koilocitoză circa jumătate din tumori: 11 (45,8%) din 24 de carcinoame bazocelulare cu atare localizare. Din aceste date se poate deduce că în regiunile neinsolate ale pielii o mare parte de carcinoame bazocelulare pot fi induse de papilomavirusuri.

Fenomenul de koilocitoză a fost cercetat în 399 de cazuri de tumori melanice maligne şi benigne. Din numărul total menţionat (399 de cazuri), 312 au fost nevi şi 87 melanoame maligne. În conformitate cu datele obţinute, koilocitoza s-a prezentat în epidermul adiacent tumorii în 185 (59,3%) de cazuri de nev şi în 48 (55,2%) de cazuri de melanom. În ceea ce priveşte nevii, s-a constatat că în ariile de tegument descoperit aceştia au fost asociaţi cu koilocitoza în 78 (42,2%) de cazuri, însă în ariile acoperite asocierea nevilor HPV infecţia a fost mai mare, în 107 (57,8% de cazuri). Referitor la melanoamele maligne, semne de HPV infecţie s-au observat mai frecvent în ariile cu tegumentele descoperite (29 de cazuri, 60,4%); în ariile cu tegument acoperit koilocitoza s-a întâlnit în 19 (39,6%) cazuri de melanom. De menţionat faptul că în majoritatea cazurilor nevii cu koilocitoză au fost asociaţi cu papiloame (97 de cazuri, 90,6%).

Din datele obţinute reiese că în epidermul adiacent nevului evoluat în ariile cutanate acoperite se observă mult mai frecvent, comparativ cu ariile expuse razelor solare, prezenţa koilocitelor, fapt din care se poate deduce rolul patogenic posibil al HPV infecţiei în apariţia cel puţin a unora din nevi. De asemenea, faptul că nevii asociaţi cu papiloame manifestă semne microscopice de HPV

infecție în majoritatea cazurilor implicarea virusului în aceste leziuni poate fi suspectată deja în cadrul investigației clinice.

Concluzii

1.Endocervicozele colulului uterin sunt în 45% cazuri infectate cu papilomavirusuri şi reprezintă un risc sporit de malignizare. Neoplaziile (displaziile, carcinomul in situ şi cel invaziv) se înregistrează rareori, în 2% cazuri, pe fondul endocervicozelor neinfectate cu papilomavirusuri şi sunt deosebit de frecvente, în 30% cazuri, pe fondul endocervicozelor cu semne morfologice de infecție papilomavirotică.

2.Procesul citoproliferativ declanşat de papilomavirusuri în aria endocervicozei este activ şi rapid ia aspectul neoplaziei. Pornind de la vârsta medie a pacientelor, puțin variată în funcție de severitatea leziunilor neoplazice, cancerele invazive ale colului uterin trec rapid sau omit unele trepte intermediare (displazia moderată, displazia severă, carcinomul in situ, carcinomul in situ cu invazie incipientă) ale evoluției sale naturale.

3.Koilocitoza, semn morfologic al infecției papilomavirotice, frecvent se decelează în epiteliul pluristratificat pavimentos din unele leziuni cutanate: papiloame (în 22% cazuri), nevi (59%), melanoame maligne (55%), carcinoame bazocelulare (31%). În nevii asociați cu papiloame koilocitoza este foarte frecventă (90% cazuri). În mucoasa bucală, koilocitoza se evidențiază în 32% papiloame şi 20% leucoplazii.

4.În epiteliul din vecinătatea carcinoamelor pavimentoase ale pielii, cavității bucale, limbii, laringelui, penisului, koilocitoza se constată numai în circa 1% cazuri, probabil, din cauza trecerii infecției productive în cea de transformare, când în genomul celulelor epiteliale rămân integrate numai unele gene virale şi nu mai are loc reproducerea particulelor virale, deci şi fenomenul de koilocitoză.

Bibliografie selectivă

1. Arena S., Marconi M.,Ubertisi M., Frega A. et al., *HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution.* Minerva Ginecol., 2002, 54(3), 225-237.

2. Bandyopadhyay S., Sen S., Majumdar I., Chatterjee R., *Human papillomavirusinfection among Indian mothers and their infants*. Asian Pac. Cancer Prev., 2003, 4(3), 179-184.

3. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N., Sheman et al. and International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group, *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancers : a worldwide perspective*. J.Nat. Cancer Inst, 1995, 87,796-802.

4. IARC monografs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. *Human papillomaviruses.*, vol 64, 1995.

5. Nobbenhuis M.A.Helmerhorst T.J., Van den Brule A.J. et al., *Hiigh-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum.* Br.J. Cancer, 2002, 87(1), 75-80.

6. Smith E.M.,Ritchie J.M.,Yancovitz J. et al., *Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission.* Sex.Trasm. Dis., 2004, 31(1), 57-62.

7. Syrjanen S., Puranen M., *Human papillomavirus infections in children : the potential role of maternal transmission.* Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2000, 11(2), 259-274.

Rezumat

A fost cercetat aspectul morfohistopatologic a 2210 leziuni asociate cu koilocitoză – semn morfologic de infecție cu papilomovirusuri (HPV). Aceste leziuni au fost frecvente în colul uterin, piele, mucoasa bucală, laringe, esofag, uretră, regiunea anală. O anumiă succesiune a evenimentelor desfăşurate în cadrul HPV-infecției a fost stabilită histologic şi electronomicroscopic în mucoasa colului uterin. S-a constatat apariția frecventă şi rapidă a neoplaziilor în ariile endocervicozelor

(pseudoeroziunilor) de col uterin. De asemenea, frecvent au fost asociate cu koilocitoză carcinoamele bazocelulare cutanate, tumorile melanice benigne şi maligne din ariile acoperite ale pielii.

Summary

2210 lesions associated with koilocytosis – morphological sign of papillomavirotic infection, were studied histopathologically. Such lesions were common in the uterine cervix, skin, oral mucosa, larynx, esophagius, uretra, anal region. Histologically and electronomicroscopically it was established a sequence of events in the cervical mucosa during the papillomovirotic infection. It was found the frequent and rapid development neoplastic in the area of the infected cervical pseudoerosion. Basal cell carcinoma, benign and malignant melanic tumours of covered skin areas were also frequently associated with koilocytosis.

ALGORITMUL INVESTIGAȚIILOR LA PACIENTELE CU CANCER MAMAR PENTRU DEPISTAREA CANCERULUI PRIMAR-MULTIPLU AL ORGANELOR HORMONODEPENDENTE

Larisa Sofroni, dr. h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

În ultimii ani specialiştii în domeniu remarcă o creştere semnificativă a numărului pacientelor cu polineoplazii, în special ale organelor hormonodependente [2, 4, 10]. Această creştere depinde de mai mulți factori, precum creşterea numărului de pacienți oncologici în general, majorarea termenului de supraviețuire a bolnavelor de cancer ca rezultat al succeselor oncologiei clinice în tratamentul tumorilor maligne, perfecționarea metodelor de diagnostic care permit diferențierea caracterului tumorii: primar-multiplă sau metastatică, ca rezultat al progresării primului proces malign etc. [9, 10, 13].

Materiale şi metode. Acest studiu prospectiv s-a efectuat în baza analizei datelor clinice şi paraclinice a 107 paciente cu cancer primar-multiplu al organelor hormonodependente (CPM al OHD) – al glandelor mamare, corpului uterin, ovarelor, glandei tiroide şi segmentul drept al colonului - care au fost tratate în Institutul Oncologic în perioada anilor 2000-2005. Cancer primar-multiplu bilateral al glandelor mamare (CPMB al GM) a fost depistat în 74 de cazuri: 30 de paciente cu cancer sincron şi 44 de paciente cu cancer metacron. La 22 paciente cancerul mamar s-a asociat cu CHD de altă localizare, iar 11 paciente au avut CPM al OHD fără afectrea glandelor mamare.

Rezultate. Datele din literatura de specialitate contemporană arată că unicul criteriu de divizare a CPMB în sincron şi metacron este intervalul de timp dintre depistarea primei şi celei de-a doua tumori. Ținând cont de timpul de creştere şi dublare a masei tumorale, se consideră că mai aproape de realitate sunt criteriile indicate de majoritatea autorilor, conform cărora procesul este apreciat ca sincron, când tumorile apar în acelaşi timp sau în timp de 2 ani şi ca metacron – dacă tumorile s-au depistat într-un interval de timp mai mare de 2 ani după tratamentul primului cancer [7, 8, 9].

Analizând materialul nostru, am constat că din 74 de paciente cu CPMB al GM la 30 de paciente tumorile s-au manifestat în termen până la 2 ani, iar la 44 – la divers interval de timp. Termenul manifestării clinice a tumorilor maligne metacrone diferă în funcție de localizarea acestora *(tab. 1)*. Cel mai frecvent procesele metacrone au fost depistate în intervalele de la 4 până la 6 ani şi de la 6 ani şi mai mult, respectiv, la 17 şi 18 paciente. Practic, jumătate din pacientele cu cancer al glandei tiroide (45,4%) au fost depistate în perioada de 2-4 ani după tratamentul primului cancer. Pentru cancerul ovarian nu s-a observat vreo legitate în depistarea celei de-a doua tumori maligne, posibil, din cauza numărului mic de paciente investigate. Pentru pacientele cu cancer endometrial cea mai critică a fost perioada până la 2 ani şi de 2-4 ani, deoarece, practic, în acest interval de timp au fost

depistate 66,7% procese maligne. Pacientele cu cancer al colonului s-au adresat cu a doua tumoare malignă în perioada de la 4-6 ani în 40% cazuri.

De menționat faptul că deşi până la 2 ani pacientele se află la evidență şi chiar sunt supuse unui tratament specific la Institutul Oncologic, frecvența polineoplaziilor depistate în această perioadă este cea mai mare – 39 de paciente (34,6%) cu CPM al OHD de diferită localizare.

Din toate cazurile de CPM al OHD afectarea ambelor glande mamare s-a depistat cel mai frecvent – în 74 de cazuri, dintre care la 30 de paciente (40,5%) a doua tumoare a fost înregistrată până la 2 ani după tratamentul primului cancer, de la 2 până la 6 ani – în 26 de cazuri (35,2%). La 18 paciente (24,3%) a doua tumoare metacronă a fost descoperită după 6 şi mai mulți ani.

Prin urmare, analiza retrospectivă a timpului depistării CPM al OHD permite a trage concluzia că pacientele cu cancer unilateral al GM trebuie supravegheate pe tot parcursul vieții nu numai pentru monitoringul evoluției clinice a primului proces malign, ci şi pentru depistarea la timp a celui de-al doilea proces malign: sincron sau metacron.

Tabelul 1

Timpul manifestării clinice şi depistării tumorilor maligne sincrone şi metacrone la pacientele cu cancer primar-multiplu al OHD

Localizarea tumorii maligne	***Timpul depistării după tratamentul primului cancer (n. a., %)***			
	Până la 2 ani	*2-4 ani*	*4-6 ani*	*Mai mult de 6 ani*
CGM (74)	30 (40,5%)	9 (12,2%)	17 (22,9%)	18 (24,4%)
Ca al glandei tiroide (11)	3 (27,3%)	5 (45,4%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)
Ca ovarian (3)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	1 (33,3%)
Ca endomet. (9)	3 (33,3%)	3 (33,3%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
Ca al colonului (segmentul dextra) (10)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	2 (20%)
În total	39 (36,5%)	20 (18,7%)	24 (22,4%)	24 (22,4%)

Mai mult ca atât, nu în toate cazurile pacientele care au suportat tratament în legătură cu un cancer au vigilență oncologică sporită şi deseori al doilea proces malign este depistat într-un stadiu avansat numai din cauza adresării tardive la medic.

Conform studiului dat, la adresarea cu a doua tumoare malignă la pacientele cu CPMB al GM cancere intraductale nu au fost depistate, s-a descoperit procesul malign în stadiul I al maladiei în 3,4% cazuri, în stadiul IIa – în 29,7%, iar în stadiul IIb – de 1,4 ori mai frecvent – în 41,8% cazuri. Stadiile IIIa şi IIIb ale maladiilor au fost înregistrate, respectiv, în 13,5% şi 9,4% cazuri *(fig. 1)*

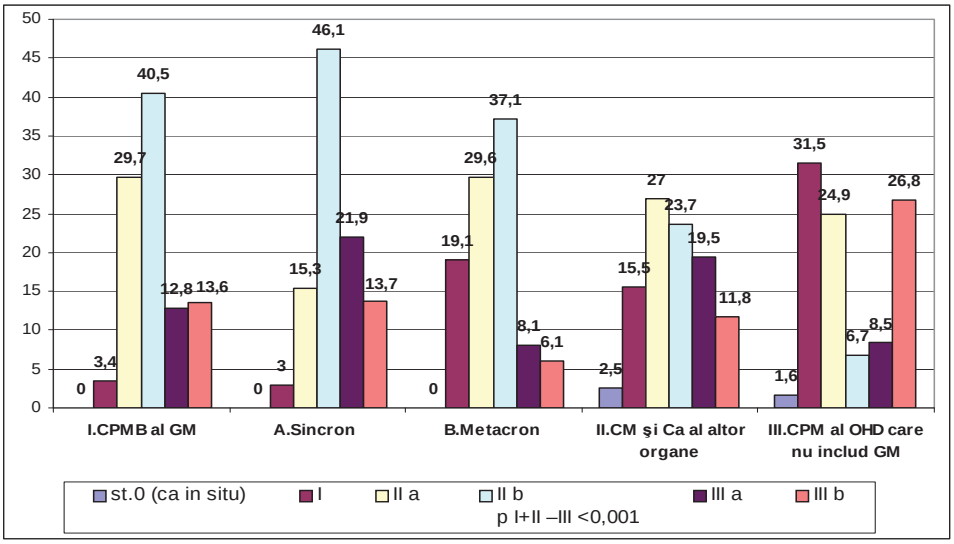


Fig. 1. Extinderea procesului malign la pacientele cu diverse asocieri de CPM al OHD la adresare cu al doilea cancer

Pacientele cu procese sincrone ale glandelor mamare au fost depistate în stadiul I în 3,0% cazuri, de 5 ori mai frecvent în stadiul IIa – 15,3%, de 3 ori mai frecvent în stadiul IIb – în 46,1% cazuri. Stadiile IIIa şi IIIb au alcătuit, respectiv, 21,9% şi 13,7% cazuri.

La pacientele cu CPMM al GM extinderea tumorii metacrone a corespuns stadiului I în 19,1% cazuri, de 1,5 ori mai frecvent stadiului IIa – 29,6%, iar stadiului IIb – în 37,1% cazuri. Procesele avansate – stadiile IIIa şi IIIb – au constituit numai 8,1% şi 6,1% cazuri.

Pacientele cu CM şi Ca al altor organe s-au adresat în 2,5% cazuri cu cancer în stadiul 0, în 15,5% cazuri cu procese în stadiul I, de 1,7 ori mai frecvent – în 27,0% cazuri – cu procese în stadiul Iia; stadiul IIb a constituit 23,7% cazuri, iar în 19,5% şi 11,8% cazuri pacientele au fost depistate în stadiile IIIa şi IIIb ale maladiei.

La pacientele cu procese maligne primar-multiple fără afectarea glandelor mamare s-a înregistrat cancerul „in situ" în 1,6% cazuri, practic, fiecare a treia pacientă s-a adresat cu stadiul I al maladiei – 31,5%, stadiul IIa a fost înregistrat în 24,9%, iar frecvența stadiului IIb – de 3,7 ori mai mică – numai în 6,7% cazuri. Stadiul IIIa a constituit 8,5% şi, cu părere de rău, cel mai frecvent s-au adresat pacientele în stadiul IIIb al maladiei – în 26,8% cazuri.

Aşadar, analiza celor relatate mai sus demonstrează că experiența proprie a pacientelor deja tratate de un cancer nu totdeauna se află la baza unei depistări precoce a celei de-a doua tumori maligne. De aceea, pe tot parcursul vieții e necesară o supraveghere sistematică a pacientelor cu un singur cancer în vederea depistării precoce a altui posibil proces malign.

Totodată, creşterea procesului supraviețuirii pacientelor cu cancer în stadiul 0 – IIb permite a depista cel de-al doilea proces malign şi aprecierea acestei tumori ca primar-multiple, deoarece în procesele maligne generalizate este dificil de apreciat caracterul tumorii – metacronă sau metastatică, ca rezultat al generalizării primului proces malign.

Aşadar, ținând cont de ferecvența apariției cancerului metacron atât al glandelor mamare, cât şi al altor organe, este necesar a respecta algoritmul investigațiior elaborat pentru pacientele cu cancer mamar pentru depistarea CPM al OHD la diferite etape ale serviciului medical *(tab. 2)*.

Algoritmul investigațiilor de control în cadrul supravegherii pacientelor după tratamentul radical al cancerului mamar include pe lângă investigația clinică a glandei mamare controlaterale obligator şi examinarea mamografică a acesteia, USG glandei tiroide, a organelor cavității abdominale şi a spațiului retroperitonial, a organelor sistemului genital, colonoscopia sau rectoromanoscopia.

Tabelul 2

Algoritmul de diagnostic al CPM al OHD la pacientele cu cancer mamar unilateral

Denumirea investigației	***Medicul de familie***	***Ginecologul raional***	***Oncologul raional***	***Policlinica IMSP IO***	***Secțiile curative ale IMSP IO***
Cancerul primar-multiplu al glandelor mamare					
Examinarea clinică a GM	+	+	+	+	+
Mamografia			+	+	+
USG GM şi g/l regionali				+	+
Biopsia aspiratorie		+	+	+	+
Confirmarea histologică a diagnosticului		+	+	+	+
Cancerul organelor genitale (ovarele, corpul uterin)					
Examinarea clinică a organelor genitale (în valve)	+	+	+	+	+
Examenul citologic		+	+	+	+
Colposcopia		+		+	+
USG uterului, ovarelor şi a g/l regionali		+	+	+	+

Biopsia-țintă a exocervixului		+	+	+	+
Chiuretagul cavității uterine şi al canalului cervical		+		+	+
Cancerul glandei tiroide					
Examinarea clinică a glandei tiroide	+	+	+	+	+
USG glandei tiroide şi a g/l regionali				+	+
Scintigrafia glandei tiroide cu Te 99			+	+	+
Biopsia aspiratorie		+	+	+	+
Cancerul colonului					
Examinarea clinică (palparea)	+	+	+	+	+
Colonoscopia cu biopsia formațiunii cu analiza morfologică a materialului obținut		+	+	+	+
Investigații generale (pentru toate localizările)					
Monitorizarea statutului hormonal în serul sangvin			+	+	+
Monitorizarea statutului imun al organismului			+	+	+
Monitorizarea markerilor tumorali			+	+	+
Diagnosticul maladiilor concomitente, tratamentul lor	+	+	+	+	+
Confirmarea morfopatologică a diagnosticului			+	+	+
Tomografia computerizată (la necesitate)				+	+
Tomografia prin rezonanța magnetică (la necesitate)				+	+

Concluzii

1. Deşi majoritatea tumorilor maligne primar-multiple ale altor organe hormonodependente au fost depistate în primii doi ani după tratamentul radical al primului cancer (37,4%), totuşi riscul apariției tumorilor metacrone se păstrează, practic, pentru toată viața.

2. Pacientele cu cancer mamar trebuie să se afle sub supravegherea oncologului pe parcursul întregii vieți cu control anual minuțios al tuturor organelor şi sistemelor.

Bibliografie selectivă

1. Berstein L., Imyanitov E. et al., *CYP 19 gene polymorphism in endometrial cancer patiens.*//J. Cancer Res. Clin. Oncol:, 2001, vol. 127, pag.135-138.

2. Белев Н., Самотыя Е. и др*., Гормонозависимые опухоли* Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. С.-Петербург, 2002, стр. 446-448.

3. Бохман Я. В., Рыбин Е. П., *Полинеоплазии органов репродуктивной системы.* Санкт-Петербург, 2001, стр. 1-239.

4. Годорожа Н. М., *Профилактика рака молочной железы,* Кишинев, Штиинца, 1991, стр. 1-182.

5. Имянитов Е. Н., *Молекулярные-генетические аспекты патогенеза билатерального рака молочной железы"* Автореф. дисс. д.м.н., стр.1-47.

6. Рыбин Е. П., Бернштейн Л. М., и др*., Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями формирующими синдром «гормоно-ассоциированных» раков* // Вопр. Онк., т.42, № 3, 1996, стр.41-45.

7. Рыбин Е. П., Цырлина Е. В., и др., *Особенности нарушений в репродуктивной системе и гормоночуствительности опухолей у больных новообразованиями, формирующими синдром «гормоно-ассоциированных» раков //* Вопр. Онкол., т.42, № 3, 1996, стр. 45-51.

8.Непомнящая Е. М., Франциянц Е. М. и др., *Супероксидустраняющая активность сыворотки крови больных при первично-множественных злокачественных опухолях* // Вопр. Онкол, № 3, 1999, т.45, стр. 258-261.

9. Орловская Л. А., Непомнящая Е. М. и др., *Хирургический метод в комплексном лечении ПМЗО. Проблемы Современной Онкологии.* Тез. докл. IV Всероссийского Съезда онкологов, Р-н-Д, т.2, 1995, стр. 452-453.

10. Семиглазов В. Ф., Нургазиев К*., Опухоли молочной железы (лечение и профилактика),* 2001.

11. Сельчук В. А, Казубская Т. П. Белев Н. Ф. с соавт., *Генетические аспекты первично-множественных новообразований «ПМНЗ»* // Вест. Всес. Онкол. Науч. Центра АМН СССР, № 1, 1990, стр. 28-31.

12. Сельчук В., *Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение, закономерности развития*). Автореф. дисс. д.м.н., 1994.

13. Хансон К. П., Чиссов В. И., *Гормонозависимые опухоли Материалы IX Всероссийской конференции онкологов,* С-Петербург., 2002, стр. 1-518.

Rezumat

Pacientele cu cancer mamar trebuie să se afle sub supravegherea oncologului pe parcursul întregii vieți, necesitând controlul anual al tuturor organelor şi sistemelor. Algoritmul investigațiilor de control în cadrul supravegherii pacientelor după tratamentul radical al cancerului mamar include obligatoriu investigația clinică a glandei mamare controlaterale, examinarea mamografică a acesteia, USG glandei tiroide, a organelor cavității abdominale şi a spațiului retroperitonial, a organelor sistemului genital, colonoscopia sau rectoromanoscopia.

Deşi majoritatea tumorilor maligne primar-multiple ale altor organe hormonodependente sunt depistate în primii 2 ani după tratamentul radical al primului cancer (37,4%), totuşi riscul apariției tumorilor metacrone se păstrează, practic, pentru toată viața.

Summary

Patients with Brest cancer need to be under monitoring of oncologist for entire life with annual control of all the organs and systems. The investigation algorithm in the frame of monitoring of patients after radical treatment of Brest cancer obligatory includes the clinic investigation of contralateral mammary gland, its mammography, USG of thyroid gland, cavity abdominals and retroperitoneal organs, genital system organs, colonoscopy, rectoscopy. In spate of the fact that majority of primary multiple malignant tumors of hormone dependent organs are revealed during 2 years after radical treatment of the first cancer (37, 4%)

The risk of appearance of metachronic tumors practically is maintained for the entire life.

ANALIZA CLINICO-IMUNOLOGICĂ ÎN MALADIILE BENIGNE ŞI CANCERUL GLANDEI MAMARE

Nadejda Godoroja, dr.h. în medicină, prof. univ., **Elena Cudina,** dr. în medicină, **Eugenia Samotîia,** dr. în medicină, **Alexandru Cotruță,** cercet. şt. stagiar, **Larisa Sofroni,** dr.h. în medicină, **Natalia Botnariuc,** cercet. şt. stagiar, **Petru Pihut,** dr.h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul glandei mamare (CGM) în Republica Moldova ocupă primul loc în ierarhia incidenței în tumori maligne. În ultimii 10 ani incidența CGM este în creştere nu numai în țara noastră, ci şi în alte țări economic dezvoltate [2].

Despre factorii care contribuie la creşterea incidenței în CGM în literatura de specialitate mondială se discută mereu. Un factor de risc recunoscut de toți este cel genetic, reflectarea parțială a prezenței acestui factor de risc fiind posibilă şi în baza studierii anamnesticului ereditar – predispunerea ereditară la formațiuni maligne, inclusiv CGM. Dar prezența factorului de risc, de asemenea şi a celui ereditar, se atribuie la categoria „ posibil şi realitate", deoarece nu toate femeile cu anamnestic ereditar agravat se îmbolnăvesc de CGM.

Până în prezent se discută mecanismele biologice ale realizării riscului la bolnavele cu predispunere ereditară – sunt determinate de mutațiile în genele BRCA-1 şi BRCA-2 sau se includ alte mecanisme ale cancerogenezei.

Printre factorii de risc importanți, în ultimul timp sunt considerați factorii ecologici, inclusiv consecințele catastrofei de la Cernobâl, care se puteau manifesta prin acțiunea dozelor mici de radiație asupra țesutului mamar, inderect contribuind la hipofuncția glandei tiroide. Rolul hipotiroidiei în dezvoltarea CGM devine tot mai evident [6,7,8]. Hipofuncția glandei tiroide, contribuind la dezvoltarea hiperestrogenemiei cumulative, totodată, alături de funcția suprarenalelor, determină starea imunității.

Încă în anii '70 ai secolului trecut, V. Diliman [5] considera că unul din mecanismele de realizare a riscului în cancer este imunodepresia, de aceea studierea influenței patologiei glandei tiroide la bolnavele de maladii benigne (MB) şi CGM asupra imunității la un nivel mai avansat, datorită noilor direcții ale imunofiziologiei şi imunoendocrinologiei, ar permite cunoaşterea mai profundă a corelației dintre funcția glandei tiroide şi imunitate la aceste patologii ale glandei mamare. De aceea, studiul dat este consacrat determinării stării imunității la bolnavele de CGM, inclusiv la prezența a doi factori de risc – predispunerea ereditară şi patologia glandei tiroide.

Scopul studiului a fost cercetarea corelației clinico-imunologice dintre MB şi CGM în funcție de predispunerea ereditară la procesele maligne şi de starea glandei tiroide

Materiale şi metode. Drept material de studiu au constituit datele clinice şi paraclinice a 59 de bolnave, dintre care cu MB (fibroadenom - 6, mastopatie fibrocistică - 20, papilom intraductal - 4) – 30 şi CGM – 29 de bolnave, care au primit tratament în Institutul Oncologic din anul 2005 până în 2007. Divergențe de vârstă în grupele de bolnave, practic, n-au fost: cu MB vârsta medie a alcătuit 43 de ani şi cu CGM – 44,9 ani.

Pe lângă metodele de diagnostic, pentru determinarea caracterului procesului în glandele mamare (clinic, mamografic, USG, citologic etc.), conform anchetei speciale, a fost studiată şi anamneza ereditară (predispunerea ereditară la procese maligne) şi starea glandei tiroide (clinic, USG, citologic, la bolnavele operate de adenom şi histologic). În grupul bolnavelor de CGM la 13 bolnave etapa I a tratamentului a fost chirurgicală, la 5 – radioterapia (RT) preoperatorie şi la 11 – polichimioterapia neoadjuvantă (PCTN) şi RT preoperatorie. Cercetările imunologice au inclus imunofenotiparea limfocitelor patului vascular periferic cu ajutorul anticorpilor monoclonali la CD19,CD3, CD4, CD8, CD5, CD16, CDHLADR (SRL«SORBENT», Rusia), care se determinau prin metoda microscopiei luminiscente. Adăugător la criteriile generale s-a folosit raportul sumei

$CD4^+$ şi $CD\ 8^+$ către numărul total al $CD3^+$ T-limfocitelor, care în normă este de 1,0 (indicele 0,86-1,1). La dereglarea stării funcţionale a subpopulaţiei imunoregulatorii a T-limfocitelor, indexul mai jos de 0,86 reflectă numărul dublu negativ al $CD3^+$, $CD4^+$ şi $CD\ 8^+$; mai sus de 1,1 – numărul dublu pozitiv al celulelor $CD3^+$, $CD4^+$ şi $CD\ 8^+$.

Analiza răspunsului imun a fost efectuată după metoda descrisă anterior [3,4], conform căreia s-au evidenţiat 3 tipuri de expresie a antigenelor diferenţiate ale T şi B-limfocitelor:

I- insuficientă (indicele <0,86);

II- forţată (indicele >1,1);

III- balanţată (indicele 0,86-1,1).

Gradul imunodepresiei s-a determinat potrivit raportului procentual al antigenelor specifice în fiecare grupă de bolnave. Diferenţa statistic veridică a valorilor medii a fost stabilită conform T-criteriului Student şi indicelui de semnificaţie a diferenţelor – p.

Rezultate. Analiza datelor obţinute a demonstrat că la bolnavele de CGM cu predispunere ereditară la procese maligne tipul balanţat al expresiei imune s-a constatat la 33,4% şi la cele fără predispunere ereditară la 57,1%, iar cu MB - respectiv la 77,8% şi 66,7% *(tab.1)*.

În lipsa anamnezei ereditare frecvenţa tipului II (forţat) la bolnave de MB este mai înaltă decât la cele de CGM, respectiv 23,8% şi 14,3%. Tipul II al expresiei imune este specific pentru mai multe patologii cronice – hepatită, pielonefrită, anexită, care s-au depistat la bolnavele cercetate, respectiv în 13,6%, 22% şi 6,8% cazuri.

Tabelul 1

Tipul expresiei imune şi predispunerea ereditară la bolnavele de MB şi CGM

№	*Tipul patologiei*	*Anamneza ereditară*	*Tipul expresiei imune a antigenelor CD3,CD4,CD8 (%)*		
			I	*II*	*III*
1	MB	predispuse	11,1	11,1	77,8
		nedispuse	9,5	23,8	66,7
2	CGM	predispuse	46,6	20,0	33,4
		nedispuse	28,6	14,3	57,1

Printre procesele maligne la rude s-au depistat: CGM – 27%, cancer al colonului – 27%, laringelui, gastric, pulmonar, cancer de corp uterin, limfome maligne – câte 8%, cancerul pielii, buzei inferioare – câte 4%; 43,5% procese maligne s-au depistat la rude de prima linie şi 56,5% - la linia a II de rudenie.

Cercetarea stării glandei tiroide a determinat la 16 (33,3%) bolnave de MB şi la 13 (44,9%) bolnave de CGM patologia glandei tiroide, în care predominau adenomi *(tab.2)*.

Tabelul 2

Patologia concomitentă a glandei tiroide la bolnavele cu MB şi CGM

Patologia glandei tiroide	*MB*		*CGM*	
	n.a.	*%*	*n.a.*	*%*
Adenom	6	20,8	10	34,6
Chist	4	13,8	-	-
Tiroidită autoimună	2	6,9	1	3,4
Cancer	-	-	1	3,4
Hipotireoză	4	13,8	1	3,4
În total	16	55,2	13	44,8

În patologia concomitentă a glandei tiroide pentru CGM sunt specifice dereglări mai pronunţate ale imunităţii decât la MB, care se manifestă în micşorarea veridică a CD3, CD4, CD5, corespunzător, 50,9; 28,1; 38,7 şi 60,0; 39,5; 47,6 *(tab.3)*.

Tabelul 3

Indicii imunologici la bolnave cu MB şi CGM şi patologia concomitentă a glandei tiroide

Bolnave cu patologia glandei tiroide	***Antigenii diferenţiaţi (%)***							
	CD19	CD3	CD4	CD8	CD5	CD16	CDDR	СД4/ СД8
MB	3,1	60,0	39,5	19,4	47,6	14,9	13,0	2,52
CGM	2,7	50,9	28,1	19,0	38,7	15,7	14,3	1,99
p		<0,05	<0,05		<0,05			

Rezultatele analizei preventive a cercetărilor clinico-imunologice ale bolnavelor cu MB şi CGM au arătat că dereglările imunologice se întâlnesc în CGM, în special cele cu patologia concomitentă a glandei tiroide şi cele predispuse ereditar la procese maligne, în primul rând CGM, cancerul de colon, cancerul gastric.

Cercetarea particularităţilor sistemului imun la bolnavele cu MB şi CGM şi corelaţia acestuia cu patologia concomitentă (patologia glandei tiroide, procese cronice etc.) este necesar să fie continuată în scopul elaborării masurilor profilactice pentru tratamentul patologiei concomitente şi ameliorarea indicelor imunităţii.

Concluzii

1. La bolnavele de CGM cu predispunere ereditară la procese maligne, dereglările imunologice sunt mai evidente decât la bolnavele fără acest factor – varianta III (balansată) a expresiei antigenelor diferenţiate ale T – limfocitelor, a fost înregistrată respectiv la 33,4% şi 57% bolnave.

2. Gradul dereglărilor imunologice la bolnavele de CGM este mai înalt decât la bolnavele cu MB ale glandelor mamare, iar pentru bolnavele de CGM cu patologia concomitentă a glandei tiroide s-a stabilit micşorarea veridică a indicilor antigenelor diferenţiate CD3, CD4, CD5 (respectiv 50,9%;28,1%;38,7%), comparativ cu bolnavele cu MB (respectiv 60,0%; 39,5%; 47,6%).

3. Prezenţa factorului ereditar şi a patologiei concomitente a glandei tiroide la bolnavele cu MB şi CGM se manifestă printr-o imunodepresie mai pronunţată decât la bolnavele cu aceleaşi patologii fără aceşti factori de risc.

Bibliografie selectivă

1. Godoroja N., *Cancerul glandei mamare în R.Moldova*. I Congres de Oncologie, Chişinău, 2000, p. 95-98.

2. Samotîia E., Bahnarel I., Coreţchi L., *Procedeu de evaluare a statutului imun în condiţii de radiaţie sporită*. Inovaţia N 8, 2003.

3. Bohnarel I., Samotîia E., Coreţchi L., Moldovan M., *Procedeu de evaluarea statutului imun – MD 2667 C2,* Moldova, 2005.

4. Samotîia E., Bahnarel I., Coreţchi L., *Cu privire la problema valorii clinice a imunofenotipării.* Congresul II al Oncologilor, 2005, p.244-245.

5. Дильман В.Н., Анисимов В.Н., *Синдром кранкофилии – промотор канцерогенеза*. Всесоюзный съезд онкологов. Изд. ”Медицина”, Ташкент, 1979, стр. 465-466.

6. Кирсанов В., Хайленко Е., Богуш Е., Керимов А. И др., *Особенности клинического течения рака молочной железы в сочетании с опухолевым и неопухолевыми заболеваниями щитовидной железы*. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда. 28 сентября-1 октября 2006, Баку, стр. 126.

7. Летягин В.П., *Первичные опухоли молочной железы*. Практическое руководство по лечению. М. изд. «Миклош», 2005, стр. 95.

8. Пустырский Л.А., *Рак молочной железы*. Минск, Высшая школа, 2003, стр. 95.

Rezumat

Studiul statutului imun prin metoda imunotipării limfocitelor patului vascular periferic şi determinarea antigenelor diferenţiate la 30 de bolnave cu maladii benigne (MB) şi la 29 de bolnave

de cancer al glandei mamare (CGM) şi analiza acestuia în funcţie de factorul ereditar şi patologia concomitentă a glandei tiroide a evendenţiat acţiunea imunodepresivă a factorilor studiaţi la bolnavele cu MB şi CGM.

Summary

The study imune state with lymphocyt immunothypesion method periferal vessels and determinesion antigen for 30 patients with benign tumors (BT) and 29 patients with breast cancer (BC). The analyse in function from actions of hereditary factor and concomitant patology of thyroid gland is gain ground this factors for immunosuppression by patients with BT and BC.

ASPECTE ACTUALE ALE DIAGNOSTICULUI, MORFOLOGIEI, CLINICII ŞI TRATAMENTULUI CANCERULUI MAMAR IN SITU

Vasile Jovmir, dr.h. în medicină, conf., **Simona Chiaburu,** medic-ordinator, **Lilia Moraru,** medic rezident, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul mamar cuprinde două entităţi separate, cu pronostic şi tratament diferit: cancerul mamar neinvaziv (carcinomul in situ) şi cancerul mamar invaziv. Morfogeneza cancerului mamar este constituită din câteva etape: hiperplazie, atipie şi carcinom in situ, cancerul invaziv. Până la dezvoltarea invaziei, când apare riscul metastazării celulelor canceroase, bolnava poate fi garantat vindecată, iar vindecarea pacientului este scopul principal şi cauza existenţei oncologiei. Cu părere de rău, la moment cancerul mamar avansat (st. III-IV) constituie în Republica Moldova 43,9 %, iar aceasta determină rezultatele nesatisfăcătoare ale tratamentului. Carcinomul neinvazv în ţările UE este depistat în 20-40 % cazuri, în Republica Moldova în 1,5-2 %.

Carcinomul in situ (CIS, carcinomul neinfiltrativ, carcinomul neinvaziv) este termenul folosit pentru a defini proliferarea celulelor epiteliale maligne în sistemul ductal –lobular fără depăşirea membranei bazale şi fără invazie în ţesutul conjunctiv. Conform datelor diferitor autori, frecvenţa carcinomului in situ alcătuieşte 5-40% din totalitatea cancerelor glandei mamare primar depistate [4,6,8,13]. În anul 1898 a apărut prima lucrare documentală despre cancerul neinvaziv, iar în 1908 A.Cornil a descris asemănarea celulelor cancerului invaziv cu celulele canceroase delimitate de epiteliul ductal. G.Cheatle şi M.Cutler au fost printre primii care au afirmat că CIS este o formă de cancer, reprezentată de un complex de celule maligne, delimitate de epiteliu, neincluzând în proces membrana bazală. CIS face parte din formele precoce de cancer. Conform clasificării internaţionale, după sistema TNM (2003), CIS se atribuie la stadiul 0, iar tumoarea primară este considerată T is. Toate acestea vorbesc despre dimensiunile minimale ale CIS. În realitate CIS poate atinge 5-10cm, chiar şi mai mult, neavând semne de invazie [4,6,8,13]. Din aceste considerente mulţi autori au propus divizarea CIS în două grupe: I - clinică (tumoare palpabilă) şi II - subclinică (depistată numai la examen mamografic, USG ,TC sau IRM).

Există două tipuri de CIS: I-ul - ductal (DCIS), care se dezvoltă din epiteliul ductal, şi II - lobular (LCIS), care se dezvoltă din epiteliul lobular. Cel mai frecvent este depistat carcinomul ductal in situ (DCIS).

Carcinomul ductal in situ (carcinom intracanalicular, carcinom intraductal) este proliferarea celulelor maligne în interiorul ducturilor glandei mamare fără afectarea membranei bazale. DCIS este o patologie destul de heterogenă, care constă din leziuni proliferative caracterizate prin atipii celulare de la minime la majore şi de aspecte arhitecturale foarte variate.

După clasificarea europeană, au fost diferenţiate trei categorii DCIS: puţin diferenţiat, moderat diferenţiat şi bine diferenţiat. Din punct de vedere morfologic există două tipuri de bază DCIS: I - comedocarcinom (cu evoluţie nefavorabilă), II - necomedocarcinom (cu evoluţie favorabilă) şi 4 subtipuri: micropapilar, papilar, solid şi cribriform. Aceste forme se întâlnesc rar de sine

stătător, de obicei fiind prezente minimum două subtipuri. Cea mai frecventă formă histologică este comedocarcinomul. Particularitatea comună a tuturor tipurilor morfologice este proliferarea celulelor epiteliale maligne în limita lumenului ducturilor fără invazie în stroma glandei mamare.

Tipul comedo are un aspect citologic mai malign, corespunde cu o necroză centrală ductală, în 50 % cazuri afectează un singur duct sau este prezent în mai mult de jumătate de canale invadate , are o rată de proliferare mare, se asociază mult mai frecvent cu arii de microinvazie şi prezintă adesea markeri de agresivitate biologică, cum ar fi aneuploidia. În majoritatea clasificărilor tipul comedo se asociază cu un grad nuclear ridicat.

Azzopardi a individualizat un tip histologic aparte ***crampon*** "clinging carcinoma ", definit ca o proliferare malignă constituită din unul sau din mai multe straturi celulare cu un strat mioepitelial normal, discontinuu sau absent.

Bazată tradiţional pe arhitectura leziunilor, clasificarea histopatologică a DCIS a evaluat în ultimii ani pentru a face loc unei clasificări cu scop de pronostic. Aceste clasificări sunt în mod esenţial fondate pe gradul nuclear şi de prezenţa necrozei. Arhitectura tumorii devine un factor sau un parametru secundar. În 1997, Conferinţa de Consensus din Filadelfia a refuzat de a priveligia orice clasificare printre cele existente şi a recomandat ca accentul să fie pus pe gradul nuclear, necroză, polaritate celulară, tipul histopatologic.

Gradul nuclear -au fost definite trei grade nucleare: scăzut, intermediar, ridicat în funcţie de mărimea nucleelor, numărul mitozelor, aspectului cromatinei.

Necroza - este definită ca prezenţa celulelor fantomă sau a fragmentelor cariorexice. Histopatologic se disting câteva subtipuri: comedonecroză, necroză punctiformă, absenţa necrozei.

Polaritatea celulară - reflectă orientarea radială a porţiunii apicale a celulelor tumorale în jurul spaţiilor intercelulare. Ea este caracteristică pentru carcinomul cu grad nuclear scăzut, pentru subtipul cribriform şi solid.

Arhitectura tumorii. Participanţii la conferinţă au recunoscut că însăşi arhitectura nu poate servi drept bază pentru o clasificare pronostică. Se recomandă a preciza tipul arhitectural observat şi în caz de aspecte arhitecturale multiple, ele trebuie enumerate conform unui mod de descreştere cantitativă. Tipurile arhitecturale admise de către experţii participanţi la conferinţă reprezintă următoarele forme: comedocarcinomul, cribriform, solidă, papilară, micropapilară.

Conform Conferinţei Consensus Philadelfia din 1997, particularităţile histologice ale CDIS trebuie să cuprindă:

- gradul nuclear (scăzut, intermediar, ridicat);
- prezenţa sau nu a necrozei, tipul necrozei.
- noţiunea de polaritate celulară.
- arhitectura proliferării celulare.

***Carcinomulul lobular in situ (LCIS*)** în concepţia lui Haagensen (1971) histologic se caracterizează printr-o proliferare epitelială intralobulară masivă, dar neinfiltrativă. Arhitectura lobulară este păstrată, iar celulele prezintă o morfologie omogenă, cu mitoze rare şi fără necroză. Apare, în special, la femei în premenopauză, după care poate regresa sau chiar dispare [4]. Din aceste motive autorul propune denumirea de "neoplazie lobulară". C.D.Haagensen la examinarea a 10 000 de paciente cu tumori benigne a depistat LCIS la 2,7%. Spre deosebire de DCIS, LCIS nu se manifestă prin tumoare palpabilă, eliminări sangvinolente din mamelon, nu are anumite particularităţi mamografice. Deosebim două tipuri de bază de LCIS: solid şi glandular. Mai frecvent se întâlneşte forma solidă.

Particularităţi de diagnostic. Clinic diagnosticarea CDIS este deficilă. DCIS uneori se manifestă prin tumoare palpabilă, eliminări de caracter diferit din mamelon sau boala Paget cu/sau fără tumoră palpabilă. În majoritatea cazurilor DCIS se depistează întâmplător într-o piesă de rezecţie pentru afecţiune benignă sau la o mamografie. Deseori tumorile palpabile au dimensiuni mari şi aproximativ în 25 % cazuri sunt asociate cu tumori invazive (15). DCIS tinde spre depunerea de calciu în lumenul ductului respectiv, conform diferitor date [2,4,10] în 72%-80% reprezintă focare de

microcalcinate. Microcalcinatele, de regulă, pot fi situate în grupuri sau difuze, au diferită densitate, dimensiuni şi formă. Cea mai mare importanţă diagnostică are cumularea focarelor de calcinate de diferită formă pe fondul unei formaţiuni în glanda mamară. Un semn de malignizare este prezenţa aproximativ a 15 calcinate pe 1cm². De obicei, dimensiunile focarelor de microcalcificare nu corespund cu dimensiunile răspândirii procesului malign, mai ales în caz de DCIS bine diferenţiate, la care ariile afectate pot să nu conţină microcalcificări. Acesta este un factor important, care trebuie respectat în cazul efectuării operaţiilor economе. Totodată, trebuie efectuată mamografia bilaterală. Acest lucru este important din moment ce aproximativ 10-20% din pacientele cu DCIS au tumori bilaterale. O mare însemnătate în diagnosticul DCIS are biopsia. Există câteva tipuri de biopsii: 1) excizionale ghidate prin mamografie, USG sau RMN; 2) stereotaxice cu ac; 3) stereotaxică gidată direcţional cu vacuum aspiraţie.

Cu mult mai complicat este a depista LCIS. Această formă nu se manifestă nici clinic, nici macroscopic, la mamografie în majoritatea cazurilor nu se depistează calcinate, iar dacă sunt, atunci în 60% microcalcificării se supune nu însăşi tumoarea, dar ţesuturile adiacente, uneori la o distanţă considerabilă de la focarul primar. LCIS este o leziune în care multifocalitatea şi multicentricitatea se întâlnesc frecvent. Multicentricitatea se constată în 60-80 % din cazuri, procentul crescând odată cu numărul secţiunilor realizate. LCIS este descoperit şi în sânul contralateral în 50-90 % din cazuri [3,4,10].

Rolul altor metode (inclusiv RMN şi USG a sânului) de diagnostic şi de stabilire a dimensiunii DCIS încă trebuie stabilit. RMN este folosită tot mai des la examinarea glandei mamare şi poate identifica tumori ce nu se depistează la mamografie. Dezvoltarea metodelor de biopsie aspirativă cu ac ghidată prin RMN este un domeniu de cercetare clinică foarte activ.

Particularităţi de tratament. Până la mijlocul anului 1980 mastectomia era tratamentul standard pentru pacientele cu DCIS. Această metodă era justificată, deoarece mai puţin de 5 % din cancerele mamare nou-depistate erau DCIS şi majoritatea se prezentau sub formă de tumori mari palpabile, eliminări sangvinolente din mamelon sau de maladia Paget a mamelonului. Totodată, rolul mastectomiei a fost pus la îndoială odată cu folosirea tot mai frecventă a chirurgiei conservatoare de organ în DCIS. Argumentele pentru această atitudine sunt diferite. În primul rând, DCIS este stadializat drept stadiul 0 (Tis N0 M0); din moment ce pentru boala invazivă, chirurgia conservatoare mamară s-a dovedit a fi o terapie local eficientă, este discutabil faptul dacă pentru o leziune neinvazivă tratamentul să fie reprezentat de o chirurgie mai radicală decât în varianta ei invazivă. Multicentricitatea adevărată a DCIS s-a dovedit a fi şi ea foarte rară. Dat fiind faptul că DCIS reprezintă un grup de tumori heterogene şi nu o singură entitate independentă şi deoarece fiece caz prezintă anumite particularităţi, care trebuie luate în consideraţie la alegera tratamentului, este evident că o singură metodă nu va fi potrivită pentru toate formele de DCIS sau pentru toate pacientele. Tipurile de tratament existente în prezent sunt: mastectomia, rezecţia sectorală cu radioterapia posoperatorie sau doar rezecţia sectorală.

Mastectomia este o metodă mai radicală, ea realizând o rată de vindecare de aproape 100% [10,18,21]. Excepţii rare sunt pacientele cu diagnosticul de DCIS, dar cu invazie nedepistată histologic (aproximativ 1-2%). Totuşi mastectomia se recomandă în tratamentul anumitor grupe de paciente cu DCIS:

a) Tumori > 3 cm.

b) Pacientele cu mai mult de 2 tumori în glanda mamară sau cu microcalcinate difuze aparent maligne.

c) Marginile rezecţiei repetat pozitive după 2 sau 3 încercări chirurgicale pentru a îmbunătăţi excizia locală.

d) Mastectomia poate fi indicată când radioterapia glandei mamare este contraindicată, de exemplu, sarcina, colagenozele, radioterapia anterioară ş.a.

Operaţiile conservatoare de organ cu radioterapie postoperatorie

Acceptarea operaţiilor conservatoare de organ pentru carcinomul invaziv a provocat un interes sporit faţă de folosirea acestei metode în tratamentul DCIS. Operaţia conservatoare de organ pentru DCIS este o opţiune de tratament relativ nou. Tratamentul conservativ este indicat pentru DCIS

localizat cu diametrul mai mic de 3 cm, fără o dovadă a existenței unui număr mare de focare sau a calcinatelor difuze aparent maligne; tumoarea trebuie înlăturată cu o margine negativă de cel puțin 1 cm cu rezultate cosmetice acceptabile. Radioterapia în tratamentul DCIS poate avea rolul de factor profilactic al recidivelor locale, deoarece poate nu doar să distrugă celulele canceroase rămase, dar, de asemenea, să înlăture precursorii acelor celule; tratamentul începe, de obicei, la aproximativ 2-6 săptămâni după intervenția chirurgicală cu păstrarea glandei mamare pentru a permite vindecarea adecvată. Radioterapia în doză de 45-50 Gy este administrată pe parcurs de 5-6 săptămâni (câte 8 Gy în săptămână). Radioterapia adjuvantă postoperatorie este o metodă eficace pentru diminuarea riscului recidivelor locale după chirurgia conservatoare de organ, totodată, nu s-a observat ameliorarea supraviețuirii la 10 ani pentru pacientele iradiate [21]. Problema este identificarea pacientelor, care pot evita această iradiere adjuvantă sau pacientele, care necesită mastectomie. Pentru rezolvarea acestor probleme au fost efectuate câteva studii.

Silverstein în 1995 a realizat sistemul de clasificare ***Van Nuys*** (VNPI) [4,10,21], care este uşor de reprodus şi de aplicat. Acest indice se bazează pe 4 parametri : dimensiunile tumorale (<15 mm/16-40/>41mm), grosimea marginilor libere ale exciziei (>10mm/1-9mm/<1mm), clasificarea anatomo-patologică (grad nuclear înalt/comedo/grad nuclear jos) şi vârsta (<40/40-60/>60). La 706 paciente cu CDIS tratate prin chirurgie conservativă (426 chir/280 chir cu RT), studiul a permis a determina un scor pronostic, care face posibilă stabilirea metodei optimale de tratament : VNPI <6: chirurgia de sine stătătoare / VNPI <9 : ch cu RT / VNPI >10: mastectomie. Pentru marginile >10mm nu se efectuează radioterapia. Pentru margini mai mici aportul radioterapiei a fost statistic demonstrat, la marginile <1mm recidivelor locale fiind de 40% la 12 ani. Două studii mari prospective randomizate (1828 de paciente) au intenționat să răspundă la întrebarea dacă este necesară efectuarea radioterapiei în caz de DCIS, în SUA protocolul *NSABP B-17*(15,21) şi în Europa *EORTC 10853*(15,21). Aceste două analize au rezolvat problema utilizării radioterapiei adjuvante, care reduce riscul recidivelor locale cu 66 %. Ele au contribuit la formarea subgrupelor de paciente, pentru care radioterapia nu este necesară, fiind preferabilă mastectomia. Aceşti autori sunt criticați pentru criteriile folosite şi, totodată, pentru heterogenitatea tehnicii chirurgicale.

Noțiunea de dimensiune tumorală este foarte puțin apreciată, iar criteriul pronostic major este reprezentat prin marginea de securitate. Hormonoterapia adjuvantă cu tamoxifen, propusă pentru cancerul invaziv hormonosensibil, duce nu numai la îmbunătățirea supraviețuirii, dar şi reduce incidența cancerului contralateral în jurul la 40 %(15,21). Studiile NSABP B-24 au testat la 1804 paciente acțiunea tamoxifenului asupra CDIS operat şi iradiat. Administrarea tamoxifenului a permis a reduce incidența RL 11,1% / 7,7%, iar RL infiltrative 5,3% / 2,6%, RL in situ 5,8% / 5%. Acest studiu a fost criticat, din cauza lipsei nivelului de receptori fiind incluse femeile cu margini afectate. Rezultatele respective n-au fost confirmate de studiul englez *UKCCR* (15,21), conform căruia tamoxifenul nu modifică frecvența RL (13% / 15%), spre deosebire de acțiunea radioterapiei care s-a confirmat că influențează asupra frecvenței RL.

Rezecția sectorală (sectorectomia, cadranectomia) se efectuează la un subgrup de paciente care au:

a) leziuni mici (< de 1 cm);

b) DCIS cu grad nuclear scăzut;

c) subtipurile non-comedo, la care se obțin margini de rezecție negative adecvate (> de 5-10 mm);

d) rezultat cosmetic acceptabil şi care se pot prezenta cu regularitate la controalele periodice.

Tratamentul LCIS are două alternative. Prima opțiune reprezintă o urmărire clinică atentă, similară cu cea a femeilor cu antecedente personale de cancer mamar. Cealaltă alternativă constă în mastectomia simplă profilactică bilaterală, preferabil urmată de un procedeu de reconstrucție mamară imediată. Atitudinea terapeutică tradițională, care presupunea mastectomia unilaterală şi o sectorectomie în sânul contralateral, nu îşi are o justificare logică, deoarece riscul de apariție a

unui cancer invaziv ulterior se păstrează pentru țesutul mamar restant. În situația în care se preferă o urmărire atentă, nu este necesară efectuarea unei excizii largi şi nici obținerea unor margini de rezecție negative histologic, pentru că LCIS este o boală multifocală.

Radioterapia nu are indicații în tratamentul LCIS. Este recunoscut însă rolul hormonilor estrogeni în patogeneza bolii şi frecvența mare cu care se întâlnesc receptorii estrogenici în tumorile LCIS. Teoretic, un tratament antiestrogenic ar scădea riscul de apariție a unui cancer invaziv la pacientele diagnosticate cu LCIS. Acesta este motivul pentru care pacientele cu LCIS au fost incluse în trialul de chemoprevenție al NSABP. Acest trial are scopul de a evalua rolul tamoxifenului în reducerea incidenței cancerului mamar invaziv la pacientele cu risc crescut. Datele preliminare demonstrează o scădere cu 49 % a riscului de apariție a unui cancer mamar invaziv atât la pacientele mai tinere de 50 de ani, cât şi la cele care au trecut de această vârstă, prin utilizarea tamoxifenului timp de 5 ani. Efectul se constată numai la pacientele cu receptori estrogenici pozitivi [4].

Se recomandă ca pacientele cu LCIS să fie urmărite prin examen clinic o dată la 4-6 luni şi anual să se efectueze o mamografie. Controalele frecvente trebuie păstrate toată viața, din cauza riscului crescut de apariție a unui cancer invaziv, care rămâne permanent.

Limfadenectomia axilară nu este necesară în tratamentul CIS. Desigur tumorile cu microinvazie pot metastaza în 1-2% cazuri [10,15]. Problema chirurgului şi a morfopatologului este să identifice aceste tumori. Riscul microinvaziei este în corelație cu dimensiunile tumorii, gradul nuclear înalt sau cu DCIS de tipul comedo. Limfadenectomia axilară este indicată, de obicei, pentru tumorile mari (>3cm), cu grad nuclear înalt şi tipul comedo. S-a propus efectuarea biopsiei nodulului santinelă cu ajutorul metodei histochimice. La moment această metodă este în studiu şi rămâne de stabilit avantagele ei clinice.

Prezentăm un studiu preliminar efectuat de noi, care indică situația actuală în Republica Moldova privind diagnosticarea şi tratamentul cancerului mamar in situ.

Materiale şi metode. Au fost analizate datele histopatologice şi variantele de tratament la 52 de paciente cu carcinom in situ al glandei mamare tratate în anii 1982-2000 la Institutul Oncologic din Moldova. Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza examenului histopatologic intra- sau postoperator. Vârstă pacientelor examinate a fost de la 30 până la 69 de ani. Predominau pacientele cu vârsta între 50 – 59 de ani (46,1%).

În funcție de structura histologică a tumorii bolnavele au fost divizate în două grupe: primul grup – 36 de bolnave de carcinom ductal in situ (69,2%), al doilea grup – 16 bolnave de carcinom lobular in situ (30,7%). S-au aplicat 5 metode de tratament *(tab.2):* mastectomia radicală – 23 de paciente (44,2%), mastectomie radicală şi radoterapie postoperatorie 44 Gy -9 paciente (17,3%), rezecție sectorală cu limfadenectomie a ganglionilor limfatici regionali – 9 paciente (17,3%), rezecție sectorală cu limfadenectomie şi radioterapie adjuvantă 44 Gy – 10 paciente (19,2%), rezecție sectorală cu polichioterapie adjuvantă – 1 pacientă (1,9%). Afectarea ganglionilor limfatici regionali nu s-a constatat la nici o pacientă. La toate pacientele în prima etapă de tratament a fost aplicat tratamentul chirurgical.

Volumul tratamentului chirurgical a variat de la rezecție sectorală până la mastectomie (Patey, Madden, Halsted). La 20 de paciente a fost aplicat tratamentul combinat: tratament chirurgical + radioterapie - la 19 (36,5%) paciente; tratament chirurgical + chimioterapie – la 1 (1,9%) pacientă. Diversitatea metodelor de tratament se explică prin intervalul mare de studiu istoric (18 ani), tratamentul efectuat de diferiți specialişti cu diverse viziuni asupra problemei şi lipsa unor factori prognostici la moment pentru aprecierea tacticii de tratament. În caz de carcinom in situ principala problemă a fost şi rămâne de efectuat operația conservatoare de organ sau mastectomia.

Rezultate. Pacientele au fost supravegheate pe parcurs de 5 ani după anul 2000 (1982-2005). La o singură pacientă cu carcinom in situ lobular, care a suportat rezecție sectorală cu evidarea ganglionilor limfatici regionali şi radioterapie postoperatorie (44 Gy), s-a depistat recidivă locală (1,9%) peste 57 de luni după tratament. La toate celelalte paciente, indiferent de metoda chirurgicală sau de tipul de tratament adjuvant aplicat, recidive nu s-au constatat. Supraviețuirea pe parcurs de

5 ani - 100%. Rezultatele supraviețuirii la 5 ani în caz de cancer in situ nu depind de metoda de tratament chirurgical şi adjuvant. Totuşi dezvoltarea recidivei locale în 1,9 % cazuri cere concretizarea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical şi adjuvant în funcție de structura histologică a tumorii.

Discuții. Datele din literatura de specialitate şi studiul preliminar efectuat de noi demonstrează importața implementării Programului Național de combatere a cancerului în Republica Moldova, obiectivele căruia ar permite sporirea numărului pacientelor cu cancer mamar neinvaziv şi microinvaziv, supraviețuirea cărora poate fi de 100%. Metodele tehnice contemporane, în special dezvoltarea imagisticei (ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonața magnetică), permit a suspecta şi diagnostica precoce cancerul mamar neinvaziv [4,5]. Implimentarea acestor metode pe larg în cadrul Programului Național de combatere a cancerului, pregătirea specialiştilor în acest domeniu sunt unele dintre principalele modalități de a ameliora situația în diagnosticarea şi tratamentul cancerului mamar în Republica Moldova. Rezultatele preliminare prezentate mai sus ale studiului efectuat pe un grup din 52 de paciente cu cancer in situ confirmă importanța acestor probleme. Rămân foarte actuale şi problema elaborarii şi aplicarii metodelor corecte de tratament în cazul carcinomului in situ pentru efectuarea operațiilor conservatoare de organ, stabilrea intraoperator a factorilor de risc pentru dezvoltarea recidivelor, aprecierea conform datelor examenului morfologic a modului de tratament postoperator.

Concluzii

1. Prelevarea pacientelor cu cancer mamar avansat (43,9%) în Republica Moldova cere o implimentare activă, în plan practic şi în plan ştiințific, a Programului Național de combatere a cancerului pentru sporirea numărului de paciente depistate în stadii precoce, mai ales a carcinomului in situ.
2. Diagnosticul definitiv al carcinomului in situ îl putem stabili numai conform examenului histologic, dar poate fi suspectat până la operație prin metode imagistice de diagnostic.
3. Stabilind intraoperator factorii prognostici pentru apariția recidivelor locale, avem posibilitatea de a aprecia volumul operației (operație conservatoare de organ sau mastectomie).
4. Stabilind factorii prognostici pentru apariția recidivelor locale putem determina indicațiile pentru radioterapie, chimioterapie sau hormonoterapie.

Bibliografie selectivă

1. Robert E. Mansel, *Ductal carcinoma in situ: surgery and radiotherapy* / The breast, 2003, 12, p 447-450.
2. Mihalache Ş., Urzică D., *Actualităţi şi corelaţii în cancerul de sân,* 1996.
3. Лактионов К., Денисов Л., Коптяева И., *Роль скрининга в выявление доклинического рака молочной железы* // Врач, № 4, 1997.
4. Нейштадт Э., Воробьева О., *Патология молочной железы,* Санкт-Петербург, 2003.
5. Семиглазов В., Веснин А., Моисеенко В., *Минимальный рак молочной железы*, 1992.
6. Семиглазов В., *Карцинома in situ молочной железы –морфологические и клинические проблемы* // Практическая онкология, №1, Е3, 2002 .
7. Семиглазов В., *Лечение протокового рака in situ молочной железы.* Российский онкологический конгресс, 25-27 ноября, Москва, 2003.
8. Золотаревский В., *Морфология предрака и рака молочной железы,* Патологическая анатомия, Т 8, 1990.
9. Хайленко В., *Ранняя диагностика рака молочной железы, VI* Российская онкологическая конференция, 2002.
10. Vincent. T. De Vita, *Cancer Principles practice of oncology / Jr. Samuel Hellman.*, vol 5., Philadelphia, 1997.
11. Sakofaras G.H., Farley D.R., *Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast* / Surgical Onclogy, N 12, 2003.

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

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

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

15.Anne de Roquancourt. *Carcinomes intracanalaires du sein / Reproduction humaine et hormones* , N1, vol 12, 1999, p. 19-23.

16. Boland G., Chan K., Knox W., Roberts S., Bundred N., *Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery* / British Journal of Surgery , 2003, 90, p. 426-432.

17. Rouanet .P., *Consequences de la sous-estimotion du bilan d`extension du CCIS : le point de vue du chirurgien* / J.Le Sein, N2, t.14, 2004, p.193-196.

18. Schit SJ., *Microinvasive carcinoma of the breast: a diagnosis in search of a definition.* Adv Anat Pathol., 1998 16: 315-33.

Rezumat

Carcinomul in situ mamar este prima fază de dezvoltare a cancerului şi tratamentul la acest moment garantează vindecarea. Cu părere de rău, el constituie în Republica Moldova doar 1,5 - 2 %, iar cancerul avansat – 44 %. Carcinomul in situ ar putea fi depistat tot mai frecvent în urma efectuării pe larg a screeningului mamografic, examenului USG şi RMN. Totodată, trebuie să se acorde o atenție sporită tratării corecte a pacientelor.

Tipurile de tratament pentru carcinomul neinvaziv mamar sunt mastectomia, rezecția sectorală combinată cu radioterapia sau doar rezecția sectorală. Deoarece carcinomul in situ mamar reprezintă un grup eterogen de tumori şi nu o singură entitate independentă, este evident că o singură metodă de tratament nu va fi potrivită pentru toate formele de carcinom mamar neinvaziv.

Summary

Carcinoma in situ represents a breast lesion that is diagnosed with increasing frequency, mainly due to the wide use of sreening mammography. Management options include mastectomy, local excision combined with radiation therapy, and local excision alone. Given that carcinoma in situ is a heterogeneous group of lesions rather than a single entity, and because patients have a wide variety of personal needs that must be addressed during treatment selection, it is obvious that no single approach will be appropriate for all forms of carcinoma in situ or for all patients. Axillary lymph node dissection is unnecessary in the treatment of pure carcinoma in situ, but it is indicated when microinvasion is present.

CRITERIILE SOCIALE ŞI MEDICALE DE PREDISPUNERE LA CANCER MAMAR A POPULAȚIEI MASCULINE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Jana Pungă, dr. în medicină, **Victor Cernat,** dr.h. în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

Conform definiției sale clasice, CM este o maladie ce apare sub influența mai multor factori socioeconomici, ecologici, genetici, constituționali, anumitor caractere nutriționale, a dezechilibrelor în funcționarea sistemelor şi organelor interne etc. [2,4,5,7,8]. Opiniile autorilor preocupați de circumstanțele ce determina apariția CM la bărbați diferă apreciabil, contradicțiile fiind cauzate atât de numărul foarte mic de cazuri clinice şi de observații nesimultane pe care se bazează cercetătorii, cât şi de diferențele constatate la populațiile din diverse spații geografice [6,7].

Cu toate acestea, precizarea factorilor de risc în populațiile concrete este indispensabilă, deoarece

numai aşa se poate decide exact volumul şi tipul tratamentului hormonal, intervenţia curativă asupra maladiilor precedente intercurente care dereglează homeostaza hormonală, prevenind, astfel, CM în grupurile de risc [1,3,5].

Spre deosebire de CM feminin, în CM la bărbaţi este cercetat insuficient rolul disfuncţiilor hormonale în declanşarea procesului malign, nu sunt trasate nici paralelele patogenice dintre evoluţia neoformaţiunilor benigne şi a celor cu potenţial de malignizare la sexul masculin, până în prezent nu există o concepţie unitară despre corelaţia existentă dintre ginecomastie şi CM la bărbaţi, în particular, asupra factorilor comuni de risc ce le definesc. Probabil, că anume din aceste motive tratamentul ginecomastiei se limitează la excizia chirurgicală, fără a se interveni cu corectări etiopatogenice ale homeostazei hormonale şi fără calcularea riscului de afectare a glandei contralaterale [1,2,4].

Publicaţiile existente în literatura de specialitate despre factorii etiologici şi corelaţiile acestora cu dereglările homeostazei hormonale din organism nu au elucidat însă, nici pe departe, numeroasele aspecte ce ţin de iniţierea, evoluţia şi diagnosticul CM la bărbaţi, lacunele de cunoştinţe încă persistând.

În aspect epidemiologic există incertitudini în privinţa rolului factorilor de risc şi al unor grupuri de factori, care influenţează mecanismele de dereglare a homeostazei hormonale a unei populaţii concrete şi care deţin un rol important în patogenia maladiilor mamare la bărbaţi. Dependenţa hormonală a acestor tumori este interpretată de diferiţi specialişti de pe poziţiile unor caractere de sediu sau zonă de acţiune şi nu se adoptă o modalitate de abord sistemic pentru diagnosticul şi tratamentul bolnavului oncologic. Literatura de specialitate analizată nu ne-a oferit publicaţii care să se expună plenar asupra oportunităţilor de diagnostic, oferite de termografia activă la examinarea bărbaţilor cu afecţiuni ale glandei mamare, iar criteriile diagnosticului complex pentru această categorie de pacienţi nu au fost încă sistematizate.

Pentru a sugera o modalitate cât mai facilă de abordare diagnosică, inclusiv prin prisma evaluării factorilor de risc cancerigen care se întâlnesc la bărbaţii ce prezintă diferite formaţiuni mamare, am realizat un studiu avizat prin care urma să depistăm, să catalogăm şi să apreciem impactul cauzativ sau mediat al diferitor circumstanţe de risc patogen, adică al factorilor de risc pentru CM la bărbaţii din spaţiul nostru.

Scopul principal al prezentei investigaţii a fost studierea factorilor etiopatogenici ce pot declanşa apariţia *cancerului mamar* - CM şi a *maladilor mamare precanceroase şi benigne* - MMP şi B la bărbaţi, observând eventualele particularităţi regionale ale Republicii Moldova.

Materiale şi metode. În baza unui amplu material clinic de examinare a 337 pacienţi suferind de CM şi de MMP şi B s-a efectuat un studiu aprofundat al factorilor de risc de origine endogenă, genetică, exogenă, profesională, nocivă, socială şi biologică, urmărindu-se corelaţia lor în determinarea cauzală directă sau indirectă a realizării riscului cancerigen.

Grupurile selectate de bărbaţi bolnavi de CM şi de MMP şi B au fost examinate după un protocol special, care a inclus:

Studii socioanamnestice. Au fost realizate conform unei *anchete speciale*, elaborate de noi, care includea 226 de puncte. S-au examinat foarte atent factorii etiopatogenici ai proceselor, care pot declanşa apariţia CM şi iniţia afectele ce premerg acestuia - MMP şi B la bărbaţi, fiind evidenţiate o serie de particularităţi regionale pentru populaţia bărbătească din Republica Moldova.

Investigaţii de laborator. Ne-a preocupat în mod special studiul echilibrului funcţional al sistemului endocrin al bolnavilor afectaţi de CM sau de MMP şi B, considerând impactul deteriorărilor de ordin metabolic în iniţierea diferitor procese precanceroase la populaţia masculină.

Am explorat statutul endocrin şi am determinat markerul tumoral CA 15-3 la 29 de bolnavi de CM şi la 39 de bărbaţi cu ginecomastie, având vârste între 17 şi 81 de ani: mediana de vârstă a fost de 60,5±1,3 ani. Lotul martor l-au constituit 26 de bărbaţi, practic sănătoşi, de aceleaşi categorii de vârstă. Probe de sânge pentru determinarea hormonală s-au luat din vena cubitală dimineaţa pe nemâncate. Investigaţiile de laborator s-au realizat la nivelul *laboratorului imunologic* al IOM, în laboratoarele clinico-diagnostic şi imunologic ale Centrului Republican de Diagnosticare Medicală şi în laboratorul imunologic al Spitalului Clinic Republican.

Pentru determinarea concentrațiilor de hormoni se utiliza metoda radioimunologică (imunoenzimatică), folosind seturi de teste-standard de producție autohtonă şi din străinătate. În plasma sangvină se determinau următorii hormoni:

1.Hormonul foliculostimulant - FSH (N= 0,8-1,3 IU/l).

2.Hormonul luteinizant - LH (N= 1.5-9.0 IU/l).

3.Hormonul tireotrop - TSH (N= 0,3-5,0 mlU/l).

4.Prolactina - (N= 62-630 mlU/l).

5.Tiroxina T_4 (N= 70-140 nmol/l).

6.Triiodtiranina T_3 (N= 1,2-2,4 nmol/l).

7.Cortizolul - (N= 140-600 nmol/l).

8.Estradiol (N= 55,0-220,2 pmol/l).

9.Testosteronul la vârsta de 20-29 de ani (N = 9,0-38,0 nmol/l), 40-55 de ani (N= 6,9-21,0 nmol/l), 55> ani (N= 5,9-18,1 nmol/l).

10.Progesteronul (N= 0,4-3,1 nmol/l).

Markerul tumoral CA 15-3 este o glicoproteină transmembranică mare, adesea supraexpresată şi anomalic glicozilată pe fond de CM, iar nivelurile elevate ale acesteia, din afirmațiile din literatură, sunt caracteristice cancerului mamar timpuriu. În mod normal nivelul de CA 15-3 constituie de la 0 până la 30,0 UI/ml.

Rezultate şi discuții. Este evident şi indiscutabil faptul că inițierea afectelor mamare masculine poate fi condiționată de un complex întreg de cauze determinate de stilul de viață, factorii ereditari, de poluarea mediului înconjurător ş.a. Cercetarea detaliată a relațiilor corelative dintre aceste grupuri de factori de risc şi clasificarea lor potențială pe exemplul bolnavilor de CM a relevat următoarele rezultate de esență.

Am analizat totalitatea de factori de risc, care au fost divizați în câteva grupuri: *endogeni, genetici, exogeni, profesionali, nocivi, sociali, biologici***.**

Tabelul 1

Factorii de risc exogeni, profesionali, sociali, biologici la bărbații bolnavi de CM şi de MMP şi B din grupurile examinate

Nr.	*Factorul examinat*	*CM*		*MMP şi B*		*t-criteriul*	*Pronos-tica sumativ*
		Abs.	*%*	*Abs.*	*%*		
Categoria socială							
1	Muncitori	39	47,6±5,5	122	47,8±3,1	0,4	P>0,05
2	Țărani	21	25,6±4,8	69	27,1±2,8	0,3	P>0,05
3	Funcționari	22	26,8±4,9	64	25,1±2,7	0,2	P>0,05
Noxe profesionale							
4	Radiații ionizante	7	8,5±3,1	18	7,1±1,6	0,4	P>0,05
5	Pesticide şi agenți chimici	39	47,6±5,5	73	28,6±2,8	3,0	P<0,01
6	Temperaturi înalte	5	6,1±2,9	12	4,7±1,3	0,8	P>0,05
Particularitățile reşedinței							
7	Oraş	43	52,4±5,5	144	56,3±3,1	0,8	P>0,05
8	Sat	39	47,6±5,5	111	43,5±3,1	0,6	P>0,05
Particularitățile zonei geografice de reşedință							
9	Nord	19	23,2±4,7	82	32,1±2,8	0,9	P>0,05
10	Centru	48	58,5±5,5	136	53,3±3,1	1,2	P>0,05
11	Sud	15	18,3±4,3	37	14,5±1,6	1,5	P>0,05
Deprinderi nocive							
12	Fumatul	21	25,6±4,8	76	29,8±2,9	0,7	P>0,05
13	Alcoolismul	42	51,2±5,6	93	36,5±3,1	2,5	P<0,05
14	Consumul de narcotice	1	1,2±1,2	3	1,6±0,8	0,2	P>0,05
Traumatisme ale glandei mamare sau ale cutiei toracice							
15	Glanda mamară	41	50,2±5,4	70	27,4±2,8	3,6	P<0,01

16	Cutia toracică	11	13,4±5,4	32	12,5±2,6	1,6	P>0,05
Stresul							
17	Acut	14	17,1±4,2	52	20,4±2,5	0,7	P>0,05
18	Cronic	43	52,4±5,5	115	45,1±3,1	1,2	P>0,05
Administrarea de preparate cu hormoni							
19	Estrogene	14	17,1±4,2	39	15,3±2,3	0,4	P>0,05
20	Androgene	30	36,6±5,4	94	36,9±3,0	0,5	P>0,05
21	Corticosteroizi	13	15,9±4,1	24	9,4±1,8	1,4	P>0,05
Funcția reproductivă (numărul de sarcini ale partenerei)							
22	0-2	27	32,9±5,2	83	32,5±2,9	0,1	P>0,05
23	3-5	45	54,9±5,5	135	52,9±3,1	0,3	P>0,05
24	6-8	10	12,2±3,6	42	16,5±2,3	1,0	P>0,05
Vârsta de inițiere a vieții sexuale(ani)							
25	17-19	11	13,4±3,8	44	17,3±2,4	0,9	P>0,05
26	20-24	51	62,2±5,4	145	56,9±3,1	0,9	P>0,05
27	25-29	16	19,5±4,4	54	21,2±2,6	0,6	P>0,05
28	>30	4	4,9±2,4	12	4,7±1,3	0,1	P>0,05
Vârsta pacientului (ani)							
29	Mediana de vârsta	60,5±1,3		47,8±1,7		2,5	P<0,05

Contingentul principal al bolnavilor din grupele cu CM şi MMP şi B a fost constituit de cei din categoria de muncitori, ceea ce a alcătuit 39 (47,6±5,5%) de cazuri în grupul cu CM şi 122 (47,8±3,1%) de cazuri în cel cu MMP şi B (P>0,05). La această categorie s-au atribuit atât bolnavii domiciliați în localitățile rurale, cât şi în oraşe

Studiile efectuate asupra noxelor de producție au evaluat influența nocivă exercitată de anumiți factori asupra organismului uman în timpul activității profesionale. Factorii de producție incluşi în cercetare au fost: expunerea la câmpuri magnetice, la acțiunea substanțelor chimice nocive şi la temperaturi înalte. În grupurile de bărbați cu CM şi MMP şi B s-a evidențiat activitatea profesională ce presupune contacte cu agenți chimici, ca substanțele toxice agricole, utilizate pentru combaterea dăunătorilor şi bolilor de culturi, cu fenolii ce se conțin în carburanți şi lubrefianți, în vopsele şi în alte substanțe chimice care acționează toxic asupra organismului uman. În lotul de bolnavi de CM s-au constatat 39 (47,6±4,1%) de bărbați care s-au expus la diferite substanțe toxice chimice şi pesticide, iar în cel de MMP şi B s-au observat 73 (28,6±3,1%) cazuri similare (P<0,05). Studiind datele culese prin anchetare, s-a observat predominarea bărbaților din localitățile urbane în grupurile de bolnavi cu CM şi cu MMP şi B – 43 (52,4±5,5%) şi, respectiv, 144 (56,3±3,1%) cazuri (P>0,05).

Observând particularitățile zonelor geografice (zonele de nord, de centru şi de sud) unde sunt domiciliați bolnavii din grupurile examinate, am stabilit că cea mai mare parte a acestora locuiesc în zona de centru – 48 (58,5± 5,5%) cazuri de CM şi 136 (53,3±3,1%) de MMP şi B (P>0,05).

Din anamneză am considerat mai relevanți următorii factori: vârsta medie de debut al vieții sexuale regulate în grupul examinat cu CM a constituit 22,4±2,6 ani, la bolnavii cu MMP şi B aceasta a fost de 23,7±2,3 ani (P>0,05). De altfel, s-a putut aprecia că în câteva cazuri viața sexuală a început după vârsta de 30 de ani. Datele obținute de noi corespund celor relatate în literatura de specialitate. Inițierea tardivă a vieții sexuale regulate la femei dereglează statutul hormonal şi, astfel, devine factor predispozant pentru dezvoltarea CM. Probabil, debutul tardiv al vieții sexuale poate să acționeze similar şi la bărbați.

Informațiile despre anamnesticul reproductiv al bolnavilor din grupul examinat s-au dedus din numărul de copii sau de sarcini ale partenerei conjugale, valoarea medie a acestui indice în lotul de bolnavi cu CM era de 3,4±1,7, în lotul cu MMP şi B – de 2,9±1,3 (P>0,05).

Categoriei de factori „deprinderi nocive" îi revine o poziție specială printre cauzele cancerigene. Prin chestionare am observat că abuzul de alcool prevalează printre alte deprinderi nocive în grupurile investigate de bolnavi cu MMP şi B şi CM. Astfel, în grupul cu CM abuzul de alcool s-a observat la 42 (51,2±5,6%) de bărbați, în grupul cu MMP şi B - la 93 (36,5±3,1%) de bărbați (P<0,05).

Rolul stresului este indiscutabil în declanşarea numeroaselor patologii, inclusiv afecțiuni

mamare la bărbați. Examenul anamnestic în loturile selectate de bolnavi a depistat prezența situațiilor stresante sub formă de stres acut sau sub forma diferitor reacții de stres cronic. În grupul de bolnavi de CM frecvența stresului cronic invocat anamnestic a constituit 43 (52,4±5,5%) cazuri, în grupul cu MMP şi B au fost 115 (45,1±3,1%) situații similare (P>0,05), ceea ce confirmă importanța factorului invocat în grupurile comparate.

Anamneza a luat în considerație existența factorului traumatic. Studierea antecedentelor traumatice ale glandei mamare la bărbații din grupurile cercetate ar putea confirma sau infirma legatura acestui factor cu caracterul regional al afecțiunilor mamare la bărbați. În grupul cu CM au fost 41 (50,2±5,4%) asemenea cazuri, iar în cel cu MMP şi B –70 (27,4±2,8%) de cazuri (P<0,05).

Pe parcursul cercetării s-a urmărit şi consumul de preparate hormonale pentru tratamentul afecțiunilor intercurente. Pentru a simplifica procedura, preparatele date au fost grupate în remedii androgene, estrogene şi corticosteroizi. În studiul nostru au predominat bolnavii care au consumat preparate androgene: printre persoanele cu CM au fost 30 (36,6±5,4%) de bolnavi şi 94 (36,9±3,0%) în grupul de bolnavi cu MMP şi B (P>0,05).

Am examinat aparte factorii endogeni şi genetici, care reflectă statutul general al organismului pacientului, aceştia fiind grupați în funcție de afecțiunile viscerale şi sistemice intercurente, stabilite la bărbații examinați. Pentru cercetare am selectat 32 de factori mai caracteristici pentru Republica Moldova (*tab. 2)*.

Tabelul 2

Factorii endogeni şi genetici de risc la bărbații bolnavi de CM şi cu MMP şi B din grupurile examinate

№	*Factorul cercetat*	*Grupul de factori*
1	Hepatită cronică	Afecțiuni hepatice
2	Ciroză hepatică	
3	Hepatoză adipoasă	
4	Hepatită virală	
5	Cancer hepatic	
6	Hipotireoză	Afecțiuni ale glandei tiroide
7	Adenom tiroidian	
8	Cancer tiroidian	
9	Guşă toxică	
10	Prostatită cronică	Afecțiuni urogenitale
11	Adenom de prostată	
12	Cancer de prostată	
13	Epididimită cronică	
14	Orhită virală	
15	Cancer de testicul	
16	Hidrocel	
17	Uretrită cronică	
18	Diabet zaharat	Alte afecțiuni endocrine
19	Adenom hipofizar	
20	Afecțiuni suprarenale	
21	Criptorhism	
22	Cancer pulmonar	Alte asocieri morbide
23	Tuberculoză pulmonară	
24	Afecțiuni ale sistemului nervos central	
25	Afecțiuni ale sistemului cardiovascular	
26	Ginecomastia nou-născutului	Afecțiuni ale glandei mamare precanceroase şi benigne în anamneză
27	Ginecomastia pubertală	
28	Ginecomastia involutivă	
29	Maladia fibrochistică pe fond de ginecomastie	
30	Tumori benigne	
31	Tumori maligne ale glandelor mamare la rudele de gradele I şi II	Factori genetici
32	Tumori maligne în alte organe la rudele de gradele I şi II	

Procedura de selectare a factorilor importanți s-a redus la evidențierea în fiecare grup de factori a celui mai informativ factor de risc, urmând analiza lor comparativă pentru aprecierea prioritații. Cel mai informativ factor de risc s-a dovedit a fi cel care întrunea cele mai multe informații despre semnele grupului. Factorii predominanți astfel selectați reprezintă o proprietate distinctă. Ei conțin cele mai multe informații despre toți factorii din grup şi, astfel, sunt reprezentanții marcanți ai acestora. Pentru a determina prioritatea unor sau a altor grupuri de factori de risc endogeni şi gradul de implicare a acestora în apariția CM la bărbați, factorii predominanți au fost comparați între ei, definind, astfel, importanța lor relativă.

Factorul predominant care a acumulat punctajul maxim şi grupul pe care îl reprezintă deveneau astfel grup de factori endogeni prioritari în declanşarea CM la bărbați. Aplicând tehnologiile computerizate moderne de evaluare, am delimitat dintre 32 de factori de risc endogeni acumulați prin anchetarea pacienților de cancer mamar 7 factori de risc, apreciind că cel mai fidel se corelează cu apariția cancerului mamar următoarele premise morbide: hepatita virală, prostatita cronică, hipotireoza, maladia fibrochistică pe fond de ginecomastie, tumorile maligne ale altor organe la rudele de gradele I şi II, afecțiunile suprarenale, afecțiunile sistemului cardiovascular.

Determinarea ponderii relative a factorilor de risc ne-a permis să modelăm predispunerile socio-medicale ale bărbaților la CM. După sondaje şi analize atente, am constatat că asemenea criterii ca statutul de muncitor, vârsta de peste 60 de ani, domicilierea, reşedințele rurale din zona centrală a republicii reprezintă factori de risc sociali pentru CM la bărbații din Republica Moldova. De menționat faptul că ingestia excesivă de alcool şi tabagismul sunt criterii sociomedicale de risc pentru dezvoltarea modificărilor organice favorabile dezvoltării CM la această categorie de bărbați. În plus consumul de alcool contribuie la producerea diferitor traumatisme, inclusiv traumatisme ale glandei mamare. Stresul, în special cel care survine acut, contactul cu pesticidele şi agenții chimici condiționează declanşarea afecțiunilor concomitente în diferite organe şi sisteme, dereglarea funcției acestora, destabilizând homeostaza hormonală şi influențând dezvoltarea CM la bărbații din contingentul cercetat.

Am delimitat, astfel, cele mai probabile criterii sociale şi medicale de predispunere la cancer mamar a populației masculine din Republica Moldova. Factorii relevanți se află în corelare directă cu toate celelalte grupuri de factori populaționali de fond şi cu caracterele fenotipice individuale de ordine social şi medical care presupun riscuri de apariție a tumorilor maligne în Republica Moldova. În acest context se prefigurează o nouă formă de abordare patogenetică a CM la bărbați, bazată pe evaluarea multigradual a factorilor funcționali, ereditaro-constituționali şi endocrini şi care poate deveni esențială pentru planificarea viitoatelor studii în prevenirea eficientă a acestei maladii.

Concluzii

1. Factorii de risc pentru CM la bărbați se află în relații de interdependență directă şi se corelează cu alte grupuri de factori de risc patogen cărora se expune populația Republicii Moldova.

2. Diagnosticul CM la bărbați trebuie să fie unul complex.

3. Bărbații, afectați de CM şi ginecomastie, prezintă dereglări complexe ale statutului hormonal, manifestate preponderent prin dezechilibrul sistemului adenohipofiza – glanda tiroidă – glandele suprarenale, iar rezultatele cercetării statutului hormonal se pot considera drept criterii diagnostice în depistarea CM şi a MMP şi B la populația masculină, tot acestea sugerând intervenții de corecția ale homeostazei hormonale la bărbați.

4. Valorile serice ale antigenului asociat carcinomului mamar CA 15-3 nu corelează cu vreuna din patologiile mamare cercetate, ci caracterizează prezența patologiei glandei mamare la bărbați de orice origine – benignă sau malignă.

Bibliografie selectivă

1. Yang W.T., *Sonographic features of primary breast cancer in men.* AJR Am J Roentgenol. 01-Feb, 2001, 176(2):413-6.
2. Tukel S., Ozcan H., *Mammography in men with breast cancer: review of the mammographic findings in five cases.* Australas Radiol, 1996, Nov, 40:387-90.
3. Veys I., Nogaret J.M., *Le cancer du sein au masculine* // Rev. med. Bruxelles., 1995, 16(6): 394-96.
4. Высоцкая И.В., *Прогностическое значение опухолевых маркеров РЭФ, СА15-3, МСА, ферритина, ТПА, и ПТГ при раке молочной железы.* Автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук, Москва, 1993.
5. Ганина К.П., Любимова Ю.Ю., Тарутинов В.И., Топчий В.Б., Федорова Л.В., *Определение экспрессии генов В-казеина и оценка гормонального гомеостаза у больных с гинекомастией и раком молочной железы мужчин* // Вопросы Онкологии. Санкт-Петербург, 1992, 38(4):694-98.
6. Angelescu N., Dimitriu C., Jitea N., Burcoş T., Mircea N., Mateescu C., *Cancerul de sân la bărbat: consideraţii clinico terapeutice,*Chirurgia, (Buc.), 1997, 92: 159.
7. V. Cernat, J. Punga, L. Sofroni, *Cancerul mamar la bărbaţi şi reabilitarea medico-socială în oncologie.* Monografie, Chişinău, 2004, 168 p.
8. J. Punga, V. Cernat, L. Sofroni, *Managementul diagnosticului preventiv al cancerului mamar la bărbaţi.* Elaborare metodică, Chişinău, 2007, 28 p.

Rezumat

Au fost analizate materialele de examinare a 337 de pacienţi care suferă de CM şi de MMP şi B pentru a estima şi cuantifica impactul factorilor de risc de origini endogenă, genetică, exogenă, profesională, nocivă, socială şi biologică, urmărind corelaţia lor în determinarea cauzală directă sau indirectă a realizării riscului cancerigen.

S-au delimitat, astfel, cele mai probabile criterii sociale şi medicale de predispunere la cancerul mamar a populaţiei masculine din Republica Moldova. Factorii relevanţi se află în corelare directă cu toate celelalte grupuri de factori populaţionali de fond şi cu caracterele fenotipice individuale de ordine social şi medical care presupun riscuri de apariţie a tumorilor maligne în Republica Moldova. În acest context se prefigurează o nouă formă de abordare patogenetică a CM la bărbaţi, bazată pe evaluarea multigraduală a factorilor funcţionali, ereditaro-constituţionali şi endocrini, care pot sugera atât tratamentul adecvat al CM şi afectelor mamare precanceroase, cât prevenirea eficientă a acestei maladii.

Summary

The study evaluated the exam materials of 337 patients suffering by Brest Cancer and MMP and B to estimate and quantified the impact of risk factors from origin: endogen, genetic exogenous, professional, social, biologic, exposing the correlation in determining the direct or indirect cause of carcinogenic risk realization.

There was determined the most probable social and medical criteria for predisposition for Brest cancer on masculine population in Republic of Moldova. The revealed factors are in direct correlation with all other group of found population factors and with individual phenotypic characteristics social and medical order, which suppose the malignant tumor appearing risk in Republic of Moldova. In this context it is promoted a new form of pathogenic evolution of Mammary gland cancer on male, based on multigradual evaluation of functional, hereditary constitutional, endocrine factors, which could suggest the adequate treatment of Brest cancer, and precancerous mammary gland pathologies and the prophylaxes of these pathologies.

PARTICULARITĂȚILE HOMEOSTAZEI HORMONALE LA BOLNAVELE DE CGM ÎN MENOPAUZĂ

Nadejda Godoroja, dr.h. în medicină, prof. univ., **Alexandru Cotruță,** cercet. şt. stagiar, **Grigore Bulbuc,** dr.h. în medicină, prof. univ.,**Valentina Stratan,** dr. în medicină, **Neonila Păduraru**, oncolog, **Natalia Botnariuc,** cercet. şt. stagiar**, Petru Pihut,** dr.h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

În majoritatea țărilor cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoare malignă la femei. În Republica Moldova, ea ocupă în ierarhia incidenței în cancer primul loc, constituind în ultimii 5 ani 12,5% – 12,9% din toate tumorile maligne. În pofida faptului că incidența în CGM a crescut din contul femeilor tinere, rămâne la un nivel înalt şi la femeile în menopauză.

Conform datelor cancer–registrului, în anul 2006 în Republica Moldova au fost luate la evidență 889 de bolnave de CGM, dintre care 622 cu vârsta de 50 de ani şi mai mult: 50-59 de ani – 275; 60 şi mai mulți ani – 347 de bolnave.

Deşi riscul de incidență în CGM este determinat de devieri genetice, în primul rând de mutații în genele BRCA – 1 şi BRCA – 2, este demonstrat faptul că unul din principalii factori de cocancerogeneză pentru această tumoare sunt dereglările hormonale.

Laureatul Premiului Nobel R. Handerson (1978) considera că din multitudinea de factori de risc în CGM determină realizarea riscului anume acei factori, care contribuie la apariția a două tipuri de dereglări hormonale – hiperestrogenemie şi hiperprolactinemie [12]. Ulterior s-a stabilit că există şi alte tipuri de dereglări hormonale [7,8,10,11].

Caracterul dereglărilor hormonale poate fi determinat de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice concomitente ale organelor sistemului hepatobiliar, endocrin – ale organelor participante la sinteza, metabolismul şi epurarea hormonilor [13, 15].

În funcție de tipul dereglărilor hormonale CGM poate fi atribuit la diverse forme etiopatogene: în perioada reproductivă s-au stabilit două forme etiopatogene – tiroideană şi ovariană; pentru CGM în menopauză sunt definite formele - suprarenală şi involutivă.

Datele din literatura de specialitate din ultimii ani apreciază în divers mod tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femeile bolnave de hiperplazii dishormonale (HD) şi CGM în menopauză [14, 17].

Varietatea opiniilor despre tipul dereglărilor hormonale la bolnavele de CGM în menopauză este determinată, probabil, de faptul că în diverse populații sub influența diverşilor factori tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femei în menopauză nu este identic.

Şi totuşi se consideră că această diversitate de dereglări hormonale conduce la hiperestrogenemie şi că hiperestrogenemia de origine metabolică este caracteristică, în primul, rând pentru forma etiopatogenică suprarenală. Aspectul clinic al acestor dereglări a determinat selectarea antiestrogenelor ca tratament hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM în menopauză şi nu numai pentru forma suprarenală, ci şi pentru forma involutivă, pentru care nu este caracteristică hiperestrogenemia. Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale ar contribui la individualizarea tratamentului hormonal la bolnavele de CGM în menopauză.

Astfel, aspectele medicale ale CGM în menopauză au devenit o problemă importantă de sănătate publică atât din punct de vedere ştiințific, cât şi din punct de vedere practic [1, 3, 2].

Cauza dereglărilor homeostazei hormonale în diverse populații pot fi şi factorii ecologici. Totodată, homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză după catastrofa de la Cernobâl în populația R. Moldova nu a fost studiată.

Scopul studiului este cercetarea particularităţilor homeostazei hormonale la pacientele cu CGM în menopauză pentru aprecierea factorilor de risc şi individualizarea tratamentului hormonal.

Materiale şi metode. Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale - Pl, LH, FSH, Pg, Es, cortizol, T_3, T_4,TSH - la 77 de bolnave. Din numărul acestora bolnave de CGM sunt 63, în grupul de control de hiperplazii dishormonale (HD) ale glandelor mamare – 14. Indicii homeostazei hormonale s-au determinat prin metoda imunoenzimatică, folosind kiturile firmelor „ DSL ” şi „UBI ”. Pentru aprecierea caracterului homeostazei hormonale la bolnavele în menopauză s-a comparat nivelul hormonilor studiaţi la bolnavele de CGM cu aceeaşi indici la bolnavele de HD. Pentru determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale în fiecare formă etiopatogenică s-a comparat nivelul hormonilor la bolnavele în forma etiopatogenică suprarenală cu nivelul acestor hormoni în forma involutivă. Veridicitatea diferenţelor medii în aceste grupe a fost apreciată conform criteriului T- Student şi indicelui de semnificaţie a diferenţelor - p.

Rezultate şi discuţii. Studiul a evidenţiat diferenţa veridică între nivelul prolactinei la grupul de control – HD (8,17 ng/ml) şi CGM (15,77 ng/ml; p< 0,01), la care nivelul acestui hormon este mai înalt de două ori comparativ cu HD *(tab.1)*. Diferenţă veridică a nivelurilor LH şi FSH la bolnavele de HD şi CGM nu există, însă în ambele grupe raportul LH/FSH este de 1,1, pe când în normă acest indece este de 0,7-0,8 [2,5].

Tabelul 1

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de HD şi CGM în menopauză

Grupe de bolnave	*Pl (ng/ml)*		*LH (mIU/ml)*		*FSH (mIU/ml)*	
	min-max	*M±m*	*min-max*	*M±m*	*min-max*	*M±m*
HD(14)	3,8-28	8,17±1,81	10,2-138	45,37±10,14	5,7-96,6	40,83±6,6
CGM(63)	3,5-132,1	15,77±2,50	1,1-101	41,86±2,86	4,2-96,3	37,33±2,62
p		<0,01				

În ambele grupe nivelul Es este majorat comparativ cu norma corespunzătoare pentru această vârstă, iar în grupul HD este şi mai înalt decât în grupul CGM *(tab.2)*, de aceea putem conclude că realizarea riscului CGM în menopauză e determinată, în primul rând, de hiperestrogenemia tisulară (în ţesutul glandular mamar), inductată de hiperprolactenemie, care contribuie la majorarea gradului de expresie a receptorilor Es şi Pg în ţesutul glandular mamar.

Tabelul 2

Nivelul Es şi Pg la bolnavele de HD şi CGM în menopauză

Grupe de bolnave	*Es (pg/ml)*		*Pg (ng/ml)*	
	min-max	*M±m*	*min-max*	*M±m*
HD(14)	11,8-77,2	39,27±5,52	0,1-42	3,83±2.9
CGM(63)	1,8-133	31,25±2,76	0,1-16,9	1,24±0,27

Şi totuşi faptul că variaţia ponderii specifice a Es în grupul CGM este de la 1,8 până la 133,0 vorbeşte despre aceea că fondul estrogenic în CGM în menopauză e divers şi, ţinând cont de aceea că complicaţiile de la tratamentul cu antiestrogene sunt severe, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazurile de hiperestrogenemie.

Conform datelor unor autori [5,3], la bolnavele de CGM disproporţia endocrină se manifestă şi prin hipofuncţia glandei tiroide. Însă rolul hormonilor tiroidieni, în special al hipotireozei, este demonstrat pentru femeile tinere – până la 35 ani – şi mai puţin e caracteristic pentru bolnavele în menopauză, pentru care acest tip de dereglări hormonale în riscul cancerului glandei mamare continue să fie discutabil [4,5,6].

Analiza funcţiei glandei tiroide a evidenţiat o creştere a hormonului tireotrop TSH la bolnavele de CGM fără diferenţă veridică, diferenţa valorilor medii ale nivelurilor T3 şi T4 este nesemnicativă, însă diferenţa valorilor minimale ale T3 şi T4 în grupul bolnavelor de HD şi CGM (respectiv 76,5 ng/

dl; 4,7µg/dl şi 7,8ng/dl; 1,3µg/dl) demonstrează faptul că pentru o parte din bolnavele de CGM este totuşi caracteristică scăderea funcţiei glandei tiroide *(tab.3)*.

Probabil, pentru aceasta şi este caracteristică majorarea nivelului TSH – ca răspuns la nivelul scăzut al hormonilor tiroizi periferici, adenohipofizului prin sinteza suplimentară a TSH, ceea ce stimulează funcţia glandei tiroide. Valorile maximale ale hormonilor adenohipofizari – Pl, LH, FSH, TSH - confirmă faptul că aceste dereglările nu sunt numai de origine funcţională; din cauza valorilor înalte ale acestor hormoni sunt necesare investigaţii radiomagistice suplimentare pentru excluderea adenomilor hipofizari.

Unii autori [1,2,7] susţin că la CGM este dereglat procesul de sinteză a hormonilor tiroizi, şi anume T_4 este în limitele normei, iar T_3 este ridicat.

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroidene şi nivelul cortizolului la bolnavele de HD şi CGM în menopauză

Grupe de bolnave	*TSH (mIU/ml)*		*T_3 (ng/dl)*		*T_4 (µg/dl)*		*Cortizol (µg/dl)*	
	min-max	*M±m*	*min-max*	*M±m*	*min-max*	*M±m*	*min-max*	*M±m*
HD(14)	1,6-8,4	3,65±0,56	76,5-138	104,68±4,59	4,7-7,3	5,81±0,24	4,9-38,3	16,22±2,74
CGM(63)	1,5-59,9	5,37±1,0	7,8-146	98,71±2,96	1,3-8,0	5,56±0,13	3,2-57,1	16,22±1,44

Deoarece, conform datelor din literatura de specialitate, în ambele forme patogenice caracteristice pentru menopauză - suprarenală şi involutivă – tratamentul hormonal este identic, se efectuează cu antiestrogene, noi am studiat homeostaza hormonală în aceste două forme pentru a aprecia oportunitatea tratamentului.

Analiza datelor obţinute a evidenţiat faptul că pentru CGM în perioada menopauzală pentru forma etiopatogenică suprarenală în populaţia feminină a Republicii Moldova este caracteristică majorarea veridică a nivelului LH ($p<0,006$), comparativ cu forma involutivă, ceea ce dictează necesitatea tratamentului hormonal cu inhibitori ai luteinei în această formă etiopatogenică. Indicii medii ai Pl, manifestă o tendinţă de majorare a nivelului acestui hormon în forma involutivă a CGM, însă divergenţa valorilor majore în acest grup, comparativ cu forma suprarenală - respectiv 132,1 şi 53,2 ng/ml -, confirmă faptul că pentru o parte din bolnavele cu forma involutivă este specifică hiperprolactinemia pronunţată *(tab.4)*.

Tabelul 4

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	*Pl (ng/ml)*		*LH (mIU/ml)*		*FSH (mIU/ml)*	
	min-max	*M±m*	*min-max*	*M±m*	*min-max*	*M±m*
Suprarenală(46)	3,5-53,2	13,45±2,01	7,2-147,5	50,81±4,7	5,7-96,6	40,8 ±3,3
Involutivă (34)	3,8-132,1	15,25±3,92	1,1-92,5	34,34±3,91	4,2-96,3	35,7±3,72

Principala sursă de estrogeni în menopauză sunt nu atât suprarenalele, cât aromatizarea testosteronului în ţesuturile periferice, îndeosebi, acel adipos [7]. În ambele forme etiopatogene – suprarenală şi involutivă – indicii medii ai Es sunt, practic, identici şi nu depăşesc limitele normei (respectiv 32,79±3,22 şi 31,95±3,65 pg/ml), însă valorile maxime în variaţia ponderii specifice a Es în ambele forme - respectiv 133,0 şi 111,0 pg/ml – confirmă faptul că pentru o parte din bolnave este caracteristică hiperestrogenemia. Pentru forma involutivă, comparativ cu ceea suprarenală, este specifică majorarea nivelului Pg - corespunzător 2,68±1,3 şi 0,94±0,12 ng/ml *(tab. 5)*.

Tabelul 5

Indicii Es şi Pg la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	*Es (pg/ml)*		*Pg (ng/ml)*	
	min-max	*M±m*	*min-max*	*M±m*
Suprarenală(46)	7,3-133	32,79±3,22	0,1-3,8	0,94±0,12
Involutivă(34)	1,8-111	31,95±3,65	0,1-42	2,68±1,3

Indicii medii ai hormonilor tiroideni în ambele forme etiopatogene corespund normei: T_3 – respectiv 98,3±3,5 ng/dl şi 99,7±3,6 ng/dl; T_4, respectiv 5,7±0,14 µg/dl şi 5,4±0,2 µg/dl; însă valorile minimale în variaţia ponderii specifice ale acestor hormoni în ambele forme etiopatogene T_3, respectiv 7,8 şi 25,1 ng/dl; T_4, respectiv 3,4 şi 1,3 µg/dl, demonstrează prezenţa hipotireozei la o parte din bolnavele ambelor forme etiopatogene.

În forma involutivă, comparativ cu cea suprarenală, există o tendinţă spre scăderea nivelului cortizolului, respectiv 15,4±1,77 µg/dl şi 17,3±1,7 µg/dl, dar valorile maximale în variaţia ponderii specifice ale acestui hormon şi în forma suprarenală – 57,1 µg/dl, şi în forma involutivă – 41,4 µg/dl, indică asupra faptului că în ambele forme etiopatogene la o parte din bolnave nivelul acestui hormon depăşeşte nivelul normal, practic, de două ori *(tab. 6)*.

Tabelul 6

Indicii homeostazei tiroidene şi nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Grupe de bolnave	***TSH (mIU/ml)***		***T_3 (ng/dl)***		***T_4 (µg/dl)***		***Cortizol (µg/dl)***	
	min-max	***M±m***	***min-max***	***M±m***	***min-max***	***M±m***	***min-max***	***M±m***
Suprarenală(46)	1,5-37,7	5,24±0,8	7,8-146	98,3±3,5	3,4-8,0	5,7±0,14	3,2-57,1	17,3±1,7
Involutivă(34)	1,7-59,9	6,02±1,9	25,1-138	99,7±3,6	1,3-8,0	5,41±0,2	4,9-41,4	15,4±1,77

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogene ale CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor la anumite forme etiopatogene după criteriul de vârstă – de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală; 60 de ani şi mai mult – forma involutivă – nu corespunde caracterului homeostazei hormonale. În ambele grupe de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, majorarea nivelului LH, hiperestrogenemia, hipotireoza şi majorarea nivelului cortizolului. De aceea atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogene, precum şi tactica determinării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

Concluzii

1. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor adenohipofizari – Pl (15,77±2,50), LH (41,86±2,86), FSH (37,33±2,62), comparativ cu acestea la bolnavele de HD, respectiv Pl (8,17±1,81), LH (45,37±10,14), FSH (40,83±6,6).

2. Principalul tip de dereglări hormonale la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia, care, probabil, şi determină hiperestrogenemia tisulară, contribuind la realizarea riscului în CGM.

3. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în vârstă de 50-60 de ani, care se clasifică ca formă etiopatogenă suprarenală, comparativ cu forma involutivă (vârsta mai mare de 60 de ani), se caracterizează nu atât prin majorarea nivelului de cortizol (17,3±1,7 şi corespunzător 15,4±1,77), cât prin majorarea veridică a LH (50,81±4,7 şi 34,34±3,91; corespunzător $p < 0,005$).

4. Diversitatea tipurilor de dereglări ale homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în Republica Moldova impune necesitatea aprecierii homeostazei hormonale şi individualizarea tratamentului hormonal în funcţie de particularităţile homeostazei hormonale la pacienta concretă.

Bibliografie selectivă

1. Дрыжак В.И., *Функциональное состояние щитовидной железы у больных раком молочной железы* // Вопр. онкол, 4-6, том 39, 1993, с. 131-246.

2. Кузьмин И. А., *Состояние тиреоидной и репродуктивной функции у больных с доброкачественными заболеваниями и раком молочной желез,* 1991, 124 с..

3. Rampaul R.S., *Breast Cancer Res,* 2001, v.3, №2, p. 113-116.

4. Kostoglou-Athanassiou I, Markopoulos C. et al., *Thyroid function in post- menopausal women with breast cancer on tamoxifen*. Eur. J.Gynecoloncol., 1998;19:150-154.

5. Massoudi M.S., Meilahn E.N. et al., *Thyroid function and perimenopausal lipid and weight changes*. // J Womens Health, 1997,Oct;6(5):553-8.

6. Верещагин Г.В., *Функциональное состояние щитовидной железы у онкологических Больных* // Вопр. онколог, № 8,1980, с.76-79.

7. Scheele F., Burger,C.W.,Kenemans P., *Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer.* Maturitas,1999,vol.33, no.3, p.191.

8. Godoroja N., Iacovlev I., Gorincioi E. et al., *Particularitatile clinico-biologice si rezultatul tratamentului bolnavelor de hiperplazii dishormonale ale glandelor mamare* // I Congres Național de Oncologie,Chisinau, 2000, p.98-101.

9. Godoroja N., *Cancerul glandei mamare în Republica Moldova*. I Congres Național de Oncologie, Chisinau 2000, p. 95-98.

10. Ryan P., Haber D, Shannon K. et al., *Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer* // NEJM, Case 28, 2003, A 51-Year- Old 2003, p.1076-1082.

11. Берштейн Л.М., *Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы*. СПб // Наука, 2004, с. 343-357.

12. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L., *Estrogens as a Cause of Human Cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture* // Cancer Res., nr.2,1988, p.246.

Rezumat

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză nu confirmă distribuția la diverse forme etiopatogenice în baza factorului de vârstă:

- de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală;
- 60 şi mai mulți ani – forma involutivă.

S-a stabilit că forma etiopatogenă corespunde homeostazei hormonale. Pentru bolnavele din ambele forme pot fi specifice hiperprolactenemia, hiperestrogenemia, hipotireoza, majorarea nivelului de cortizol şi leutropină. De aceea atribuirea bolnavei la una din formele etiopatogene trebuie de efectuat în baza studiului homeostazei hormonale pentru elaborarea schemei tratamentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM.

Summary

The complex study of hormonal homeostasis at the patients with diverse ethiopatho-logical types of breast cancer (BC) non confirms patients distribution to some ethiopathological types only based on age factor; 1) age range 50 to 60 years – suprarend type; 2) 60 and more years – involutive type, which does't correspond to hormonal homeostasis feature. It is specific a high lerel of LH, hyperprolactaemia, hyperestroge-naemia, high level of cortisol, hipothiroidosis.

Thus, the distrubution of patients with BC in menopause to any of ethiopathoge-netical types and elaboration of a rational, hormonal therapy in complex breast cancer treatment is needed to be perfomed based on the values of hormonal homeostasis.

STADIUL EVOLUTIV AL CANCERULUI MAMAR ŞI EXPRESIA RECEPTORILOR HER2

Elvira Neculiseanu, doctorand**, Larisa Sofroni,** dr.h.în medicină**, Anatol Cernîi,** dr.h.în medicină, prof. univ., Institutul Oncologic din Moldova

Studiile de mulți ani şi cele recente ale cancerului mamar au demonstrat ponderea următorilor factori în estimarea eficacității tratamentului şi în supraviețuirea generală: dimensiunea tumorii, invazia limfovasculară şi prezența metastazelor, gradul de diferențiere şi potențialul proliferativ al tumorii. Markerii imunohistochimici, cum sunt receptorii estrogenici şi progesteronici, factorii de

creştere şi proliferare, proteinele p53, p63 şi cadherinele de asemenea au importanţă de prognostic, însă, după opinia unor cercetători [1,2,3], o parte din aceştia necesită un studiu mai aprofundat în ceea ce priveşte estimarea evoluţiei tumorale.

S-a demonstrat că supraexpresia HER2 în carcinoamele mamare este asociată cu un potenţial metastatic sporit al acestora, ceea ce ne-a determinat să efectuăm la o serie de paciente cu cancer mamar reacţia imunohistochimică pentru receptorii HER2 şi să stabilim dacă există vreo corelaţie între expresia acestor receptori şi stadiul evolutiv al tumorii, conform clasificării TNM şi clasificării stadiale.

În studiu au fost incluse 197 de bolnave de cancer mamar cu dimensiunile tumorii variind între T1şiT4, cu metastaze regionale N0-N2, tot lotul fiind împărţit în două grupe mari: 77 de paciente HER2-pozitive şi 120 HER2-negative. (*tab. 1*)

Tabelul 1

Repartiţia pacientelor HER2-pozitive şi HER-negative în funcţie de dimensiunea tumorii

HER2	***Dimensiunea tumorii***			
	T1	***T2***	***T3***	***T4***
HER2(+) 77(39,1%)	0	38(49,4%)	26(33,7%)	13(16,9%)
HER2(-) 120(60,9%)	8(6,7%)	93(77,5%)	6(5%)	13(10,8%)

Analizând datele obţinute, observăm că tumorile HER2 pozitive sunt mai frecvent în stadii avansate, T3-26(33,7%) şi T4-13(16,9%).

În ceea ce priveşte invazia limfatică şi HER2 pozitivitatea, am constatat că tumorile HER2 pozitive sunt tumori local răspândite cu invazie mai frecventă a ganglionilor limfatici regionali. Tumori cu metastaze au fost în 48(62,3%) de cazuri HER2 pozitive şi 53(44,2%) de cazuri HER2 negative. (*tab. 2*)

Tabelul 2

Repartiţia pacientelor HER2-pozitive şi HER-negative în funcţie de limfoinvazia tumorii

HER2	***Limfoinvazia tumorii***	
	Orice N	***N0***
HER2(+) 77(39,1%)	48(62,3%)	29(37,7%)
HER2(-) 120(60,9%)	53(44,2%)	67(55,8%)

Pentru stabilirea relaţiei între expresia HER2 şi stadiul cancerului mamar, în lotul de studiu au fost incluse 129 de paciente cu stadiile I-III: 53 paciente HER2(+) şi 76 de paciente HER2(-) (*tab. 3*).

Tabelul 3

Repartiţia pacientelor HER2-pozitive şi HER-negative în funcţie de stadiul tumoral

HER2	***Stadiul***		
	I	***II***	***III***
HER2(+) 53(41.1%)	0	31(58,5%)	22(41,5%)
HER2(-) 76(58.9%)	4(5,2%)	60(78,9%)	12(15,8%)

În grupul HER2(+) n-au fost paciente cu st. I, 31(58.5%) de paciente fiind cu stadiul II şi 22(41,5%) cu st. III; în aceste stadii au fost respectiv 4, 60 şi 12 paciente HER2(-).

Datele obţinute demonstrează existenţa corelaţiei între expresia HER2 şi stadiul cancerului mamar, tumorile HER2(-) predominând în stadiile precoce de dezvoltare a patologiei.

Bibliografie selectivă

1. Buchholz T.A., Huang E.H., Berry D., Pusztai L., Strom E.A., McNeese M.D., Perkins G.H., Schechter N.R., Kuerer H.M., Buzdar A.U., Valero V., Hunt K.K., Hortobagyi G.N., Sahin A.A., *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Her2/neu-positive disease does not increase risk of locoregional recurrence for patients treated with neoadjuvant doxorubicin-based chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy*, 2004 Aug 1;59(5):1337-42.

2. Moon Y.W., Jeung H.C., Rha S.Y., Choi Y.H., Yang W.I., Chung H.C., *Different criteria for HER2 positivity by IHC can be applied in post-chemotherapy specimens in determining HER2 as a prognosticator in locally advanced breast cancer.* Breast Cancer Res Treat., 2007 Jul;104(1):31-7. Epub , 2007 Feb .

3. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. *, An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer*. Breast Cancer Res Treat., 2007 Mar 22; [Epub ahead of print].

Rezumat

Expresia receptorilor factorului epidermal de creştere HER2 s-a cercetat imunohistochimic în carcinoamele mamare ale 197 de paciente şi a fost analizat nivelul expresiei HER2 în funcție de stadiul evolutiv al tumorii. S-a demonstrat că tumorile HER2 negative predomină în stadiile precoce ale cancerului mamar.

Summary

The expression of the epidermal growth factor HER2 was studied imunohistochemically for breast cancer in 197 patients. It was analyzed the level of HER2 expression according to the stage of tumours. It was shown that the HER2 negative tumours prevale in the early stages of mammary carcinomas.

PATOMORFOZA POSTTERAPEUTICĂ ŞI EXPRESIA HER2 ÎN CANCERUL MAMAR

Anatolie Cernîi, dr.h.în medicină, prof. univ., **Elvira Neculiseanu**, doctorand**,**
Institutul Oncologic din Moldova

Actualmente a apărut posibilitatea testării expresiei genei c-erB-2(HER2) în tumorile maligne. Gena respectivă codifică proteina membranară HER2, care reprezintă receptorul factorului epidermal de creştere. Supraexpresia HER2 este prezentă într-o mare parte de carcinoame mamare, fiind asociată cu un potențial metastatic sporit. S-a stabilit, de asemenea, şi o corelație bine definită între expresia HER2 şi răspunsul la tratamentul neoadjuvant cu Herceptină – blocator al receptorilor HER2.

Mecanismele răspunsului la tratament, modulate de HER2, sunt complexe şi diverse. Semnalul inițiat prin activarea receptorilor asigură, pe de o parte, sensibilitatea celulară, pe de altă parte, supraviețuirea şi proliferarea celulelor canceroase.

Efectul tratamentului neoadjuvant se manifestă la nivel de țesut prin modificarea morfologiei sale, exprimându-se prin diferite grade de patomorfoză. În cadrul patomorfozei au loc următoarele procese: distrofie, dereglări de circulație, inflamație, necroză, fibrozare etc. Gradul patomorfozei este determinat de intensitatea acestor procese, variind de la 1 la 4.

Studiul recent are drept scop punerea în evidență a corelației dintre rezultatele tratamentului neoadjuvant în carcinoamele mamare şi gradul de expresie al HER2, la baza cercetărilor fiind un lot de 120 de paciente cu cancer al glandei mamare, testate imunohistochimic pentru HER2 şi supuse tratamentului neoadjuvant (radio- şi chimioterapie). Vârsta pacientelor a fost între 20 şi 84 de ani (*tab.1*).

Tabelul 1

Repartiția pacientelor HER2 pozitive şi HER2 negative în funcție de patomorfoza postterapeutică

HER2	***Patomorfoza***			
	I	***II***	***III***	***IV***
HER2(+) 52(43,3%)	12(23,1%)	25(48,1%)	13(25%)	2(3,8%)
HER2(-) 68(56,7%)	19(27,9%)	33(48,5%)	13(19,1%)	3(4,5%)

Lotul de studiu a fost divizat în două grupuri mari: HER2- pozitive (+) – 52 (43,3%) de cazuri şi HER2-negative (-) – 68 (56,7%) de cazuri. Pornind de la rezultatele obținute, patomorfoza de diferit grad în HER2(+) a fost constatată la următorul număr de paciente: gr.I – 12(23,1%) paciente; gr.II - 25 (48,1%) de paciente; gr.III – 13(25%) paciente şi gr.4 – 2(3,8%) paciente. Patomorfoza în HER2(-) s-a clasat astfel:19(27,9%) paciente – gr.I; 33(48,5%) de paciente – gr.2; 13(19,1%) paciente – gr.3 şi 3(4.5%) paciente – gr.4. Din aceste date observăm că nu se atestă diferențe semnificative privind patomorfoza între grupele HER2(+) şi HER2(-), numărul de paciente fiind aproxmativ în cazurile cu diferit grad de patomorfoză. Din aceste date preventive reiese că nu există o oarecare corelație între patomorfoza postterapeutică şi expresia HER2 în cancerul mamar. Cercetările ulterioare vor constata veridicitatea acestor date.

Bibliografie selectivă

1. Bowers G., Reardon D.,Hewitt T. et al., *The relative role of ErbB1-4 receptor tyrosine kinases in radiation signal transduction responses of human carcinoma cells.* Oncogene, 2001 ; 20 (11):1388-97.
2. Niu G., Carter W. B., *Human epidermal growth factor receptor 2 regulates angioproten-2 expression in breast cancer via AKT and mitogen – activated protein kinase pathways.* Cancer Res., 2007; 67 (4) 1487-93.
3. Quddus R.M., Sung I.C., Zhang C. et al., *HER-2/new expression in locally advanced breast carcinoma: pre- and post- neoadjuvant chemotherapy.* Breast Cancer, 2005; 12(4):294-8.
4. Sartor C.I., *Epidermal growth factor family receptors and inhibitors: radiation response modulators.* Semin. Radiat. Oncol., 2003 ; 13(1):22-30.

Rezumat

Studiul are drept scop evidențierea corelației dintre rezultatele tratamentului neoadjuvant în carcinoamele mamare şi gradul de expresie al HER2. La baza cercetărilor s-a aflat un lot de 120 de paciente cu cancer al glandei mamare, testate imunohistochimic pentru HER2 şi supuse tratamentului neoadjuvant (radio- şi chimioterapie).

Din aceste date preventive reiese că nu există o oarecare corelație între patomorfoza postterapeutică şi expresia HER2 în cancerul mamar. Cercetările ulterioare vor confirma veridicitatea acestor date.

Summary

In the recent study we analyzed the correlation between the outcomes of neoadjuvant therapy of breast carcinoma and the level of HER2 expression. 120 patients with breast cancer were tested imunohistochemically for HER2 and underwent neoadjuvant therapy (radio- and chemotherapy).

According to obtained data it doesn't exist any correlation between the grade of posttherapeutical pathomorphosis and the level of HER2 expression in breast carcinoma. The future confirmation of these results is needed.

INFLUENȚA FACTORILOR DE RISC ONCOLOGIC PENTRU CANCERUL PULMONAR ASUPRA POPULAȚIEI ÎN CONDIȚIILE REALE ALE REPUBLCII MOLDOVA

Grigore Bulbuc, dr. h. în medicină, **Valentina Stratan,** dr. în medicină, **Natalia Guzun,** medic ordinator, **Ion Moiș,** dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

La ora actuală în Republica Moldova se observă o răspândire sporită a cancerului pulmonar. Însă informația despre rolul factorilor de risc oncologic care ar putea influența apariția acestei maladii este insuficientă. Totodată, este bine ştiut faptul că, pornind la elaborarea unor măsuri concrete de prevenire a acțiunii nocive a anumitor substanțe chimice asupra organismului uman, trebuie identificate particularitățile locale ale factorilor de risc oncologic pentru populație în condiții reale.

Scopul acestui studiu este determinarea frecvenței acțiunii unor agenți chimici de risc oncologic pe parcursul vieții asupra pacienților cu cancer pulmonar pentru identificarea particularităților locale ale impactului acestora asupra populației în diferite zone ale Republicii Moldova.

Investigațiile au avut un caracter de analiză retrospectivă a datelor selectate pentru cercetare de la 440 de persoane: 250 aveau cancer pulmonar, 105 – boli inflamatorii nespecifice la plămâni şi 85 erau, practic, sănătoase. Interviurile detaliate ale acestor persoane conțineau date despre expunerea la agenți nocivi în diferite domenii, informații despre produsele alimentare şi alcoolice consumate, fumat, acțiuni stresante.

Analiza rezultatelor obținute demonstrează că în raioanele din zona de nord a Republicii Moldova bolnavii de cancer pulmonar pe parcursul vieții au fost antrenați în activități de chimizare în agricultură mai frecvent decât în raioanele din zona de sud. La cultivarea tutunului persoanele din ambele zone au fost antrenate cam în aceeaşi proporție. Aceeaşi afirmație se referă şi la persoanele chestionate care lucrează în benzinării, în calitate de mecanizatori, şoferi. Foarte puține persoane au fost implicate în lucrări de morărit, de producere a cimentului, în cariere de piatră şi în cazangerii. În Chişinău persoanele bolnave de cancer pulmonar pe parcursul vieții în cele mai multe cazuri au lucrat în cazangerii, benzinării şi şoferi.

Bolnavii de cancer pulmonar au fumat într-o proporție mai mare decât persoanele practic sănătoase şi pacienții cu boli inflamatorii nespecifice la plămâni, mai ales în mun. Chişinău. Totodată, consumul de băuturi alcoolice la persoanele din diferite grupuri examinate era aproximativ acelaşi, dacă este luat în calculul atât consumul de băuturi alcoolice tari, cât şi cel de vin. Aceleaşi afirmații sunt valabile şi pentru consumul de produse vegetale în stare proaspătă şi al celor grase de origine animalieră.

Rezumat

Investigațiile efectuate la 440 de persoane au demonstrat că bolnavii de cancer pulmonar pe parcursul vieții mai frecvent au fost antrenați în activități de chimizare în agricultură, au fumat mai intensiv. Aceşti factori de risc oncologic este necesar de a fi puşi la baza elaborării unor măsuri concrete de prevenire a acțiuni nocive a anumitor substanțe chimice asupra organismului pentru diminuarea incidenței cancerului pulmonar în Republica Moldova.

Summary

The investigations effectuated in 440 of persons have demonstrate that lung cancer patients during lifetime was involved frequently in the activities of chemization in agriculture, more intensive smoked. These oncology risk factors are necessary to take in account in elaboration of concrete activities of harmful action prevention of some chemical substances on the organism for diminution of lung cancer incidence in R. Moldova.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ В ЗАПУЩЕННЫХ СТАДИЯХ РАКА ЛЕГКОГО

Виктор Ефтодий, др.хаб.мед. наук, **Сергей Дорук,** научный сотрудник,
Корнел Препелица, др. мед. наук, **Владимир Шуткин,** др.хаб.мед. наук,
Сергей Саломатов, др.мед. наук, **Виктория Монул,** врач химиотерапевт,
Институт Онкологии Молдовы

По данным зарубежной литературы, среди всех онкологических больных, находящихся на стационарном лечение, болевой синдром, связанный с непосредственным распространением опухолевого процесса, регистрируется у подавляющего большинства больных. Еще около 20% жалоб на боли обусловлены противоопухолевым лечением и около 5% непосредственно не связаны с опухолевым процессом. По данным Kettering Cancer Center болевой синдром отмечается у 89% больных с поражением костей, 80% больных с поражением области головы и шеи, мочеполовой сферы у мужчин75% у женщин70%, лимфомах29%, лейкемии5%, опухолях молочной железы52%,опухолях легкого42%. При этом если в I-II (T1N0M0, T2-3N0M0, T1-2N1M0) стадиях заболевания болевой синдром отмечается у 1/3 больных, то в запущенных III-IV (T1-3N2M0, T любое N любое M1) стадиях им страдают 80-100% из них.

Особую актуальность данный вопрос приобретает в условиях, когда более 50% из впервые выявленных пациентов с опухолями органов грудной клетки уже имеют III-IV стадии заболевания. Кроме того болевой синдром, связанный с опухолевым поражением органов грудной клетки имеет еще одну очень неблагоприятную особенность. Больные данной группы, как правило, имеют поражение легочной ткани, обуславливающее нарушение дыхательной функции. В условиях нарастающего болевого синдрома возникает цепь взаимоотягощающих рефлекторных реакций обуславливающих быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности. Таким образом, решение вопроса о контроле над болевым синдромом в данной группе больных оказывается жизненно необходимым.

К сожалению, болевой синдром, осложняющий онкологическое заболевание, является трудной клинической задачей и его устранение не всегда укладывается в рамки схемы разработанной ВОЗ для терапии больных с болевым синдромом. Врач не знакомый с комплексом проблем у онкологического больного, может быть склонен к тому, чтобы объяснять все жалобы на боль его болезнью. Поскольку онкологическое заболевание в нашем обществе расценивается как заболевание с неизбежным летальным исходом, всегда сопровождающееся сильным и длительным болевым синдромом, неонкологические причины боли часто просматриваются. Поэтому при лечение болевого синдрома необходимо помнить, что боль не обязательно связана со злокачественным процессом. Согласно Foley этиологически болевой синдром у онкологического больного может быть классифицирован на три основные категории: боль обусловлена непосредственным распространением опухоли; боль связана с противоопухолевым лечением, боль не связана с опухолевым процессом или противоопухолевым лечением.

Известно, что 80% пациентов страдающих от онкологических болей могут получить удовлетворительное обезболивание при использование 3-х ступенчатой схемы, рекомендованной экспертами ВОЗ уже 20 лет назад, рекомендующей соблюдение простых принципов борьбы с хроническим болевым синдромом:

- Прием аналгетиков по часам, а не по требованию.
- Назначение опиоидных и неопиоидных анальгетиков «по восходящей» – от слабых к сильным. В упрощенном варианте: аспирин, парацетамол – кодеин, трамал – просидол – норфин – морфин, МСЕ-континус.
- Строгое соблюдение режима и дозы.
- Максимально долго использовать пероральный прием препаратов, особенно в амбулаторных условиях.

• Проводить профилактику побочного действия опиоидных и неопиоидных аналгетиков.

• Воздерживаться от приема плацебо при отсутствии возможности проведения адекватной психотерапевтической поддержки.

Однако 20% пациентов нуждаются в индивидуальном подходе, включающем мультидисциплинарную оценку состояния и применении специальных методик аналгезии. Инвазивные методики широко применяются в зарубежных специализированных клиниках лечения боли. Основными показаниями к их применению являются: неэффективность или непереносимость опиоидов, выраженные побочные эффекты при энтеральном и парентеральном использование.

Таким образом, эффективность данных методов купирования болевого синдрома, особенно у больных в запущенных стадиях заболевания диктует необходимость поиска возможностей внедрения новых методов и технологий лечения, как в нашей стране, так и за рубежом.

Литература

1. Кузьмин И.В., *Доказательная медицина № 62, 2003 г.*

2. Давыдов М.И., Аксель Е.М., *Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г., М,. 2002.*

3. Foley K.M., *Pain assessment and cancer pain syndromes.* In: Doyle D, Hanks.G.W, MacDonald &(editors). The Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd edition.Oxford:Oxford Medical Publications, 1998, pp.310-31.

4. Doyle D., *Domiciliary palliative care. In:Doyle D,Hanks GW,MacDonald &(editors).* The Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd edition. Oxford: Oxford Medical Publications,1998, pp.957-73.

5. Мериуца И.Е., *Реабилитация и паллиативное лечение онкологических больных в Республике Молдова, 1995.*

6. Николаев А.В., Лепешкин Г.П., и др., *Купирование хронического болевого синдрома у онкологических больных методом пролонгированной эпидуральной анестезии, 1995.*

Rezumat

În baza datelor statistice mondiale referitor la bolnavii oncologici care se află în staționar, s-a constatat că sindromul algic provocat de extinderea procesului tumoral este prezent la majoritatea bolnavilor. Schemele standard de cupare a sindromului algic propus de OMS nu întotdeauna sunt eficace. Pentru a obține o eficacitate a cupării sindromului algic în cancerul pulmonar local avansat oncologic din țară şi de peste hotare trebuie să caute alte remedii şi metode, noi tehnologii de tratament.

Summary

According to the foreign literature, on the average, among all oncological patients who are being on stationary treatment, the painful syndrome connected with direct distribution of tumoral process, it is registered at the overwhelming majority of patients. However standard schemes of knocking over of the painful syndrome, offered the World Organization of Public Health services not always can be effective enough, and are often inaccessible in conditions of our country. Thus, efficiency of the given methods of knocking over of a painful syndrome, especially at patients in the spreading stages of disease dictates necessity of search of opportunities of introduction of new methods and technologies of treatment, as in our country, and abroad.

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ЗАПУЩЕННЫМИ СТАДИЯМИ РАКА ЛЕГКОГО

Сергей Дорук, научный сотр.**, Корнел Препелица,** др. медицинских наук**,**
Сергей Саломатов, др. медицинских наук, Институт Онкологии Молдовы

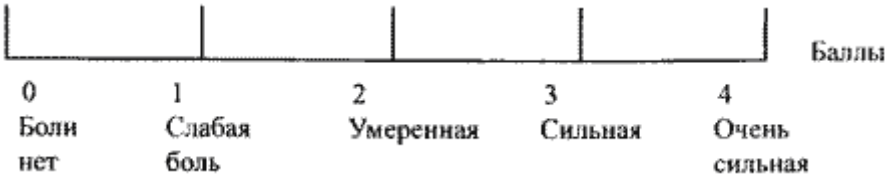
Ежегодно в мире выявляют около 6 млн. новых случаев онкологических заболеваний, в основном у пациентов старшего возраста. Из случаев с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования у 20% пациентов диагностируют IV стадию болезни и 30% больных умирают в течение первого года. В нашей стране у пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования органов грудной клетки более чем в 50% случаев диагностируют III- IV стадию(T1-3N2M0, T любое N любое M1). Установлено, что в мире около 4 млн. онкологических больных ежегодно страдают от болей разной интенсивности. При этом около 40% больных с местнораспространенным процессом и 60—87% с генерализованным заболевания испытывают боли, от умеренных до сильных. В большинстве случаев причиной хронических болей у онкологических пациентов с запущенными (III- IV) стадиями рака легкого является опухоль, изменяющая структуру и функцию вовлеченных в болезненный процесс органов и тканей. К сожалению, болевой синдром, осложняющий онкологическое заболевание, является трудной клинической задачей и его устранение не всегда укладывается в рамки схемы разработанной ВОЗ для терапии больных с болевым синдромом. Врач не знакомый с комплексом проблем у онкологического больного, может быть склонен к тому, чтобы объяснять все жалобы больного на его болезнью. Но боль может вызываться и другими причинами. Например: дискомфорт в животе может быть следствием длительной задержки стула; суставная боль иметь причиной хронический артрит; боль за грудиной может быть проявлением заболеваний сердца и т. д. Говоря иными словами, онкологический больной “имеет право” на обострение своих хронических и “приобретение” новых заболеваний, одним из симптомов которых может быть боль. Часто боль является следствием перенесенной лучевой терапии или противоопухолевого хирургического лечения. Это связано с травматизацией нервных волокон, вовлечением их в рубцовый процесс, развившегося лимфостаза конечности и т.д. Из сказанного следует, что онкологические пациенты могут иметь несколько видов боли с различной их локализацией, и всегда врач стремится выявить причину каждой и принять необходимые меры. Клинические проявления при раке легкого зависят от трех основных факторов:

1. Клинико-анатомической формы заболевания.
2. Наличия и локализации отдаленных метастазов.
3. Системные нарушения, вызванных паранеопластическими синдромами.

Однако в запущенных стадиях на первое место выходят проявления связанные с нарушением дыхательной функции легких; болевым синдромом; явлениями интоксикации; причем именно выраженный болевой синдром более всего отягощает состояние больного. Учитывая, что боль при онкологическом заболевании представляет собой не только (и не столько) простую ноцицепцию, а имеет ярко выраженный психоэмоциональный компонент, важнейшее значение для успешного болеутоления имеет психотерапия, направленная не только на больного, но и на его близких и родственников. Таким образом, для успешной терапии хронической боли у онкологических больных необходим индивидуальный подбор средств и методов болеутоления, в зависимости от структуры болевого синдрома и степени его интенсивности. На современном этапе развития онкологической науки рекомендуется рассматривать проблему борьбы с болью у онкологических больных как составную часть комплекса мероприятий, направленных на улучшение «качества жизни» пациентов, находящихся в далеко зашедшей стадии заболевания и объединенных общим названием «паллиативная помощь» или симптоматическое лечение.

В настоящее время рекомендуется применять единую тактику лечения острого и хронического болевого синдромов, основанную на строгом соответствии назначаемых средств

обезболивания, в зависимости от их интенсивности. Последняя устанавливается врачом по простой шкале:



Учитывая полиэтиологический характер болевого синдрома в каждом случае выбор наиболее рационального способа лечения может быть произведен только после доказательного изучения следующих параметров: локализация боли; механизм ее возникновения; природа и причины заболевания; физическое и психическое состояние пациентов; пригодность и практическая доступность различных методов ликвидации болевого синдрома. Данная шкала при всей своей простоте и удобстве пользования не позволяет учесть психоэмоциональные особенности личности в моменте болевого восприятия. В связи с этим на начальном этапе работы с пациентом рекомендуется использовать несколько типов оценочных тестов (*таблица 1).*

Оценка интенсивности болевого синдрома

Способы оценки интенсивности болевого синдрома		
Способ	***Градация боли***	***Когда используется***
Общая пятизначная шкала	0 — нет боли 1 — слабая (чуть - чуть) 2 —умеренная (болит) 3 — сильная (очень болит) 4 — невыносимая (нельзя терпеть)	При оценке / обследовании в обычных условиях
Словесная количественная шкала	0... 5... 10 Нет боли — невыносимая боль (какое число соответствует боли?)	При оценке / обследовании в обычных условиях
Визуальная аналоговая шкала (линия длиной 10 см , скользящая линейка)	Нет боли — невыносимая боль (отметьте на линии, насколько сильна боль)	При оценке / обследовании в обычных условиях . Может применяться у детей старше б лет
Неосознаваемые поведенческие и психологические параметры (не являются специфичными, а свидетельствуют об остром нарушении)	Мимические гримасы, стоны, повышение голоса, бледность, потливость, слезотечение, расширение зрачка, тахикардия, гипертензия, дискоординация дыхания	При оценке / обследовании больных в бессознательном состоянии, аутичных и критических больных
Оценка жизненно важных функций больного врачом	В соответствии с общими принципами. Важно может ли пациент контролировать произвольные функции организма.	Соотнести с субъективными оценками, следует использовать у всех

Для оценки эффективности проведенного обезболивания используют аналоговую шкалу оценки выраженности боли в баллах. Через 20 мин после введения препарата пациенту задают вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли после введения препарата по сравнению с болью до введения препарата?» Возможные варианты ответа оценивают в баллах: 0 — боль не уменьшилась, 1 — немного уменьшилась, 2 — уменьшилась, 3 — сильно уменьшилась, 4 — исчезла полностью. Для оценки эффективности обезболивания важно также измерять латентное время обезболивания — время от введения препарата до наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Выбор средств для терапии острой боли базируется на следующих принципах:

- возможность получения отчетливого клинического эффекта при однократном применении у большинства больных;

• быстрое наступление эффекта;

• управляемость и обратимость эффекта;

• возможность парентерального или сублингвального введения или при необходимости получения местного эффекта без развития резорбтивного действия;

• минимальная вероятность развития нежелательного действия или неблагоприятного взаимодействия с другими лекарствами, как назначаемыми одновременно, так и принимаемыми пациентами самостоятельно или по назначению врача;

• экономическая эффективность с учетом госпитализаций, повторных вызовов, в том числе специализированных бригад.

Согласно рекомендациям ВОЗ, выбор средств для анальгезии базируется на выраженности онкогенной боли. ВОЗ предлагает «шаговую» схему обезболивания онкологических больных, в соответствие с которой сила анальгезии увеличивается постепенно, от 1-го к 4-му уровню, что позволяет достичь удовлетворительного обезболивания у 90% пациентов:

1-й уровень: неопиоидные препараты;

2-й уровень: неопиоидные препараты + слабые опиоиды;

3-й уровень: неопиоидные препараты + сильные опиоиды;

4-й уровень: инвазивные методы обезболивания — спинальная анальгезия, использование подкожных аппликаторов и т.д.

В соответствии с концепцией шаговой терапии ВОЗ предложены рекомендации по комплексной плановой терапии боли у пациентов с верифицированным онкологическим заболеванием, находящихся за пределами стационара.

Шаги	***Анальгетики и адъювантные средства***	***Препараты***
I. Умеренная боль	Периферические анальгетики	Парацетамол, метамизол (анальгин)
II . Сильная боль (шаг I неэффективен)	Периферические анальгетики+анальгетики центрального действия	Парацетамол, метамизол + пентазоцин (фортрал, фортвин)
IIIa. Более сильная боль (шаг II неэффективен)	Легкие опиоиды	Трамадол (трамал), тилидин
IIIb *. Более сильная боль (шаг Ша неэффективен)	Нейролептики и/или антидепрессанты	Левопромацин , кломипрамин
IV . Сильнейшая, нестерпимая боль (шагIII неэффективен)	Опиоиды	Бупренорфин (бупранал), морфин

** Нейролептики и/или антидепрессанты могут быть добавлены к любому шагу World HeaLth Organization . Cancer pain relief and palliative care: Report on a WHO expert committee, 1990. Geneva (Switzerland*)

Болеутоляющий эффект препаратов 2-й и 3-й ступени лестницы обезболивания реализуется через воздействие их на опиатные рецепторы, которые располагаются в центральной нервной системе и являются также точкой приложения эндорфинов – собственных опиатов организма, выработка которых в случае интенсивных болей оказывается недостаточной.

К адьювантным препаратам, которыми дополняют схему обезболивания в зависимости от причины и характера боли, относят препараты следующих групп:

- спазмолитики (но-шпа, баралгин);
- антидепрессанты (амитриптилин);
- противосудорожные (финлепсин);
- кортикостероиды (преднизолон, дексаметазон);
- седативные (новопассит, феназепам, реланиум);
-бисфосфонаты, применяемые при вторичных изменениях в костях (2 %-ный раствор ксидифона, бонефос, аредиа, бондронат).

Применять таблетированные обезболивающие препараты, если врачом не указано иначе, надо после еды, чтобы свести до минимума их раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Если больной привык завтракать поздно, не надо откладывать из-за

этого прием анальгетиков. Надо предложить ему что-то перекусить и дать лекарство. Так же надо поступать и днем, если назначенное время употребления анальгетиков не совпадает с основными приемами пищи, и, если это потребуется, ночью. “Что-то положить в рот перед тем, как выпить лекарство. Инъекции лекарственных препаратов применяются лишь в случае, если прием через рот невозможен из-за тошноты, рвоты, нарушений глотания, а через прямую кишку – из-за обострения заболеваний прямой кишки, отказе больного от этого пути введения. В случае парентерального (в виде инъекций) введения анальгетика принцип применения “по часам”, естественно, сохраняется. Не надо будить больного, если наступило время приема обезболивающего лекарства, а он спит. Пропущенная доза дается сразу после пробуждения; схема при этом может несколько сдвинуться

Если появилась боль, а время очередного приема лекарственного препарата еще не наступило, надо срочно принять внеочередную дозу обезболивающего, а в положенное время принять лекарство по схеме и потом придерживаться ее. При повторении случаев «прорыва» боли схема обезболивания корректируется врачом: сокращаются интервалы между приемами, что ведет к увеличению суточной дозы, но не больше предельно допустимой; при необходимости добавляются адьювантные препараты, обсуждается целесообразность перехода на следующую ступень обезболивания..

Ряд препаратов (антидепрессанты, противосудорожные, транквилизаторы, сильные и слабые опиаты) в первые дни от начала приема могут вызывать усиление общей слабости, сонливость. В течение первых 4-5 дней от начала приема препаратов 3-ей ступени могут развиться галлюцинации, появиться тошнота. Все эти симптомы кратковременны и с успехом подвергаются медикаментозной коррекции. Так же, как боль от не слишком умелого укола в начале “медсестринской карьеры” членов семьи, помогающих больному, несоизмерима с болью, ради которой делается инъекция, так и возможные побочные эффекты анальгетиков не являются весомым аргументом против их применения. В случае, когда они становятся слишком продолжительными, врач может заменить анальгетик на другой из той же группы, пересчитав эквивалентную дозу.

При приеме большинства препаратов 2-ой и 3-ей ступеней лестницы обезболивания появляются или усугубляются запоры. Это, к сожалению, не является кратковременной проблемой. Для предотвращения и лечения запоров рекомендуется следующее:

- употреблять жидкость в количестве не менее 1,5-2 л в день, предпочтительно минеральную воду, чай или соки, лучше в виде нектаров. Употребление кофе и спиртных напитков лучше избегать;
- принимать пищу, богатую растительными волокнами (зерновой хлеб, сырые и вареные овощи и фрукты - из последних особенно хорош чернослив);
- двигаться как можно больше, выходить на прогулки;
- при необходимости принимать слабительные, рекомендованные врачом.

Выводы об эффективности схемы обезболивания делаются не раньше, чем через 1-2 суток от начала ее применения. Для облегчения анализа эффективности обезболивания больному или его близким желательно регулярно вести дневниковые записи по следующей схеме:

Дата	***Время приема***	***Название препарата***	***Дози-ровка***	***Характер боли***	***Локали-зация боли***	***Изменения боли***	***Побочные эффекты и др. комментарии***

Традиционное лекарственное оснащение позволяет провести адекватное обезболивание онкологических больных. Тем не менее в практике стационаров практически отсутствует опыт применения у онкологических больных современных нестероидных противовоспалительных средств с коротким периодом полувыведения (обеспечивающим быстрое развитие и «управляемость» эффекта) и выраженным анальгетическим действием. Очевидно, что на любом этапе лечения эффективность обезболивания у онкологических больных может быть усилена применением адъювантных средств и средства для коррекции побочных эффектов (глюкокортикоиды, антибиотики, антацидные обволакивающие и т.д.).

Таким образом у каждого пациента поиск показаний, выбор препаратов и режимов обезболивания должны базироваться на рекомендациях ВОЗ, ориентированных и на внегоспитальную помощь онкологическим больным.

Не следует забывать о вспомогательных методах лечения болевого синдрома: иглорефлексотерапия, магнитотерапия, аэроионотерапия, озонотерапия, гипербапрооксигенация, детоксикация, тиаминизация. Количество вспомогательных методов лечения болевого синдрома неуклонно растет, следуя за научно техническим прогрессом. Однако ввиду отсутствия лечебного эффекта сопоставимого с эффективностью медикаментозных средств эти методы играют хоть и важную, но все же вспомогательную роль в лечении болевого синдрома.

В заключении будет уместно процитировать почти дословно перечень того, что следует делать для контроля за своей болью, как это написано вдохновенной рукой Питера Лендорффа – американского врача – в его книге "Хроническая боль", изданной в. Санкт-Петербурге в 1998 г.:

Следуйте указаниям врача.
Сохраняйте чувство уверенности.
Избегайте вредных привычек.
Ведите насколько возможно активный образ жизни и занимайтесь физическими упражнениями.
Следите за улучшениями самочувствия.
Помогайте другим.
Отдыхайте, когда ощущаете усталость.
Верьте во что-нибудь.
Верьте в себя.

Выборочная литература

1. Т.В. Орлова, *Вместе против рака*, № 1, 2004.

2. В.В. Алексеев, *Основные принципы лечения болевых синдромов* РМЖ, Том 11. № 5, 2003.

3. И.В. Дунаевский, *Материалы третьей ежегодной Российской онкологической конференции 29 ноября - 1 декабря 1999 года, Санкт-Петербург Лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных.* НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург.

4. Авруцкий М.Я., Смольников П.В., *Фармакологические методы обезболивания*. В кн.: Боль и обезболивание, М. Медицина, 1997.

5. Лебедева Р.Н., Никода В.В., *Фармакотерапия острой боли*, М.: Издательство «Аир Арт», 1998.

6. Лебедева Р.Н., Никода В.В., *Опиоидные анальгетики - дифференцированный подход в использовании у больных с острой болью*. Тер. архив 1994;66 (10):3-5.

7. Мериуца И.Е., *Реабилитация и паллиативное лечение онкологических больных в Республике Молдова.* 1995.

8. Николаев А.В., Лепешкин Г.П. и др., *Купирование хронического болевого синдрома у онкологических больных методом пролонгированной эпидуральной анестезии*, М, 1995.

9. Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов К.П., *Лечение болевого синдрома у онкологических больных* М., 1994.

Rezumat

În Republica Moldova depistarea primară a neoformaţiunilor maligne a cutiei toracice este tardivă, în 50% de cazuri fiind stabilit stadiul III-IV a maladiei (T1-3N2M0; orice T, orice N, M1).

La 40% din pacienți cu procese local-avansat şi la 60-87% bolnavi cu procese generalizat persistă sindromul algic. Fiind în marea parte a timpului sub evidența medicului de familie, este necesar a determina criteriile şi principiile de acțiune a medicului ce vor permite acordarea unui ajutor cât mai eficient acestei categorii de bolnavi. Având în considerație că sindromul algic are origine polietiologică, cuparea lui trebuie să asigure următoarele principii: eficacitate, accesibilitate, siguranță.

Astfel, la fiecare pacient aprecierea indicațiilor, alegerea preparatelor şi schemei de administrare vor avea obligator la bază recomandările OMS, orientate şi spre acordarea ajutorului extraspitalicesc bolnavilor oncologici.

Summary

In our country for patients with for the first time established diagnosis of a malignant new growth of bodies of a thorax more than in 50 cases diagnose III-IV stage (T1-3N2M0, T any N any M1). Thus about 40% patients with local process and 60—87% with generalized stage of diseases test pains, from moderated up to strong. Considering, that the painful syndrome has multifaktorial character its treatment as should answer following principles: efficiency availability safety. Thus, at each patient search of indications, a choice of preparations and modes of anesthesia should be based on the recommendations the world Organization of Public health services focused and on out of hospital help by oncological patients.

TIPUL INTESTINAL DE CANCER GASTRIC: PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PATOGENICE

Lorena Mednicov, medic ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

Morbiditatea prin cancer gastric ramâne destul de înaltă, cu toate că în ultimele decenii se observă o tendință de diminuarea nivelului ei în toate țările lumii. Acest nivel diferă esențial în diferite regiuni geografice, constituind 35% în Japonia, Coreea şi China şi 5% în SUA şi Canada.

Anual pe Glob se înregistrează aproximativ 900000 de cazuri noi de cancer gastric [33,38], însă 50-70 % din acestea sunt depistate în stadii tardive, cu posibilitați limitate de tratament radical. În SUA numai 16% cazuri de cancer gastric sunt depistate în stadii precoce.

În Republica Moldova morbiditatea prin cancer gastric în 2006 a constituit 12,6%, însă 57,9 % din bolnavii primari s-au depistat în stadiul IV.

Supraviețuirea de 5 ani la bonavii de cancer gastric precoce constituie 90-95 %, pe când în stadiul III-15-17 % [4,51]. Cauza principală a depistării tardive este legată de prezența a diferitor tipuri de cancer gastric, cu particularitați clinico-patoginetice ale evoluției bolii.

În anul 1965 Lauren a descris 3 tipuri de cancer gastric: intestinal, difuz şi nediferențiat [16,17,23].

În literatura de specialitate mondială s-a demonstrat că tipul intestinal şi difuz de cancer gastric diferă după mecanismele patogenetice de evoluție [2,7,17,45]. Tipul intestinal de cancer gastric se caracterizeaza prin vârsta mai inaintată a bolnavilor, anamneză mai îndelungată, evoluția bolii mai lentă, prezența maladiilor cronice. Histopatologic tipul intestinal de cancer gastric prezintă un proces exofit, cu diferențiere mai înaltă, invadarea ganglionilor linfatici regionali este mai rară în comparație cu tipul difuz.

Practic, în 90% cazuri mucoasa adiacentă a tumorii este modificată, prezentând metaplazie intestinală sau displazie de diferite grade [2,5,13,41].

Progresele înregistrate în ultimile decenii, în studierea mecanismelor patogenetice a diferitor tipuri de cancer gastric, au demonstrat o expresie diferită CD- 44 (molecule de adghezie celulară),

existența proteinei apoptozei p53 la bolnavii cu diferite tipuri de cancer gastric. Rezultatele obținute confirmă diferența finotipică a tipurilor de cancer gastric[5,8,9,11].

Tipul intestinal de cancer gastric se dezvoltă pe fundalul unor maladii gastrice cronice, însă rolul lor în dezvoltarea cancerului nu este clar [39,45,48].

Comitetul special al OMS a recomandat a diferenția stările precanceroase şi modificările precanceroase.[38,48,51,54]. Primele sunt maladii care sporesc riscul dezvoltării cancerului, a doua grupă reprezintă modificările histopatologice ale țesuturilor cu riscul apariției cancerului [34,38,48,51,54].

Mecanismul cancerogenezei

Procesul tumoral este un proces de constituire şi de dezvoltare a celulelor transformate antigen-străine pentru organism. În organismul uman sunt prezenți protooncogeni neactivi, modificarea structurii sau sporirea expresiei lor pot duce la inițierea cancerogenezei şi la evoluția neoplazică. [1,41,46,47].

Cu cât mai mare este numărul de celule în faza de divizare şi mai micşorat este nivelul imunității celulare, activității macrofagilor, mai scăzut este potențialul reparativ al ADNului, cu atât este mai înaltă probabilitatea dezvoltării cancerului.

Factorii cancerogeni la prima acțiune stimulează sistemul imun, însă acțiunea îndelungată duce la supresia lui. Celulele sunt mai sensibile la acțiunea cancerogenă în faza acțiunii mitotice [11].

Ținind cont de faptul că orice proces inflamator, condiționează stimularea activității mitotice a celulelor, dezvoltarea gastritei cronice este un potențial în procesul cancerizării. Gastrita cronică atrofică este o terminologie clinico-histopatologică. Procesul prezintă micşorarea cantității celulelor specializate şi înlocuirea lor cu celulele mai jos diferențiate.Cu cât mai devreme apar modificările atrofice, cu atât mai mare este riscul de cancerizare [3,40].

Conform datelor lui Correa P (1992), care a studiat detaliat cancerogeneza gastrică, dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric este un proces multifactorial de lungă durată, multistadial, care de la gastrita activă prin gastrita atrofică se modifică în metaplazie intestinală şi displazie, în final provocând cancerul gastic. [1,19,20]. Investigațiile molecular- genetice au confirmat posibilitățile progresării metaplaziei intestinale în displazie. La rândul său, displazia de nivel înalt, fiind ireversibilă, în 50% cazuri timp de un an se transformă în cancer gastric.

În revista „Lancet'', s-a scris pentru prima dată mai detaliat despre contaminarea mucoasei gastrice cu Helicobacter pylori, care duce la modificări esențiale etiopatogenetice ale proceselor gastrice cronice. Cercetătorii au constatat contaminarea înaltă cu *Helicobacter pylori* (H.p.) a populației. În unele țări această contaminare constituie 24- 88% (SUA) şi 73% (Japonia) [21, 18, 4, 16, 12].

În 1994 Agenția Internațională de studiere a cancerului a numit H.p, cancerogen de grupa I. Actualmente cercetătorii consideră că 80% de adenocarcinom gastic sunt legate cu pangastrita cronică atrofică asociată cu contaminare de H.p[4,42,44,51]. Variabilitatea înaltă a H.p., imunogenitatea scăzută, permit microorganismului să evite controlul imun al macroorganismului şi să se adapteze la modificările de activitate funcțională a sistemului imun[2,4]. Contaminarea de H.p. duce la inflamația cronică a mucoasei gastrice, care se manifestă prin infiltrația leucocitelor neutrofile, macrofage şi distrucția epiteliului glandular al mucoasei.

Una din principalele particularități ale H.p. constă în neeficacitatea imunității humorale:

Prezența anticorpilor la H.p. nu duce la eradicarea infecției. Mai mult ca atât, creşterea nivelului anticorpilor la H.p., determină scăderea imunității generale, ce se confirmă prin diminuarea nivelului anticorpilor naturali. Contaminarea cronică provoacă modificarea activității funcționale a sistemului imun, cauzând o stare imunodeficitară secundară [22,23,25].

Rolul sistemului imun în mecanismul patogenetic al procesului de cancerizare

Patologia tractului digestiv duce la modificarea activității sistemului imun. La rândul său,

starea funcțională a sistemului imun influențează esențial evoluția proceselor gastrice. Cercetătorii consideră că disbalanța sistemului imun este un factor absolut al riscului oncologic înalt [37].

Modificările homeostazei imune se dezvoltă mai înainte de activarea protooncogenilor. [46,47].

H.p. provoacă inflamație cronică și stimulează îndelungat sistemul imun, ceea ce condiționează micșorarea rezervelor ei și scăderea nivelului imunității. Rolul principal în controlul imunologic a cancerogenezei aparține T-limfocitelor, anticorpilor naturali, killerilor naturali și macrofagilor.

Nivelul înalt al imunității humorale pe fundalul imunității celulare scăzute se consideră un factor nefavorabil în cancerogeneză. [14,36]. Nivelul micșorat al anticorpilor la antigen Thomson-Friedenreich (Th-Fr) este un fenomen specific bolnavilor oncologici. Cercetătorii au constatat că răspunsul imun la antigeni Th-Fr participă în interacțiunea tumoare-organism.[11,35].

Contaminarea cu H.p. influențează negativ asupra anticorpilor la antigen Th-Fr, ceea ce a fost demonstrat în cercetările științifice contemporane. [28,29]. Într-un caz ea duce la modificări severe ale epiteliului glandular al mucoasei gastrice, în alt caz influențează negativ asupra rezistenței antitumorale a organismului, ceea ce poate condiționa dezvoltarea cancerului gastric.

Datele din literatura de specialitate permit a trage următoarea concluzie: tipul intestinal de cancer gastric prezintă particularitați clinico- patogenetic în dezvoltarea sa, care permit a elabora un program adecvat de depistare precoce a procesului.

Bibliografie selectivă

1.Correa P., *Human gastic cancerogenesis a multifactorial process* //Cancer Res., 1992,52:6735-6740.

2.Creanen M.E.,Blok P.,Dekker W.et al., *Subtypes of intestinal metaplasia and Helicobacter pyloric*.Int.med.,1992,33,597-600.

3.Dixon M.f.,Gente R.,Yardley J.et al., *Classification and grading of gastritis*//Amer.J.Surg. Phatol, 1996, vol.20, p.1161-1181.

4.Iallo N.,Zambon C.F.,Navaglia E.et.al., *HP infection in children and adults:A single pathogen but different pathology* // Helicobacter, 2003, 8:21-28.

5.Iones N.L., *Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cell early in the natural history of Helicobacter pylori-infection* //Amer.J.Path, 1997, vol.151, p.1695.

6.Iraham D.Y.,Osato M.S., *HP in the patogenesisof duodenal ulcer:interaction between duodenal acid load. Bile and HP* //Am. Gastroenterology,2000,95:87-91.

7.Iraham K.S., Iraham D.Y., *Contemporary diagnosis and menagement of HP-associated gastrointestinal deseases // In:Hanabooks in hialth care*. Co; Newtown; USA,2002.

8.Hyung W.I., Noh S.H., Shin D.W. et al., *The biologic behavior of gastric signet ring crll carcinoma*//3th inter. gastric Cancer Congress., April 27-30, 1999, Seoul, Korea, p.91.

9.Houghton J., Stoicov C.,Nomura S., Rogers A.B. et al., *Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells* //Science 306:1568-1571, 2004, PubMed ID.

10.Huntsman D.G., Carneiro F., Lewis F.R. et al., *Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations* // New Eng. J.Med, 344:1904-1909, 2001.

11.Keller G.,Grimm V.,Vogelsang H., et al., *Analysis for microsatellite instability and mutations of 6the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer* //Int.J. Cancer, 68:571-576,1996.

12.Kim C.I., KimW.H.,Lee C.K. et al., *Detection of 17p loss in gastric carcinoma using polymerase chain reaction* //Lab.Invest, 72:232-236,1995.

13.Kim I.P.,Kim S.C., Yang H.K., *Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach* //Surg.Oncol, 1994, vol.3, p.221-227.

14.Klaamas K.,Held M.et al., *IgM immune response to HP antigens in patiens with gastric cancer as defined by ELISA and immunoblottings* // Intern J. Caner, 67:1-5,1996.

15.Kokkola A., Sipponen P., Rautelin H. et al*., The effect of Helicobacter pylori eradication*

on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther, 2002, vol.16, p.515-520.

16.Lauren P., *The two histological main types of gastric carcinoma:diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification* //Acta Path. Microbiol. Scand, 64:31-49, 1965.

17.Leug W.K.,Sung I.Y., *Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis*// Aliment. Pharmacol, Ther, 2002, vol.16, p.1209-1216.

18.Lin J.T., Wang L.I. et al*., Ecological study of association berween HP infection and gastric cancer in Taiwan* //Digestive Diseases, 40:385-8,1995.

19.Masci E., Viale E.,Freschi M.et al., *Precancerous gastric lesions and HP* // Hepatogastroenterology, 2001,48:1560-1564.

20.Masci E., Viale E., Freschi M.et al., *Precancerous gastric lesions and HP* // Hepatogastroenterology, 1996, 43.854-858.

21.Mizoe T., Yoshimura T. et al., *Prospective study of screening for stomach cancer in Japan* // Int.J. Cancer, 106(1):103-7, 2003.

22. Namura A., Stemmerman I.N. et al., *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japonese,,Americans in Hawai* //N. Engl. J.med.,1991,325,1132-1136.

23.Scott N.,Lansdown M., et al, *Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in a gastric cancer family*.(Letter)Lancet 335:728 only, 1990.

24.Thomsen M.;Jorgensen F.; Brandsborg M.: *Association of pernicious anaemia and intrinsic factor antibody with HLA-D*.//Tissue Antigens, 17: 97-103, 1981.

25.Valle J.,Gispert I.P. *HP infection and precancerous lesions of the stomach* //Hepatogastroen terology,2001,115:780-782.

26.Vorobjova Z., Nillson I. et al., *CagA protein seroposetivity in a random sample of adult population and gastric cancer in Estonia* //Eur.J.Gastroenterology,1998,10:41-46.

27.Warren J.R., Marchal B.J*., Unidentified curved bacilli8 on gastric epitelium in active chronic gastritis* // Lancet, 1983, 1 : 1273-1275.

28.Webb P.M., Eurogast Study Group. *Gastric Cancer, cytotoxine – associated geneA-positivuty de HP and serum pepsinogenes: an International Study* // Gastroeterology, 1999, 116: 269 – 276.

29. Wu A.H., Crabtree J.H., Bernstein L. et. al. *Role of HP CagA + strains and risc of adenocarcinoma of the stomach and esophagus* // Int., J, Cancer, 2003, 103 : 815 – 821.

30.Аруин Л.И., *Helicobacter pylori и рак желудка* // Арх.пат, 1994, Вып.3, с.3-5.

31.Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А.,Яковенко Э.П., *Хронический гастрит*-Амстердам, 1993, с.362.

32.Аруин Л.И., *Инфекция H.pylori канцерогенна для человека* //Арх.пат, 1997, Вып.3, с.42-57.

33.Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А., *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника*.-м: Триада-х; 1998, с.484.

34.Баранская Е.К., Ивашкин В.Т., *Клинический спектр предраковой патологии желудка*// Рос.журн.гастроэнтерол., 2002, №3, с.7-14.

35.Бугров В.В., Абсалямова О.В., Савкова Р.Ф., Козлова Н.М., *Комплексное изучение значимости факторов прогноза, характеризующих иммунный ответ и опухоли при раке желудка* //Вопросы онкологии, 2006, том52, №3, с.301-304.

36.Лабезник Л.Б., Царегородцева Ц.С., Серова Т.И., *Антитела к HP при болезнях желудка* //Терапевтический архив, 2006 ,2:15-19.

37.Лабезник Л.Б, Царегородцева Т.М., Парфенов А.И., *Иммунная система и болезни органов пищеварения* //Терапевтический архив, 2004, 2:15-19.

38.Маев И.В., *Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта,ассоциированных с HP* //Терапевтический архив, 2006, 2:10-15.

39.Павлович И.М., Голофеевский В.Ю., Калиновский В.Ю., *Предопухолевый потенциал*

хронического атрофигастрита, ассоциированного с инфекцией HP, меры профилактики // Вопросы онкологии, 2006, том52, №2, с.223-226.

40.Пименов С.И., Макаренко Е.В., *Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия* //Клин.мед., 2005. №1, с.54-58.

41.Пименов С.И., Макаренко Е.В., Воропаева А.В., Матвеенко М.Е., *Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации HP у больных с язвами двенадцатиперстной кишки* //Терапевтический архив, 2006, 2:26-31.

42.Решетников О.В., *HP инеязвенная диспепсия* //Клиническая медицина, 2002, 2:19-23.

43.Решетнков О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., *Связь штаммов HP, продуцирующих CagA, с желудочно-кишечной патологией* //Терапевтический архив, 2005, №2, с.25-28.

44.Роккас Ф., *Инфекция Helicobacter pylori как фактор риска рака желудка:современные доказательства* //Рос.журн.гастроэнтерол, 2002, №3, с.66-70.

45.Рысс Е.С., *Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина)*//Тер.арх., 1999, №2, с.7-13.

46.Соловьева И..Г., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В., Черных Е.Р., Леплин О.Ю., *Параметры иммунитета у больных раком желудка* //Вопросы онкологии, 2006, том52, №3, с.305-308.

47.Успенская М.Н., Калиновский В.П., Ткаченко Е.И., Хансон К.П., *Инфекция HP в свете современных представлений о гастроканцерогенезе и пепсин-пепсиноген-образующей функции желудка* //Вопросы онкологии, 2005, т.51, с.533-539.

48.Фролькис А.В., *Заболевание желудочно-кишечного тракта и наследственность*-СПб: спец.лит; 1995, с.288.

49.Хансон К.П., Калиновский В.П., Овсянников А.В. и др., *Пепсиноген-пепсин диагностический и прогностический маркер при опухолевых и других патологических состояниях желудка*. Пособие для врачей, СПб., 2004, с.21.

50.Чернин В.В., Джулай Г.С., *Клинико-патогенетические варианты хронического гастрита* //Терапевтический архив, 2004, 2:22-27.

51.Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годжело Э.А., *Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка.* М.: Изд. АТ, 2002, с.256.

52.Черноусов А.Ф., Волынчек К.Е., *Современное понятие хронической язвы желудка как предракового состояния* // Хирургия, 2004, 3:75-79.

53.Чиссов В.И., Франк Г.А., Белоус Т.А., *Предрак желудка* //Клин. Мед., 1999, №7, с.23-26.

54.Чиссов В.И., Белоус Т.А., Франк Г.А., *Хроническая язва и рак желудка*//Рос.онкол. журн., 1997, №1, с.7-10.

Rezumat

Nivelul înalt al morbidității prin cancer gastric şi rezultatele nesatisfăcătoare la distanță ale tratamentului determină actualitatea studierii mecanismelor patogenice în dezvoltarea diferitor tipuri de cancer gastric. Sunt prezentate datele literaturii de specialitate referitoare la rolul contaminării de helicobacter pylori în dezvoltarea tipului intestinal de cancer gastric. S-au analizat rolul şi influența sistemului imun în cancerizarea proceselor gastrice cronice.

Analiza datelor din literatura de specialitate permite a trage următoarele concluzii: tipul intestinal de cancer gastric prezintă particularitățile clinico-patogenetice în dezvoltarea sa şi studierea lor va duce la ameliorarea situației cu depistarea precoce a cancerului gastric.

Summary

The stomach cancer morbidity high level and unsatisfactory treatment remote results make actual the study the cases of this problem. The literature data on the intestinal type of the stomach cancer have been presented. The Helycobacter pylory role in stomach cancer appeareance has been discussed. The immune system influence on the pathogenetic mecanism of the stomach cancer development has been reflected.

The literature data review leads to conclusion that the intestinal type of the stomach cancer has the specific feautures clinico-pathogenic which studies would improve the stomach cancer early diagnosis problem.

TACTICA ÎN DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU ICTER MECANIC, CAUZAT DE CANCERUL CEFALOPANCREATIC

Ana Donscaia, dr. h. în medicină, **Gurie Coşciug,** dr. h. în medicină, prof.univ.,
Lilian Antoci, dr. în medicină, **Nicolae Buruiană,** dr. în medicină, **Vitalie Godoroja,** ordinator, **Ilia Suharschi,** ordinator**,** Institutul Oncologic din Moldova

În ultimii ani neoplasmul cefalopancreatic complicat cu icter mecanic a înregistrat o creştere însemnată. Obstrucţia arborelului biliar distal cauzată de cancerul cefalopancreatic duce la dereglarea pasajului bilar spre intestin şi la regurgitarea componenţilor bilei în serul sângelui cu apariţia dismetabolismelor severe.

Caracterul icterului se stabileşte deseori tardiv, cauzând un tratament chirurgical întârziat cu risc ridicat în dezvoltarea insuficienţei hepatice postoperatorii şi letalitate înaltă [1,3,4]. Diagnosticul caracterului icterului se bazează pe raţionamentul clinic complet, inclusiv anamneză atentă şi analiza simptomatologiei prezentate, şi se completează cu investigaţii paraclinice. Indicii nivelului bilirubinei şi fracţiei ei servesc drept bază pentru aprecierea caracterului icterului.

Raţionamentul paraclinic include ultrasonografia, tomografia computerizată, rezonanţa magnetonucleară. Colecistopancreatografia retrogradă endoscopică rezolvă problema prezenţei icterului mecanic şi poate stabili nu numai nivelul obstrucţiei, dar de multe ori şi diagnosticul definitiv.

În baza rezultatelor investigaţiilor clinice şi paraclinice se poate stabili diagnosticul de icter mecanic, care solicită rezolvare chirurgicală.

Scopul studiului a constat în aprecierea tacticii de diagnostic la bolnavii cu suspiciune la cancer cefalopancreatic complicat cu icter mecanic şi în elaborarea algoritmului de tratament chirurgical paliativ.

Materiale şi metode. S-au analizat rezultatele investigaţiilor clinice şi paraclinice la 52 debolnavi cu cancer cefalopancreatic icterogen, care au fost spitalizaţi în secţia gastrologie a Institutului Oncologic în anii 2005-2006. Toţi bolnavii au fost supuşi examenului clinic şi biologic.

S-au utilizat metodele de investigaţie paraclinică a tuturor bolnavilor, efectuându-se ecografia, la 18 bolnavi – tomografia computerizată, la 7 bolnavi – rezonanţa magnetonucleară şi la 5 bolnavi – colecistopancreatografia retrogradă endoscopică.

Rezultate şi discuţii. S-au analizat datele explorării clinice şi paraclinice la 52 de bolnavi de cancer cefalopancreatic, complicat cu icter mecanic, care au fost trataţi în secţia Gastrologie a Institutului Oncologic în anii 2005-2006. Lotul investigat a fost constituit din 37 de bărbaţi, vârsta medie a bolnavilor alcătuind 61,8±1,26 ani (de la 42 de ani până la 85 de ani). Termenul de la debutul maladiei până la stabilirea diagnosticului a oscilat de la o săptămână până la 10 săptămâni (în medie 3,97±0,27 săptămâni). Simptomatologia clinică este prezentată în *tab.1*.

Tabelul 1

Frecvența simptomelor caracteristice pentru icter mecanic

Nr.	*Simptome*	*Numărul bolnavilor*	
		Abs.	*%*
1	Ictericitatea tegumentelor	52	100
	Decolorarea scaunului		
	– permanent	46	88,4
	- periodic	6	11,6
	Modificarea culorii urinei	50	96,2
	Prurit cutanat	41	78,8
	Dureri sub rebordul costal drept:		
	– permanent	18	34,6
	- periodic	34	65,4
	Slăbiciune generală	32	61,5
	Scădere în pondere	28	53,8
	Anorexie	35	67,3
	Greţuri	25	48,0
	Vărsături	23	44,2
	Vezicula biliară palpabilă	41	78,8
	Hepatomegalie	36	69,2
	Debutul bolii: - acut	2	3,8
	- lent	50	96,2

Aşadar, bolnavii cu ictericitatea tegumentelor în 96,2% cazuri prezintă modificarea culoarei urinei, în 88,4% - decolorarea scaunului, în 78,8% - prurit cutanat. Debutul bolii în 96,2% cazuri a fost lent. Anorexie, slăbiciune generală şi scăderea ponderală prezintă mai mult de 50% bolnavi. Hepatomegalie moderată s-a înregistrat în 69,2% cazuri, dimensiunile ficatului erau în corelaţie directă cu durata maladiei. Vezicula biliară palpabilă (simptomul Courvoisier) s-a observat în 78,8% cazuri. Aceasta este un simptom veridic în favoarea icterului mecanic.

Datele examenului biologic sunt prezentate în *tab. 2*

Tabelul 2

Datele examenului biologic la bolnavii investigaţi

Nr.	*Indici*	*Numărul bolnavilor*	
		Abs.	*%*
1.	Hemoglobulina:		
	120-130 g/l	36	69,3
	110-120 g/l	10	19,2
	100-110 g/l	4	7,7
	90-100 g/l	1	1,9
	< 90	1	1,9
2.	Glucoza: <3,0 mmol/l	8	15.4
	3,3 – 5,8 mmol/l	35	67.3
	5,8-10,0 mmol/l	5	9.6
	>10 mmol/l	4	7.7
3.	Bilirubina totală până la		
	100 mmol/l	8	15.4
	100-300 mmol/l	32	61.4
	300-500 mmol/l	10	19.2
	>500	2	4.0
4.	Bilirubina directă/ indirectă		
	50%	10	19,2
	50-75%	39	75,0
	<50%	3	5,8

Datele din tabel demonstrează creşterea nivelului bilirubinei mai mult de 100 mmol/l la 84,7% bolnavi, în 75% cazuri din contul bilirubinei directe. Datele obținute permit a stabili diagnosticul de icter mecanic. Anemie moderată s-a înregistrat în 26,9% cazuri. Hemoglicemie fără diabet zaharat anamnestic au prezentat 6 bolnavi, la 8 bolnavi cu icter mecanic de lungă durată s-a constat hiperglicemie, un indice nefavorabil în evoluția maladiei.

„Standardul de aur" în diagnosticul icterului mecanic prezintă ecografia. Tabloul ecografic include descrierea dilatării căilor biliare extra- şi intrahepatice cu mărirea dimensiunilor veziculei biliare, coledocului. Deseori este posibil a stabili o formațiune a capului pancreatic.

În cazul dificultăților în diagnosticul diferențial între cancerul cefalopancreatic şi pancreatită cronică pseudotumorală bolnavii sunt supuşi tomografiei computerizate sau rezonanței magnetonucleare.

În 5 cazuri s-a recurs la colecistopancreatografie retrogradă endoscopică (CPGRE) din cauza stării grave a bolnavilor, când ar fi putut fi efectuată numai o intervenție miniinvazivă pentru o decompensie biliară. În aceste cazuri metoda de diagnostic pentru CPGRE a servit ca prima etapă în tratamentul paliativ miniinvaziv. (Intervențiile s-au efectuat la SCR). Aşadar, datele explorării clinice, biologice şi paraclinice permit a stabili diagnosticul de icter mecanic şi în majoritatea cazurilor a aprecia şi cauza icterului.

După stabilirea diagnosticului, problema principală este rezolvarea blocului în arborele biliar. Unica metodă de tratament în situația dată este cea chirurgicală. Există două probleme care stau în fața chirurgului: operabilitatea funcțională a bolnavului cu dismetabolisme severe şi caracterul intervenției chirurgicale (radicală sau paliativă).

Toți bolnavii cu icter mecanic sunt supuşi tratamentului de corijare, care include tratamentul perfuzional cu controlul nivelului diurezei, coagulanți, la bolnavii cu semne de insuficiență hepatică – corticosteroizi, cu semne de insuficiență renală – diuretici. La bolnavii cu grad înalt de dereglări metabolice în tratamentul preoperator se include plasmofereză.

Metodele de tratament chirurgical paliativ se divizează în două grupe:

• metode miniinvazive;

• metode tradiționale.

Dintre metodele tradiționale menționăm anastomoze biliodigestive (colecistogastro-, colecistoduodeno- sau colecistojejunostomie).

Metodele miniinvazive – colecistostomie laparascopică (3 bolnavi) şi stentarea endoscopică a coledocului sau drenarea nasobiliară s-au utilizat la 5 bolnavi (secția Chirurgie endoscopică a Spitalului Clinic Republican).

Din 45 de bolnavi supuşi intervenției chirurgicale tradiționale, complicații postoperatorii au făcut 25 de bolnavi (55,5%): insuficiență hepatorenală de diferit grad – 15 bolnavi, hemoragie colemică – 7 bolnavi, colangită – 3 bolnavi, supurația plăgii – 5 bolnavi, eventrație – 2 bolnavi. Au decedat 4 bolnavi (8,9%).

Concluzii

1. Diagnosticul icterului mecanic se bazează pe analiză minuțioasă, pe rezultatele examenului clinic, biologic şi paraclinic.

2. Ultrasonografia este o metodă de elecție în diagnosticul cancerului cefalopancreatic complicat cu icter mecanic.

3. La bolnavii cu dismetabolisme severe stabilirea diagnosticului în cazuri dificile se efectuează prin CPGRE.

4. Scopul principal al tratamentului programat este decompresia arborelui biliar. Metodele de decompresie (tradiționale sau miniinvazive) depind de starea funcțională a bolnavului.

Bibliografie selectivă

1. Hotineanu V., Sadec Al-Fakiu, *Tactica chirurgicală în tratamentul paliativ la bolnavii cu ictere obstructive tumorale*, Chişinău, 2004.
2. Pitt H.A., Cameron J.L., Postier R.G., *Factors affecting mortality in biliary tract surgery* // Am. S. Surg., 1981, 141, p.66-71.
3. Кощуг Г.Д., Бешляга Г.Ф., *Рак внепеченочных желчных путей и поджелудочной желез,* Кишинев; Штиинца, 1979, 210 с.
4. Шалимов А.А., Кобчак В.М., *Актуальные вопросы хирургического лечения рака панкреатодуоденальной зоны*, Вестник морской медицины, №2, 2001.

Rezumat

Diagnosticul relativ timpuriu până la apariția icterului mai frecvent este o cazuistică decât o procedură de rutină, cu toată perfecționarea metodelor de diagnostic în ultimele decenii. Obstrucțiile biliare distale maligne afectează 8-10 persoane la 100000 populație europeană, din care în 75% cauza obstrucției este cancerul cefalopancreactic.

Apariția icterului impune bolnavul să se adreseze după ajutor medical. Diagnosticul diferențial, la prima etapă, presupune stabilirea caracterului icterului, la a II-a etapă se prevede stabilirea cauzei icterului.

Scopul lucrării a constat în aprecierea tacticii de diagnostic la bolnavii cu icter mecanic cu suspiciune la cancer cefalopancreatic şi în elaborarea algoritmului de tratament chirurgical. S-au analizat datele explorării clinice şi paraclinice la 52 de bolnavi cu icter mecanic, spitalizați în secția gastrologie a Institutului Oncologic în anii 2005-2006. A fost apreciat rolul metodelor de diagnostic şi eficacitatea lor. S-a elaborat tactica tratamentului preoperator de corijare a metabolismului dereglat. S-au analizat rezultatele nemijlocite ale tratamentului chirurgical.

Problema tumorii obstructive a pancreasului complicate cu icter mecanic prezintă actualitate în oncologia contemporană atât prin aspectul complicat al diagnosticului, cât şi prin dificultățile tratamentului [1,2].

Summary

Background: The obstructive icterus in cephalopancreatic cancer patients has been registred in 8-10 persons on 100.000 population of the Europe.The diagnosis of pancreatic cancer without icterus is difficult. The clinical and paraclinical data analysis could be a base for diagnosis establishing.

The aim: To appreciate the value of the diagnostic methods in pancreatic cancer patients with obstructive icterus and to work up the surgical treatment approaches.

Patients and methods: The clinical data on the 52 pancreatic cancer patients with obstructive icterus, treated in the gastrology department in 2005-2006, have been analysed for the different methods diagnostic value appreciating.

The preoperative and surgical treatment tactics has been described. The surgical treatment nearest results has been analysed.

Results: The clinical data, the bilirubin level raising, the ultrasonic investigation results permit to establish the icterus reason. The computer tomography and magnetonuclear resonansy methods have been fulfilled in 18 and cases respectively. The surgical treatment in traditional form has been in 45 patients, in 7 patients the miniinvasive endoscopic methods have been bulfilled. The postoperative mortality has been registered in 8,9% cases.

SCREENINGUL ENDOSCOPIC ÎN FAMILIILE PACIENȚILOR CU CANCER COLORECTAL NONPOLIPOSIC EREDITAR

Nicodim Belev, dr.h.în medicină, conf.cercet., **Diana Iarovoi, Profirii Rusu,** dr.h.în medicină, **Serghei Ştepa,** dr.în medicină, conf.cercet.**, Marcel Ciobanu,** dr.în medicină, **Grigore Clecicov,** medic ordinator, **Ion Brenişter,** dr.în medicină, **Nicolae Pânzaru,** dr.în medicină, **Silvia Halipli,** dr.în medicină, **Irina Tripac,** cercet. ştiinț., **Elena Corciaghina,** cercet. ştiinț., **Lilia Gheorghiță,** cercet. ştiinț, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul colorectal nonpoliposic ereditar (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer* - HNPCC) este una din cele mai răspândite forme ale cancerului colorectal, condiționat de predispunerea ereditară. Conform datelor din literatura de specialitate, maladia menționată are o rată de 5-10% din totalitatea formelor de cancer colorectal. Forma dată de cancer se caracterizează prin tipul autosomal-dominant de predispunere ereditară, prin apariția preponderent la vârstă tânără, prin tendința de afectare a hemicolonului drept şi prin dezvoltarea neoformațiunilor maligne primar-multiple. În pofida faptului că mecanismele moleculare precise ale cancerogenezei acestei forme de cancer nu sunt suficient studiate, manifestările clinice şi datele cercetărilor moleculare deosebesc cancerul colorectal nonoliposic ereditar de alte forme de cancer colorectal. Trebue menționat, de asemenea, faptul că termenele optimale şi frecvența cercetării în familiile cu HNPCC nu sunt clar definite şi concretizate.

Scopul cercetării a fost aprecierea eficacității screeningului endoscopic printre rudele pacienților cu cancer colorectal nonpoliposic ereditar (HNPCC).

Materiale şi metode. Screeningului endoscopic (fibrocolono- şi fibrogastroscopia) au fost supuse 22 de rude de gradul I şi 9 – de gradul II de rudenie din 19 familii cu cancer colorectal nonpoliposic ereditar (HNPCC) din cele 47 familii aflate la evidență.

Rezultate. În procesul de screening endoscopic la 31 de rude din familiile cu cancer colorectal nonpoliposic ereditar (HNPCC), la 16 (51.6%) a fost depistată patologia tractului gastrointestinal. Din cele 22 rude de gradul I de rudenie neoformațiuni maligne şi benigne s-au înregistrat în 11 (50%) cazuri. Adenoame colorectale au fost depistate în 3 (13.6%) cazuri, cancer colorectal – în 8 (36.4%) cazuri, inclusiv 2 cazuri – cancer colorectal primar-multiplu. De subliniat că în 5 (62.5%) cazuri din totalitatea de cancere depistate, tumoarea era dispusă în hemicolonul drept.

Din cele 9 rude de gradul II de rudenie patologia tractului gastrointestinal a fost depistată în 5 (55.5%) cazuri: adenoame colorectale în 2 (22.2%) cazuri, cancer colorectal – în 3 (33.3%) cazuri. La 2 (22.2%) pacienți din acest grup afectați de cancer colorectal, în procesul controlului dinamic s-au descoperit alte cancere primare – cancer gastric şi cancer esofagian.

Concluzie

Screeningul endoscopic (fibrocolono- şi fibrogastroscopia) este o metodă eficace în depistarea neoformațiunilor maligne şi benigne ale tractului gastrointestinal la rudele pacienților din familiile afectate de cancer colorectal nonpoliposic ereditar (HNPCC). Rata înaltă a neoformațiunilor maligne în aceste familii impune necesitatea precizării regimului cercetării endoscopice cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer şi profilaxiei secundare a patologiei oncologice.

Rezumat

În sudiu sunt prezentate rezultatele screeningului endoscopic efectuat la 31de rude (22 de gardul I şi la 9 de gradul II de rudenie) ale pacienților cu cancer colorectal nonpoliposic ereditar (HNPCC), la care în 16 (51.6%) cazuri au fost depistate diverse patologii ale tractului gastrointestinal (adenoame şi cancer colorectal, neoplasme maligne primar multiple meta- şi sincrone).

Summary

The study demostrates data on endoscopic screening performed in 31 relatives (22 first-degree and 9 second-degree relatives) of HNCC patients. Among these subjects, in 16 cases (51.6%) we detected diverse lesions of GI tract (adenomas and colorectal cancer, synchronous and metachronous multiple primary malignant neoplasms).

TACTICA CHIRURGICALĂ ÎN CANCERUL COLORECTAL COMPLICAT CU PERFORAȚIE DIASTATICĂ

Porfirii Rusu, dr.h.în medicină, **Serghei Ştepa**, dr.în medicină, conf. cercet.,
Marcel Ciobanu, dr.în medicină, **Nicolae Pânzaru**, dr. în medicină, **Grigorie Clecicov**, doctor, **Nicodim Belev,** dr.h.în medicină, **Ion Brenişter**, dr. în medicină,
Institutul Oncologic din Moldova

Perforația diastatică în cazul cancerelor colorectale oclusive întruneşte elemente de gravitate maximă, fiind, de fapt, o asociere a două majore – ocluzia şi peritonita. Fiind în general o complicație destul de rar întâlnită în practica oncoproctologică (0,2–0,9%), perforația diastatică prezintă un pericol semnificativ pentru viața pacientului, care aflându-se în condițiile ocluziei intestinale decompensate neglijate şi peritonitei difuze hiperseptice, are nevoie de intervenție chirurgicală urgentă.

Până în prezent nu există o părere unanim acceptată în ceea ce priveşte tactica de tratament, volumul şi termenele realizării etapelor de tratament, de asemenea sunt neconcludente datele despre complicațiile şi mortalitatea perioperatorie.

Scopul cercetării: Aprecierea tacticii de tratament şi rolul intervențiilor chirurgicale seriate în cancerul colorectal oclusiv complicat cu perforație diastatică.

Materiale şi metode: În ultimii 11 ani (1995-2006) în secția proctologie IO RM au fost supravegheate 12 cazuri de perforație diastatică a colonului condiționată de tumori oclusive colorectale operabile. Toți pacienții erau internați cu semne de ocluzie intestinală acută şi peritonită difuză fecală însoțită de şoc septic şi toxic, fapt ce a condiționat, efectuarea intervențiilor chirurgicale în toate cele 12 cazuri, după o scurtă pregătire intensivă perfuzională până la normalizarea indicilor tensiunii arteriale. Intraoperator în toate cazurile a fost constatată perforația diastatică a cecului cu peritonită difuză stercorală. De asemenea, în toate cazurile tumoarea operabilă (T2-4N0-2M0) era dispusă în hemicolonul stâng (1 caz – în flexura lienală a colonului transvers, 2 cazuri – în colonul descendent, 6 cazuri – în sigmoid şi 3 cazuri – în rect).

Rezultatele: La prima etapă de intervenție chirurgicală în toate cazurile a fost practicată transformarea perforației într-un anus cecal larg, mai exteriorizat decât o simplă cecostomă, astfel cu un singur gest fiind rezolvate ambele complicații: perforația şi ocluzia. Suplimentar a fost practicată o toaletă aseptică foarte minuțioasă a cavității peritoneale, aplicarea dializei peritoneale cu patru tuburi de drenaj (Douglas, subhepatic drept, mezoceliac submezocolic şi loja splenică), exteriorizate prin contraincizii în zonele laterale ale abdomenului, şi unul de introducere a lichidului de lavaj. În perioada postoperatorie a fost efectuat tratament intensiv perfuzional-dezintoxificant, antibacterial masiv cu includerea antianaerobelor perfuzabile, perfuzii peritoneale zilnice continui (3-6 l/zi de ser fiziologic de temperatura corpului, la care se administra un antibiotic cu spectru larg de acțiune) până la retrocedarea procesului septic peritoneal. Drept consecință a tratamentului administrat, perioada postoperatorie în toate cele 12 cazuri a decurs fără complicații şi mortalitate postoperatorie, fapt ce a permis peste 3-5 săptămâni efectuarea intervențiilor radicale de exereză a tumorii (în 4 cazuri – hemicolectomia stângă, în 5 cazuri – rezecția sigmoidului, într-un caz – rezecția anterioară a rectului şi în 2 cazuri – rezecția abdomino-endoanală a rectului). Perioada postoperatorie a decurs fără complicații şi mortalitate.

În diferite termene de la intervenție (1-4 luni) a fost efectuată rafia cecostomei.

Concluzie

Intervențiile chirurgicale seriate (tip Zeidler-Schloffer), în pofida faptului că majorează perioada terapeutică, rămân metoda efectivă principală în tratamentul pacienților cu cancer colorectal complicat cu perforație diastatică a colonului.

Rezumat

Analiza rezultatelor tratamentului a 12 pacienţi cu cancer colonic complicat cu perforaţie diastatică, trataţi în perioada anilor 1995-2006 în Institutul Oncologic din Moldova, demonstrează utilitatea intervenţiilor chirurgicale seriate (tip Zeidler-Schloffer) în conduita chirurgicală la acest contigent de pacienţi.

Summary

Analyzing the treatment of 12 patients with colon cancer complicated with diastatic perforation, treated in MOI, during the period 1995-2006 showed that the sequential surgical operations type, Zeiden-Schloffer the fact that they increate the treatment of patients with advanced colorectal cancer with diastatic perforation of the colon.

ASPECTE CONTEMPORANE ALE CHIMIOTERAPIEI CANCERULUI COLORECTAL AVANSAT

Aurelia Cazacu, medic ordinator, Institutul Oncologic din Moldova

În prezent după incidenţă cancerul colorectal (CCR) este plasat pe locul al 4-lea, la nivel mondial mai frecvent fiind depistat în America de Nord, Noua Zeelandă, Australia în nordul şi vestul Europei, mai rar în Africa, Asia (exceptând Japonia) şi America de Sud. Din cele 2,9 mil. de noi cazuri de cancer depistate în Europa în anul 2004 cancerul colorectal constituia aproximativ 13% şi reprezinta 11,9% din decese. Incidenţa brută în Uniunea Europeană este de 58, iar mortalitatea de 30 cazuri la 100000 de locuitori [1]. Creşterea incidenţei prin cancer colonic şi rectal se explică, mai ales, prin îmbătrânirea populaţiei; majoritatea cancerelor noi sunt înregistrate la persoanele cu vârsta peste 60 de ani, iar conform datelor din literatura de specialitate 40% din pacienţi au vârsta peste 75 de ani. La aproximativ 25% din pacienţii diagnosticaţi iniţial cu cancer al colonului, acesta s-a înregistrat în stadiul IV de boală. Din nefericire chiar după cel mai bun tratament adjuvant, la 50% din pacienţii aflaţi iniţial în stadiile I, II sau III boala a evoluat într-un interval de 2 ani prin recidivă locoregoinală sau metastaze la distanţă.

În Republica Moldova în incidenţa morbidităţii prin cancer colorectal se remarcă o creştere constantă: în 1999 constituind 15,3 la 100000, iar în 2004 - 21,1, în 2003 – 23,5 cazuri, plasându-se pe locul V după incidenţă printre maladiile oncologice în general şi pe locul II printre tumorile tractului gastrointestinal, cedând neesenţial cancerului gastric. De remarcat prevalenţa pacienţilor cu stadii avansate (aproximativ 33% bolnavi cu stadiul IV), de aceea atât depistarea precoce, cât şi tratamentul formelor metastatice ale maladiei în cauză reprezintă probleme actuale.

Supravieţuirea pacienţilor cu CCR metastatice netrataţi este de 5-6 luni. Chimioterapia cancerului de colon a debutat cu introducerea în clinică a pirimidinelor fluorinate: 5-Fluorouracil (5-FU) şi Fluoxiuridina [3], iar întreaga istorie a chimioterapiei CCR, practic, a evoluat în jurul antimetabolitului antipirimidinic 5-FU [4].

Rata de răspuns obiectiv al tumorilor de colon raportate după monochimioterapia cu 5-FU a fost de 20-30%, cu durate medii de 4-6 luni, fără o dovadă a prelungirii supravieţuirii. Acest răspuns a fost ameliorat cu circa 25% atunci când s-a asociat acidul folinic (LV) pentru a modula activitatea 5-FU [5]. Modularea 5-FU cu LV determină o creştere nesemnificativă a supravieţuirii asociate cu creşterea toxicităţii. Utilizarea 5-FU/LV a fost prima linie de tratament al CCR metastatic în perioada 1980-2002 [6,7], contribuind la creşterea semnificativă a procentelor de răspuns, dublate prin asocierea LV cu 5-FU în comparaţie cu 5-FU singur, însă fără ameliorea esenţială a supravieţuirii [8].

După mulţi ani de stagnare, tratamentul CCR a făcut progrese semnificative, datorită noilor remedii care s-au adăugat într-un timp relativ scurt la arsenalul terapeutic al CCR metastatic: Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabina şi anticorpii monoclonali Bevacizumab şi Cetuximab [9].

Oxaliplatinul induce rate de răspuns de 21% la pacienții netratați anterior. În asociație cu 5-FU/LV în tratamentul cronomodulat, sau ca perfuzie convențională, Oxaliplatinul a demonstrat o activitate antitumorală crescută. Două studii randomizate au arătat că asocierea Oxaliplatinului cu 5-FU/LV (regimurile numite FOLFOX) determină rate crescute de răspuns (53% *vs*. 16%), timp de progresie tumorală mai mare (8,7 luni *vs*. 6,1 luni), dar nici o diferență în supraviețuirea generală (19,4 luni *vs*. 19,9 luni [11]. Din datele actuale, asocierea de Oxaliplatin cu 5-FU/LV (FOLFOX4, FOLFOX 6) în prima linie de tratament determină creşterea ratelor de răspuns şi a timpului de progresie tumorală [1,4,9,12].

Irinotecanul, ca agent unic, a fost utilizat în doze şi protocoale variate. Cele mai frecvente regimuri, Irinotecanul în doză de 350 mg/m2, administrat o dată la fiecare 3 săptămâni sau 100-125 mg/m2 de 3 ori pe săptămână, au determinat rate de răspuns de 24% şi, respectiv, de 29% [10]. Două studii recente au demonstrat o activitate crescută a Irinotecanului în asociație cu 5-FU/LV (IFL, FOLFIRI) comparativ cu 5-FU/LV singur: rate majorate de răspuns, creşterea timpului de progresie tumorală şi a timpului mediu de supraviețuire (14,6 luni *vs*. 12,6 luni) [10,11]. De remarcat faptul că în ambele studii s-au obținut nu numai creşterea ratelor de răspuns şi a timpului de progresie, ci şi o ameliorare semnificativă a supraviețuirii.

Evaluarea tratamentului CCR a indicat o prelungire graduală a supraviețuirii mediane la pacienții cu boală metastatică, de la aproximativ 1 an cu 5-FU singur până la 16-20 de luni cu asociația FOLFOX 4 şi la mai mult de 20 de luni cu asociațiile FOLFOX 6 şi FOLFIRI [4,10]. Polichimioterapia cu Irinotecan şi Oxaliplatin cu 5-FU/LV ameliorează semnificativ rezultatele în termenele ratelor de răspuns, timpului până la progresie şi supraviețuirea mediană față de 5-FU/LV singur. În fiecare din cele trei mari studii randomizate menționate, asocierea Irinotecanului sau Oxaliplatinului cu 5FU/LV a determinat o ameliorare a ratelor de răspuns cu circa 20% şi cu 2-3 luni supraviețuirea mediană [13].

Într-un studiu de mari dimensiuni realizat de the North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)/ Intergroup N9741 au fost incluşi pacienți cu CCR avansat, tratați prin administrarea săptămânală în bolus de IFL (Irinotecan, 5-FU, LV), FOLFOX4 (Oxaliplatin, 5-FU, LV) sau IROX (Oxaliplatin, Irinotecan). Regimul FOLFOX4 a demonstrat, după o urmărire de 20,4 luni, o supraviețuire mediană de 9,8 luni, cea mai lungă obținută în prezent cu agenții chimioterapici [12]. Ratele de răspuns şi timpul până la progresie au fost, de asemenea, semnificativ superioare pentru FOLFOX 4 *vs*. regimul cu Irinotecan [9].

Un studiu multicentric FOCUS (Anglia) a comparat chimioterapia secvențială cu administrarea concomitentă, în cele trei brațe ale acestui studiu fiind incluşi 2135 de pacienți tratați fie secvențial cu 5-FU/LV urmat de asocierea altor citostatice la momentul progresiei, fie cu asociere per primam. Terapia dublă concomitentă determină o creştere a ratei de răspuns şi a timpului până la progresarea bolii. Supraviețuirea mediană în administrarea secvențială a fost de 13,7 luni, comparativ cu administrarea concomitentă – 14,8 şi respectiv 16,4 luni (diferențele nu au fost semnificative statistic) [13].

În studiile menționate, un număr mai mare de pacienți care au primit FOLFOX ca tratament de prima linie au fost eligibili pentru rezecția completă a bolii metastatice comparativ cu pacienții care au primit asociații cu Irinotecan. Regimul FOLFOX 4 a fost promulgat ca standard de tratament de linia I pentru CCR metastatic după rezultatele studiului european C95 şi ale celui american N9741, care i-au demonstrat superioritatea față de 5-FU/LV şi 5-FU/LV bolus+ Irinotecan, respectiv [4].

Noile asociații prezintă toxicitate înaltă față de monoterapie. Astfel, asocierea Irinotecan determină diaree severă, alopecie şi creşterea moderată a incidenței neutropeniei. Reducerea dozelor în asocierea IFL (Irinotecan 100 mg/m2, LV 20 mg/m^2, 5-FU 400 mg/m^2 săptămânal, 6 săptămâni) cauzează reducerea incidenței diareei, deshidratării, neutropeniei şi infecției, cu eficacitate similară regimului inițial. Administrarea asociației IFL în bolus determină rate mai crescute de diaree, neutropenie şi decese toxice [1,4,9].

Oxaliplatinul creşte incidența diareei şi neutropeniei față de 5-FU/LV, dar cea mai frecventă toxicitate secundară a regimului Oxaliplatin/5-FU/LV este neuropatia, care survine cu frecvență

crescută la doze cumulative de 700 mg/m2. Dublarea impresionantă a supravieţuirii mediane de la 10 până la 20 de luni prin utilizarea noilor agenţi nu reflectă numai ameliorarea ratelor de răspuns şi a timpului până la progresie, dar şi posibilitatea reală a existenţei unei terapii de linia a doua în CCR metastatice [10]. Din nefericire, circa 30% din pacienţii cu CCR metastatice nu sunt capabili să tolereze un tratament de linia a doua.

Deoarece ratele de răspuns şi supravieţuire sunt similare cu asociaţiile de Irinotecan sau Oxaliplatin, terapia va fi individualizată în funcţie de necesităţile pacienţilor, alegându-se între riscul de neuropatie (cu Oxaliplatin) şi cel de diaree (Irinotecan). Un număr mare de pacienţi trataţi cu asociaţia FOLFOX pot beneficia de metastazectomie hepatică, cu speranţa prelungirii supravieţuirii. Totuşi dacă neuropatia determină o scădere severă a calităţii vieţii, se va opta pentru asociaţia FOLFIRI. Dacă neurotoxicitatea ar putea fi tratată sau FOLFOX reintrodus după remisiunea acesteia, potenţialul FOLFOX ar putea fi superior regimului FOLFIRI [4].

Relativ recent, pe scena clinică s-au impus fluoropirimidinele orale precum Uracil/Tegafur (UFT) şi Capecitabina. Fluoropirimidinele orale sunt la fel de active ca fluoropirimidinele intravenoase: UFT şi Capecitabina sunt cele şi cele mai frecvent utilizate. Acestea sunt administrate timp de săptămâni şi mimează perfuzia continuă cu 5-FU. În studiile de fază I, atât Capecitabina, cât şi UFT asociat cu LV induc răspunsuri obiective similare cu administrarea standard în bolus a asociaţiei 5-FU/LV [14].

UFT este o asociaţie de Uracil şi Tegafur într-un raport molar fix (4:1). Uracilul este un substrat normal pentru dihidropirimidin-dehidrogenază şi blochează competitiv activitatea enzimei, permiţând absorbţia Tegafurului, activ în concentraţiile plasmatice ale 5-FU. UFT este obişnuit administrat P.O. cu LV . 200 de pacienţi au fost randomizaţi în două studii cu UFT/ LV *vs.* 5-FU/LV în bolus. Nu s-au observat diferenţe în ratele de răspuns obiectiv (12% şi 11% pentru UFT/LV; 15% şi 9% pentru 5-FU/LV) şi timpul de progresie (de cca 3,5 luni) [15].

Capecitabina este o fluoropirimidină-carbamat, precursor al 5-FU, ce poate fi absorbită prin mucoasa intestinală şi este convertită la 5-FU prin trei etape enzimatice. Şase studii mari randomizate au demonstrat acţiunea similară a Capecitabinei cu administrarea intravenoasă în bolus a 5-FU/LV, în CCR avansate [16,17].

În două studii randomizate, cu peste 600 de pacienţi în fiecare grup, comparând Capecitabina cu administrarea în bolus de 5-FU/LV, Capecitabina a indus 27%, respectiv 23% rate de răspuns obiectiv, faţă de asocierea 5-FU/LV (cu rate de răspuns de 18% şi respectiv 15,3%). Timpul de progresie tumorală (circa 5 luni) şi de supravieţuire (13 luni) a fost similar pentru cele două protocoale. Fluoropirimidinele orale prezintă avantaje faţă de 5- FU/LV intravenos în termenii toxicităţii şi calităţii vieţii. Studii de fazele I şi II compară în prezent asocierea Capecitabinei sau UFT/LV cu Irinotecan sau Oxaliplatin [18,19]. Capecitabina a demonstrat o tendinţă puternică de ameliorare a supravieţuirii fără boală comparativ cu administrarea în bolus a 5-FU/LV, în timp ce supravieţuirea fără recidivă şi supravieţuirea generală este similară cu 5FU/LV în bolus [19].

Asocierea de Capecitabină la Oxaliplatin (XELOX) prezintă un profil de siguranţă similar cu FOLFOX şi superior asociaţiei FLOX. Demonstrând o eficacitate similară, toxicităţi diferite şi facilitatea administrării, Capecitabina este preferabilă dintre fluoropirimidinele orale în CCR metastatice. Evoluţia tratamentului în CCR metastatice s-a concretizat într-o prelungire graduală a supravieţuirii mediane la pacienţii cu boală metastatică de la aproximativ 1 an cu 5-FU singur de la 16 până la 20 de luni pentru FOLFOX 4.

Rezultatele relativ impresionate ale noilor medicaţii în cancerele CCR metastatice concretizate în dublarea supravieţuirii mediane de la 10 luni până la 20 de luni, relectată în ultimile studii clinice, deschide perspectiva disponibilităţii unor medicaţii active şi în linia a II-a de tratament [9].

Exemple de agenţi cu acţiune pe ţinte moleculare în CCR sunt: factorul epidermal de creştere (Epidermal Growth Factor – EGF), factorul de creştere al endoteliului vascular (Vascular Endotelial Growth Factor – VEGF) şi inhibitorii de ciclooxigenază 2 (COX2).

Bevacizumabul este un anticorp monoclonal uman recombinat, care se fixează pe receptorul VEGF. Această legătură blochează activarea receptorului, care iniţiază cascada angiogenezei, stimulând

celulele endoteliale să prolifereze, să se dividă şi să formeze noi vase de sânge. În CCR, VEGF este exprimat în 60-100% din cazuri şi este corelat cu un prognostic nefavorabil [20]. Bevacizumabul plus 5FU/LV în linia I de tratament a demonstrat: rate de răspuns de 17% în monoterapie şi 40% în asociere cu chimioterapia; timp de progresie de 5,2 *vs*. 9,0 luni şi timp median de supravieţuire de 13,8 *vs*. 21,5 luni, respectiv [21]. Studiile de faza III cu Irinotecan şi 5-FU/LV combinat cu Bevacizumab *vs.* placebo, în prima linie de tratament al CCR metastatice, au confirmat avantajul de supravieţuire mediană de 20,3 *vs*. 15,6 luni (p<0,001) şi de supravieţuire la 1 an de 74,3% *vs*. 63,4% (p=0,001) [22]. Un alt studiu de faza III cu 5-FU/LV plus Bevacizumab sau placebo în prima linie de tratament a CCR metastatic a confirmat avantajul de supravieţuire de 16,6 *vs*. 12,9 luni (p=0,16) şi în termenii timpului până la progresie de 9,2 *vs*. 5,5 luni (p=0,0002) [23].

Monoterapia cu Bevacizumab nu este eficace, dar acesta potenţează activitatea antitumorală a agenţilor activi. Asocierea Bevacizumabului la Irinotecan şi 5-FU/LV în bolus (IFL, regimul Saltz) ameliorează semnificativ supravieţuirea mediană generală comparativ cu regimul Saltz plus placebo (20,3 luni *vs*. 15,6 luni, p<0,001). Asocierea Bevacizumabului la 5- FU/LV ameliorează substanţial supravieţuirea fără boală comparativ cu 5-FU/LV singur, dar nu ameliorează supravieţuirea generală. Într-o analiză combinată a trei studii cu 5-FU/LV sau bolus 5-FU/LV plus Bevacizumabul s-a demonstrat o ameliorare semnificativă a supravieţuirii la pacienţii trataţi cu 5-FU/LV/Bevacizumab. Sunt în curs de elaborare studii privind asocierea Irinotecan/5-FU/LV perfuzie continuă cu Bevacizumab. În studiile de faza III, ca tratament de salvare (linia a doua), Bevacizumabul în asociaţie cu FOLFOX 4 *vs*. FOLFOX 4 singur a demonstrat o creştere a supravieţuirii de 12,5 *vs.* 10,7 luni (p=0,0024) [25]. Două studii de faza III susţin introducerea Bevacizumabului în linia I de tratament. Primul a comparat IFL cu sau fără Bevacizumab 5 mg/kg bisăptămânal; braţul al treilea (cu asocierea FU/LV) a fost închis prematur, după ce nu s-a constatat o toxicitate crescută a asociaţiei IFL/Bevacizumab. Asocierea Bevacizumabului determină o creştere semnificativă a supravieţuirii (de la 15,6 luni cu IFL singur până la 20,3 luni cu IFL/Bevacizumab), a ratelor de răspuns (de la 34,8% până la 44,8%) şi a timpului până la progresia bolii (de la 6,2 luni până la 10,6 luni). De remarcat faptul că prelungirea cu 4,7 luni a supravieţuirii prin asocierea de Bevacizumab este similară cu beneficiul de supravieţuire al FOLFOX faţă de IFL în studiul N9741 (19,5 luni *vs*. 14,8 luni).

Asocierea Bevacizumabului la prima şi a doua linie de polichimioterapie ameliorează semnificativ ratele de răspuns, intervalul până la progresie şi supravieţuirea generală la pacienţii cu cancere colorectale, dar nu fără efecte toxice. Studii de fazele I, II şi III au demonstrat o creştere a riscului de sângerare, tulburări de coagulare, hipertensiune şi perforaţie intestinală la pacienţii trataţi cu inhibitori de angiogeneză. Bevacizumabul este asociat cu creşterea evenimentelor trombotice intraarteriale (sindrom coronarian acut, sindrom ischemic tranzitor şi infarct) de la 2,5% până la 5%. Pacienţii cu risc crescut pentru aceste evenimente sunt cei cu antecedente de tromboembolism arterial şi cu vârste peste 65 de ani.

EGF este o componentă importantă a semnalelor ce promovează diviziunea celulară, invazia şi angiogeneza. Expresia receptorului factorului de creştere epidermal (EGFR) apare la 50-60% din CCR şi reprezintă un factor predictiv negativ al supravieţuirii [26]. Inhibitori ai receptorului EGF, precum anticorpul monoclonal C225 (Cetuximab) şi inhibitorul receptorului tirozinkinazic al EGF numit ZD1839 (Gefitinib), au fost testaţi în studii de faza II. Activitatea Cetuximab a fost demonstrată într-un studiu de fază II pe 121 la care au participat pacienţi cu CCR metastatice refractare la tratamentul cu Irinotecan; s-au obţinut rate de răspuns de 22% prin asocierea Cetuximabului la Irinotecan [27].

Cetuximab este un anticorp monoclonal cu specificitate înaltă şi afinitate crescută pentru EGFR, care determină o inhibiţie directă a angiogenezei secundare inhibării VEFF, IL-8 şi expresiei ß-FGF. Preparatul este o moleculă activă în CCR, dar particularitatea sa este aceea că reversează rezistenţa celulară la Irinotecan. Un studiu de faza II a demonstrat rate de răspuns de 17% în asociaţie cu Irinotecan la pacienţii pretrataţi şi refractari la Irinotecan şi 5-FU [28]. Un alt studiu randomizat de fază II a explorat posibilităţile asocierii Irinotecan ± Bevacizumab/Cetuximab în CCR refractare la Irinotecan; rezultatele au demonstrat că ambele combinaţii sunt tolerabile şi eficace, răspunsul

parțial fiind de 35% şi 23%, iar timpul până la progresie a bolii respectiv de 5,8 şi 4,0 luni [29]. Un studiu de faza III a evaluat Cetuximabul singur *vs.* Cetuximab/Irinotecan în CCR refractare la Irinotecan; ratele de răspuns au fost de 10,8% *vs*. 22,9% (p=0007), timpul median până la progresie de 1,5 *vs*. 4,1 luni (p<0,001) şi timpul mediu de supraviețuire de 6,9 *vs*. 8,6 luni (p=0,48) [30, 31]. Cetuximab este bine tolerat; cele mai frecvente efecte secundar sunt reacțiile cutanate acneiforme, caracteristice majorității inhibitorilor de EGFR. Important este că efectele secundare nu au crescut prin administrarea chimioterapiei în asociație cu Cetuximab[33].

În ultimul timp au fost lansat conceptul OPTIMOX-1 prin suspendarea temporară a oxaliplatinului în scopul evitării reacțiilor adverse severe. Acest procedeu a precedat utilizarea Bevazicumabului, regimul FOLFOX, era utilizat un anumit număr de cicluri cu menținerea infuziei 5-FU/LV pentru 6 luni cu reluarea ulterioară a administrării Oxaliplatinului. În trialul OPTIMOX-1 au fost incluşi 620 de pacienți, remarcându-se descreşterea incidenței reacțiilor adverse neurotoxice de gradul III (de la 18% la 13%) fără diferențe în eficacitate.

La ASCO 2006 conceptul OPTIMOX a fost luat drept bază pentru lansarea întrebării: cât timp trebuie menținută chimioterapia şi care ar fi durata perioadelor libere de tratament chimioterapic. Trialul OPTIMOX-2 efectuat pe 600 de pacienți în Franța (faza III), cu introducerea Bevazicumabului a fost relansat din faza a II-a cu includerea în studiu a încă 200 de pacienți, iar drept obiectiv primar era stabilirea duratei controlului maladiei calculate prin sumarea duratei perioadei fără progresare, cu inducerea regimului FOLFOX inițial şi reintroducerea ulterioară a FOLFOX. Datele trialelor arată că în cazul chimioterapiei continui durata perioadei de până la progresare este mai mare (8,7 luni *vs* 6,9 luni), însă durata controlului maladiei este aproape identică (12,9 luni *vs* 11,7 luni). Deoarece trialul OPTI-MOX-2 a fost efectuat, în mare măsură pâna la întroducerea în schemele standard a agenților cu acțiune pe ținte moleculare, rezultatele lor nu pot fi completamente transferate în clinică, însă datele lor arată că perioadele libere de tratament chimioterapic ar fi oportune, în special la pacienții cu evoluție favorabilă [34].

Modelul optim de administrare a noilor agenți nu este deocamdată clar, fiind susceptibil să rămână astfel în următorii ani. O problemă deosebit de importantă, mai ales pentru țările cu buget limitat, este aceea a prețului crescut al acestor noi medicații[33]. Terapeuții care tratează CCR metastatic vor trebui să se bazeze şi în continuare pe raționamentul clinic pentru a realiza un echilibru între eficacitate, prețul de cost şi resursele sociale disponibile.

Bibliografie selectivă

1. Libutti S.K., Salty L.B., Rustigi A.K. et al., *Cancer of the colon*. în: De Vita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, editors., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 1061-1109.

2. Miron L., *Chimioterapia cancerelor colorectale*, în: Stanciu C. editor. "Cancerul colo-rectal:epidemiologie, clinicr, prevenție". Iaşi: Editura „Gr.T. Popa"; 2003, p. 262-294.

3. Benson Al. *Carcinomas of the gastro-intestinal tract*, în: Skeel RT editor. Handbook of cancer chemotherapy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003. p. 231-293.

4. de Grammont A., *Management of different lines of treatment in metastatic colorectal cancer,* în: "Proceedings Book of the 17th International Congress on Anti-Cancer Treatment". Paris, Franța; 2006, p. 147-152.

5. Poon M., O'Connell M., Wieand H. et al., *Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol.,1991; 9(11): 1967-1972.

6. Laufman L., Bukowski R.M., Collier M.A. et al., *A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer.* J ClinOncol., 1993; 11(10): 1888-1893.

7. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate.* J Clin Oncol., 1992; 10(6): 896-903.

8. Piedbois P., Michiels S., *Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis based on 2751 patients.* Proc Am Soc Clin Oncol., 2003;22.

9. Kelly H., Goldberg R.M., *Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence,* J Clin Oncol., 2005; 23(20): 4553-4560.

10. Conti J.A., Kemeny N.E., Saltz L.B. et al., *Irinotecan is an active agent în untreated patients with metastatic colorectal cancer,* J Clin Oncol. 1996; 14(3): 709-715.

11. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al., *A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colon cancer*, J Clin Oncol., 2004; 22(1): 23-30.

12. de Grammont A., *Overview on the management of advanced colorectal cancer,* în: "Proceedings Book of The 15th International Congress on Anti-Cancer Treatment", Paris, Franța; 2004. p. 35-38.

13. Maugan T., *Fluorouracil, Oxaliplatin, CPT-11, use and sequencing in advanced colorecatl cancer*, The UK MRC FOCUS (CR08) Trial GI Cancer Symposium, Hollywood; 2005. A 165.

14. Pazdur R., Lassere Y., Rhodes V. et al., *Phase II trials of uracil and tegafur plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer,* J Clin Oncol., 1994; 12(11): 2296-2300.

15. Douillard J.Y., Hoff P.M., Skillings J.R. et al., *Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer,* J Clin Oncol., 2002; 20(17): 3605-3616.

16. Schuller J., Cassidy J., Dumont E. et al., *Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients*, Cancer Chemother Pharmacol., 2000; 45(4): 291-297.

17. Van Cutsem E., Findlay M., Osterwalder B. et al., *Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study*, J Clin Oncol., 2000; 18(6):1337-1345.

18. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al., *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study,* J Clin Oncol., 2001; 19(8): 2282-2292.

19. Thomas A.L., Morgan B., Drevs J. et al., *Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK 222584*, Semin Oncol., 2003; 30(3 Suppl 6): 32-38.

20. Fox S.B., Gasparini G., Harris A.L., *Angiogenesis; pathological prognostic and growth factor pathway and their link to trial design and anticancer drugs*, Lancet Oncol., 2001; 2(5): 278-289.

21. Mass R.D., Fyfe G., Hambleton J. et al., *Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: a combined analysis,* J Clin Oncol., 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings, 22: 274.

22. Kabbinar H., *Bevacizumab to prolong progression free survival in first line colorectal cancer in subjects who are not suitable candidates for first lines CPT-11*, Proc ASCO, 2004; 2004.

23. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A.,Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F., *Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin for metastatic colorectal cancer*, N Engl J Med., 2004; 3; 350(23): 2335-2342.

24. Mitchell E.P., *High dose bevacizumab in combination with FOLFOX 4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer; results from ECOG study E3200*, Gastrointestinal Cancer Symposium, Holywood USA; 2005.

25. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al., *High dose bevacizumab in combination*

with FOLFOX4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200, Gastrointestinal Cancer Symposium, Holywood USA; 2005.

26. Van Custe E., Labianca R., *Targeted therapies for patients with advanced colorectal cancer: focus on cetuximab*, Targ Oncol 2006; 2: 2 -12.

27. Saltz L., Rubin M., Hochster H. et al., *Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR),* Proc Am Soc Clin Oncol., 2001; 20.

28. Saltz L.B., Meropol N.J., Loehrer P.J. Sr, Needle M.N., Kopit J., Mayer R.J., *Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor*, J Clin Oncol., 2004; 22(7): 1201-1208.

29. Rosenberg A.H., Loehrer P.J., Needle M.N. et al., *Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFr),* Proc Am Soc Clin Oncol., 2002; 135.

30. Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al., *Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC),* American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2003; 252.

31. Van Laethem J.L., Raoul J.L., Mitry E. et al., *Cetuximab (C225) in combination with biweekly irinotecan (CPT-11), infusional 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary safety and efficacy result,.* Proc Am Soc Clin Oncol., 2003; 22.

32. Miron L., *Tratamentul sistemic al cancerelor colo-rectale. Standardele actuale şi perspective,* Revista Medico-Chirurgical., 2003; 107(4): 752-775.

33. Miron L., Marinca M., *Tratamentul sistemic al cancerului colorectal metastatic: standarte actuale opţiuni viitoare*. *Jurnalul de Chirurgie, Nr. 3*; *2006, vol. II, Iasi,* 260-267.

34. Grothey A., *First-line therapy of metastatic colorectal cancer*. CMPMedica, The Oncology Group,2006;15-34.

Rezumat

Incidența prin cancer colorectal în majoritatea țărilor este în continuă creştere, iar ponderea formelor avansate este înaltă. Chimioterapia cancerului de colon a evoluat în jurul antimetabolitului FU. Rata de răspuns s-a ameliorat cu circa 25% atunci când s-a asociat acidul folinic (LV) pentru a modula activitatea 5-FU. După mai mulți ani de stagnare tratamentul CCR s-au obținut progrese semnificative, datorită noilor remedii care s-au adăugat într-un timp relativ scurt la arsenalul terapeutic al CCR metastatic: Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabina, Tegafur şi anticorpii monoclonali Bevacizumab şi Cetuximab.

Summary

The incidence of colorectal cancer (CRC) is increasing in the most parts of the world and the rate of advanced cases is high. For over 30 years, 5- fluorouracil (5-FU) has been the base of systemic cytotoxic chemotherapy, but the advent of new cytotoxic agents in recent years has been widened treatment options. Oxaliplatin and irinotecan enriched the arsenal of chemotherapy agents, in addition to leucovorin (LV) modulated 5-FU, what permit to improve response rate and survival over 5-FU/LV alone. In addition, oral fluoropyrimidines including capecitabine and UFT were demonstrated to be of similar efficacy as bolus 5-FU/LV. More recently, clinical trials showed that targeted therapy is valuable for the treatment of metastatic colorectal cancer. Median survival has been improved again with the combination of chemo- and targeted therapies.

DISPLAZIA FIBROASĂ ÎN ASOCIERE CU EXOSTOZĂ OSTEOCARTILAGINOASĂ

Ion Dăscăliuc, dr. în medicină**., Ion Mereuță,** dr. h. în medicină, prof. univ.,
Daniela Andronachi, medic, **Dumitru Butucel,** medic, Institutul Oncologic din Moldova

Displazia fibroasă a fost descrisă pentru prima dată de Braițev, în 1927, şi de Lichtenstein, în 1942 şi reprezintă o deviere funcțională a mezenchimei osteoblastice în dezvoltarea oaselor în perioada embrionară, ca rezultat formându-se un os cu măduva osoasă fibroasă.

Această maladie reprezintă o leziune tumorală benignă a osului ce interesează deopotrivă oasele plate şi cele tubulare, substituie țesutul osos, în structura căruia se dezvoltă prin metaplazie o trabeculație osoasă de densitate variată. Apare ca o afecțiune congenitală fără caracter ereditar sau familial. Reprezintă maladia copilăriei tardive şi adolescenței, debutul fiind ocult şi evoluția lentă, îşi stopează activitatea în perioada maturizării sexuale, dar poate fi depistată la orice vârstă. Raportul femei bărbați este de 5-4 : 1.

Poate fi oligosală sau poliosală, incidența ambelor tipuri fiind egală. Afectarea poliosală poate fi unilaterală sau bilaterală.

Materiale şi metode. În secția Oncologie Generală şi Reabilitare a Institutului Oncologic din Moldova au fost supravegheați şi tratați 99 de pacienți cu displazie fibroasă. În 84 de cazuri patologia s-a depistat la oasele tubulare, în 15 cazuri la oasele plate ale bazinului. Contingentul de bolnavi includea pacienți cu vârste de la 3 ani până la 81 de ani. Incidența maximă s-a semnalat în limitele de vârstă de la 11-30 de ani. Raportul femei bărbați reprezintă 58% : 42%. Segmentele de afectare predilectă le reprezintă oasele ce alcătuiesc articulația genunchiului (1/3 distală a osului femural - 16 cazuri şi 1/3 proximală a osului tibial –10 cazuri), după care urmează 1/3 proximală a osului femural. Cazuri de afectare concomitentă a aceluiaşi segmemt anatomic de displazie fibroasă şi exostoză osteocartilaginoasă nu s-au depistat anterior.

În lucrarea dată a fost elucidat cazul diagnosticat şi tratat al displaziei fibroase a capului osului femural în asociere cu exostoze multiple ale colului osului femural drept.

Se prezintă cazul pacientei A.O. în vârstă de 21 ani, cu diagnosticul la înternare: osteocondrom în regiunea colului osulului femural drept. Pacienta acuza dureri moderate în regiunea articulației coxofemurale drepte, claudicații intermitente. Din anamneza bolii: se consideră bolnavă de 6 luni când au apărut acuzele sus-menționate cu tendința de intensificare în dinamică.Status localis: în treimea proximală a părții anterolaterale a coapsei drepte se palpa o tumoare dură, imobilă, doloră, fără granițe limitate. Mişcările erau dolore şi amplitudinea lor în articulația coxofemurală era diminuată. La deplasare claudicații intermitente. La radiografia osului femural drept în două proiecții în regiunea colului osului femural (suprafața medială) se vizualizează suprapuneri osoase macronodulare masive care au origine din stratul cortical şi afectează osul pe parcurs de 7 cm. După datele radiologice, se suspectă sarcom paraostal în regiunea colului osului femural drept. Pentru stabilirea diagnosticului morfologic şi deciderea tacticii de tratament pe 9.06.05 i s-a efectuat operația trepanobiopsia tumorii colului osului femural drept. Histologic:39522-6/05 țesut osos matur cu concreşterea țesutului fibros în care sunt focare de osteogeneză, fără atipie.

Pe parcursul examinării durerile s-au intensificat, devenind majore cu iradiere în membrul inferior drept, au apărut claudicații intermitente şi scolioza funcțională, fapt ce ne-a determinat să efectuăm tomografia computerizată a 1/3 proximale a osului femural drept şi a oaselor bazinului, la care s-a depistat distrucția totală a capului osului femural drept cu contururi bine delimitate, până la țesutul cartilaginous, cu diametrul de 6,0 cm. În regiunea colului osului femural şi trohanterică tumori osteocartilaginoase situate circular. În baza datelor clinice, a rezultatului tomografiei computerizate şi histologice s-a decis de efectuat intervenția chirurgicală: rezecție segmentară a1/3 proximale a osului femural drept cu endoprotezarea articulației coxofemurale drepte.

Macropreparat: Intraoperator în jurul colului osului femural şi regiunii trohanteriene anterior,

medial şi posterior s-au depistat multiple formaţiuni tumorale exofite, osteocartilaginoase cu origine în stratul cortical. La înlăturarea preparatului capul osului femural era de consistenţă moale. Preparatul a fost disecat şi în regiunea capului osului femural s-a determinat o tumoare de culoare sură la consistenţă, precum cauciucul, ce afecta total capul osului, pe alocuri implicând şi stratul cortical. Rezultatul histologic definitiv: 49615-30/22. 08. 05

1. Central - displazie fibroasă.
2. Periferic - exostoză osteocartilaginoasă.

Defectul rezidual a fost substituit cu endoproteză tip Stryker.

Bibliografie selectivă

1. Spiridon G.Handghissalatas*, Investigaţii anatomo-patologice în tumorile osoase,* „Editura Medicală", Bucureşti, 1995. 215 p. 70-74 p.

2. D. Stănculescu, H. Orban, *Tumorile aparatului locomotor – concepţii actuale*, „Editura tehnică", Bucureşti, 1997.

3. С.Т. Зацепин, *Костная патология взрослых*, Москва, «Медицина» 2001.

Rezumat

Acest articol elucidează un caz clinic complicat în planul stabilirii diagnosticului şi rar întâlnit. Stabilirea diagnosticului corect şi precoce a permis aplicarea unui tratament adecvat şi, cu rezultat, satisfăcător. Asocierea displaziei fibroase şi exostozei osteocartilaginoase în aceeaşi zonă anatomică, în cazul dat – colul osului femural, condiţionează necesitatea efectuării intervenţiei chirurgicale radicale – rezecţie segmentară 1/3 proximale a osului femural cu endoprotezarea articulaţiei coxofemurale.

Summary

Scheletal fibrous dysplasia described in 1927 by V. R. Braiţev and in 1942 by Iaffe and Lichtenstein is caracterized by a lesion of bone, that is provided from the disturbances of developement and it is manifested by existence of the connective tissue with a dence aspect in which no lamelar immature trabecules of bones are included.

PARTICULARITĂŢILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL PACIENŢILOR CU TUMORI DE DIMENSIUNI MARI ALE STERNULUI

Valentin Capitan, dr. în medicină, **Ion Mereuţă**, dr.h. în medicină, prof. univ.,
Sergiu Mura, dr. în medicină., conf. cercet., **Dumitru Butucel,** cercet. ştiinţ,
Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu tumori de dimensiuni mari ale sternului este o problemă complicată şi multilaterală de care depinde atât pronosticul maladiei, cât şi rezultatele recuperării anatomice, funcţionale, cosmetice, psihologice, sociale şi economice ale pacienţilor.

Este necesar de menţionat faptul că particularităţile structurii anatomo-fiziologice ale cutiei toracice creează dificultăţi în diagnosticarea precoce a neoformaţiunilor acestei localizări.

Din cauza creşterii tumorii în directia internă a cavităţii toracice, deseori aspectul exterior al bolnavilor cu tumori ale sternului este amăgitor. Răspândirea tumorilor în cavitatea toracică frecvent cauzează implicarea în procesul neoplazic a organelor de importanţă vitală, ceea ce prezintă dificultăţi majore în timpul intervenţiilor chirurgicale.

Tactica operatorie în cazul tumorilor şi formaţiunilor tumoriforme de dimensiuni mari ale sternului, spre deosebire de afecţiunile altor segmente osoase, trebuie să fie orientată nu numai spre înlăturarea focarului patologic, dar şi spre profilaxia dezvoltării insuficienţei funcţiei de respiraţie şi a funcţiei aparatului cardiovascular, evitarea dezvoltării herniilor postoperatorii ale pereţilor toracic

şi abdominal anterior, herniilor diafragmale. Ignorând rezolvarea acestor probleme sortim pacienţii la intervenţii chirurgicale adăugătoare, cauzând scăderea considerabilă a calităţii vieţii. În fiecare caz concret înainte de intervenţia chirurgicală pe cutia toracică este necesar de studiat minuţios posibilităţile păstrării ţesuturilor moi neafectate, de selectat metoda de toracoplastie, care poate fi aplicată în fiecare caz concret. Chirurgul trebuie să creeze condiţii necesare pentru înlăturarea radicală a tumorii, simultan rezolvând problemele recuperării acestui grup de bolnavi. Asemenea intervenţii chirurgicale trebuie sa se efectueze în instituţiile curative, unde deja există experienţă în acest compartiment al chirurgiei oncologice.

De menţionat faptul că, înlăturând tumorile sternului împreună cu corpul sternal şi procesul xifoid, se formează un defect cu mult mai mare decât macropreparatul înlăturat. Defectul se măreşte în cazul în care în componenţa macropreparatului este şi o porţiune a manubriului sternal. După sternectomie totală, defectul peretelui toracic se măreşte şi mai mult. Acest proces se datorează faptului că în urma înlăturării osului sternal, m.m. pectorali mari şi mici, care se fixează de stern şi porţiunile cartilaginoase ale coastelor II-VII, prin tensionarea sa din ambele părţi, se produce îndepărtarea ambelor hemitorace şi, ca rezultat, defectul se măreşte în dimensiuni. Astfel, până a efectua toracoplastia trebuie de hotarât cum de apropiat ambele jumătăţi ale cutiei toracice (primul moment) şi cum de fixat acestea în poziţie fiziologică (al doilea moment). În sfârşit, este necesar de hotărât cu ce material plastic este posibil de restituit defectul atât al carcasei osoase, cât şi al ţesuturilor moi (momentul trei). Înfăptuind aceste trei momente, se rezolvă problema profilaxiei herniilor cutiei toracice, insuficienţei funcţiilor pulmonare şi cardiace. Acestor cerinţe le corespunde metoda toracoplastiei prin aplicarea endoprotezei metalice polifuncţionale a sternului. Aplicarea acestei construcţii metalice permite a închide diferite defecte ale peretelui toracic după înlăturarea totală sau subtotală a sternului.

Endoproteza metalică dată a fost aplicată unei paciente cu un condrosarcom al corpului sternal. După intervenţie au trecut 8 ani şi 2 luni, hernie postoperatorie a peretelui toracic nu s-a dezvoltat, indicii funcţionali ai sistemelor cardiovascular şi pulmonar sunt satisfăcători. Semne de progresare a maladiei, recidivă locală nu se depistează. Aplicarea endoprotezei metalice originale, polifuncţionale, individuale a sternului deschide perspective noi în privinţa intervenţiilor reconstructive pe cutia toracică după înlăturarea totală a sternului împreună cu porţiunile cartilaginoase ale coastelor sau sternectomii subtotale.

Bibliografie selectivă

1. Трапезников Н.Н., Цуркан А.М., *Сберегательные и сберегательно восстановительные операции при опухолях костей* // Кишинев, Штиинца, 1989, 187 с.

2. Черемушкин Е.А., *Опухоли и опухолеподобные заболевания ребер и грудины II* Автореферат диссертации канд. мед. наук. М., 1991, 21 с.

3. Kroll S.S., Schusterman M.A., Reece G.P., *Breast reconstruction with myocutaneus flaps previously irradiated patients //* Plastic & Reconstructive Surgeri., 1994, 460-469.

Rezumat

Tactica operatorie în cazul tumorilor şi formaţiunilor tumoriforme de dimensiuni mari ale sternului trebuie să fie orientată nu numai spre înlăturarea focarului patologic, dar şi spre profilaxia dezvoltării insuficienţei funcţiei de respirsţie şi a funcţiei aparatului cardiovascular, evitarea dezvoltării herniilor postoperatorii ale peretelui thoracic şi abdominal anterior, herniilor diafragmale. Acestor cerinţe le corespunde metoda toracoplastiei prin aplicarea endoprotezei metalice polifunţionale a sternului.

Summary

The surgical aproach in case of gigant tumor's and pseudotumors of the sternum have to be directed both to the exterpation of pathologic process and to prophylaxes of developing of cardio-vascular and respiratory desorders, the prophylaxis of thoracic and abdominal wall and diaphragmal herniaes . To this request correspond the method of toracoplasty by using of metalic pollyfunctional endoprotesis of sternum.

SINDROMUL OLLIER – MAFFUCCI

Ion Dăscăliuc, dr. în medicină., **Ion Mereuță,** dr. h. în medicină, prof. univ,
Daniela Andronachi, medic, **Diana Harştea,** medic, Institutul Oncologic din Moldova

Boala condroamelor multiple se mai numeşte şi encondromatoză, condromatoză diseminată sau boala Ollier, după numele autorului care a descris această formă nozologică în 1899.

Encondromatoza se caracterizează prin asimetrie în repartiția leziunilor, acestea fiind întotdeauna metafizare. De obicei, distribuția este unilaterală, monomielică.

Reprezintă o maladie congenitală, autozomal – dominantă, dar nu sunt descrise cazuri familiale de afectare a scheletului, maladia purtând un caracter sporadic.

Sexul feminin este afectat de această maladie de două ori mai frecvent decât cel masculin. Esența maladiei este reprezentată de o aberare congenitală a procesului de dezvoltare a țesutului osos. Se poate presupune că prima fază a procesului de osteogeneză, adică proliferarea cartilagiilor encondrale decurge relativ normal, iar fazele ulterioare de calcificare şi osificare a cartilagului format în timpul creşterii în lungime a osului nu survin, de aceea în zonele metadiafizare ale oaselor tubulare lungi rămân focare ce nu-şi finisează ciclul lor, necalcificate şi neosificate. Aceste zone în cazul maladiei date au tendința de creştere expansivă, laterală, asemănătoare tumorilor.

Astfel, condromatoza oaselor se caracterizează prin aceea că țesutul osos este substituit de țesutul cartilaginos, hialinos. Aceasta se observă în multe oase cu afectarea preponderentă a locurilor tipice (în metafizele oaselor tibiale, 1/3 distale ale oaselor femurale, metafizele proximale ale oaselor humerale, segmentele distale ale oaselor antebrațelor). Mai rar se afectează oasele tubulare scurte: oasele falangelor, metacarpiene, metatarsiene. La implicarea în proces a oaselor plate ale bazinului maladia poartă un caracter grav. În cazuri excepționale se afectează oasele plate scurte: calcaneul, astragalul. Date privind afectarea oaselor craniului, coloanei vertebrale şi claviculei nu au fost relevate.

Procesul poartă un caracter unilateral, dar se întâlnesc cazuri de afectare bilaterală a oaselor scheletului, maladia decurgând mai complicat.

Clinic, encondromatoza, datorită diseminării anarhice, poate fi relevată prin deformații ale mâinilor, antebrațului, incurbări ale genunchilor, tumefacții multiple ale degetelor şi grilajului costal, atitudine scoliotică prin inegalitatea de lungime a membrelor inferioare.

Membrul afectat este mai scurt şi mai gros, se schimbă mersul, apare claudicație intermitentă. Uneori se observă deformații în varus sau valgus al genunchilor. Articulațiile nu se afectează, fracturi patologice nu survin. În cazuri grave se întâlneşte limfostaza membrelor ca urmare a comprimării pachetelor vasculonervoase magistrale, insuficiență respiratorie drept rezultat al creşterii intrinseci a condroamelor în cutia toracică cu compresia extrinsecă a plămânilor, dereglarea funcției organelor bazinului mic la compresia şi deplasarea lor.

Diagnosticul se stabileşte în baza datelor clinice şi radiologice.

Este necesar de efectuat diagnosticul diferențial cu:

- boala Reklinghausen;
- forma frustă a condromatozei;
- tumori veritabile ale oaselor;
- tuberculoza oaselor;
- osteomielita;
- hemangiom al oaselor.

Asocierea encondromatozei cu hemangioame şi dilatări varicoase ale venelor reprezintă o maladie ce poartă denumirea de sindrom Ollier-Maffucci. Deformația oaselor se manifestă din copilărie. Creşterea oaselor odată cu avansarea în vârstă se stopează, dar proliferarea cartilajului continuă, ceea ce condiționează dezvoltarea asimetrică a scheletului, preponderent în regiunea epifizelor oaselor tubulare. Oasele se afectează în formă de noduli de osificare de până la 6 cm în diametru. Extremitatea

afectată rămâne în creştere, se scurtează, îngroşarea extremităţilor oaselor contribuie la micşorarea amplitudinii mişcărilor în articulaţii. Apar dureri la mişcare, elevarea valorilor temperaturii local (semne specifice ale maladiei Ollier). Mai târziu în aceste regiuni apar formaţiuni tumorale elastice, de culoare violacee, ce se vizualizează prin piele – angioame (tip Maffucci). Secundar în regiunea angioamelor se dilată vasele venoase. Hemangiomele, în afară de extremităţi, se întâlnesc şi în regiunea peretelui abdominal anterior, scrot, mucoasa cavităţii bucale, splina, mezoul intestinului gros.

Evoluţia maladiei este progresantă, recidivantă şi cronică.

Materiale şi metode. În secţia Oncoligie Generală şi Reabilitare a Institutului Oncologic din Moldova au fost spitalizaţi, examinaţi şi trataţi 5 pacienţi cu sindromul Ollier-Maffucci: 4 femei şi 1 bărbat. La 3 pacienţi li s-a efectuat operaţii organomenajante (în volum de rezecţii marginale cu aloplastii), unei paciente i s-a efectuat amputaţia membrului inferior la nivelul 1/3 medii a coapsei, unui pacient i s-a amputat mâna.

Un interes deosebit reprezintă cazul pacientului I. G., anul naşterii 1972, cu diagnosticul sindrom Ollier- Maffucci. La internare pacientul acuza deformaţii în regiunea membrelor superioare şi celor inferioare, a cutiei toracice, rămânerea în dezvoltare a membrului inferior drept, dispnee pronunţată în repaus, tusă seacă, slăbiciune generală, vertij, sincope.

Obiectiv se determină retard somatic – înnălţimea 120 cm, membrul inferior drept mai scurt, deformaţia cutiei toracice şi a coloanei vertebrale cu cifoză moderată, antrenarea în actul respirator a muşchilor respiratori auxiliari, deformaţii monstruoase ale scheletului, falangele mâinilor până la 50 cm, cu escoriaţii şi cianoză, pielea în porţiunile distale ale degetelor mâinii drepte cu necroză incipientă până la 2cm. La deplasare claudicaţie intermitentă, deplasare îngreuiată din cauza mâinilor voluminoase (mâna dreaptă până la 15 kg).

La radiografia cutiei toracice ariile pulmonare sunt substituite de formaţiuni voluminoase cu origine din coaste, cu creştere intrinsecă, cu compresiunea plămânilor (din dreapta -70%, din stânga -20%), în sinusurile diafragmale până la 100 ml lichid bilateral.

La radiografia mâinilor se observă deformaţia falangelor degetelor şi oaselor mici, precum şi în 1/3 distală a oaselor antebraţelor. Mâinile sunt atât de voluminoase, încât nu pot fi cuprinse în clişeu.

La radiografia oaselor craniului patologie nu s-a depistat.

Multiple focare de osteogeneză imperfectă în oasele scapulare bilateral, coaste cu creştere intrinsecă şi extinsecă, cu comprimarea ţesutului pulmonar mai mult pe dreapta se depistează la tomografia cutiei toracice.

Cu scopul diminuării intoxicaţiei şi pentru a preîntâmpina gangrena ce ar fi putut surveni pe fundalul dereglărilor trofice şi metabolice ale pielii degetelor mâinii drepte, s-a decis şi s-a efectuat exarticularea mâinii drepte.

Bibliografie selectivă

1. Spiridon G.Handghissalatas, *Investigaţii anatomo-patologice în tumorile osoase*, Editura Medicală, Bucureşti, 1995.

2. D. Stănculescu, H. Orban, *Tumorile aparatului locomotor – concepţii actuale*, Editura tehnică, Bucureşti, 1997.

3. С.Т. Зацепин, *Сохранные операций при опухолях костей,* Москва, «Медицина», 1984.

4. С.Т. Зацепин*, Костная патология взрослых*, Москва, «Медицина», 2001.

5. А. Н. Махсон, *Об адекватной хирургий в костной онкологий,* Москва, «Медицина», 1991.

6. Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т., *Опухоли костей*, Москва, «Медицина», 1986.

7. Трапезников Н. Н., Цуркан А. М., *Сберегательные и сберегательно-восстановительные операции при опухолях костей*, Кишинев, Штиинца, 1989.

8. Марин И. М*., Хирургическое лечение в реабилитаций больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей*, Кишинев, Штиинца, 1982.

Rezumat

Sindromul Ollier-Maffucci reprezintă o maladie ereditară, ce se manifestă prin multiple encondroame ale oaselor scheletului în asociere cu hemangioame ale țesuturilor moi. Bolnavii cu patologia dată necesită dispensarizare, evidență în dinamică şi, în caz de mărire în dimensiuni a encondroamelor cu dereglarea funcției membrelor, compresiei organelor interne şi pachete lor vasculonervoase, este indicat tratament chirurgical.

Summary

The Ollier-Maffucci syndrome is a hereditary disease, which includes numerous encondromas of the bones and haemangeomas of the soft tissues of the body. The patients having this syndrome need dispensation, supervision and regularly examination. In case the size of encondroma increases or the internal organs and large vessels and nerves are compressed, the patients need surgical treatment.

SUPLINIREA DEFECTELOR DUPĂ ÎNLĂTURAREA TUMORILOR ŞI AFECȚIUNILOR PSEUDOTUMORALE ALE OASELOR CU AJUTORUL MATERIALULUI BIOPLASTIC

Ion Dăscăliuc[1], dr. în medicină., **Boris Topor**[2], prof. univ., **Daniela Andronachi**[1]**,** medic**,**
Anatol Popovici[1], medic, **Diana Harştea**[1], medic, Institutul Oncologic[1],
USMF "N. Testemițanu"[2]

Scopul studiului a fost elaborarea unei metode optimale de plastie a defectelor după înlăturarea tumorilor şi afecțiunilor pseudotumorale ale oaselor.

Materiale şi metode. La baza lucrării a stat materialul acumulat în cadrul secției Oncologia Generală a Institutului Oncologic din Moldova. Au fost examinați operați şi supravegheați 832 de pacienți cu diverse tumori şi afecțiuni pseudotumorale ale oaselor tubulare şi 260 de pacienți cu tumori ale oaselor bazinului.

În grupul tumorilor oaselor tubulare au fost incluşi 572 de pacienți cu tumori benigne şi formațiuni pseudotumorale şi 260 de bolnavi cu tumori maligne.

Aceste tumori au fost întâlnite mai des la bărbați - 58%. Ş-a stabilit că sunt afectate toate vârstele, însă cel mai frecvent copiii şi adolescenții. Oasele membrelor superioare erau afectate în 207 (36,2%) de cazuri, iar cele ale membrelor inferioare în 365 (63,8%) de cazuri.

Din tumorile benigne mai frecvent se întâlneau tumorile cartilaginoase osteocondroame – 39%, condroame – 14%, condroblastoame – 2%. Pe locul 2 s-a situat osteoclastomul (16%).

Din tumorile maligne pe primul loc se află sarcomul osteogenic (59,6%), pe locul doi condrosarcomul (20,4%), celelalte neoformațiuni fiind întâlnite mai rar.

La bolnavii cu tumori benigne şi afecțiuni tumoriforme mai des a fost efectuată rezecția marginală a tumorii (280 de cazuri), atunci când procesul se localiza în stratul cortical al osului. În cazul tumorilor centrale, în special al osteoclastomului, chistului osos, displaziei fibroase, lipomului, condromului ş.a., înlocuirea osteoplastică a defectului osos este obligatorie, fiindcă, de obicei, poate favoriza dezvoltarea fracturii.

La 166 (37,2%) de bolnavi defectele au fost substituite cu alogrefoane conservate în soluție 0,5% formalină. În 50 de cazuri defectele au fost înlăturate cu ajutorul biotransplantelor conservate după metoda prof. B.Topor.

În grupul tumorilor oaselor bazinului au fost incluşi 54 de pacienți cu tumori benigne şi 62 cu tumori maligne. Aceste tumori s-au întâlnit mai frecvent la persoanele cu vârsta de 30-49 de ani. După localizare, pe primul loc se află aripa şi corpul osului iliac, pe al doilea vertebrele sacrale. În 22 de cazuri după înlăturarea tumorilor oaselor bazinului au fost folosite alogrefoane corticale şi în 16 cazuri material bioplastic.

Rezultate. Recidive ale tumorilor benigne şi afecţiunile pseudotumorale au fost întalnite în 0,5% cazuri. După suplinirea defectelor cu material bioplastic, recidive nu s-au întâlnit în perioada de la 5 până la 10 ani.

Funcţia membrelor operate este bună. La pacienţii cu bioplastie calosul osos s-a format mai repede.

Bibliografie selectivă

1. Spiridon G.Handghissalatas, *Investigaţii anatomo-patologice în tumorile ososase*, Editura Medicală, Bucureşti, 1995.

2. D. Stănculescu, H. Orban, *Tumorile aparatului locomotor – concepţii actuale*, Editura tehnică, Bucureşti, 1997.

3. С.Т. Зацепин, *Сохранные операций при опухолях костей*, «Медицина», Москва, 1984.

4. С.Т. Зацепин, *Костная патология взрослых*, «Медицина», Москва, 2001.

5. А. Н. Махсон, *Об адекватной хирургии в костной онкологии*, «Медицина», Москва, 1991.

6. Трапезников Н. Н., Еремина Л. А., Амирасланов А. Т., *Опухоли костей*, «Медицина», Москва, 1986.

7. Трапезников Н. Н., Цуркан А. М., *Сберегательные и сберегательно-восстановительные операции при опухолях костей*, Штиинца, Кишинев, 1989.

8. Марин И. М., *Хирургическое лечение в реабилитации больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей*, Кишинев, Штиинца, 1982.

Rezumat

Utilizarea materialului bioplastic în suplinirea defectelor după înlăturarea tumorilor şi afecţiunilor pseudotumorale ale oaselor bazinului este mai convenabilă în comparaţie cu alogrefoanele corticale din cauza posibilităţii modelării materialului bioplastic după forma defectului, calosul osos, survenind mai precoce, duce la reabilitarea mai rapidă a pacienţilor.

Summary

The use of bioplasic material in order to supply the defect after the tumours or the pseudotumoural diseases are removed from pelvis bones, is more convenient in comparison with the use of bone transplants. The priority of the bioplastic material is that in can be modeled according to the shape of the defect, which leads to faster formation of the bone callous and faster rehabilitation of the pacients.

МЕТАСТАЗЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА (Диагностика в условиях специализированного стационара)

Оксана Пихут, врач-ординатор, Институт Онкологии Молдовы

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага по данным различных авторов составляют от 3 до 17% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, причем среди мужчин диагноз метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага встречается несколько чаще, чем среди женщин[1,3,4].

Средний возраст составляет 51 год у мужчин и 52 у женщин. Большинство пациентов в возрасте старше 50 лет [2].

Больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага представляют чрезвычайно неоднородную группу, как по локализации и распространенности

опухолевого процесса, так и по морфологическому строению метастатической опухоли. Определенные трудности вызывает и отсутствие классификаций при метастазах без выявленного первичного очага.

В зависимости от локализации и распространенности метастатического поражения больных делят на следующие группы:

1. Пациенты с изолированным поражением лимфатических узлов (единичным или множественным в пределах одного коллектора) — шейных, подмышечных, паховых, медиастинальных, забрюшинных.

2. Пациенты с изолированным поражением органов и тканей (единичным или множественным) – костей, легких, печени, мягких тканей, головного и спинного мозга и др.

3. Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфатических узлов, сочетанное поражение лимфатических узлов и/или органов.

Специфических клинических проявлений данной патологии нет. Симптоматика зависит от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса. При обращении за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие того или иного опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические расстройства.

При данном диагнозе в определенном количестве случаев (20 – 35%) удается установить первичную опухоль. У этой категории больных первичная опухоль легкого составляет 20%, поджелудочной железы 25%. Первичные опухоли молочной железы, яичников, желудка, предстательной железы, кишечника также выявляются в значительном проценте случаев.[1]

Обследование больных с метастазами злокачественной опухоли является сложной проблемой. Несмотря на внедрение в практику четкого алгоритма обследования в достаточном количестве случаев первичный очаг не удается найти. Это связанно с тяжестью состояния больного, не позволяющей выполнить весь комплекс необходимых обследований.

Главная задача исследования данной категории пациентов направлена на выявление больных для проведения специфической терапии.

Обследование должно включать анамнез, лабораторные, физикальные, лучевые (рентген, КТ, сцинтиграфия скелета) методы. Особое внимание следует уделить тщательному осмотру наружных органов (молочные железы, кожа, яички), щитовидной железы. Обязательны влагалищное и ректальное исследования.

Очень важным этапом установления диагноза является определение гистологической структуры опухоли при морфологическом исследовании материала.

Морфологическое исследование является наиболее значимым и должно выполняться как можно раньше. Полученные данные позволяют определиться со структурой процесса, уточнить гистогенез опухоли, степень дифференцировки клеток. Морфологические особенности опухоли могут подсказать ее точную анатомическую принадлежность. Это значительно облегчает поиск первичного очага и сокращает количество диагностических манипуляций.

Цитологическое исследование пунктатов метастазов как более простое и быстрое иногда может быть единственно возможным методом диагностики из-за тяжелого состояния пациента.

Получение материала путем биопсии для морфологического исследования при поражении периферических лимфатических узлов также является важной диагностической процедурой[3]. Если метастазы локализуются в костях, последовательность диагностических процедур такова: пункция, трепанбиопсия, открытая биопсия пораженной кости.

В ряде случаев большую помощь в поиске первичного очага оказывает определение опухолевых маркеров в сыворотке крови. Наиболее специфичными из них являются PSA — простатический антиген, СА-125, повышенный уровень которого характерен для рака яичников, АФП — маркер первичного рака печени, неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей[2].

Так как все больные в группе с синхронным поражением органов и/или систем расцениваются, как пациенты с диссеминированным процессом, выявление первичного очага не позволяет надеяться на существенное улучшение результатов специального лечения. Поэтому диагностика первичного очага в этой группе не должна превращаться в самоцель. План обследования должен включать лишь те исследования, которые позволяют выявить первичный очаг на основании локализации метастазов и их предполагаемой гистогенетической принадлежности.

Выбор лечебной тактики у данной категории больных представляет собой проблему, решаемую в индивидуальном порядке для каждого пациента. Лечебная тактика определяется с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, морфологического строения метастатической опухоли, предполагаемой локализации первичного очага[5].

Больные с метастазами злокачественной опухоли без выявленного первичного очага подлежат диспансерному наблюдению с периодичностью в 3–6 мес. При динамическом наблюдении возможно выявление первичной опухоли, что позволит более целенаправленно проводить лечебные мероприятия.

В отделении общей онкологии и реабилитации Института Онкологии Молдовы за период с 2001 по 2006 годы было обследовано 302 больных, поступивших с диагнозом метастазы злокачественной опухоли без первичного очага. В процессе обследования данный диагноз был снят у 64 (21,2%) пациентов.

У 238 (78,8%) пациентов был подтвержден диагноз – метастазы злокачественной опухоли. Средний возраст пациентов составил 58 лет. Больные распределялись по половому признаку следующим образом:

Мужчины - 133(55,9%) пациента.

Женщины - 105 (44,1%) пациентки.

По локализации вторичных метастатических поражений при поступлении в ИОМ больные распределялись следующим образом: метастазы в кости – 139(58,4%), метастазы в лимфатические узлы – 32(13,4%), сочетанные поражения – 67(28, 2%).

У 111 (46,6%) пациентов верифицировать первичный очаг не удалось. В большинстве случаев это было обусловлено тяжестью состояния пациентов, выраженным болевым синдромом и, к сожалению, отказом больного или его близких от дальнейшего обследования. В этой группе больные распределились по полу так:

Мужчины - 54 пациента.

Женщины - 57 пациентки.

У 127 (53,4%) пациентов удалось диагностировать первичный очаг. Наиболее часто встречающиеся первичные поражения отмечались в легких – 34, гематологические заболевания – 27 и злокачественные поражения простаты – 10.

Таблица 1

Характеристика пациентов с выявленным первичным очагом

Локализация	***Число больных***	***%***
Легкие	34	27,8
Молочная железа	9	7,1
Щитовидная железа	2	1.6
Гематология	27	21,3
Простата	10	6.9
Гинекология	8	6.3
Проктология	4	3,1
Урология	9	7,1
Желудок	6	4,7
Печень	7	1,6
Меланома	2	5,5
Поджелудочная железа	1	1,3
Опорно-двигательный аппарат	6	4,7

Пациентам с изолированным поражением периферических лимфоузлов выполнялась лимфаденэктомия с последующей лучевой и/или химиотерапией в зависимости от гистологического диагноза. У пациентов с поражением костей проводилась лучевая терапия, а в случае сочетанного поражения костей и других органов присоединялись курсы химиотерапии и гормонотерапии. Часть пациентов, к сожалению, отказалась от любых видов лечения и была выписана на симптоматическою терапию по месту жительства.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

• наиболее полноценное обследование больного с подозрением на метастазы злокачественной опухоли может быть проведено только в условиях специализированного стационара;

• обследование данной категории пациентов должно проводиться по четкому алгоритму;

• тяжесть состояния больного резко ограничивает возможность проведения полноценного обследования;

• необходимо проводить работу по повышению уровня онкологической настороженности среди врачей общелечебной сети.

Выборочная литература

1. Фишер К. Скотт, *Рак неизвестной первичной локализации* // *Сб.* Секреты гематологии и онкологии, – М.: Бином, 1997.

2. Подрегульский К.Э., *Современные подходы к комплексному обследованию и лечению больных с метастазами рака из невыявленного первичного очага*, дис. к.м.н., 1992.

3. Фалилеев Г.В., Федотенко О.Г., *О выявлении первичных опухолей у больных с метастазами рака в лимфатические узлы* // Опухоли головы и шеи, вып.1, М., 1976.

4. Комаров И.Г., Комов Д.В., *Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага*. М.:Триада-Х, 2002.

5. Чевардов Н.И., Иванова Н.К., Дмитриев В.П., Бельских В.М., *Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага*, // Врач-аспирант № 1(10), 2006г., стр. 33-36.

Rezumat

În articol sunt elucidate aspectele contemporane de investigaţie a pacienţilor cu MT de cancer fără focar primar depistat. Pentru grupa dată se prezintă algoritmul de investigaţii. Studiul include analiza clinică a 302 pacienţi cu MT de cancer fără focar primar depistat.

Summary

In this article are elucidated the modern aspects of patients examination with metastatic cancers of unknown primary site. For this group of patients there is an algorithm of diagnostic. The study presents a clinic analyses of 302 patients with metastatic cancers of unknown primary site from Republic of Moldova.

IMAGISTICA DIAGNOSTICULUI GRADULUI DE EXTINDERE LOCALĂ A CANCERULUI DE PROSTATĂ

Victor Catrinici, medic imagist-radiolog**, Nicolae Ghidirim,** dr. în medicină, conf. univ.,
Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul de prostată ocupă un loc important în structura maladiilor oncourologice. Morbiditatea de această maladie la nivel global este în creştere [1,2,4]. Din cauza evoluţiei atipice a cancerului prostatic incipient 94% de pacienţi se adresează specialistului cu forme avansate ale maladiei.

Eficiența tratamentului în aceste cazuri este joasă. Datele cercetătorilor [3,5,6] demonstrează faptul invaziei cancerului de prostată în veziculele seminale şi ale țesutului periprostatic în 52-80% cazuri. Metastazarea este un criteriu specific al evoluției acestei maladii. Cel mai des sunt afectate oasele bazinului şi vertebrele lombare. Utilizarea metodelor radioimagistice moderne (ultrasonografia, CT, angiografia) permite a diagnostica procesul tumoral cu un înalt grad de precizie. Pentru determinarea metodei optimale de tratament nu este suficient a stabili doar existența maladiei. Sunt strict necesate date certe despre gradul de extindere locală a procesului. Una din metodele radioimagistice de precizare a gradului de extindere locală a tumorii este investigația radiologică a sistemului vazoseminal – veziculografia. La baza utilizării acestei metode stau cercetările clinicienilor şi morfopatologilor ce evidențiază interacțuinea anatomică a vezuculelor seminale cu prostata şi vezica urinară, în deosebi, comunitatea patului vascular şi limfatic.

Actualmente acestei probleme sunt consacrate doar un număr mic de publicații. Aceasta indică asupra faptului implementării insuficiente a veziculografiei în pactica cotidiană medicală.

Scopul studiului este analiza investigației radiologice a sistemului vasoseminal (veziculografia) la 52 de pacienti cu cancer prostatic. Stadiul T3 al maladiei a fost stabilit la 24 de pacienți şi la 28 de pacienți - T4. Stadializarea procesului tumoral s-a realizat dupa sistemul TNM. Veziculografia s-a efectuat după puncția ductului seminal aferent cu utilizarea substanțelor radioopace uleioase.

Modificarea unghiului intervezicular în direcția progresării s-a înregistrat la 32 (61,5% ± 8,2) de bolnavi cu cancer al prostatei. Semnul respectiv s-a întâlnit în grupul bolnavilor cu etapa clinică T3 la 17(73,9%), unde s-a înregistrat tendința spre distribuirea orizontală a veziculelor seminale. Aceasta se explică prin faptul că din cauza infiltrării tumorii în veziculele seminale a fost imposibil a stabili cu exactitate gradul devierii lor laterale.

Surplusul substanței de contrast din sistemul seminal s-a prelins în uretra posterioară, apoi în vezica urinară şi veziculografic aceasta s-a prezentat sub formă de opacități rotunde de contrast cu contururi nete, diametrul de 5-15 mm, având caracter omogen. Acest fapt se explică prin reducerea tonusului sfincterului intern în raport cu cel extern.

Canalele ejaculatoare au fost afectate de către procesul blastomatos al prostatei în primul rând, deoarece ele aproape în întregime sunt distribuite în grosimea glandei. Aceste modificări s-au exprimat prin micşorarea lungimii, stenoza lumenului, neuniformitatea contrastării canalelor ejaculatoare. Gradul lor de manifestare şi pronunțare a depins de gradul extinderii locale a procesului tumoral al prostatei, manifestându-se maximal la etapele clinice T3 şi T4.

Infiltrarea bilaterală a tumorii în veziculele seminale a fost depistată în cazul a 8 (27,6%) observații, iar la 3 (10,3%) bolnavi din această grupă apexurile veziculelor seminale rămâneau intacte. Totala substituire, de către tumoare, a veziculelor seminale a provocat amputarea lor. Amputarea unilaterală a veziculelor seminale radiologic a fost depistată la 8 (27,6%) bolnavi, bilaterală – la 5 (17,2%). Radiografia în aşa cazuri s-a caracterizat prin lipsa totală a opactăților veziculelor seminale în combinare cu modificările altor sectoare ale sistemului seminal. Modificarea unghiului intervezicular în direcția progresării s-a înregistrat la 32 (61,5% ± 8,2) de bolnavi cu cancer al prostatei. Semnul respectiv s-a întâlnit în grupa bolnavilor cu stadiul clinic T3 la 17 (73,9%), unde s-a înregistrat tendința spre distribuirea orizontală a veziculelor seminale. Aceasta se explică prin faptul că din cauza infiltrării tumorii în veziculele seminale a fost imposibil a stabili cu exactitate gradul devierii lor laterale.

Infiltrarea tumorii în veziculele seminale ultrasonografic a fost depistată la 21 din 29 de bolnavi (T4): în 15 (51,7%) cazuri s-a vizualizat lipsa imaginii unui vezicul seminal şi în 6(20,7%) cazuri – a ambilor. Veziculografic infiltrarea tumorii în veziculele seminale a fost evidențiată în 27 (93,1%) de cazuri. Infiltrarea unilaterală a tumorii în vezicula seminală a fost înregistrată pe veziculogramă în 6 (20,7%) cazuri. La o ultrasonografie repetată, după veziculografie, în 5 (17,2%) cazuri s-au determinat dimensiunile mărite ale veziculelor seminale, care corespundeau pe veziculograme sectoarelor lor distale ectaziate, ca o consecință a infiltrării tumorii în sectoarele proximale ale veziculelor seminale. Într-un (3,4%) caz s-a produs amputarea veziculei seminale, fapt care a fost confirmat ultrasonografic.

Din cele relatate rezultă că ultrasonografia permite depistarea alterărilor structurilor anatomice ale veziculelor seminale care cel mai frecvent sunt afectate în cancerul prostatei.

Urografia excretorie a fost realizată tuturor pacienților. Ea nu s-a aplicat doar în caz de hipersensibilitate a organismului bolnavului la preparatele de iod. În grupa bolnavilor cu stadiul clinic T3 s-au stabilit modificări pe urograme doar în 7 (29,2%) cazuri şi se manifestau prin prezența fenomenelor de stază moderat evidențiate în căile urinare superioare. De regulă, modificările erau unilaterale. La un bolnav s-a depistat concrementul radioopac al sectorului juxtavezical al ureterului drept. Alterări de acelaşi fel au fost evidențiate şi în grupa bolnavilor cu st.T4 12 (42,8%) la care s-au înregistrat manifestări mai pronunțate. Schimbări patologice bilaterale au fost semnalate în 9 cazuri.

Analiza comparativă a datelor veziculografiei cu arteriografia şi flebografia pelviană demonstrează că avantajul diagnostic al veziculografiei e mai mare aproximativ de 2 ori decât urografia exterioară la etapele T3 şi T4 şi de 1,2 ori mai mică decât arteriografia pelviană.

Aprecierea comparativă a relevanței datelor de performață a veziculografiei, ecografiei intrarectale, CT la bolnavii cu cancer al prostatei demonstrează faptul că tomografia computerizată a avut cea mai înaltă valoare predictiv pozitivă (90,9%), care a fost net superioară ecografiei transabdominală (de 1,3 ori), pe când în comparație cu veziculografia doar de 1,047 ori. Sensibilitatea veziculografiei a fost mai redusă cu 0,2% în comparație cu cea a tomografiei computerizate.

Astfel, utilizarea în complex a metodelor radioimagistice ofera posibilitate radioimagistului de a diagnostica cu înalta certitudine gradul extinderii locale a cancerului glandei prostatice.

Bibliografie selectivă

1. Baade P.D., Coory M.D., Aitken J.F., *International trends in prostate cancer mortality: the decrease is continuing and spreading.* Cancer Causes Control., 2004;15:237-241.

2. Delongchamps N.B., Haas G.P.*, The Role of Prevalence in the Diagnosis of Prostate Cancer.* July, 2006, vol. 158, Cancer Control 13, No. 3 p. 158-168.

3. Edwards B.K., Brown M.L., Wingo P.A. et al., *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment.* J Natl Cancer Inst., 2005;97:1407-1427.

4. Gepi-Attee S., Gingell J.C., *Bilateral vasography - a simplified method.* Br J Urol., 1994 Jun; 73(6):709-10.

5. Selli C., Caramella D., Giusti S., Conti A., Tognetti A., Mogorovich A., De Maria M., Bartolozzi C.. *Value of image fusion in the staging of prostatic carcinoma.* Radiol Med (Torino)., 2007, Feb, 112(1):74-81.

6.Terris M.K., McNeal J.E., Stamey T.A., *Invasion of the seminal vesicles by prostatic cancer: detection with transrectal sonography,* AJR Am J Roentgenol., 1990, Oct; 155(4):811-5.

Rezumat

Cancerul de prostată provoacă modificări ale elementelor sistemului vasoseminal. Veziculografia s-a efectuat la 52 de pacienți (cu stadiul T3 au fost 24 de pacienți, cu T4 – 28). Dezvoltarea intracapsulară T3 sporeşte unghiul intervezical în 86% cazuri, amprentează segmentele mediale ale veziculelor seminale în 85,7% cazuri şi reduce lumenul ductului ejaculator la 16 pacienți. Evoluția extracapsulară a tumorii (T4) amputează veziculele seminale în 27,4% cazuri. Astfel, informativitatea veziculografiei pentru cancerul de prostată e de 60,1% şi 80,1% pentru T4.

Summary

Tumors of prostatic gland sprout in seed vesiculs seminals at 52-80% cases. Vesiculographie reveals changes in seed vesicls. Related with cancer defeat of prostatic gland (process T3-24 patients, T4-28). Intracapsular growth of a tonour (T3) increases 52 patients intervesicale a corner in 68 cases of Change ejaculatores channels in the form of threadlike narrowing are revealed at 16 patients with T3 and 7 with stage T4. Destruction seed vessicles is revealed in 87 cases and is characteristic only for clinical group T4.

CONTURAREA CLINICO-MORFOLOGICĂ ŞI HEMATOLOGICĂ A LIMFOAMELOR NEHODGKINIENE EXTRAGANGLIONARE: IDENTIFICAREA LIMFOAMELOR MALIGNE CU DEBUT SPLENIC

Vasile Musteaţă, dr. în medicină, **Ion Corcimaru**, dr.h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Iraida Iacovleva**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Mircea Sofroni**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Gheorghe Ţîbîrnă**, dr.h. în medicină**,** prof. univ., academician, **Iurie Bulat**, dr.h. în medicină, **Marina Gabunia,** medic ordinator,
USMF „Nicolae Testemiţanu"; Institutul Oncologic din Moldova

Limfoamele nehodgkiniene (LNH) prezintă un grup eterogen de neoplazii limfoproliferative monoclonale, care se caracterizează prin diversitatea aspectelor morfologice, clinice şi prognostice. Aspectele clinico-evolutive sunt în funcţie de diversitatea funcţională, distribuţia şi diferenţierea celulelor sistemului limfoid. LNH se înregistrează pe toată suprafaţa Globului, având o incidenţă de 2 – 4,1 la 100 000 de locuitori, cu variaţii geografice, şi ating 3% în structura morbidităţii prin tumori maligne [4,5,7,17]. Patologia apare mai frecvent la bărbaţi şi predomină la subiecţii cu vârsta peste 50 de ani.

Examenul histopatologic stă la baza determinării procesului tumoral şi arată tipul de proliferare şi aspectul citologic al compoziţiei celulare. Tipurile principale de proliferare în limfoamele nehodgkiniene sunt: folicular, paracortical, sinusual şi difuz. Conform compoziţiei şi diferenţierii celulare, precum şi evoluţiei clinice, LNH sunt divizate în 3 subgrupuri: de grad scăzut, intermediar şi înalt de malignitate [10,14,20]. În mod absolut a fost confirmată apariţia iniţial a unui singur focar neoplazic, din care LNH ulterior diseminează în organism. Această concepţie modernă de patogenie a LNH şi descoperirea "homing" receptorilor în structura celulelor limfatice au constituit fundalul pentru desfăşurarea cercetărilor privitor la importanţa evolutivă şi prognostică a localizării focarului tumoral primar.

Implicarea primară extraganglionară se constată în aproximativ 40 – 42% cazuri de LNH [4,5,7,19]. Cele mai frecvente localizări primare extranodale de limfoame maligne sunt inelul limfatic Waldeyer (15,7%), tractul gastrointestinal (13,3%), pielea şi ţesuturile moi (7,4%), oasele (8,6%) şi splina (1 – 6,3%) [1,3-9,13,16-19]. Semiotica limfoamelor maligne extraganglionare nu este specifică şi cuprinde simptome de localizare, inconstant asociate cu semnele generale [7]. Afectarea limfomatoasă a oro- şi nazofaringelui se manifestă frecvent, numai prin disfagie, disfonie sau surditate cu / sau fără limfadenopatie cervicală. Uneori localizarea aparent primară în inelul limfatic Waldeyer poate fi asociată cu o determinare gastrică, ce impune extinderea examinărilor endoscopice, imagistice şi de laborator.

În raport cu celelalte localizări extraganglionare menţionate LNH primare ale splinei sunt mai puţin studiate. Persistă incertitudinea în aprecierea frecvenţei şi conturarea particularităţilor histopatologice ale diferitor variante morfologice ale LNH cu debut splenic. Nu sunt detaliat reflectate în publicaţiile de specialitate corelaţiile clinico-hematologice şi morfologice în LNH lienal. Sunt puţin cercetate aspectele hematologice şi imunofenotipice, particularităţile citologice şi histologice de implicare a măduvei osoase. În majoritatea relatărilor pe temă simptomatologia clinico-hematologică a LNH splenic nu este analizată nici în funcţie de stadiul procesului neoplazic, ce determină diagnosticarea preponderent tardivă a patologiei. Datele epidemiologice pot sugera unele asocieri patogenetice: hepatitele cronice şi cirozele hepatice de etiologie virală uneori preced LNH lienal [12,15]. Localizarea anatomotopografică a focarului tumoral primar adiacentă organelor sistemului digestiv, posibilitatea dezvoltării LNH splenic pe fundalul patologiilor cronice ale ficatului creează dificultăţi pentru diagnosticarea precoce şi duce la erori în diagnosticul entităţii limfoproliferative respective.

Cele expuse ne-au determinat să realizăm un studiu clinico-morfologic şi hematologic complex

al LNH cu afectarea primară a splinei. Cercetările în problema respectivă pot fi calificate ca actuale şi argumentate atât în plan ştiinţific, cât şi practic.

Scopul cercetării a fost studierea aspectelor morfologice şi clinico-hematologice ale LNH cu afectarea primară a splinei, elaborarea criteriilor de diagnostic şi diagnostic diferenţial.

Materiale şi metode. Studiul a cuprins 155 de bolnavi de LNH lienal primar, care s-au aflat sub supravegherea Institutului Oncologic din Moldova în perioada anilor 1977 – 2004. Bărbaţi au fost 64, femei – 91. Vârsta bolnavilor a variat între 15 şi 82 de ani (media de vârstă – 51,9 ani). Ca în totalitatea de LNH în limfoamele splenice a prevalat grupul de pacienţi în vârstă de peste 50 de ani (98 sau 63,3%). Diagnosticul a fost confirmat morfologic, cu efectuarea imunofenotipajului celulelor limfoide în cazurile selective. Concomitent s-a înreprins cercetarea morfologică a ganglionilor limfatici regionali (9 pacienţi) şi la distanţă (5 pacienţi) implicaţi în procesul de generalizare a LNH lienal. Tipul histopatologic al LNH splenic s-a identificat conform Criteriilor Clasificării Histologice şi Citologice a Maladiilor Neoplazice ale Ţesutului Hematopoietic şi Limfoid propusă de O.M.S. [11]. LNH lienale de grad scăzut de malignitate (GSM) au fost diagnosticate la 110 (70,9%) bolnavi, din ei prolimfocitar la 105 (67,7%) şi limfoplasmocitar la 5 (3,2%) bolnavi. Variantele morfologice de grad înalt de malignitate (GÎM) s-au depistat în 45 (29,1%) de cazuri: limfoblastică – în 37 (23,9%), prolimfocitar-limfoblastică – în 5 (3,2%) şi imunoblastică – în 3 (2,0%) cazuri.

Gradul de extindere a procesului neoplazic a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Clinică Internaţională adoptată în Ann Arbor (S.U.A.) în anul 1971 [2]. Stadiile IE şi IIE ale LNH splenic s-au constatat respectiv la 4 (2,4%) şi 5 (3,1%) pacienţi, stadiul IIIE – la 1 (0,6%) pacient. Majoritatea bolnavilor (145 sau 93,9%) au fost depistaţi în stadiul clinic IV al tumorii. Simptomele de intoxicare generală „B" s-au înregistrat în 69 (44,8%) de cazuri.

În scopul stadializării neoplaziei în paralel cu examinările clinice s-a recurs la explorări radiologice şi endoscopice, tomografia computerizată, ultrasonografia abdominală şi a spaţiului retroperitoneal, scintigrafia ficatului şi splinei cu Tc^{99}, laparoscopia cu biopsie, laparotomia cu splenectomie, puncţia şi biopsia repetată a măduvei osoase. O metodă diagnostică imagistică cu un potenţial informaţional net superior (în special se referă la determinarea unor aspecte de afectare a splinei şi măduvei osoase) este PET-scanare, care actualmente nu reprezintă o modalitate investigaţională de rutină [6,20].

Rezultate şi discuţii. Investigaţiile histologice şi citologice efectuate ne-au permis să stabilim că în splină se pot dezvolta diferite variante morfologice ale LNH, cu prevalarea tipului prolimfocitar (105 bolnavi/67,7%) spre deosebire de alte localizări primare ale LNH. Datele prezentate reflectă obiectiv frecvenţa diferitor variante morfologice ale LNH lienal, întrucât toţi bolnavii de LNH din Republica Moldova, independent de localizarea focarului tumoral primar, se spitalizează şi se examinează într-un singur Centru Medical Specializat de Hematologie în cadrul Institutului Oncologic.

Studierea caracterului de proliferare a LNH în splină a demonstrat predominarea în LNH splenic prolimfocitar a infiltraţiei nodulare (56,9%), fiind mult mai frecventă în raport cu sediul primar al acestei variante morfologice în alte organe şi ganglioni limfatici. În forme nodulare ale LNH lienal s-a constatat persistenţa parţială a structurii tisulare a splinei. Foliculii limfoizi au fost dimensional şi cantitativ crescuţi, substituiţi totalmente de elemente celulare neoplazice. Aspectul nodular de limfoproliferare şi structura puţin alterată a splinei în LNH lienal prolimfocitar nodular pot crea dificultăţi în interpretarea modificărilor morfopatologice în focarul tumoral primar şi impune cercetarea minuţioasă a compoziţiei celulare a foliculilor limfatici cu imunofenotipare în scopul stabilirii corecte a diagnosticului.

În cazuri de LNH splenice de GÎM s-a observat infiltrarea limfoidă difuză a splinei, fiind mai caracteristică pentru tipul histopatologic limfoblastic (84,6%). În forme difuze de proliferare s-a decelat dereglarea completă a arhitectonicii lienale. Identitatea aspectelor histopatologice de proliferare tumorală în splină şi ganglionii limfatici regionali şi la distanţă afectaţi în procesul de generalizare a neoplaziei este apreciată de noi ca un factor investigaţional important, deoarece poate contribui la confirmarea diagnosticului prin biopsia ganglionară în situaţiile de prezenţă a contraindicaţiilor sau dificultăţilor tehnice pentru splenectomie.

Studierea evoluției clinice şi a prognosticului LNH lienal în funcție de varianta morfologică a tumorii a arătat diferența în semnele clinice subiective şi obiective principale ale patologiei, caracterul şi etapele de metastazare a procesului neoplazic din splina primar afectată şi în supraviețuirea bolnavilor.

Independent de varianta morfologică a LNH lienal, simptomele clinice subiective de bază s-au exprimat prin senzația de greutate şi dureri la nivelul hipocondrului stâng, cauzate de splenomegalie şi fiind mai pronunțate în LNH de GÎM. Semnele de intoxicare generală, de asemenea, au corelat cu substratul morfologic al procesului neoplazic, fiind mai frecvente în LNH de GÎM (60,0%) decât în LNH de GSM (36,3%). Considerăm semnificativ faptul că splina a prezentat diferențe fizice corelate cu compoziția celulară a tumorii, fiind indoloră sau puțin dureroasă, cu suprafața netedă, consistența dur-elastică în tipurile histopatologice de GSM şi dureroasă, cu suprafața noduroasă, consistența dură în cele de GÎM. S-a stabilit că în LNH splenic prolimfocitar diseminarea inițială a fost preponderent hematogenă extraganglionară cu implicarea cvasiconstantă a măduvei osoase (99,0%). Ulterior procesul neoplazic s-a extins consecutiv în ficat (58,3%), ganglionii limfatici abdominali (40,0%) şi periferici (30,8%).

În contrast cu tipurile histopatologice de GSM LNH lienale de GÎM au diseminat inițial pe calea limfogenă cu afectarea, în primul rând, a ganglionilor limfatici abdominali (68,3%), după care s-au antrenat ficatul (65,8%), măduva osoasă (52,6%) şi ganglionii limfatici periferici (28,9%). Legitățile descoperite de diseminare a LNH lienal au fost confirmate nu numai prin diferența de frecvență, dar şi de dimensiuni ale determinărilor tumorale organice şi ganglionare. Studierea supraviețuirii bolnavilor, ca cel mai semnificativ criteriu de prognostic, a demonstrat concludent că acest indice a depins de substratul morfologic al tumorii, cifrându-se peste 5 ani la 55,1% în LNH splenice de GSM şi la 28,9% în LNH splenice de GÎM ($P<0,05$).

Analiza comparativă a datelor examenului histologic şi citologic al măduvei osoase, hemogramei a scos în evidență corelații importante cu varianta morfologică şi gradul de răspândire a procesului tumoral. S-a stabilit că în stadiile IE – IIIE, precum şi în stadiul IV al LNH lienal fără implicarea medulară independent de tipul histopatologic măduva osoasă şi sângele periferic n-au prezentat modificări esențiale. Spre deosebire de alte localizări primare ganglionare şi extraganglionare ale LNH în stadiul IV al LNH splenice s-a constatat frecvența considerabil mai înaltă de atingere metastatică a măduvei osoase, fiind depistată în 99,1% cazuri cu variante morfologice de GSM (99,0% – cu varianta prolimfocitară) şi în 52,6% cu variante de GÎM.

Privitor la LNH lienale de GSM, atenționăm că biopsia osteomedulară a detectat afectarea măduvei osoase în 90,9% observații, mielograma fiind indicatorul implicării în 86,0% din ele. De subliniat faptul că la 9,1% pacienți cu LNH splenic leucemizat şi tabloul histologic normal al măduvei osoase puncția osteomedulară a relevat atingerea metastatică. Din datele expuse rezultă că măduva osoasă nu este afectată difuz şi divergența constatată depinde de zona (interesată sau normală) din care s-a obținut material pentru investigații. Biopsia măduvei osoase a decelat infiltrația neoplazică nodulară sub formă de foliculi limfatici în 56,0% cazuri, difuză – în 22,0% şi nodulară cu trecere în difuză – în 22,0%.

Caracterul predominant focal de limfoproliferare în măduva osoasă considerăm că este un criteriu diagnostic important al LNH lienale de GSM, care poate explica divergența datelor puncției şi biopsiei osteomedulare referitor la prezența metastazelor. Din aceste date poate fi făcută concluzia că la toți pacienții cu LNH splenice se impune puncția şi biopsia osteomedulară repetată pentru a confirma implicarea în procesul tumoral a măduvei osoase – un semn hematologic, care va dicta tactica tratamentului şi va determina prognosticul.

Cercetând aspectele citologice de afectare a măduvei osoase în LNH lienal prolimfocitar, a fost stabilită diferența semnificativă a procentajului celulelor limfoide cu semne de maturație la bolnavii fără (media – 25,2±2,11%) şi cu leucemizare (media – 51,4±2,78%). Atingerea metastatică a măduvei osoase în LNH splenic limfoplasmocitar leucemizat a fost confirmată prin detectarea elementelor celulare limfoide cu caractere de plasmatizare, cuprinse în mielogramă între 24,0 şi 73,0%. În procesul studierii comparative a aspectelor structurale ale celulelor limfatice evidențiate de puncția măduvei

osoase şi examenul histologic al splinei extirpate a fost constatată identitatea lor completă la 84,6% pacienţi splenectomizaţi cu LNH lienal prolimfocitar neleucemizat şi la 80,6% cu cel leucemizat. Concordanţa în compoziţia celulară a infiltraţiei neoplazice medulare şi în parenchimul splenic o considerăm de semnificaţie investigaţională majoră, deoarece în lipsa focarelor metastatice la distanţă accesibile biopsiei şi în cazurile contraindicaţiilor pentru splenectomie diagnosticul poate fi confirmat prin explorarea morfologică a măduvei osoase.

Analiza comparativă a modificărilor hemogramei în LNH lienale de GSM diseminate în măduva osoasă ne-a determinat să concluzionăm că ele au fost condiţionate de desfăşurarea etapei de leucemizare. S-a constatat că sindromul citopenic a fost o trăsătură hematologică importantă a LNH splenic prolimfocitar neleucemizat: anemia de diferit grad şi trombocitopenia s-au înregistrat în 76,5% cazuri, leucopenia – în 66,7%. S-a stabilit că declanşarea leucemizării în varianta prolimfocitară s-a îmbinat cu apariţia leucocitozei (41,1% cazuri), frecvenţa semnificativ mai scăzută a leucopeniei (22,4% cazuri), fără diferenţa autentică ($P>0,05$) a ratei bolnavilor cu anemie (83,5%) şi trombocitopenie (52,9%) în raport cu lotul investigaţional fără leucemizare. Independent de prezenţa leucemizării nu s-a remarcat corelaţia importantă între gradul splenomegaliei şi citopeniilor, precum şi leucocitozei ($P>0,05$).

Leucemizarea LNH lienal prolimfocitar a fost identificată în 83,3% observaţii prin depistarea procentajului sporit de celule limfoide cu semne de maturaţie la microscopia optică a frotiului sangvin, care au variat în leucogramă între 45 şi 99% (0,58 – 129,72×10^9/l), având media de 70,9±4,2% (13,75±0,83×10^9/l). Indiferent de dimensiunile splinei, am remarcat o disociaţie evidentă între procentajul de celule limfoide în mielo- şi hemogramă ($P<0,05$). Luând în consideraţie frecvenţa înaltă a leucemizării LNH lienale de GSM, am stabilit importanţa ei prognostică, confirmată de indicii supravieţuirii bolnavilor, care peste 5 ani au constituit 70,0% în forme neleucemizate, fiind autentic inferiori în cele leucemizate – 53,0% ($P<0,05$).

În LNH splenice de GÎM biopsia osteomedulară a detectat afectarea măduvei osoase în 70,0% cazuri, în timp ce mielograma a indicat atingerea metastatică în 42,9% din ele ($P<0,05$). Atenţionăm că la 30,0% bolnavi (5,0% - cu leucemizare) tabloul histologic al măduvei osoase n-a prezentat modificări patologice, deşi mielograma în 15,0% observaţii a demonstrat implicare medulară. Spre deosebire de variantele morfologice de GSM în cele de GÎM a predominat limfoproliferarea microfocală în măduva osoasă (78,6% cazuri). La 21,4% pacienţi cu LNH splenic prolimfocitar-limfoblastic aspectul infiltrării neoplazice a măduvei osoase l-am evaluat ca nodular cu trecere în difuz. Analiza comparativă a indicilor mielogramei în LNH splenice de GÎM diseminate în măduva osoasă a demonstrat diferenţa autentică ($P<0,05$) a procentajului de celule blastice la bolnavii cu forme neleucemizate (media – 7,1±0,91%; implicarea medulară confirmată prin biopsie) şi leucemizate (media – 33,3±5,97%) ale procesului tumoral. Aceste date ne-au determinat să concluzionăm că, indiferent de varianta morfologică a LNH lienal, desfăşurarea etapei de leucemizare rezultă din gradul mai pronunţat al extinderii infiltraţiei limfoide în măduva osoasă. S-a constatat că în ambele grupuri clinico-patologice ale LNH splenic procentul liniei celulare limfoide în medulogramă n-a corelat semnificativ cu gradul splenomegaliei ($P>0,05$), ceea ce, după părerea noastră, constituie un element important de orientare diagnostică.

Privitor la modificările sângelui periferic, în LNH lienale de GÎM cu măduva osoasă intactă pe fond de anemie la majoritatea bolnavilor (77,8%), s-a înregistrat frecvenţa scăzută a leucopeniei (16,7%) şi trombocitopeniei (16,7%), ce reduce valoarea diagnostică a sindromului citopenic în lotul investigaţional respectiv. Presupunem că citopeniile au fost cauzate de hipersplenism şi de dereglări autoimune. Afectarea măduvei osoase constituie un factor declanşator al sindromului citopenic. Această afirmaţie o putem argumenta prin frecvenţa relativ mai înaltă a anemiei (92,9%), leucopeniei (57,1%) şi trombocitopeniei (42,9%) în lotul pacienţilor cu LNH splenice de GÎM diseminate în măduva osoasă neleucemizate. Datele obţinute ne-au permis să conchidem că, indiferent de varianta morfologică, asocierea citopeniilor pe diferite linii celulare cu splenomegalie este o trăsătură clinico-hematologică importantă a LNH lienal cu atingerea metastatică a măduvei osoase fără leucemizare

şi impune efectuarea punctiei şi biopsiei osteomedulare în scopul precizării diagnosticului. Lipsa corelației autentice între gradul citopeniilor şi splenomegaliei (P>0,05), relevată în cercetările noastre, de asemenea, demonstrează impactul hematologic al implicării medulare şi, prin urmare, importanța diagnostică a explorării morfologice a măduvei osoase.

În contrast cu tipurile histopatologice de GSM n-am apreciat leucemizarea ca o particularitate hematologică caracteristică a LNH splenice de GÎM, fiind depistată numai în 30,0% cazuri. Leucemizarea a fost stabilită prin desoperirea celulelor blastice de tip limfoblast (media – 33,2±2,9% sau 3,49±0,30×10^9/l cu extreme 5 – 88% sau 0,23 – 22,0×10^9/l) în limfomul splenic limfoblastic şi procentajul crescut de limfocite (50% sau 4,35×10^9/l) în cel prolimfocitar-limfoblastic. Indiferent de tipul histopatologic al LNH, n-am evidențiat o corelație semnificativă între gradul splenomegaliei şi numărul absolut şi relativ de celule limfoide în sângele periferic (P>0,05), aceasta considerând drept ca unul din criteriile diagnostice ale entității limfoproliferative respective.

Impactul prognostic nefaborabil al leucemizării în variante morfologice de GSM ne-a determinat să efectuăm studii comparative corespunzătoare şi în cadrul LNH splenice de GÎM prin calculul longevității vieții bolnavilor, care a constituit în medie 23,5 luni (cu extreme 8 – 105 luni) în forme neleucemizate şi 4,7 luni (cu extreme 2 – 8,5 luni) în forme leucemizate (P<0,01). În baza rezultatelor înregistrate am concluzionat că independent de tipul histopatologic al LNH lienal leucemizarea a agravat prognosticul maladiei.

Concluzii

LNH cu afectarea primară a splinei este o entitate limfoproliferativă de sine stătătoare în ansamblul LNH cu aspecte morfologice, clinico-evolutive şi hematologice distinctive. În splină se dezvoltă diferite variante histologice ale LNH cu predominarea variantei prolimfocitare (67,7%), având structura nodulară de proliferare a celulelor limfoide (56,9%). LNH prolimfocitare şi limfoplasmocitare ale splinei se caracterizează prin evoluție clinică favorabilă, cu diseminarea inițială în măduva osoasă şi includerea ulterioară în procesul neoplazic a ficatului, ganglionilor limfatici intraabdominali, retroperitoneali şi, în ultimul rând, a celor periferici. LNH lienale limfoblastice, prolimfocitar-limfoblastice şi imunoblastice evoluează agresiv, cu afectarea inițială a ganglionilor limfatici intraabdominali, retroperitoneali, după care se implică consecutiv ficatul, măduva osoasă şi ganglionii limfatici periferici.

Diagnosticul de LNH primar al splinei în faza de generalizare cu implicarea măduvei osoase fără leucemizare poate fi stabilit în următoarele condiții: splenomegalia dominantă, citopenii pe diferite linii celulare fără corelație semnificativă cu gradul splenomegaliei, infiltrarea limfoidă a măduvei osoase din prolimfocite cu formarea structurilor foliculare în varianta morfologică prolimfocitară şi în aspect de focare mici diseminate, de regulă, din celule blastice în variante de GÎM.

Au fost formulate criteriile clinico-hematologice ale LNH lienale primare diseminate în măduva osoasă leucemizate: splenomegalia dominantă, citopenii pe diferite linii celulare sau leucocitoză necorelate cu dimensiunile splinei, disociația între procentul de celule limfoide în hemo- şi mielogramă în variante morfologice de GSM, lipsa corelației semnificative a procentajului de celule limfoide în hemo-, mielogramă cu gradul splenomegaliei, aspecte de infiltrare limfoidă a măduvei osoase similare cu cele în forme neleucemizate ale tumorii.

Bibliografia selectivă

1.Berger F., Felman P., Thieblemont C. et al., *Non-MALT marginal zone B-cell lymphomas: a description of clinical presentation and outcome in 124 patients* // Blood, 2000, 95(6), p. 1950 – 1956.

2.Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K. et al., *Report of the Committee on Hodgkin's Disease staging classification* // Cancer Res., 1971, 31, p. 1860 – 1861.

3.Chacón JI., Mollejo M., Muñoz E. et al., *Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients* // Blood, 2002, 100 (5), p. 1648 – 1654.

4. Corcimaru I., *Limfoamele nehodgkiniene* în: Corcimaru I.,"Hematologie clinică", Centrul Editorial – Poligrafic *Medicina* al USMF, Chişinău, 2001, p. 177 – 199.

5. Corcimaru I., *Limfoamele maligne non-Hodgkin* // In: Ţîbîrnă Gh., "Ghid clinic de oncologie", Universul, Chişinău, 2003, p. 690 – 697.

6.Friedberg J.W., Chengazi V., *PET scans in the staging of lymphoma: current status* // Oncologist, 2003, 8, p. 438 – 447.

7.Gociu M., *Limfoamele maligne nehodgkiniene. Caractere generale şi comune în:* "Tratat de Medicină Internă. Hematologie." Partea a II-a. Sub redacţia Păun R., Editura Medicală, Bucureşti, 1999, p. 394 – 414.

8.Greer J. P., Macon W. R., McCurley T. L., *Non-Hodgkin lymphomas* // In: Lee R. G., Foerster J., Lukens J. et al., "Wintrobe's Clinical Hematology". 10th Edition. Baltimore: Lippincot Williams Wilkins, 1999, 2, p. 2447 – 2537.

9.Krol, ADG; le Cessie, S; Snijder, S et al., *Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry* // Ann.Oncol., 2003, 14 (1), p. 131 – 139.

10.Lennert K., Feller A., *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas, ed. 2* // New York: Springer-Verlag, 1992, 296 p.

11.Mathe G., Rappaport H., O'Connor G. et al., *Histological and Cytological Typing of Neoplastic Diseases of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, în: "International Histological Classification of Tumors". WHO, Geneva, 1976, 14 p.

12.Musteata V., *Diagnosis problems in primary low-grade non-Hodgkin's lymphomas of the spleen* // Hematology and Transfusiology News, under the auspices of NMAPE "P.L. Shupyk", Ukraine, 2006, 5, p. 188 – 193.

13.Musteata V., *Diagnostic value of metastatic spread features in primary splenic non-Hodgkin's lymphomas*, în: Tulviste S., "New Developments in Lymphoma and Hodgkin's Disease Research". New York: NOVA Science Publishers, 2006, p. 99 – 114.

14.National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: *Summary and Description of a Working Formulation of Clinical Usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project* // Cancer, 1982, 49, p. 2112 – 2135.

15.Pitini V., Arrigo C., Righi M. et al., *Systematic screening for HCV infection should be performed in patients with splenic marginal zone lymphoma* // Br. J. Haematol., 2004, 124, p. 252 – 253.

16.Robu M., Corcimaru I., Musteaţă L. et al., *Tratamentul limfoamelor non-Hodgkin cu afectarea primară a tractului gastrointestinal în stadiile locale în aspect de vârstă* // Anale Ştiinţifice ale USMF "N. Testemiţanu", 2005, III A, p. 448 – 451.

17.Rosen ST, Molina A, Nicolaou N et al., *Non-Hodgkin's lymphoma* // In: Pazdur, R; Coia, LR; Hoskins, WJ et al., "Cancer Management: A Multidisciplinary Approach". 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004, p. 673 – 725.

18.Ruiz-Ballesteros E, Mollejo M, Rodriguez A et al., *Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis* // Blood, 2005, 106 (5), p. 1831 – 1838.

19.Гайдукова С.М., *Неходжкінські злоякісні лімфоми* // In: Гайдукова С.М. "Гематологія та трансфузіологія". Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001, с. 315 – 340.

20.Рукавицын О.А., Поп В.П., *Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и прогнозе неходжкинских лимфом* // Український журнал гематології та трансфузиології, 2004, 5 (4), p. 5 – 14.

Rezumat

Studiul a demonstrat că, spre deosebire de celelalte localizări ganglionare şi extraganglionare, în LNH splenice a prevalat tipul histologic prolimfocitar (67,7%) cu aspectul nodular de proliferare tumorală (56,9%). LNH splenice de GSM s-au caracterizat prin diseminarea iniţială hematogenă în

măduva osoasă (99,1%). În LNH lienale de GÎM prima etapă de metastazare s-a desfăşurat limfogen cu afectarea precoce a ganglionilor limfatici intra-, retroperitoneali (68,3%). Analiza comparativă a indicilor hemogramei, mielogramei şi a datelor biopsiei osteomedulare a arătat că modificările hematologice semnificative au fost depistate la etapa de metastazare a LNH lienal în măduva osoasă cu leucemizare ulterioară. Indiferent de varianta morfologică a neoplaziei, la majoritatea pacienţilor fără leucemizare s-a constatat sindromul citopenic, care nu a corelat cu gradul splenomegaliei.

Summary

The study demonstrated that unlike the other primary non-Hodgkin's lymphomas (NHL) in those of the spleen prolymphocytic histological type proved to be prevalent (67.7% of cases), with the nodular proliferation pattern (56.9%). Low-grade splenic NHL exhibited the initial hematogenous dissemination into the bone marrow (99.1%). In high-grade NHL of the spleen the initial step of spread proved to be lymphogenous, with the early involvement of mesenteric and retroperitoneal lymph nodes. The comparative analysis of the peripheral blood, bone marrow aspiration and biopsy findings outlined hematological abnormalities at the stage of bone marrow involvement and in leukemic phase. Regardless the histological type of the tumour, in patients without leukemic phase cytopenias were observed, which didn't correlate with the spleen size.

DEZVOLTAREA TUMORILOR MALIGNE SECUNDARE LA PACIENŢII CU LIMFOM HODGKIN

Elena Oleinicova, dr.în medicină, **Ion Corcimaru,** dr. h. în medicină., prof. univ., membru corespondent, **Iraida Iacovleva,** dr.h. în medicină, prof.univ., **Luminiţa Groza,** asist. univ., **Ana Parascova,** medic radioterapeut, **Nina Novicova,** medic radioterapeut, USMF "N.Testemiţanu", Institutul Oncologic din Moldova

Problema dezvoltării tumorilor maligne secundare la pacienţii cu limfomul Hodgkin în ultimul timp atrage tot mai mult atenţia cercetătorilor. Este demonstrat faptul că la bolnavii cu limfomul Hodgkin (LH) o tumoare spontană apare de 2,4 ori mai frecvent decât la persoanele sănătoase. Concomitent cu intensificarea tratamentului, care semnificativ a îmbunătăţit indicii supravieţuirii de 5 şi 10 ani, au apărut comunicări despre apariţia tumorilor maligne secundare după tratamentul LH. Datele statistice arată că pe parcursul a 5 ani de la începutul tratamentului tumorile secundare se dezvoltă în 4,05% cazuri, iar pe parcursul al 10 ani – în 7,7%.

După finisarea tratamentului LH, se pot dezvolta tumori solide cu diferită localizare. Este necesar de menţionat faptul că numai în 25% cazuri tumoarea s-a dezvoltat în zona de iradiere. Există numeroase comunicări în care se subliniază că tumoarea s-a dezvoltat în afara câmpului de iradiere, despre ce confirmă şi alte mecanisme ale cancerogenezei în afară de iradierea ionizantă. În aceste cazuri, cauza principală a apariţiei tumorii secundare este imunosupresia. Această patologie, nemijlocit legată de LH şi condiţionată de tratament, poate timp îndelungat să nu se manifeste, iar apoi să se realizeze prin apariţia unei tumori maligne.

Scopul studiului este analiza particularităţilor de dezvoltare concomitentă a LH cu tumori maligne secundare, a frecvenţei apariţiei lor în funcţie de câmpurile iradierii în cadrul tratamentului LH.

Materiale şi metode. A fost studiată dezvoltarea tumorilor secundare la 1240 de pacienţi cu LH, care s-au tratat în Institutul Oncologic în anii 1960-2005. La 57 (4,5%) de pacienţi, dintre care 22 de bărbaţi şi 35 de femei, au fost depistate tumori maligne secundare. Acestea se dezvoltă mai frecvent la bolnavii, care la momentul stabilirii diagnosticului de LH aveau vârsta de 20-29 de ani şi de 40-49 de ani, vârsta medie fiind de 34,8 ani.

La toţi bolnavii diadnosticul de LH a fost confirmat histologic. Astfel, varianta limfohistiocitară

a fost stabilită la 3 pacienți, varianta scleroză nodulară la 14, mixtcelulară la 28, depleția limfoidă la 4 (reticulară la 3, fibroză difuză la 1) pacienți. Varianta histologică nu a putut fi confirmată la 8 bolnavi.

Drept rezultat al stadializării clinice, stadiul IA a fost stabilit la 8 bolnavi, IB – la 1 bolnav, stadiul IIA - la 24 de bolnavi, IIB – la 8 bolnavi, stadiul IIIA la 3 bolnavi, IIIB – la 8 bolnavi, stadiul IVA - la 1 bolnav, IVB – la 4 pacienți. Astfel, tumorile secundare mai frecvent (72%) se dezvoltă în stadiile locale, dar apariția lor este posibilă şi în stadiile III şi IV a LH.

Radioterapie după program radical au primit 18 bolnavi, radioterapie la focarele de afectare în combinare cu monochimioterapie 8 bolnavi şi la 2 bolnavi tumorile secundare au fost depistate după roentgen-terapie (1960-1966). Tratamentul combinat chimioradioterapeutic, care a inclus polichimioterapie şi radioterapie după program radical ori desfăşurat s-a aplicat la 29 de bolnavi.

Rezultate şi discuții. Dezvoltarea sincronă a LH şi a tumorilor secundare în termen de la o lună până la 1 an a fost constatată la 5 bolnavi. Într-un caz a fost stabilit limfomul Hodgkin cu limfomul non-Hodgkin, varianta prolimfocitară cu afectarea ganglionilor limfatici periferici şi leucemizare. La 4 bolnavi s-au depistat tumori solide: la 1 – cancer al glandei tiroide, la 1 – cancer al treimei inferioare a esofagului, la 1 – cancer al buzei inferioare. La o pacientă după un an de la confirmarea LH, varianta reticulară, a fost diagnosticat microcarcinom al colului uterin, iar încă peste 1 an – cancer glandular al glandei mamare. În acest caz, din momentul diagnosticării următorii tumori, semne de progresare a primelor două tumori n-au fost depistate. Din această grupă numai o pacientă cu cancer al glandei tiroide trăieşte până în prezent, ceilalți bolnavi au decedat în urma progresării ambelor tumori.

Dezvoltarea metacronă a LH şi a tumorilor secundare a fost constatată la 52 de bolnavi. La 6 din ei diagnosticul altei tumori în 3-14 ani (în medie 8 ani) a fost precedat de LH, varianta mixtcelulară (5 bolnavi), şi scleroză nodulară (1 bolnav). La 3 dintre aceşti pacienți, metacron s-a dezvoltat LH şi maladii limfoproliferative cronice: la un pacient inițial cu leucemie limfocitară cronică peste 4 ani s-a dezvoltat LH varianta scleroză nodulară, la 2 dintre bolnavi cu limfom non-Hodgkin, varianta prolimfocitară cu afectarea splinei, ganglionilor limfatici periferici cu leucemizare peste 7 ani a fost diagnosticat limfomul Hodgkin varianta mixtcelulară. După diagnosticarea limfomului Hodgkin la ei analiza sângelui a devenit normală. În 3 cazuri din această grupă inițial a fost diagnosticat cancerul, iar peste 3-14 ani (în medie peste 10 ani) după tratamentul eficace, a fost depistat limfomul Hodgkin. Dintre tumorile solide cancerul glandei tiroide a fost stabilit într-un caz, cancerul glandei mamare – într-un caz şi cancerul rectului – într-un caz. Toți aceşti pacienți au decedat în decurs de 3 ani drept rezultat al progresării limfomului Hodgkin.

La 46 de pacienți tumorile secundare metacrone s-au dezvoltat în perioada de remisiune a LH. La 3 pacienți în perioada de remisiune incompletă, în afară de semnele de activitate a maladiei de bază, se manifestau şi simptomele tumorii secundare: adenocarcinom al rectului, cancer pulmonar şi sarcom polimorfcelular al țesuturilor moi, care s-au dezvoltat peste 2,3 şi 7 ani. La 43 de pacienți durata medie a remisiunii complete până la diagnosticarea tumorii secundare a fost în medie de 18,7 ani. Mai frecvent a doua tumoare s-a dezvoltat în intervalul de 10-30 de ani.

Numai la 1 bolnav (0,1%) peste 3,5 ani după diagnosticarea LH, varianta scleroză nodulară, şi după tratamentul combinat chimioradioterapeutic s-a dezvoltat leucemie acută, varianta mieloblastică, rezistentă la tratamentul aplicat. La ceilalți pacienți au fost depistate tumori secundare solide.

În ceea ce priveşte caracteristica tumorilor metacrone prezintă interes studierea localizării tumorii secundare în funcție de zona iradierii.

Conform datelor noastre, localizarea tumorii secundare în zona iradierii a fost constatată în 25 (55%) de cazuri: cancer pulmonar (11), cancer al stomacului (9), sarcom al țesuturilor moi (2), cancer al glandei tiroide (1), cancer al măduvei spinării (1), cancer al unghiului hepatic al intestinului gros (1) – după radioterapie potrivit programului radical şi iradierii locoregionale a limfomului Hodgkin.

Regiunea tumorii secundare se afla în apropierea nemijlocită de zona anterior iradiate la 13 (29%) bolnavi: cancer al glandei mamare (5), cancer pulmonar (4), cancer al rectului (3), cancer al colului uterin (1), cancer hepatic (1), neuroblastom (1). La o pacientă peste 26 de ani după radioterapie, conform programului radical, s-a dezvoltat sincron cancer al ambelor glande mamare (din dreapta - $T_4N_1M_0$,

din stânga - $T_2N_1M_0$). La altă pacientă după 17 ani de la tratamentul combinat chimioradioterapeutic al LH s-au depistat două procese maligne sincrone cu diferite localizări: adenocarcinom al bronhului şi cancer al rectului. La a treia pacientă după 5,6 şi 8 ani de la radioterapie, consecutiv au fost diagnosticate încă 3 tumori: cancer în situ al colului uterin, adenocarcinom al corpului uterin şi cancer stomacal. Toate tumorile au fost supuse tratamentului chirurgical şi în momentul depistării tumorii ulterioare, semne de ale tumorii precedente nu au fost depistate.

La 7 pacienți (16%) regiunea tumorii secundare se afla la distanță de zona supusă iradierii anterior: cancer stomacal (2) – după radioterapie la ganglion cervicali, melanomul pielii femurului (1) - după radioterapie conform programului radical, cancer al pielii regiunii tumorale (1), carcinom al sinusului sfenoidal (1), cancer al testiculului (1) şi cancer al colului uterin (1) – după tratament combinat chimioradioterapeutic.

Tumorile secundare maligne au evoluat agresiv, cu metastazare rapidă şi rezistență la tratament: 54 de bolnavi au decedat şi numai 3 (cu cancer al glandei tiroide, melanom al pielii şi cancer al pielii regiunii temporale) trăiesc.

Concluzii

Concomitent cu LH pot apărea tumori maligne secundare, care se întâlnesc mai frecvent la femei şi în cazul variantei mixtcelulare a LH.

Tumorile secundare se pot dezvolta atât sincron, cât şi metacron. Localizarea tumorii secundare este variată şi, de regulă, nu depinde de caracterul şi zonele iradiate anterior.

Luând în considerație timpul apariției tumorii metacrone (mai mult de 10 ani), tabloul clinic şi rezistența la tratamentul administrat, se poate afirma că în apariția lor un rol aparte îl are radio- şi polichimioterapia, folosite în tratamentul LH.

Rezumat

Din 1240 de cazuri de limfom Hodgkin, la 57 (4,5%) de bolnavi au fost depistate tumori secundare maligne. La 5 pacienți dezvoltarea lor a fost sincronă. În 6 cazuri limfomul Hodgkin s-a dezvoltat metacron față de alte trei tumori primare solide şi trei maladii limfoproliferative cronice. În 46 de cazuri tumorile secundare maligne s-au dezvoltat după 3-30 ani de la tratamentul limfomului Hodgkin. Numai la un pacient după 3,5 ani de la tratamentul combinat chimioradioterapeutic s-a diagnosticat leucemie acută mieloblastică. La ceilalți 45 de bolnavi s-au dezvoltat tumori secundare solide. Localizarea lor a fost variată şi, de regulă, nu a depins de caracterul şi zonele iradiate anterior. La fiecare al cincilea bolnav s-au înregistrat câte 2-3 tumori secundare maligne, majoritatea din ele caracterizându-se prin rezistență la tratamentul administrat.

Summary

The second malignant tumors were revealed in 57 (4,5%) cases of 1240 Hodgkin's disease patients. In 5 cases the concomitant development of them was present. In another 6 cases Hodgkin's disease was a metachronous neoplasm as to three primary solid tumors and three chronic limphoprolipheratic diseases. The second malignant tumors developed in 46 Hodgkin's disease patients 3-30 years after being treated. Only one patient of these had acute myeloblastic leukemia 3.5 years after Hodgkin's disease treatment with chemo- radiotherapy. The second solid malignancies were present in the remaning 45 patients. Their localization was various and did met depend on the character and field of the undergone irradiation. Four Hodgkin's disease patients had 2-3 second tumors each. Most of the cases did not comply with the administered therapy.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-MORFOLOGICE ŞI REZULTATELE TRATAMENTULUI LIMFOAMELOR NON-HODGKIN CU AFECTAREA PRIMARĂ A INELULUI LIMFATIC WALDEYER ÎN ASPECT DE VÂRSTĂ

Maria Robu, dr.în medicină, conf.univ., **Ion Corcimaru**, dr. h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Larisa Musteață,** dr.în medicină, conf.univ., **Valentina Gladâş,** dr.în medicină, **Sanda Buruiană,** medic hematolog, **Diana Carp,** secundar clinic, USMF "N.Testemițanu"

Au fost studiate particularitățile clinico-morfologice şi rezultatele tratamentului la 122 de bolnavi de limfom non-Hodgkin (LNH) cu afectarea primară a inelului limfatic Waldeyer în vârsta de la 2 până la 84 de ani. Diagnosticul în toate cazurile a fost identificat morfologic.

Frecvența afectării primare a inelului limfatic Waldeyer în LNH a constituit 20,1% (122 de bolnavi din 606 bolnavi).

Debutul LNH în inelul limfatic Waldeyer a avut loc mai frecvent la persoanele în vârstă de 40-59 de ani (25,4%). Focarul tumoral primar preponderent a fost localizat în amigdalele palatine (45,9%), mai rar în amigdala nazofaringiană (32,8%) şi foarte rar în amigdala lingual (2,4%). În 18,9% cazuri a avut loc afectarea concomitentă a amigdalelor palatine şi nazofaringiană. La copii a predominat afectarea amigdalei nazofaringiene, la adulți amigdalele palatine. În 59 (48,3%) de cazuri au fost constatate stadiile locale şi la 63 (51,7%) de bolnavi - stadiile generalizate.

La copii s-au dezvoltat numai variantele cu grad înalt de malignitate care au fost mai frecvente şi la adulți. Frecvența LNH indolente a crescut odată cu vârsta şi s-a întâlnit preponderent la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani.

Indiferent de vârstă, de varianta morfologică şi de localizarea focarului primar al LNH, la etapele inițiale ale maladiei procesul patologic s-a răspândit în ganglionii limfatici cervicali (98,1%). Focare extranodale au apărut mai des în măduva osoasă, ficat, splină, țesutul pulmonar. Determinările în sistemul nervos central s-au dezvoltat frecvent la copii (50,0%) şi numai câte un caz în grupurile de vârstă de 40-59 de ani şi peste 60 de ani. Măduva osoasă a fost afectată cel mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani (75,0%) şi mai rar la bolnavii cu vârsta de 20-39 de ani (28,5%). La copii şi persoanele cu vârsta de 40-59 de ani afectarea măduvei osoase a avut loc aproximativ cu aceeaşi frecvență, respectiv, 60,0% şi 58,3%. Răspândirea LNH în țesutul pulmonar preponderent s-a înregistrat la persoanele cu vârsta de 19-39 de ani.

Tratamentul a fost efectuat cu 2-6 cicluri de polichimioterapie (PChT) (37 de bolnavi), tratament combinat care include 2-3 cicluri de PChT cu radioterapie (RT) ulterioară la regiunea focarului primar şi la ganglionii limfatici cervicali, apoi încă 3 cicluri de PChT (69 de bolnavi), monochimioterapia (MChT) cu ciclofosfamidă sau oncovin + RT (16 bolnavi). PChT s-a aplicat după schema COP şi ACOP.

În stadiile locale, indiferent de vârstă, eficacitatea a fost mai înaltă în cazurile de aplicare a tratamentului combinat (PChT + RT), remisiunile complete erau egale, respectiv, cu 86,9% şi 85,7%, spre deosebire de PChT care a fost folosită la 6 pacienți şi în nici un caz nu s-a obținut remisiune completă. În cazurile de aplicare a tratamentului combinat numai la 2 pacienți remisiunea completă s-a constatat după ciclul 3 de PChT, la ceilalți bolnavi remisiunea completă fiind înregistrată numai după RT.

În stadiile generalizate eficacitatea, de asemenea, a fost mai înaltă la utilizarea tratamentului combinat (PChT + RT şi MChT + RT), remisiunile complete au constituit, respectiv, 47,8% şi 33,3%. În cazurile tratate cu PChT remisiunile complete au fost egale cu 6,5%.

Durata remisiunii complete şi supraviețuirea peste 5 ani au fost mai înalte în cazurile cu tratament combinat PChT + RT (respectiv 58,2% şi 83,8%), spre deosebire de MChT + RT (corespunzător

22,4% şi 60,0%). La aplicarea numai a PChT remisiuni complete au fost obținute la 2 pacienți şi la ambii s-au dezvoltat recidive şi avansare a LNH peste 22 şi 36 de luni.

În baza celor expuse se poate concluziona că tumora din focarul primar este mai sensibilă la RT şi metoda optimală de tratament în LNH cu afectarea primară a inelului limfatic Waldeyer constă în combinarea PChT cu RT.

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-morfologice şi rezultatele diverselor metode de tratament la 122 bolnavi de limfom non-Hodgkin de diferită vârstă cu afectarea primară a inelului limfatic Waldeyer. La copii s-au dezvoltat numai variantele cu grad înalt de malignitate ale LNH, care au predominat şi la adulți. La adulți focarul primar tumoral a predominat în amigdalele palatine, la copii – în nazofaringe. Metoda optimală de tratament include combinarea polichimioterapiei cu radioterapie.

Summary

The clinicomorfological features and the results of different methods of treatment of primary involvement of Waldeyer's lymphoid ring in non-Hodgkin's lymphomas (NHL) have been studied in 122 patiens of different age. The high-grade NHL was developed only this variants in children, but which they also were predominated in the adults. The primary tumoral focus in adults was localized in palatines amigdales, in children – in the nasopharynx. The optimal method of the treatment of primary Waldeyer's lymphoid ring NHL is combined polychemotherapy and radiotherapy.

ASPECTE CONTEMPORANE, REZULTATE OBȚINUTE ŞI DISCUȚII PRIVIND TRATAMENTUL NEOPLASMELOR MALIGNE CU INCLUDEREA REMEDIILOR MEDICAMENTOASE ANTITUMORALE

Ludmila Dudareva-Istru, dr. h. în medicină, prof. cercetător, Institutul Oncologic din Moldova

Problema ce ține de tratamentul neoplasmelor maligne cu ajutorul remediilor medicamentoase antitumorale este permanent actuală, acesta constituind un compartiment ştiințific important al oncologiei contemporane.

Actualmente sunt cunoscute peste 100 de remedii citostatice, care se utilizează în tratamentul neoplasmelor maligne. Anual în practica clinică se folosesc remedii antitumorale noi, scheme şi programe în terapia cancerului care permit îmbunătățirea rezultatelor tratamentului bolnavilor oncologici. În ultimii ani au fost obținute succese remarcabile în tratamentul multor maladii oncologice.

Despre necesitatea aplicării chimioterapiei se discută în cazul tratamentului fiecărui bolnav oncologic şi dacă anterior chimioterapia se aplica numai la bolnavii cu proces canceros diseminat, actualmente ea se utilizează pe larg în calitate de terapie neoadjuvantă şi adjuvantă [6]. Chimioterapia neadjuvantă este indicată preoperator sau până la radioterapie cu scopul de a micşora masa tumorală, stadiul bolii, de a ameliora condițiile de efectuare a intervenției chirurgicale sau a radioterapiei.

Investigația patalogoanatomică a materialului înlăturat permite a aprecia gradul de alterare a tumorii de către citostatice şi corespunzător a stabili un program adecvat de tratament în continuare al pacientului oncologic.

Chimioterapia adjuvantă are scopul eradicării sau lichidării micrometastazelor după înlăturarea sau iradierea tumorii primare. Aplicarea chimioterapiei neadjuvante şi a celei adjuvante permite a elabora un şir de programe complexe în tratamentul cancerului glandei mamare, al cancerului pulmonar microcelular, cancerului nazofaringian, tumorilor ovariene, al laringelui, oaselor, tumorii Wilms la copii etc., astfel îmbunătățindu-se eficacitatea tratamentului acestor patologii.

Actualmente tratamentul complet, poate fi efectuat numai prin intermediul chimioterapiei coriocarcinomului uterin, tumorilor germinogene ale testicolului şi ovarelor. Este posibilă tratarea prin intermediul chimio-radioterapiei a cancerului pulmonar microcelular şi cancerului nazofaringian. În prezent au apărut posibilităţi de tratament al formelor diseminate de cancer mamar, colorectal, pulmonar nonmicrocelular prin aplicarea remediilor moderne citostatice şi obţinerea răspunsului tumorii faţă de tratament prin stabilizarea procesului canceros sau prin transformarea acestuia într-un proces cronic, ceea ce condiţionează îmbunătăţirea calităţii vieţii pacientului [1, 2, 5, 6, 7, 8].

În ultimii 17 ani s-au intensificat lucrările în vederea obţinerii unor noi remedii ce ţin de progresul biologiei moleculare, care a permis a înţelege unele legităţi ale cancerogenezei. Astfel, s-a modificat concepţia mecanismului de acţiune a remediilor antitumorale noi faţă de cele utilizate anterior (1, 2, 3, 4, 10, 12). În practica oncologiei au fost implimentate cu succes un şir de remedii antitumorale noi. Aceste medicamente au un spectru larg de acţiune – taxane (paclitaxel, docetaxel), inhibitorii topoizomerazei (irinotecan, topotecan), derivaţi noi ai platinei (carboplatin, oxaliplatin), vincoalcaloizi (vinorelbina), antimetaboliţi noi (ghemcitabina, capecitabina, nemetrexedul) –, de asemenea şi un spectru îngust de acţiune: fludarabil, pentostatin, leicladin, arabinopiranozilmetil nitrozouree, fotemustin, temozolamid. Se folosesc şi remedii hormonale noi - inhibitorii de aromatoză de generaţia a treia (letrozol, anastrozol, exemestan). Fără de aceste medicamente, terapia antitumorală contemporană este imposibilă, ele reprezintând remedii citostatice clasice cu acţiune la nivel de macromoleculă, cu dereglări de sinteză sau cu funcţia acidului ribo- şi dezoxiribonucleic sau a proteinelor celulare, ceea ce contribuie în cele din urmă la deteriorarea celulei tumorale.

Remediile utilizate anterior nu şi-au pierdut importanţa nici în prezent (compuşii alchilanţi, derivaţi ai platinei, antifolaţi, antagoniştii pirimidinelor şi purinelor, antracicline), de asemenea şi unele preparate hormonale (antiestrogeni, antiandrogeni, agonişti ai RH-LH). Toate acestea constituie arsenalul de remedii antitumorale, aplicate în chimioterapia clinică contemporană.

În afară de acestea, în practica clinică sunt utilizate şi remedii din grupa modificatorilor reacţiei biologice: citochine (interferon, interlechin) şi imunomodulatori nespecifici, la fel şi biofosfonate. Ultimele nu sunt remedii antitumorale, însă ele inhibă resorbţia ţesutului osos şi sunt aplicate în tratamentul complex al metastazelor osoase [6, 9 11, 13].

La sfârşitul sec. XX - începutul sec. XXI au fost create generaţii noi de remedii medicamentoase antitumorale, cu acţiune asupra receptorilor factorului de creştere a celulei tumorale, mecanismului de transmitere a semnalului de creştere, mecanismului de apoptoză şi neoangiogeneză. Acestea sunt aşa-numitele remedii molecular-ţintă sau "target" (ţintă, scop), care s-au implimentat în practica clinică: anticorpi monoclonali (AMC) faţă de receptorii factorului de creştere epidermal (trastuzumab – AMC către proteina HER1), moleculele mici – blocatori ai receptorilor tirozinchinazei ai factorului de creştere epidermal (ghefitinid, erlotinib), inhibitor ai tirozichinazei c-KIT. Toate ABL-chinazele (tirozinchinaze constructive anomale) şi receptorul trombocitar al factorului de creştere (imatinib) au modificat principial posibilităţile terapiei leucemiei mielocitare şi a tumorilor stromale ale tractului gastrointestinal, precum şi AMC faţă de receptorii factorului de creştere vascular endotelial - bevacizumab (avastin), care posedă activitate antitumorală în carcinomul colorectal, cancerul pulmonar nonmicrocelular, carcinomul renal etc.

În prezent chimioterapia tumorilor maligne include utilizarea diverselor combinaţii de citostatice sub formă de polichimioterapie.

Pentru formarea programului optimal de tratament al fiecărui pacient, o mare importanţă are determinarea factorilor de pronostic, ce permite a presupune răspunsul tumorii la tratament. Astfel de factori sunt receptorii de estrogen şi progesteron, hiperexpresia HER2/neu în cancerul glandei mamare.

În acest cancer cu receptori pozitivi eficacitatea hormonoterapiei este de 60 %, iar în statutul negativ al receptorilor – mai puţin de 10%. Administrarea trastuzumabului (herceptina) în tumori HER2/neu pozitive majorează eficacitatea tratamentului până la 25%, iar în combinare cu paclitaxelul – până la 70%, pe când în cancerul glandei mamare cu HER2/neu negativ este inutilă. Actualmente diagnosticul exact este imposibil fără aprecierea statutului HER2. Statutul HER2 - pozitiv reprezintă

un factor de risc înalt pentru formele incipiente de cancer al glandei mamare şi herceptina este unica şansă de vindecare a acestor forme, fiind utilizată în regim adjuvant după intervenţii chirurgicale radicale şi în formele avansate ale cancerului glandei mamare [10, 12].

Necesitatea utilizării preparatelor–target este determinată de prezenţa ţintei specifice sau a caracterelor molecular-genetice ale tumorii, însă acest factor nu determină eficacitatea terapiei. Problema ce ţine de aplicarea corectă a terapiei -ţintă şi a polichimioterapiei tumorilor maligne constituie obiectul de studiu al investigaţiilor ştiinţifice ulterioare. Cercetările farmacochinetice au demonstrat că toleranţa unor remedii şi eficacitatea lor depind de particularităţile genetice ale pacientului (irinotecan, 5 -fluorouracil).

Aşadar, studierea marcherilor antitumorali noi, aprecierea profilului expresiei genice în tumoră, ce are o importanţă pronostică, determinarea fenotipului pacientului permit a majora posibilităţile de selectare a tacticii terapeutice optime în tratamentul bolnavilor oncologici. Odată cu formarea remediilor antitumorale noi şi implimentarea regimurilor terapeutice noi de tratament cresc posibilităţile chimioterapiei şi în tumorile care până nu demult se considerau nesensibile sau puţin sensibile faţă de citostatice.

Remediile-target devin componentul elementar necesar în chimioterapia combinată contemporană. Nu toţi pacienţii pot beneficia de tratamentul contemporan, din cauza particularităţilor tehnologice de producere a remediilor antitumorale noi şi a scumpetei acestora. Aşa maladie cum este cancerul necesită tratament imediat, îndelungat cu includerea tuturor componentelor tratamentului contemporan, adică tratament optim.

În prezent nici un guvern în lume nu poate asigura un tratament optim şi complet al pacientului oncologic. În acest scop este necesară formarea unor companii de asigurare, care să fie susţinute de către stat. Se impune, de asemenea, crearea unei structuri, care să activeze în paralel cu companiile de asigurare. Astfel, vor fi utilizate cu chibzuinţă remediile citostatice costisitoare.

În ţările civilizate activează centre naţionale de anticancer, de exemplu în SUA. În Republica Moldova există Instituţia Medico - Sanitară Publică Institutul Oncologic, care este responsabilă de tot ce se petrece aici în domeniul oncologiei, de calitatea tratamentului specific efectuat, realizează activitatea de propagare a măsurilor anticancer în rândurile populaţiei. Savanţii de la institut participă activ la examinarea locuitorilor din raioanele şi oraşele republicii în scopul depistării şi prevenirii patologiilor oncologice. În mod centralizat se petrec consultaţii şi tratamentul specific citostatic al bolnavilor oncologici. Specialiştii chimioterapeuţi dau consultaţii atât în secţiile IMSP IO, cât şi în spitalele orăşeneşti şi republicane.

Deci Institutul Oncologic din Moldova, desfăşurând o activitate multilaterală, este un centru naţional de anticancer. Astfel de instituţii trebuie să aibă un statut superior şi să fie bine finanţate pentru ca să poată realiza diverse investigaţii ştiinţifice şi să aplice rezultatele lor în programe de tratament optim, standardizat. Este indiscutabil faptul că Institutul Onoclogic trebuie să dispună de o bază material-tehnică adecvată, de aparataj tehnic modern, de reactivele şi medicamentele antitumorale necesare. Numai în cazul unei bune finanţări din partea statului va putea să contribuie în măsura cuvenită la dezvoltarea ştiinţei oncologice - perfectarea metodelor de tratament, cercetarea şi implementarea în practica clinică a remediilor antitumorale noi, formarea regimurilor noi de tratament şi elaborarea programelor în domeniul chimioterapiei prin participarea la cercetările randomizate internaţionale, acordarea tratamentului medicamentos citostatic tuturor persoanelor care îl solicită. Participarea la cercetările internaţionale în domeniul oncologiei are o mare importanţă, deoarece, astfel, putem avea acces la tehnologiile performante - remedii medicamentoase în cercetare. Toate acestea vor face posibilă asigurarea unui tratament contemporan pacienţilor. Medicii oncologi vor avea posibilitatea să-şi perfecţioneze cunoştinţele, să-şi ridice nivelul de calificare profesională, iar statul va putea soluţiona problema asigurării populaţiei cu remedii medicamentoase necesare pentru tratament.

Starea de lucruri în republică în ceea ce priveşte tratamentul bolnavilor oncologici este foarte complicată, despre ce confirmă mortalitatea înaltă a populaţiei din cauza maladiilor oncologice, care este şi în creştere continuă.

Concluzii

- Actualmente, în practica clinică sunt implementate mai mult de 100 de remedii antitumorale.
- Tratamentul anticanceros medicamentos este aplicat în programul de tratament al tuturor pacienţilor nu numai cu grad avansat al bolii, ci şi pre - sau postoperator sau radiant (programe complexe de tratament).
- Odată cu apariţia remediilor medicamentoase noi s-au mărit posibilităţile tratamentului medicamentos antitumoral al maladiilor neoplazice, considerate anterior nesensibile sau puţin sensibile faţă de citostatice.
- Remediile-targhet au devenit elementul necesar al chimioterapiei combinate contemporane a maladiilor maligne.
- A apărut posibilitatea de individualizare a regimurilor terapeutice pentru fiecare pacient în parte prin aprecierea markerilor tumorali, cercetarea metabolismului şi a caracterelor genetice ale tumorii, dezvoltarea farmacogeneticii.
- Foarte acută este problema ce ţine de accesibilitatea bolnavilor oncologici la chimioterapia modernă, aceasta find în funcţie de particularităţile tehnologice ale remediilor medicamentoase antitumorale şi de costul lor înalt.

Bibliografie selectivă

1. Ганьшина И.П., *Гиперэкспрессия HER-2 и новые возможности терапии рака молочной железы*//Онкология ASCO – 2005, Фарматека, с. 1–3.
2. Жукова Л.Г., *Новые исследования по примеению эрлотиниба (тарцевы) при злокачественных опухолях* // По материалам ASCO – 2006. Онкология ASCO, 2006, с. 30 -37.
3. Маренич А.Ф., *Тарцева при немелкоклеточном раке легкого* // Медицинский Вестник, № 26 -27, 2006, с. 1-3.
4. Моисеенко В.М., *Возможности моноклониальных антител в лечении злокачественных опухолей* // Практическая онкология. № 4, т. 3, М., 2002, с. 253 – 261.
5. Орлова Р.В., *Новые лекарственные средства в лечении колоректального рака* // Практическая онкология, № 4, т. 3, М., 2002, с. 273 – 281.
6. Переводчикова Н.И., *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* // Практическая медицина, 2-е издание доп., 2005, с. 704 с.
7. Переводчикова Н.И., Маренич А.Ф., *Изменение возможностей химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с введением в практику новых противоопухолевых препаратов. (Обзор литературы)* // Практическая онкология, № 4, т.3, М., 2002, с. 282 – 294.
8. Стенина М.Б., *Перспективные направления развития лекарственной терапии рака молочной железы* // Практическая медицина, № 4, т. 3, М.,, 2002, с. 262 -272.
9. Boissier S., Ferrers M., Peyruchaud V. et al., *Biophosphomates inhibit breast and prostate carcinoma cells invasion an early event in the formation of bone metastases*// Cancer, Res. 2000; 60: 2949 – 2954.
10. Cobleigh M.A. Vogel C.L., Tripathy D. et. al., *Efficacy and safety of Herceptin/ humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 woman with HER 2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastasic breast cancer* // Proc - ASCO, vol. 17, 1998; 97a (abstr. 376).
11. Major P., Lortbolary A., Hon I. et.al., Clin. Oncol., 2001; 15:19 (2): 558 – 567.
12. Slamon D., Leuland-Iones B., Shokse S. et. al., *Addition of Herceptin (humanized anti-HER 2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastasic breast cancer markedly increases anticancer activity: a randomized , multinational controlled phase III trial*. // Proc. ASCO, 1998; 17:98 a (abstr 377).

13. Senaratue S.G. Piranov G., Mansi J.L. et. al., *Biophosphonates indused apoptosis in the human breast cancer cells line* //Brit. J. Cancer, 2000; 82:1459-1468.

Rezumat

În articol sunt relevate direcţiile noi şi rezultatele obţinute în tratamentul medicamentos al neoplasmelor maligne. Este abordată problema accesibilităţii reduse a bolnavilor oncologici la remediile chimioterapiei contemporane din cauza costului mare al acestora.

Summary

In this article are reflect new directions and achievements in the field of the medicinal indication of malignant swellings. It's start the problem of the unaffordable of chemotherapy on present day for cancer sick persons.

CHIST FOLICULAR ODONTOGEN SUPRAINFECTAT – CAZ CLINIC

Dumitru Hîţu, dr. în medicină, conf**. Dumitru Scerbatiuc,** dr.h. în medicină**,** prof.univ. **Oxana Moraru,** medic rezident**, Afanasie Hâţu**, medic rezident, **Constantin Bicer**, medic rezident, USMF N. Testemiţanu

Un chist folicular se poate dezvolta din dintele rămas în incluziune, şi anume în grosimea maxilarelor.

Conform statisticii întocmite de dr. Elena Popescu, în anul 1996, la clinica Chirurgie OMF din Bucureşti, din 2186 cazuri de chisturi, 198 (9,05%) erau foliculari. Potrivit datelor preluate din clinica de Chirurgie OMF din mun. Chişinău, în anul 2003 chisturile odontogene suprainfectate au alcătuit 4,4%.

Scopul studiului: Evaluarea particularităţilor clinice şi de tratament al chisturilor foliculare odontogene.

Materiale şi metode: În baza datelor clinice şi paraclinice, s-a stabilit diagnosticul şi ulterior s-a aplicat tratatamentul unui pacient cu chist folicular situat în regiunea dintelui 4.6.

Caz clinic. Pacientul B. în vârstă de 34 de ani pe 15.07.2006 s-a adresat primar la terapeutul din Policlinica Municipală Centrală din Chişinău. A fos investigat clinico-radiografic şi trimis pentru o consultaţie la chirurg. La examenul obiectiv efectuat de către chirurg: la inspecţie – exobucal se depistează o uşoară bombare a ţesuturilor moi în regiunea corpului mandibulei pe dreapta. Tegumente roz-pale, turgor păstrat. La palpare – fluctuenţă, cu lipsa durerii. Endobucal: conturul osos deformat. Mucoasa în regiunea dintelui 4.4, 4.6 – intactă, uşor congestivă, bombată. Dinţii, la acest nivel, imobili cu sondare indoloră. Percuţia în ax orizontal şi vertical uşor doloră. Palpator, în regiunea fundului de sac vestibular la nivelul dinţilor 4.4, 4.6 – uşoară fluctuenţă delimitată de o margine osoasă dură. La examenul radiografic apare o zonă radiotransparentă, net delimitată, situată în regiunea mentonieră. Se vizualizează coroana dintelui 4.5 inclus, cu rădăcinile extrachistice.

Diagnosticul de chist odontogen folicular s-a stabilit în baza datelor clinice şi a celor radiografice.

S-a aplicat tratament chirurgical constând în chistectomie şi odontectomie.

Chistectomia: După prelucrarea câmpului operator, sub anestezie locoregională (soluţie Lidocaină 2%-4 ml), s-a efectuat incizie în regiunea fundului de sac vestibular la nivelul dinţilor 4,4-4,7. Ulterior, s-a decolat mucoasa vestibulară, cu o deosebită atenţie, fără a sfâşia lamboul, evidenţiind membrana chistică, membrană care delimita defectul osos al mandibulei. Decolarea ei, la nivelul aderării de nervul mentonier, s-a efectuat cu multă prudenţă, iniţial pentru identificarea, apoi pentru conservarea lui. Preparatul înlăturat a fost trimis la examenul patomorfologic pentru

stabilirea diagnosticului histopatologic definitiv. Nr. histo:77 diagnosticul: Chist folicular odontogen suprainfectat.

Odontectomia: Chistotomia a scos în evidenţă coroana dintelui 4.5 inclus, care a determinat tactica ulterioară de tratament. După chistectomie, având acces spre dinte, s-a mobilizat prin luxaţie şi cu elevatorul drept s-a extras dintele.

După chistectomie şi odontectomie, umplerea defectului s-a realizat cu hematom intracavitar . Plaga a fost suturată cu fir nerezorbabil şi controlată periodic pentru prevenirea dehiscenţelor posibile sau a suprainfectării cheagului intacavitar.

Discuţii. Secţionarea osului în scop adjuvant, realizat pentru extracţia dintelui din vestibular, poate duce la fracturarea patologică a osului. Datorită particularităţilor topografice locoregionale, s-a efectuat extracţia dintelui pe partea lingual㠂. Astfel, s-a obţinut traumatism minim şi o profilaxie a unei fracturii patologice posibile a maxilarului inferior. Este important de menţionat faptul că şi foramenul mentonier este un loc fragil al mandibulei.

Concluzii

1. Situaţia topografică şi volumul chistului în cazul prezentat putea produce o fractură patologică a maxilarului inferior. Această situaţie a impuns o tactică specială de tratament.

2. Deformările de mandibulă în astfel de cazuri se produc destul de tardiv şi pot fi descoperite după un examen de rutină, ca în cazul prezentat mai sus.

Bibliografie selectivă

1. Burlibaşa C., *Chirurgia orală şi maxilo-facială* / Editura medicală, Bucureşti, 2006, p.653-697.

2. Miron Lucian., *Oncologie Clinică*, Editura "Egal", Bacău-Iaşi, 2001.

3. Mureşanu M.A., *Chirurgia oncologică*. Editura Medicală, Universitară Iuliu Heateiganu, Cluj-Napoca, 2001.

4. Ţîbîrnă Gh., *Ghid de oncologie*, Editura Universul, Chişinău, 2003, p. 155-175.

Rezumat

A fost examinat şi tratat un pacient cu chist odontogen folicular suprainfectat. Localizarea chistului la nivelul dintelui 4.5. Suprafaţa mare a osului distrus şi prezenţa foramenului mentonier pot provoca fractura patologică a mandibulei. Particularităţile anatomo-topografice, cazul clinic, impun o tactică specială de tratament.

Summary

A pacient with folicular odontogenical cyst overinfected had been examened and treated. The cyst is located at tooth 4.5.The big surface of the of the destroed bone and the prezence of the mentonir foramen can challege a patological fracture of the mandible. The anatomo-topographical particularities, the clinical case, impose a special tactic of treatement.

OLIZINA ÎN TRATAMENTUL COMPLEX AL AFECŢIUNILOR RINOSINUSALE LA ADULŢI

Eusebiu Sencu, conf.univ., **Victor Osman**, medic ORL, **Boris Chirtoacă**, medic ORL, **Sergiu Merioara**, medic rezident, IMSP SCR, clinica otorinolaringologie

În ultimele decenii afecţiunile rinosinusale sunt în creştere ascendentă, constituind o problemă importantă de sănătate publică. Se estimează că în anul 1997 în SUA a fost diagnosticat 1 mlrd. de cazuri de rinosinusită acută. Rinosinusita este o patologie întâlnită atât la maturi, cât şi la copii. De

multe ori rinosinusitele urmează unei viroze respiratorii superioare după o suprarăcire generală sau locală (picioare), se dereglează mecanismul neuroreflector de protecţie a mucoasei nazale. Reducerea imunităţii locale contribuie la activarea florei potenţial patogene, care se află în cavitatea nazală şi declanşează apariţia rinitei.

Inflamaţia şi infecţia din cavitatea nazală afectează destul de frecvent şi sinusurile paranazale, ceea ce se confirmă prin semne clinice caracteristice acestor afecţiuni, cum ar fi: presiunea facială, cefalee şi algiile în regiunea sinusurilor maxilare, frontale şi rădăcina nasului. Majoritatea pacienţilor cu rinosinusită acută descriu o senzaţie supărătoare de obstrucţie nazală permanentă. Alte semne importante pot fi: hiposmia sau anosmia, tusea şi febra şi schimbări ce se determină la efectuarea radiografiei SPN.

Tabloul clinic de rinită catarală parcurge trei stadii ce se succed treptat una după alta:

• I – stadiu de iritare locală;

• II – stadiu de eliminări seroase;

• III – stadiu de eliminări mucopurulente.

În prima fază de evoluţie tratamentul va fi îndreptat spre respectarea unui regim cruţător cu tratament simptomatic şi fizioterapic pentru a acţiona asupra mucoasei nazale prin mecanisme neuroreflectorii.

În următoarele faze de evoluţie este necesar un tratament complementar care include şi decongestionate, având scopul de a micşora congestia pituitarei nazale, restabilirea funcţiei respiratorii a nasului şi preîntâmpinarea declanşării infecţiei în căile respiraţiei inferioare şi prin tuba auditivă în urechea medie.

Scopul studiului este de a determina eficacitatea preparatului autohton Olizin în tratamentul complementar al afecţiunilor rinosinusale.

Materiale şi metode. Olizina este o soluţie transparentă incoloră cu miros slab de ulei de mentă şi eucalipt. Conţine Etilizoturon bromid. Este un preparat pentru uz topic cu acţiune directă asupra mucoasei nazale, folosit cu scopul construcţiei vaselor sangvine, reducerii proceselor inflamatorii şi a exudaţiei. Substanţa activă al remediului medical este etilizoturon bromid (derivat izotioureic cu acţiune vasoconstictoare musculotropă directă), iar uleiurile de mentă şi eucalipt au proprietăţi antiseptice şi antiinfalamatoare. Este important că remediul dat se aplică în cavitatea nazală prin pulverizare, fiind un produs farmaceutic autohton.

Studiul clinic randomizat a fost realizat în clinica ORL a SCR pe un lot de 39 de pacienţi, lotul de studiu – 39 de pacienţi, lotul martor – 21 de pacienţi. Pacienţii la spitalizare prezentau următoarele acuze: obstrucţie nazală, cefalee, rinoree, hiposmie, tusă, febră, presiune şi durere facială. Vârsta pacienţilor era cuprinsă între 15-60 de ani.

Tabelul 1

Simptome clinice şi semne clinice utilizate în diagnosticul rinosinusitelor

N d/o	*Simptome*	*Lotul de studiu*		*Lotul martor*	
		Abs.	*În %*	*Abs.*	*În %*
1	Presiune şi durere facială	30	72%	18	85,7%
2	Obstrucţie nazală	39	100%	21	100%
3	Rinoree mucopurulentă	26	66%	16	76,6%
4	Hiposmie	16	41%	7	33,3%
5	Febră	25	64%	11	54,5%
6	Tuse	29	69%	9	64,3%
7	Acuze otice	8	20%	5	23,6%

Cu scop de decongestionare a mucoasei nazale pentru restabilirea respiraţiei nazale s-a folosit iniţial în tratamentul complementar următoarele vasoconstictoare:

• Lotul I de studiu – Olizin, o pulverizare în fiecare narină de 3 ori zilnic.

• Lotul II martor – Naftizina, 4 -5 picături în fiecare narină de 3 ori zilnic.

Tabelul 2

Monitorizarea obstrucției nazale după prima aplicare a preparatului

N d/o	***Timpul evaluării***	***20 min***		***2 ore***		***4 ore***	
	Gradul de obstrucție nazală	*Lotul de studiu*	*Lotul martor*	*Lotul de studiu*	*Lotul martor*	*Lotul de studiu*	*Lotul martor*
1	Minoră	30/72%	15/72%	30/72%	15/72%	20/51%	10/47,6%
2	Moderată	5/16%	4/18,5%	5/16%	4/18,5%	13/33,3%	5/23,9%
3	Majoră	4/12%	2/9,5%	4/12 %	2/9,5%	6/15,7%	6/28,5%

Tabelul 3

Monitorizarea obstrucției nazale pe parcursul tratamentului

N d/o	***Termen de supraveghere***	***Zile***					
	Gradul de obstrucție nazală	*1*		*3*		*5*	
		Lotul de studiu	*Lotul martor*	*Lotul de studiu*	*Lotul martor*	*Lotul de studiu*	*Lotul martor*
1	Minoră	30/72%	15/72%	26/66,6%	14/66,6%	32/82,2%	11/52,4%
2	Moderată	5/16%	4/18,5%	6/ 15,4%	6/23,6%	4/10,2%	5/23,8%
3	Majoră	4/12%	2/9, 5%	7/18%	1 /9, 8%	3/7,6%	5/23,8%

Discuții. Bolnavii au fost examinați zilnic în trei vizite în urma utilizării regulate a Olizinei. Rezultatele obținute au evidențiat eficacitatea preparatului asupra obstrucției nazale. Toleranța medicamentului a fost apreciată ca „excelentă". Patru pacienți au semnalat senzație de uscăciune în nas, fenomen trecător. Nu s-au înregistrat reacții adverse. Toți pacienții au semnalat efectul favorabil asupra obstrucției nazale, instalat după 2-3 min de la utilizarea pe o perioadă de 4-5 ore.

Mecanismul de acțiune permite asocieri cu alte clase de medicamente: antihistaminice, antibiotice, corticoizi etc. Nu s-au înregistrat reacții adverse. Studiul efectuat confirmă eficacitatea bună şi tolerabilitatea excelentă a preparatului Olizin în tratamentul afecțiunilor sus-menționate.

Concluzii

1. Utilizarea Olizinei confirmă eficacitatea bună şi tolerabilitatea excelentă în tratamentul complementar al afecțiunilor rinosinusale supurate acute.
2. Nu s-au înregistrat reacții adverse.
3. Se permite asocierea lui cu alte clase de medicamente.
4. Calitatea vieții pacienților a fost îmbunătățită.

Bibliografie selectivă

1. Adel glass J., De Abate C., Mc Evlaine P. et al., *Comparison of the effectiveness of levofloxacin and amexicillin – clavulanate for the treatment of acute sinusitis in adults. Otolaryngol*. Head Neck Surg, 1999, 120; 320-327.
2. Hadley J., *The role of medical management in rinosinusits.* Current opinion in Otolaryngol. Head Neck Surg, 2001, 9; 11-16.
3. Kennedy D., *Objective and subjective assessment of nazal obstruction in patients undergoing endoscopie sinus surgery* , Editorial comment. Am. J. Rhinol, 1998, 12; 309.
4. Rubba H., *How incomfortable are the varians positions recommended for the instillation of nase drops?* I. Laryngol. Otol., 1999, 113; 326-328.
5. Scharf M. G., Cohen A. P., *Diagnostic and treatment implications of nazal obstruction in snoring and obstructive sleep apnea,* Ann Allergy Asthma Immunol, 1998, 81, 279-287.

Rezumat

Afecțiunile rinosinusale la adulți fac parte din cele mai frecvente afecțiuni ale căilor respiratorii superioare. În clinica ORL a SCR a fost efectuat un studiu clinic randomizat pe un lot de 39 de pacienți

şi lotul martor - 21de pacienţi, pentru a determina eficacitatea preparatului Olizin în tratamentul complementar al afecţiunelor rinosinusale la adulţi.

Summary

The rhinosinusal diseases in adults were one of the most frequently affection superior respiratory tract. In ENT clinical department of Republic Clinical Hospital was made a clinical study at group of 39 patients and control group with 21patients for determined the efficacy of Olizin in the treatment of rhinosinusal diseases in adults.

RHINOSTOPUL ÎN TRATAMENTUL COMPLEMENTAR AL AFECŢIUNILOR RINOSINUSALE

Vladimir Popa, prof. univ., **Ion Antohi**, conf**., Ofelia Ivasi,** dr. în medicină,
Lilia Damaschin dr. în medicină, **Grigorie Garaz** dr. în medicină, IMSP SCR,
clinica otorinolaringologie

Afectarea patologică a căilor respiratorii superioare se realizează, de cele mai multe ori, concomitent sau succesiv. Punctul de plecare, în majoritatea cazurilor, îl constituie regiunea rino-sinuzală. Orice inflamaţie a mucoasei nazale poate implica în procesul patologic regiunile adiacente. O rinită banală netratată corect şi la timp poate provoca apariţia unei sinuzite maxilare, a unei otite, angine sau a unei faringo-laringo-traheite acute. 53-70% dintre pacienţii care, suferă de rinită, suferă şi de sinuzită, iar 60% dintre pacienţii cu sinuzită au şi o rinită asociată.

Scopul studiului a fost elaborarea unui algoritm de tratament în caz de patologii infecţioase asociate în sfera ORL. Majorarea eficacităţii tratamentului conservator în cazul pacienţilor cu patologii infecţioase ORL asociate.

Scurte noţiuni de anatomie şi fiziologie a regiunii rinosinuzale, conexiunile adiacente şi căile de propagare a infecţiei.

Alcătuirea anatomică a foselor nazale este în strânsă legătură cu cavităţile anexe, dezvoltate ca nişte diverticuli şi cu o patologie asemănătoare. Raporturile anatomice strânse pe care le au fosele nazale şi sinusurile paranazale cu aparatul auditiv, faringele, orbita şi cutia craniană pe o suprafaţă întinsă, precum şi conexiunile lor vasculonervoase explică efectul afecţiunilor rinosinuzale asupra acestora. Existenţa pereţilor osoşi despărţitori subţiri şi a dehiscenţelor osoase iniţiale sau ulterior survenite, continuitatea mucoasei pituitate cu cea a canalului nazolacrimal, a ostiumurilor şi a cavităţilor paranazale, a trompei lui Eustachio, precum şi a faringelui, evidenţiază variabilitatea simptomelor cauzate de afecţiunile rinosinuzale.

Materiale şi metode. S-a efectuat un studiu pe un lot de 100 de pacienţi cu vârsta cuprinsă între 2 – 60 de ani, dintre care 59,0% au fost de genul feminin şi 41,0% de genul masculin. Studiul a fost efectuat timp de un an.

În studiu au fost incluşi pacienţi cu următoarele patologii:

Afecţiunea suportată	***Copii***	***Maturi***
Rinită acută	12	7
Rinosinuzită acută	16	12
Rinită alergică	8	10
Sinuzită maxilară	4	9
Vegetaţii adenoide	9	0
Rinofaringită (acută sau cronică în acutizare)	0	13

Din numărul total de pacienți supuşi studiului, 27 au prezentat infecții ORL asociate.

Afecțiuni ORL asociate	*Copii, nr. (%)*	*Maturi, nr. (%)*
Otită medie acută	10 (37,0)	4 (14,8)
Tubootită	5 (18,6)	3 (11,1)
Faringo-laringo-traheită	3 (11,1)	0
Frontită acută	0	2 (7,4)

Simptomatologia: semne de debut comune.

Orice afecțiune a căilor respiratorii superioare începe, de obicei, cu o senzație de frig însoțită de o stare subfebrilă, de oboseală, indispoziție uşoară şi de insomnie. Apoi se asociază febra, obstrucția nazală, rinoreea, cefaleea, iar în cazul prezenței unui proces alergic pruritul nazal şi strănutul.

Schema clasică de tratament ale unei patologii rinosinuzale are ca scop:

- combaterea stării febrile;
- restabilirea permeabilității foselor nazale;
- prevenirea complicațiilor.

Toți pacienții incluşi în studiu au fost tratați cu Rhinostop, sub formă tabletată la maturi şi sub formă de sirop la copii, excluzându-se orice preparat vasoconstrictor nazal (pentru a evita apariția unei rinite cronice hipertrofice). Ca decongestionant cu aplicare topică s-a indicat Salin spray nazal de 2 ori pe zi timp de 10 zile, iar la copii sol. NaCl 0,9%.

Preparatul Rhinostop conține: paracetamol, clorhidrat de pseudoefedrină şi maleat de clorfenamină.

Paracetamolul are un efect analgezic, antipiretic şi antiinflamator uşor pronunțat.

Pseudoefedrina produce vasoconstricție bazală prin acțiune simpatomimetică, cu decongestionarea mucoasei nazale, a sinusurilor paranazale şi inhibarea secrețiilor, având drept consecință ameliorarea respirației nazale.

Clorfenamina este un antihistaminic cu acțiune selectivă asupra receptorilor H_1, previne vasodilatarea cauzată de histamină şi scade permeabilitatea capilarelor, ceea ce contribuie la reducerea edemului mucoaselor. În funcție de tipul afecțiunii asociate au fost administrate concomitent diferite medicamente ca: antibiotice, antimicotice, secretolitice, mucolitice şi picături auriculare.

Rezultate

- Preparatul Rhinostop a fost bine tolerat de către pacienții incluşi în studiul realizat.
- Simptomatologia s-a îmbunătățit considerabil din a doua zi de tratament.
- Includerea preparatului Rhinostop într-o schemă completă de tratament al afecțiunilor rinosinuzale nu a evidențiat nici un caz de incompatibilitate cu preparatele administrate concomitent: antibiotice, antimicotice, secretolitice sau mucolitice.

Bibliografie selectivă

1. Ballenger J., *Infections of the fascial faces of the neck and floor of the mouth. Disease of the nose, throat, ear, had, and neck.* Philadelphia, London, 1991, 235-242
2. Graz H., *Anatomy of the human body* 30th Ed. Chap 1985
3. Stroescu V., *Bazele farmacologice ale ale practicii medicale*, vol. I-II. Ed. Medicală, Bucureşti, 1987.
4. Doros Ph., *Guide pratique des medicaments*, Maloie, Paris, 1987.
5. Girond J.P., Mathé G., Meynicl G., *Pharmacologie chimique*, ed. II, Expansion Scientifique Francaise, Paris, 1988.
6. N. Costinescu, Şt. Gărbea, Gh. Popovici, V.Racoveanu, I.Țețu, *Otorinolaringologie*, vol. I-II. Editura medicală, Bucureşti, 1964.
7. T.Chițescu, *Progrese în medicină contemporană*. Editura ştiințifică, Bucureşti, 1992, 274 p.
8. D. Cinca, *Otorinolaringologie clinică*. Editura didactică pedagigică, Bucureşti, 1983, 419 p.

9. Şt. Gârbea, I. Mogo, *Rinologie. Patogenia nasului şi a sinusurilor paranazale*. Editura ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1985, 599 p.
10. D.Sarafoleanu, S.Sarafoleanu, *Compendiu ORL*. Editura Naţională, 1997.

Rezumat

S-a efectuat un studiu pe un lot de 100 de pacienţi (bărbaţi – 41, femei – 59) cu infecţii rinosinusale şi asociate. În tratamentul complementar al afecţiunilor date a fost administrat Rhinostopul. Autorii consideră că preparatul Rhinostop trebuie să fie inclus în tratamentul complet al afecţiunilor rinosinusale şi asociate.

Summary

A study with a group of 100 patients (male – 41, female – 59) affected by rhinosinusal and associated infections was realized. Rhinostop was used in the complex treatment of these diseases. The authors suggest rhinostop must be included in the complex treatment of the rhinosinusal and associated diseases.

TRATAMENTUL ANGINELOR BANALE

Vladimir Popa, prof. univ., **Eusebiu Sencu**, conf. univ., **N. Sencu,** asistent univ., **Svetlana Grosu,** medic rezident**, Natalia Golovin,** medic rezident, **Veronica Rusu,** medic rezident, IMSP SCP, clinica otorinolaringologie

Luând în consideraţie frecvenţa înaltă a acestei patologii, morbiditatea la maturi constituie 4-5%, iar la copii până la 6 %, mai ales la vârsta preşcolară şi la persoanele cu vârsta între 18-30 de ani şi complicaţiile posibile în caz de tratament incorect. În condiţii de policlinică apar unele dificultăţi în alegerea preparatelor medicamentoase pentru tratament.

Angina este o patologie infecto-alergică cu caracter social şi se caracterizează prin afectarea preponderentă a tonsilelor palatine şi mult mai rar a altor formaţiuni limfoide ale faringelui.

Rolul etiologic al bacteriilor constituie circa 45%, fiind cu puţin depăşit de cel de etiologie virală. Cel mai frecvent agent patogen al anginelor banale este streptococul betahemolitic gr. A-70%, stafilococii, pneumococii. Anginele bacteriene joacă un rol important în epidemiologie şi patogenie datorită următorilor factori:

- Potenţialul transmisibil înalt.
- Deseori evoluţie clinică severă cu forme toxice, septice sau toxicoseptice.
- Anginele streptococice generează sindroame alergice şi imunopatologice poststreptococice (nefrită, reumatism, artrite reactive, cardiopatii valvulare etc.), afecţiuni cu o înaltă răspândire şi invalidizare frecventă.

Scopul studiului este alegerea celor mai efective preparate antimicrobiene în tratamentul anginei banale. Instituirea unui tratament complex al anginelor banale, elaborarea şi propunerea unui algoritm de tratament contemporan al anginei banale.

Materiale şi metode. Au fost studiate mai multe grupe de antibiotice şi mecanismul lor de acţiune la combaterea infecţiilor.

Antibioticele contemporane sunt preparate antiinfecţioase cu acţiune asupra diverselor structuri şi funcţii importante ale microorganismelor patogene, provocând efect bacteriostatic sau bactericid. Mecanismul acţiunii lor se reduce la:

- Dereglarea sintezei peretelui celulei bacteriene.
- Dereglarea sintezei proteinelor în celulele microbiene.
- Inhibiţia sintezei acizilor nucleici în celulele microbiene etc.

Fiecare clasă de antibiotice se caracterizează prin particularităţile mecanismelor acţiunii

bacteriostatice şi bactericide asupra microorganismelor patogene. Astfel, penicilinele naturale şi semisintetice şi alte antibiotice B-lactamice acţionează bactericid, iar ţinta acţiunii lor este peretele celular al bacteriilor. La etapa de finalizare a formării peretelui celular penicilinele şi cefalosporinele blochează sinteza peptidoglicanului, principalul component al acestuia, dereglând, astfel, activitatea vitală a microorganismelor patogene.

Discuţii

• Regimul este direct dependent de starea generală a bolnavului. Pacienţii gravi cu complicaţii la distanţă, cu sindrom de intoxicaţie pronunţat necesită regim strict de pat, iar anginele cu evoluţie uşoară regim de cameră sau obişnuit.

• Terapia etiotropă contribuie la combaterea agenţilor patogeni. Luând în consideraţie severitatea complicaţiilor din partea organelor sistemelor cardiovascular, renal, osteoarticular ce le produce streptococul B-hemolitic, în ultimă instanţă aceasta duce la invalidizarea pacienţilor, de aceea orice angină trebuie să fie tratată ca tonsilită acută streptococică.

• Streptococul beta-hemolitic gr. A fără excepţie este sensibil la penicilină, de aceea preparatul de elecţie în tratament este benzilpenicilina sau fenoximetilpenicilina, dar, luând în consideraţie faptul că la momentul actual tot mai frecvent se depistează o simbioză de germeni patogeni, este necesar un tratament cu antibiotice din grupa penicilinelor semisintetice ca antibioticoterapie de elecţie.

• Durata tratamentului este de cel puţin 7-10 zile şi va fi întrerupt numai în funcţie de aspectul local al tonzilelor palatine şi de starea generală a pacientului. La administrarea parenterală a benzilpenicilinei după 2-3 zile se poate trece la fenoximetilpenicilină peroral.

• Anginele stafilococice sunt însă rezistente la antibioticele din grupa penicilinelor, datorită fermentului penicilinaza, de aceea se folosesc penicilinele sintetice:

– ampicilina 1,0 de 4 ori i/m;
– oxacilina 1,0 de 4 ori/zi;
– ampiox 1,0 de 3 ori/zi;
– amoxicilina 1,0 de 3 ori/zi;
– augmentin 1,0 de 2 ori/zi.

În lipsa efectului terapeutic la administrarea penicilinelor sau la apariţia reacţiilor alergice se va recurge la administrarea antibioticelor din grupa macrolidelor care au o înaltă activitate antistreptococică, uşor se dozează şi sunt suportate bine de către pacienţi.

Ex: Claritromicin 500 mg de 2 ori/zi 7-10 zile.

Azitromicin 500 mg zi -6 zile.

Dacă efectul terapeutic la administrarea antibioticelor sus-numite lipseşte, antibioticele de alternativă se vor alege din grupa cefalosporinelor.

Ex: Cefazolina 1,0 de 2 ori/zi -7 zile.

Ceftriaxon 1,0/zi -7 zile.

• Ulterior la pacienţii cu risc de declanşare a complicaţiilor este necesară administrarea unor forme durante ale preparatelor din grupa penicilinei:

– Bicilina 3 1200000 Un.
– Bicilina 5 2400000 Un.
– Retarpen 2400000 Un.

• La copiii cu reumatism, artrită reactivă, cu nefrită în antecedente este recomandată folosirea benzilpenicilinei, care permite o administrare controlată şi cu acţiune promtă.

• Anginele eritematoase sau eritemopultacee , tratate în condiţii de domiciliu, trebuie considerate ca angine streptococice şi tratate după aceeaşi schemă, deoarece netratarea lor va duce la instalarea maladiilor poststreptococice.

• Tratamentul local include:

– gargare cu soluţii antiseptice, soluţii hipertonice calde de 3-4 ori pe zi;
– sprey oral cu antiseptice (Bioparox, Hexoral, Tantum verde etc.) de 3-4 ori pe zi.

• Terapia desensibilizantă : Erolin 1 t./zi, Suprastin 1t. de 2 ori/zi, Zirtec 1t./zi.

• Analgetice şi antiinflamatorii: Nimesil 1 p de 2 ori/zi, Nurofen 1 t de 2 ori/zi.
• Terapia de dezintoxicare: băuturi abundente 2-3l/zi.
• Fizioterapie: CUF, RUV.

Grupele de antibiotice folosite în tratamentul anginelor banale

Denumirea antibioticelor	*Doza*	*Mod de administrare*	*Durata tratamentului*
Prima alegere, Gr. Penicilinelor:			
Fenoximetilpenicilina	0,5 de 4 ori/zi	Per-os	7-10 zile
Ampicilina	1,0 de 4 ori/zi	i/m	7-10 zile
Ampiox	1,0 de 4 ori/zi	per-os	7-10 zile
Amoxicilina	1,0 de 2 ori/zi	per-os	7-10 zile
Augmentin	1,0 de 2 ori/zi	per-os	7-10 zile
A doua alegere, Gr. Macrolidelor:			
Claritromicina	500 mg de 2ori/zi	per-os	7-10 zile
Azitromicina	500 mg de 2ori/zi	per-os	5 zile
A treia alegere, Gr. Cefalosporinelor:			
Gen.I- Cefazolina	1,0 de 2 ori/zi	i/m	7-10 zile
GenII-Zinacef GenIII-Ceftriaxon	750 mg de 2ori/zi	i/m	7-10 zile
	375 mg de 2ori/zi	per-os	7-10 zile
	1,0 /zi	i/m	7-10 zile

Concluzii

• Orice angină banală trebuie tratată ca streptococică.
• Bolnavii trebuie spitalizaţi sau să se afle sub supravegherea medicului de familie, necesitând o atenţie sporită din partea acestuia.
• Se administrează tratament antibacterian adecvat (antibioticele din gr. penicilinelor sintetice, care vor fi de prima alegere), însă tratamentul poate fi schimbat în funcţia de dinamica evoluţiei bolii, starea generală a bolnavului şi starea tabloului obiectiv al tonzilelor palatine prin administrarea antibioticelor din gr. macrolidelor sau din gr. cefalosporinelor.
• Bolnavii trataţi de angină necesită dispensarizare cu scop de depistare precoce a complicaţiilor poststreptococice.
•

Bibliografie selectivă

1. I. Ababii, M. Maniuc, V. Erencov, *Terapia medicamentoasă în otorinolaringologia pediatrică*, Chişinău, 2004.
2. V. Popa, *Хронический тонзиллит,* Chişinău, 1996.
3. I. Ababii, V. Popa, *Otorinolaringologie,* Chişinău, 1998.
4. *Целесообразность и эффективность антибактериальной терапии в ЛОР- практике, //* Вестник оториноларингологии, 3- 2006.
5. Cristian Radu Popescu, *Otorinolaringologie,* Bucureşti, 1997.
6. В. Т. Пальчун, А. И. Крюков, *Оториноларингология,* Москва, Медицина, 2001.
7. В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, *Оториноларингология,* Москва, Медицина, 2002.
8. П. С. Лещаков, *Ангина.*
9. И. Б. Солдатов, *Руководство оториноларингологии.*

Rezumat

În instituirea unui tratament eficace al anginei banale medicul este pus într-o situaţie dificilă, deoarece este greu de ales un preparat antibacterian din tot arsenalul existent. Preparatele din grupa penicilinelor rămân însă a fi preparate de elecţie în tratament, cu condiţia respectării dozelor şi duratei de tratament. Trebuie menţionat faptul că preparatele din grupa penicilinelor sunt cele mai alergizante.

Summary

The doctor faces a difficult problem in administration of an effective treatment for a common quinsy. It is difficult to choose an antibacterial drig from the available ones. The penicilin drugs are the prefered in the course of the treatment if the doses and the treatment course are respected.

But it should be mentioned that the penicillin drugs are the most allergic.

MICROCHIRURGIA ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI LOCAL AVANSAT AL LARINGELUI

Serghei Marina, colab. ştiinţ., **Gheorghe Ţîbîrnă**, dr.h. în medicină, prof. univ., academician, **Anatol Bejan,** medic oncolog, **Constantin Clim,** cercet. ştiinţ., coord., **Valeriu Palade,** medic oncolog, **Rodica Mândruţă,** cercet. ştiinţ., Institutul Oncologic din Moldova

Problemele tratamentului cancerului laringofaringean ramân actuale până în prezent. Anual în Republica Moldova sunt depistaţi cca 150 de pacienţi cu cancer localizat în această zonă. În majoritatea cazurilor clinice procesul este local avansat, necesitând un tratament combinat, complex şi o reabilitare chirurgicală amplă. În afară de metodele tradiţionale de reabilitare chirurgicală, în secţia tumori ale capului şi gâtului în luna mai 1989 a fost implimentată metoda microchirurgicală de reabilitare a pacienţilor. Începând cu anul 1989 până în prezent, după această metodă au fost trataţi cca 150 de pacienţi, 66 din ei fiind trataţi pentru cancer local avansat al zonei laringofaringiene.

Lotul de pacienţi trataţi:

• 100% pacienţi - de sex masculin;

• vârsta medie – 56 de ani;

• stadiile clinice III – IV - 100% pacienţi;

• metastazare în ganglionii limfatici cervicali - 100%;

• punctul de plecare al tumorii: 60% cazuri – hipofaringele, 40% - laringele.

Structura morfologică:

• cancer pavimentos keratinizat – 90% cazuri;

• cancer pavimentos nekeratinizat – 10% cazuri.

Toţi pacienţii au fost supuşi tratamentului radioterapic pre- sau/şi postoperator, volumul variind între 40 – 66 Gr. În toate cazurile clinice la etapa oncologică au fost efectuate operaţii lărgite (laringectomie) cu formare de faringoesofagostomie planică. În 7 cazuri s-a înfăptuit rezecţia circulară a faringelui şi esofagului cervical. Pacienţii au suportat intervenţie chirurgicală la căile limfatice cervicale (evidare ganglionară cervicală, operaţie de tip Krail, operaţie Krail).

Analiza etapei microchirurgicale în tratament:

• în 34 de cazuri a fost efectuată plastie primă (durata inervenţiei în medie 10 ore);

• în 32 de cazuri – plastie secună (durata inervenţiei în medie 6 ore).

Lambourile microchirurgicale au fost utilizate în functie de dimensiunile, forma şi localizarea defectului postoperator format:

Primul grup – lambourile utilizate pentru formarea tunicii interne a traiectului faringoesofagian.

• Lambouri libere:

1. Cutanofasciale:

- radial – 10 cazuri;
- scapular – 10 cazuri;

2. Viscerale :

- jejunal – 7 cazuri;

- stomac-epiplon – 4 cazuri.

Al doilea grup – lambourile utilizate pentru formarea tunicii externe a traiectului faringoesofagian.

• Lambouri libere:

1. Cutanomusculare:

- TDL – 22 cazuri;
- TFL – 1 caz;
- TDL + SL – 2 cazuri.

Din lotul de 66 de pacienți operați prin metoda microchirurgicală în 46 de cazuri au fost folosite lambouri libere, în 11 cazuri – lambouri axiale.

În 9 cazuri tehnica microchirgicală a fost utilizată pentru aplicarea suturilor cu precizie pentru suturarea faringelui şi a zonei cervicale a esofagului.

Pentru aplicarea anastomozelor microchirurgicale vasculare s-au folosit vasele adiacente zonei defectului postoperator. Pentru anastomozele arteriale cel mai frecvent a fost utilizată a transversa coli, a thyreoidea superior, truncus thyreocervicalis. Pentru anastomozele venoase - vv. jugularis ext. et int., v. facialis.

Complicațiile postoperatorii au fost cauzate de dereglări în microcirculația lamboului şi anastomozei vasculare. În 20% cazuri s-a constatat tromboza anastomozei vasculare în primele 6-12 ore după operație. În 40% cazuri dereglările de microcirculație s-au manifestat prin declanşarea necrozei parțiale a lamboului şi apariția fistulei faringoesofagiene. Într-un caz s-a stabilit necroza totală a lamboului.

Durata perioadei de reabilitare a pacienților cu restabilirea totală a traiectului faringoesofagian a constituit în medie 25 de zile.

Rezumat

Utilizarea metodei microchirurgicale în tratamentul pacienților cu cancer avansat al laringelui previne considerabil complicațiie postoperatorii şi reduce semnificativ perioada de reabilitare la aceşti pacienți.

Summary

The use of microsurgery method in the treatment of pacients who suffer from local advanced larynx cancer considerably prevents the after-surgery complications and reduces strongly their rehabilitation period.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ГОЛОСОВОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

В. С. Ушаков, Военно-медицинская академия, кафедра отоларингологии, Санкт-Петербург, Россия

Анализ специальной литературы показывает, что как в прошлом, так и в настоящем, заболевания гортани имеют высокий удельный вес в общей структуре патологии ЛОР органов. При этом результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что сохраняется устойчивая тенденция к росту данной патологии в России.

Злокачественные опухоли гортани, из которых в 90% случаев встречается рак, являются в последние годы весьма распространенным патологическим процессом с постоянным ростом числа заболевших [3]. Совершенно обоснованно их относят к группе наиболее социально значимых болезней, так как длительные нарушения у больных, подвергшихся радикальному лечению, жизненно важных функций, таких как питание, дыхание и голосообразование, в большинстве случаев приводят к инвалидизации пациентов.

В настоящее время весь арсенал научных исследований направлен на совершенствование методик и повышение результатов лечения больных со злокачественными опухолями гортани [4]. Поэтому, планируя лечение таких пациентов, специалисты должны стремиться не только к получению высоких онкологических результатов, но и к максимальному восстановлению функций оперированного органа, тем самым, повышая качество жизни больных.

Сегодня, на наш взгляд, намечается разобщенность в действиях хирургов, радиологов и химиотерапевтов. Мощным импульсом стало массированное использование химиопрепаратов, за которыми стоят фирмы с огромным бюджетом и возможностями, при этом перенос схем лечения из других областей на гортань под девизом «сохранность органа», значительно увеличил процент больных, подвергшихся химио-лучевому лечению не по показаниям, и в ряде случаев необоснованно.

Установлено, что эффективность этой терапии, как самостоятельного лечения, составляет не более 25 – 30 %, а выполнение функционально щадящих операций после полного курса облучения практически невозможно [4].

В тоже время анализ отдаленных результатов лечения показывает, что более 60% пациентов с диагнозом рак гортани имеют поражения, которые могут быть излечены при помощи методов органосохраняющей хирургии [2, 7].

Наличие в настоящее время разнообразных методик выполнения органосохраняющих операций (ОСО) с использованием современных пластических материалов убедительно свидетельствует о том, что реконструктивная хирургия при раке гортани является предпочтительной [1]. Она позволяет успешно решать как вопросы восстановления функций гортани, так и последующую трудовую и социальную реабилитацию больных.

Установлено, что при выполнении различных видов вертикальных резекций гортани от хордэктомии до сагиттальной резекции производится удаление части гортани и так как сохраненная голосовая складка не достигает противоположной (оперированной) стороны гортани, происходит неполное смыкание голосовой щели.

В некоторых случаях, в послеоперационном периоде происходит формирование соединительно-тканного рубцового вала на месте удаленной части гортани, что позволяет сохранить положение фонаторного жома в естественном положении. По данным Z. Miltunovic (1995), такая складка сформировалась спонтанно у 13 из 21 пациента после выполнения хордэктомии и у 8 из 20 после вертикальной резекции гортани, как проявление адаптации гортани.

Ряд авторов в своих исследованиях установили, что этиологический фактор недостаточности смыкания в области голосовых складок, включая функциональные нарушения, вызванные односторонним параличом гортани с неподвижностью истинной голосовой складки или анатомические изменения, такие как формирование рубцов после травмы или хирургического вмешательства, не имеет большого значения для степени развития дисфонии [4, 5, 9]. Аналогичные результаты были получены после выполнения различных резекций гортани с использованием хирургического CO_2 лазера [6, 10].

Полученные данные позволили сделать вывод о том, что изменение голоса в послеоперационном периоде в большей степени зависит от нарушения механизма фонации, чем от объема удаленной ткани и таким образом, для максимального восстановления голосовой функции необходимо создание нового функционирующего фонаторного жома на уровне голосовых складок.

Нет необходимости доказывать, что фонация является социально важной функцией гортани, а больные вполне обоснованно претендуют на сохранение голоса.

Улучшение отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения рака гортани остро поставило задачу более полной реабилитации пациентов, перенесших органосохраняющие операции. Однако если при I и II стадиях рака гортани восстановление голосовой функции происходит без особых усилий со стороны больного и хирурга, то при

III стадии, когда удаляются значительные фрагменты гортани и формируется ларингостома или ларинготрахеостома, восстановление разговорной речи является сложной и многоэтапной задачей для специалиста.

Для решения этой проблемы на базе 8 городской онкологической больницы и в клинике оториноларингологии ВМедА был разработан и внедрен в клиническую практику новый подход в лечении больных раком гортани, сочетающий современные органосохраняющие и пластические операции с консервативными реабилитационными мероприятиями.

В комплексной программе проводимых мероприятий основным направлением являлось качественное восстановление голоса у больных, подвергшихся оперативному лечению при локализованной и распространенной форме рака гортани в стадии (T1N0M0-T3N0M0).

Впервые была изучена динамика анатомо-функциональных изменений, происходящих в гортани после ее резекции и пластической реконструкции. Для этих целей успешно использовался социально разработанный комплекс методик, включающий рентгенотомографическое исследование с одномоментной записью фонации гласных, видеоэндостробоскопию и компьютерный электроакустический анализ голоса. Выполненные исследования позволили установить, что в процессе послеоперационного периода происходит миграция фонаторного жома, который к трем годам устанавливается на уровне черпалонадгортанных складок, вследствие чего формируется ложноскладочный голос. Выявленные закономерности объясняли низкую эффективность логопедической коррекции голоса в ранний послеоперационный период.

Центральное место в применявшихся реабилитационных программах занимала оригинальная методика, предполагающая имплантационную пластику с применением ПАА геля «Формакрил», для восстановления структур, ответственных за создание фонаторного жома (аналога утраченной истинной голосовой складки).

Больным со злокачественными образованиями гортани в стадиях T1N0M0 - T3N0M0 и T3N1M0 выполнялись органосохраняющие операции от хордэктомии до резекций гортани в объеме ограниченного или расширенного варианта сагиттальной резекции, где критерием вмешательства являлся объем поражения и количество резецируемых фрагментов гортани. Рассматриваемые операции были выполнены по разработанным в клинике оригинальным методикам, сочетающих онкологическую надежность и высокую функциональную эффективность. Помимо этого, нами была разработана и успешно апробирована новая методика пластического закрытия ларинго-трахеостомы однослойным кожно-жировым лоскутом, включающим поверхностную мышцу шеи, что обеспечило новые возможности для восстановления голосовой функции.

Применена оригинальная комплексная методика для объективной оценки голоса, позволяющая целенаправленно осуществлять логопедическую коррекцию голосовой функции посредством использования специальных фонопедических методик.

По разработанным нами методикам с 1998 года по 2006 го было пролечено 153 пациента со злокачественными опухолями гортани, которым были выполнены хордэктомия и сагиттальная резекция гортани (ограниченный и расширенный вариант) с использованием модифицированных вариантов. Основной причиной для усовершенствования техники этих операций явилась неудовлетворенность функциональными результатами стандартных оперативных методик.

Основу анализа составили истории болезни больных и амбулаторные карты. Возрастной диапазон рассматриваемых групп больных колебался от 21 года до 80 лет, при этом необходимо отметить, что в старшей возрастной группе (лица старше 60 лет) было выполнено 9 хордэктомий и 10 сагиттальных резекций гортани. Сроки наблюдения составили от 3-х до 7-и лет.

Хордэктомия была выполнена у 31-го пациента. Операция предполагала одномоментное или отсроченное создание прототипа резецированной истинной голосовой складки. При выполнении хирургического вмешательства для этой цели использовалась слизистая оболочка

вестибулярной складки или гортанного желудочка. Восьми пациентам для формирования адекватного голосового жома было выполнено дополнительное имплантационное введение геля «Формакрил» в необходимых количествах. Данные эндо- и видеоскопии оперированной гортани показали, что в этих случаях сохраняется смыкание голосовых складок в передних и средних отделах. Консервативные реабилитационные мероприятия проводились, как правило, в послеоперационном периоде по разработанной нами схеме. Голосовая функция оценивалась как хорошая. Анализ отдаленных результатов показал, что в этой группе только у трех пациентов возникли рецидивы заболевания, у остальных достигнуто полное восстановление голоса. Таким образом, 70% оперированных больных сохранили социальную и трудовую активность.

В следующую группу вошло 122 пациента с T3N0M0 и T3N1M0, из которых у 53-х была выполнена ограниченная сагиттальная резекция гортани (1-я подгруппа). Операцию производили в случаях поражения всех трех отделов одной из половин гортани при ограничении ее подвижности. При этом резецировали часть перстневидного хряща, долю щитовидной железы и первое кольцо трахеи.

Во вторую подгруппу вошли 69 пациентов, которым был выполнен расширенный вариант сагиттальной резекции гортани. Данная операция выполнялась при поражении передней комиссуры, черпаловидного хряща, черпалонадгортанной складки и хрящевых колец трахеи. В этих случаях в комплекс резецируемых тканей дополнительно включали часть пластинки щитовидного хряща противоположной стороны, часть грушевидного синуса и несколько колец трахеи.

У всех прооперированных больных были сформированы ларинго- или ларинго-трахеостомы. Важно отметить, что при выполнении обеих предложенных модификаций СРГ в наших наблюдениях разделительная функция восстанавливалась первой в сроки от 14-ти до 30-ти суток после операции, что являлось показанием для выполнения последующих реконструктивных вмешательств.

Имплантационная пластика полиакриламидным гелем «Формакрил», обеспечила новые возможности в восстановлении голосовой функции. Основой этой методики являлось создание аналога истинной голосовой складки на оперированной стороне гортани, что обеспечивало формирование фонаторного жома в правильном анатомическом положении и его нормальное функционирование.

Помимо этого нами была разработана и успешно апробирована в клинике новая методика пластического закрытия послеоперационного дефекта гортани однослойным кожно-жировым лоскутом, включавшем поверхностную мышцу шеи. Она применялась наряду с введением геля «Формакрил» у 98-и пациентов в обеих рассматриваемых группах больных.

В результате использования описанной методики у этих пациентов удалось восстановить звучную членораздельную речь. При этом голос появлялся уже на 3-4 сутки, речь была разборчивой и достаточно громкой. Видеоэндоскопическое исследование восстановленной гортани, проводившееся на 5-7 сутки, показало, что просвет ее широкий, а сформированная складка при фонации смыкается с истинной голосовой складкой здоровой стороны больше в задних отделах. Сформированный фонаторный жом в нормальном функциональном положении явился объективной предпосылкой для успешной дальнейшей логопедической коррекции пациентов. Последующие фонопедические мероприятия позволили более эффективно улучшить качество разговорной речи в обеих группах больных, перенесших СРГ по поводу рака, что было подтверждено комплексом объективных исследований и субъективными оценками пациентов.

Необходимо отметить, что у 2-х больных имелось расхождение швов с формированием в последующем гортанных свищей. Тем не менее, в дальнейшем нам удалось успешно выполнить повторные реконструктивные операции с полным восстановлением всех функций гортани.

В целом результаты исследований показали, что предложенные схемы отсроченной

хирургической реабилитация больных, перенесших сагиттальную резекцию гортани по поводу распространенных форм рака ($T_3N_0M_0$ и $T_3N_1M_0$), позволяют восстановить голосовую функцию в подавляющем большинстве клинических случаев.

Таким образом, наш опыт показывает, что наиболее полное восстановление голосовой функции у больных раком гортани в стадиях $T_1 N_0M_0$ - $T_3N_0M_0$ может быть достигнуто при сочетании хирургических и консервативных реабилитационных мероприятий, где хирургический компонент является основным.

Литература

1. Азизян Р.И., *Современные подходы к лечению рака гортани III стадии (T3N0M0)* / Р.И. Азизян, А.Ш. Танеева, И.Н. Логинова // Материалы XVII съезда оториноларингологов России, СПб: РИО-АМИ, 2006, с. 361 – 362.

2. Алферов В.С., *Органосохраняющие методы лечения рака гортани:* Автореф. дис. д–ра. мед. наук / В.С. Алферов, М., 1993., 40 с.

3. Мерабишвили В.М., *Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г. (заболеваемость, смертность, выживаемость)* / В.М. Мерабишвили, СПб: Б.и., 2006, 128 с.

4. Benninger M.S., *Vocal fold scarring: current concepts and management* / M.S. Benninger, D. Alessi, S. Archer //Otolaryngol. Head Neck Surg.,1996, Vol.115, N5, P.474-482.

5. Green D.C., *Vocal fold medialization by surgical augmentationversus arytenoid adduction in the in vivo canine model*/ D.C. Green, G.S. Berke, P.H. Ward //Ann.Otolararyngol.(St.Louis), 1991, vol.100, N4, pt.1, P.280-287.

6. Hirano M., *Vocal function following hemilaryngectomy* / M. Hirano, S. Kurita, H. Matsuoka //Ann.Otolaryngol. (St.Louis),1987,vol.96, N5, P.586-589.

7. Laccourreye O., *Vertical partial laryngectomy: a critical analysis of local recurrens*/ O. Laccourreye, G. Weinstein //Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1991, vol.100, N 1, P.68-71.

8. Milutnovic Z., *Composite myo-mucosal reconstruction of the vocal fold* / Z. Milutnovic // Eur.Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg., 1995, vol.252, N2, P.199-122.

9. Omori K., *Influence of size and etiology of glottal gap in glottic incompetence dysphonia* / K. Omori, D.H. Slsvit, A. Kacker //Laryngoscope,1998, vol.108, N4, pt.1, P.514-518.

10. Sittel C., *Phonatory results after laser surgery for glottic carcinoma* / C. Sittel, H.E. Eckel, C. Eschenburg //Otolaryngol. Head Neck Surg,1998, vol.119, N4, P.418-424.

Summary

The author informs results of restoration of a vote at the patients by a carcinoma of larynges in a stage T1N0M0-T3N0N0. On developed rehabilitation to the programs with 1998 for 2002 153 patients were subjected to treatment. To 31 patients was executed chordactomy with one moment by plastic reconstruction removed vocal chord.

To 122 patients were executed removed larynges on developed by the authors to techniques.

Restoration of a measure included performance of plastic operations with use of local fabrics and synthetic polymers. The important stages for restoration of a voice were logaoedics of employment. The combination of surgical and conservative measures has allowed at 70 % of the patients to save work capacity and social activity.

TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN COMPARATIV AL ANGINELOR ULCERONECROTICE

Vladimir Popa, prof. univ., **Ion Antohi,** conf., **Ofelia Ivasi,** dr. în medicină,
Grigorie Garaz, dr. în medicină, IMSP SCR, clinica otorinolaringologie

Angina este o boală infecțioasă nespecifică, acută, a întregului organism. Procesul patologic este condiționat de schimbările histologice (sub formă de alterare, exsudație şi proliferare) ce apar în unul din grupurile limfatice ale inelului Waldeyer. În practica medicală prin angină se înțelege, de obicei, inflamația amigdalelor palatine, deoarece acestea sunt afectate cel mai frecvent.

Actualitatea problemei constă în:

- Incidența crescută a bolii (5-11%).
- Afectarea preponderent a persoanelor tinere, apte de muncă (cu o vârstă cuprinsă între 15-35 de ani).
- Severitatea complicațiilor care pot să apară (flegmon periamigdalian, reumatism, poliartrită, nefrită).
- Dificultățile de tratament, procesul patologic putând fi provocat de bacterii, virusuri, ciuperci sau de alte microorganisme.

De-a lungul anilor preparatul de elecție pentru tratamentul anginelor a fost penicilina. Dar în cazul acestui preparat există incomoditatea administrării sale (de 4 ori pe zi i/m pe parcursul a 24h), însă, mai ales, pericolul apariției reacțiilor alergice, toxicității.

Au fost testate diferite preparate antimicrobiene, dar eficacitatea lor în caz de angine rămâne discutabilă.

Scopul studiului. S-a urmărit realizarea unui studiu comparativ vizând preparatele Penicilină, Augmentin şi Aksef în tratamentul anginelor.

Materiale şi metode. Lotul de studiu a cuprins 50 de pacienți, cu vârsta de 2 - 40 de ani, pe o perioadă de 1 an. S-au selectat pacienți cu forme grave de angină, preponderent ulceronecrotice, care au fost divizați în 3 loturi, în funcție de preparatul antimicrobian utilizat. Durata cursului de tratament a constituit 7 zile.

Criteriile de evaluare au fost: vârsta pacientului, odinofagia la a 2-a zi de tratament, febra la 2 zile, recidive la 2-3 luni, remisia stabilă, modalitatea de administrare.

Preparatele folosite:

Primul lot alcătuit din 15 pacienți a fost tratat cu Penicilină. La maturi s-a indicat 1 mln de 4 ori pe zi i/m, iar la copii 250 000-500 000 de 4 ori pe zi i/m în funcție de masa corporală.

Al doilea lot, alcătuit din 10 pacienți, a fost tratat cu Augmentin (substanța activă fiind Amoxicilina şi acidul clavulanic). Preparatul s-a administrat de 2 ori pe zi, la copii sub formă de suspensie, iar la maturi în formă tabletată (1g x2 ori pe zi).

La al treilea lot, constituit din 20 de bolnavi, s-a indicat Aksef, cu substanță activă cefuroxim sodic. Preparatul Aksef reprezintă o cefalosporină de generația a II-a cu spectru larg de acțiune, inclusiv față de tulpinile producătoare de betalactamaze. S-au indicat zilnic 750 mg i/m în priză unică la maturi şi 300 mg la copii.

Tabelul 1

Rezultate

Criterii		***Penicilina = 15***	***Augmentin = 15***	***Aksef = 20***
Vârsta	copii	3 (20%)	5(33,3%)	2 (10%)
	maturi	12 (80%)	10 (66%)	18 (90%)
Odinofagie la a 2-a zi		12 (80%)	7 (70%)	3 (12%)
Febră la 2 zile		5 (33,3%)	4 (40%)	2 (4%)
Recidive la 2 luni		10 (66,6%)	8 (80%)	4 (16%)
Remisie stabilă		5 (33,3%)	2 (20%)	21 (84%)
Modalitate de administrare		4 ori / zi	2 ori / zi	2 ori / zi

Toți pacienții tratați cu penicilină au suportat bine boala, dar au apărut frecvent recidive, de 2-3 ori pe an. În primele zile de tratament clinica s-a menținut agravată, cu odinofagie pronunțată, iar temperatura s-a normalizat doar la a 3-a zi de la administrarea antibioticului. La examenul orofaringoscopic, în majoritatea cazurilor tonzilele palatine au rămas mărite în volum.

În cazul administrării preparatului Augmentin, 3 pacienți au necesitat schimbarea antibioticului, deoarece au fost forme extrem de grave. Restul pacienților au suportat bine tratamentul.

Majoritatea pacienților tratați cu Aksef au avut o remisie stabilă, iar clinica s-a îmbunătățit din a doua zi de tratament. La examenul orofaringoscopic s-a constatat micşorarea în volum a tonzilelor palatine.

Ca tratament antimicotic la toți pacienții s-a indicat Mycosyst, la maturi 1 tab. de 150 mg, iar la copii 1 tab. de 50 mg la a 4 zi de antibiotic.

Concluzii

1. Rezultatele acestui studiu preliminar arată că preparatul Augmentin este superior calitativ Penicilinei, fiind însă mai eficient doar în cazul formelor subacute de angină.
2. Preparatul antimicrobian Aksef poate fi utilizat în tratamentul anginelor, chiar şi în cazul formelor grave (ulcero-necrotice).
3. Preparatele antibacteriene Aksef şi Augmentin au avantajul administrării zilnice de două ori pe zi.
4. Pe parcursul acestui studiu nu au fost înregistrate cazuri de reacții alergice sau de intoleranță la Augmentin sau Aksef.

Bibliografie selectivă

1. Vladimir Popa, Vasile Andriuța, Nicanor Hodonoagă, *Ghid otorinilaringologic*, Chişinău Universitas, 1994, 280 p.
2. Ion Anatolii, Vladimir Popa, Ion Antohii, Alexandru Sandul, Mihail Hamire, Vasile Cabac, *Otorinolaringologie (Vademecum clinic),* Centrul Editorial-Poligrafic Medcina al USMF, Chişinău, 2000.
3. Valerian Gariuc, *ORL. Concept didactic de alternativă*, Chişinău, 2000.
4. Angelescu M., *Terapia cu antibiotice*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1998.
5. Cohen B., *Les infections ORL aproves ches les inject. Immunodeprimes*. Revue officielle de la Societe Francaise d'ORL et de Pathologic cervico-faciale, 1992, nr 15; 57-59.
6. David N.F., Fairhanks M.D., *Pochet Guide to Antimicrobial Therapy in Otorinolaryngology*, Alexandria, 1993.
7. Greinwald J.H., Wilson J.F., *Peritonsilar avsecess: an unlikely cause of necrotizing fasciitis Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.,* 1995, 104, 133.
8. Păun L., *Tratamentul infecțiilor acute severe*. Editura Medicală, Bucureşti, 1985.
9. Portier M. *Angines á streptocoque a l'adulte*. Revue officielle de la Societe Française d' et de Pathologie cervico-fraciale, nr.14; 65-66, 1992.
10. Vaiculescu M., *Boli infecțioase*, vol. I-II. ed. Medicală, Bucureşti, 1989.

Rezumat

A fost efectuat un studiu pe 3 loturi de pacienți (50 de pacienți, vârsta 2 – 40 de ani) care sufereau de angine ulceronecrotice. S-a analizat efectul tratamentului antibacterian comparativ al anginelor ulceronecrotice prin administrarea penicilinei, aksefului şi augmentinei. Rezultatele studiului au demonstrat că Aksef-ul este superior calitativ în tratamentul anginelor ulceronecrotice.

Summary

A study with 3 groups of patients (50 patients aged 2 - 40 years) affected by ulceronecrotic quinsy was realized. The authors analysed the efficacy of the comparative antimicrobial treatment in ulceronecrotic quinsy using penicilline, aksef and augmentine. The results of the study proved that Augmentine has the superior efficacy in the treatment of ulceronecrotic quinsy.

COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII ALE TONSILECTOMIEI DUPĂ DATELE CENTRULUI REPUBLICAN DE CHIRURGIE FUNCȚIONALĂ, FONOAUDIOLOGIE ŞI RECUPERARE ÎN ORL ÎN PERIOADA 1996 – 2005

Vladimir Popa, prof.univ., **Eusebiu Sencu,** conf.univ., **Uliana Rogac,** medic rezident,
Galina Poalelungi, medic rezident, **Sergiu Merioara,** medic rezident,
IMSP SCR, clinica otorinolaringologie

Actualmente tonsilectomia este una dintre cele mai frecvente intervenții chirurgicale efectuate în clinicile otorinolaringologice. De aceea selectarea bolnavilor pentru operație, respectarea corectă din punct de vedere anatomic a tuturor etapelor de operație, precum şi pregătirea şi supravegherea postoperatorie a bolnavilor au o însemnătate hotărâtoare pentru eficacitatea tratamentului.

Complicațiile posttonsilectomice nu prezintă un pericol pentru viață, de aceea ele nu pot să ne determine să renunțăm la această operație, cu atât mai mult dacă folosim procedee terapeutice prin care putem combate orice complicație, cum ar fi:

1) hemoragiile prin tamponamente ori suturarea pilierilor amigdalieni– perfuzii de componente ale sângelui;
2) septicemiile prin administrarea de antibiotice.

Alte complicații vor fi tratate în funcție de caracterul lor.

Scopul studiului. Analiza incidenței şi structurii complicațiilor posttonsilectomice în CRCFFR ORL pe parcursul anilor 1996 – 2005 după materialele din arhiva IMSP SCR şi din literatura de specialitate din ultimii 10 – 15 ani.

Materiale şi metode. Au fost analizate 4402 foi de observație ale pacienților cărora li s-a efectuat tonsilectomia pe parcursul anilor 1996 – 2005, incidența şi structura complicațiilor posttonsilectomice după o schemă proprie. Numărul operațiilor precum şi frecvența hemoragiilor la acești bolnavi sunt prezentate în *tabelul 1.*

Tabelul 1

Numărul de bolnavi şi frecvența hemoragiilor posttonsilectomice

№ d/o	*Anul*	*Numărul de bolnavi*	*Hemoragii în procente*	
			precoce	*tardive*
1	1996	310	10,1	1,0
2	1997	300	8,2	0,9
3	1998	307	8,7	0,5
4	1999	413	7.9	0,8
5	2000	465	9,1	1,3
6	2001	506	6,3	0,9
7	2002	495	7,5	0,7
8	2003	619	7,7	1,1
9	2004	417	8,3	0,6
10	2005	570	7,9	0,8
	Total	4402	8,1	0,8

Rezultate şi discuții. Confruntarea datelor din literatura de specialitate cu propriile date statistice demonstrează că cele mai frecvente complicații postoperatorii ale tonsilectomiei sunt hemoragiile, urmate de complicațiile infecțioase (angina şi faringita acută, flegmonul periamigdalian şi laterofaringian, otita medie acută, limfadenita cervicală, abcesul pulmonar acut, septicemia, abcesul cerebral etc.) şi de alte complicații, cum ar fi: fonatorii, nervoase, distrofice etc.

Hemoragiile se împart în hemoragii:

- intraoperatorii;
- postoperatorii precoce, de la 1 – 6 ore de la operaţie;
- postoperatorii tardive, care survin la a 5 – 8–a zi după operaţie.

După gradul de hemoragie pot fi:

- hemoragii uşoare;
- hemoragii grave.

Hemoragia poate fi:

- arterială în jet;
- venoasă;
- capilară (parenchimatoasă).

După Пальчун В. Т. (2002), hemoragia poate fi evidentă sau latentă. Datele statistice arată că frecvenţa hemoragiilor variază între 0,2 – 12% (Popa V. şi coaut., 1994), 6 – 8% - în practica pediatrică (Богомильский М. Р., Чистякова В. Р., 2002). La bolnavii care suferă de complicaţii metatonsilare, hemoragiile se observă de două ori mai des în cazurile de febră reumatismală, viciu cardiac, poliartrită, boli infecţioase concomitente (Богомильский М. Р., Чистякова В. Р., 2002).

Riscul hemoragiei postoperatorii creşte în tireotoxicoză, afecţiunile inflamatorii ale ficatului şi rinichilor, hipertensiunea arterială.

Cauzele hemoragiei pot fi generale şi locale:

1. Schimbări în arhitectonica vaselor amigdaliene. Vascularizarea abundentă a lojelor tonsilare şi a ţesuturilor adiacente. În ţesutul periamigdalian pătrund până la 140 de vase arteriale.
2. Variante anatomice anomale de localizare a vaselor sangvine magistrale.
3. Aderenţe între tonsilele palatine şi ţesuturile adiacente, mai ales la bolnavii care au suferit de flegmoane periamigdaliene.
4. Durata, reîncălzirea şi starea tabloului clinic al afecţiunii.
5. Tratamentul cu preparate nesteroidiene.
6. Greşeli în timpul intervenţiei chirurgicale (lezarea ţesuturilor adiacente, lăsarea ţesutului limfoid, hemostaza insuficientă).

Mecanismul hemoragiei depinde de fragilitatea sporită a pereţilor vasculari, pierderea capacităţilor de a se contracta, de dereglările în sistemul de coagulare şi de anticoagularea sângelui în diferite patologii, trombocitopenie, de starea psihică a pacientului, hipertensiunea arterială.

Pentru profilaxia hemoragiilor o mare importanţă are examinarea minuţioasă şi completă a pacientului, pregătirea preoperatorie, hemostaza intraoperatorie adecvată şi supravegherea în dinamică postoperatorie a pacientului.

Complicaţiile infecţioase se întâlnesc mai rar decât hemoragiile şi se clasifică în complicaţii locoregionale, la distanţă şi generale.

• Complicaţiile locoregionale sunt: angina şi faringita acută, flegmonul periamigdalian şi laterofaringian, otita medie acută, limfadenita cervicală etc.

• Complicaţiile la distanţă sunt: abcesul pulmonar acut, mediastinita etc.

• Complicaţiile generale sunt: septicemia, meningita, abcesul cerebral etc.

Alte complicaţii, cum ar fi cicatricele vicioase în faringe, paralizia vălului palatin, contribuie la diverse tulburări, inclusiv vocale (Popa V., 1984).

Complicaţii mai rar întâlnite sunt: lezarea palatului moale şi a pilierilor palatini cu dezvoltarea parezei sau paraliziei palatului moale, disfonie, disfagie (pătrunderea bolului alimentar în nazofaringe în timpul deglutiţiei); lezarea rădăcinii limbii; pareza nervului facial sau a nervului glosofaringian în timpul anesteziei prin infiltraţie; aspirarea tonsilei ablate, care a fost fixată insuficient cu dezvoltarea asfixiei; aspirarea sângelui în timpul operaţiei; emfizem subcutanat.

S-a constatat că bolnavii care au suportat tonsilectomia mai des suferă de faringită cronică (atrofică), IRVA, laringită, traheită, bronşită şi pneumonie decât cei care n-au fost supuşi tonsilectomiei.

Concluzii

1. Tonsilectomia este o operație întâlnită destul de frecvent.
2. In urma efectuării tonsilectomiei pot surveni hemoragii intra-şi postoperatorii, alte complicații.
3. Pentru prevenirea complicațiilor postoperatorii este necesară o examinare minuțioasă şi o pregătire temeinică a pacientului către operație.
4. Operația trebuie să fie efectuată calitativ atât din punct de vedere anatomic, cât şi funcțional.
5. Bolnavul trebuie să fie supravegheat de către otorinolaringolog şi de alți medici la necesitate în perioada postoperatorie pentru prevenirea eventualelor complicații.

Bibliografie selectivă

1. Ababii I., Popa V., Antohi I. ş.a., *Otorinolaringologie (Vademecum clinic),* Centrul Editorial-Poligrafic „Medicina" al USMF, 2000.
2. Gariuc V., *ORL: concept didactic de alternativă,* Chişinău, 2000.
3. Gârbea Ş., Dimitriu A., Firică D., *Chirurgie în ORL*, Bucureşti, 1983.
4. Popa V., Andriuță V., Hodonoagă N., *Ghid otorinolaringologic*, Universitas, Chişinău, 1994.
5. Богомильский М. Р., Чистякова В. Р., *Детская оториноларингология,* Москва, Гэотар-Мед., 2002.
6. Пальчун В. Т., Магомедов М. М., Лучихин Л. А., *Оториноларингология,* Москва, Медицина, 2002.
7. Попа В. А., *Хронический тонзилит*, Кишинёв, 1984.

Rezumat

A fost efectuată o analiză retrospectivă a complicațiilor postoperatorii la pacienții supuşi tonsilectomiei în CRCFFR ORL în perioada anilor 1996-2005 cu stabilirea incidenței complicațiilor postoperatorii după materialele clinicii ORL a SCR şi din literatura de specialitate.

Summary

The present study includes the retrospective analysis of the postoperative complications of amygdalectomy in the patients operated at the RCFSPR in otorhinolaryngology during 1996-2005 and calculation of the incidence of postoperative complications of amygdalectomy according to the data of the ENT-Surgery Clinic of the Republican Training Hospital and of special bibliography.

NOI TEHNOLOGII DE TRATAMENT ORGANOMENAJANT AL CANCERULUI LARINGIAN

Vasile Ciorici, şeful secției „Chirurgia tumorilor capului şi gâtului", Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul laringelui este cea mai frecventă neoformațiune malignă a organelor sferei ORL, constituind cca 50-60% din totalul patologiei oncologice a acestei zone anatomice. În structura morbidității oncologice la bărbați, cancerul laringian ocupă locul 5. Anual în Republica Moldova sunt depistate cca 130 noi cazuri de îmbolnăvire de cancer laringian. Repartizarea pe stadii este următoarea: st.I – 1 (0,8%), st.II – 16 (12,2%), st.III – 92 (70,2%), st.IV – 18 (13,7%). Este un cancer ce afectează cu predelecție populația masculină, raportul bărbați/femei fiind de 11/1. Vârsta medie a bolnavilor este în limitele de 50-60 de ani.

Anual, în clinica „Chirurgie a tumorilor capului şi gâtului” se tratează chirurgical 50-60 de bolnavi cu cancer laringian. Tratamentul combinat în cancerul laringian de stadiile III-IV prevede efectuarea în etapa chirurgicală a laringectomiei (operație de extirpare a organului). Aceste operații sunt, în primul rând, traumatice, cu consecințe majore în plan de reabilitare după tratamentul suportat.

Metoda tradițională în tratamentul stadiilor I-II ale cancerului laringian rămâne a fi metoda radioterapeutică, eficiența ei fiind însă de 50-60%. Cu scopul sporirii ratei eficienței tratamentului în stadiile I-II ale cancerului laringian şi păstrării laringelui ca organ, în clinica „Tumori cap şi gât” au fost implementate operațiile organomenajante de laringofisură + electroexcizie şi crio lojei tumorii.

Materiale şi metode. Pe parcursul ultimilor 20 de ani în clinica „Tumori cap şi gât” a Institutului Oncologic din Moldova au fost efectuate 297 de intervenții organomenajante de înlăturare a tumorilor laringiene. Metodica operației constă din următorii paşi:

1. La prima etapă, sub anestezie locală infiltrativă, se efectuează treheotomia prin incizia longitudinală a peretelui traheii.
2. Ulterior după inducerea bolnavului în anestezie generală cu respirație asistată prin orificiul traheotomic se deschide lumenul laringelui prin incizia longitudinală a cartilajului tiroidian.
3. După vizualizarea tumorii cu bisturiul electric, se efectuează excizia ei cu îndreptarea unui fragment de material morfologic la examen histologic de urgență.
4. Cu scop de ablație se realizează „Crio” a lojei tumorii în 3 şedințe cu expoziția de 3-5 minute.
5. Suturarea pe straturi a plăgii cu plasarea în lumenul laringelui a unui bond de cauciuc şi păstrarea orificiului traheostomei.

Bontul din lumenul laringelui se înlătură la a 7-a zi postoperator. Suturile la piele se sustrag la a 9-10-a zi. La răspunsul morfologic de invazie a peretelui cartilaginos al laringelui, postoperator se administrează o cură de telegamaterapie în doză sumară 40 Gy. În cazul evoluției benefice a maladiei, decanularea pacientului şi suturarea orificiului traheostomic se efectuează, de regulă, în perioada de 6-12 luni postoperator.

Din totalul de 297 de intervenții laringiene organomenajante - 234 (78,8%) au fost efectuate pe motiv de cancer laringian, 29 (9,8%) pe motiv de pahidermie a laringelui, 17 (5,7%) pe motiv de papilomatoză laringiană, 14 (4,7%) angiofibrom laringian şi în 3 cazuri (1%) a fost depistat angiosarcom al mucoasei laringelui.

Rezultate şi discuții. Complicații intraoperatorii au fost înregistrate la 18 bolnavi (6,0%). Cazuri de deces intraoperator nu au fost. La fel au fost înregistrate 7 cazuri (2,3%) de complicații postoperatorii tardive (la a 2-5-a zi după operație) – hemoragie din loja tumorii. 3 din ele au fost soluționate conservativ, în 4 cazuri fiind efectuată ligaturarea art. carotis externa.

Din totalul de 234 de bolnavi de cancer laringian tratați prin metoda descrisă, recidive pe parcursul primului an de viață au fost înregistrate în 22 de cazuri (9,4%), metastaze în g/l cervicali regionali în 11 cazuri (4,7%). Cazurile de recidivă şi netastazare regională au impus reoperare cu efectuarea laringectomiei cu/sau evidării ganglionare cervicale.

Mediana supraviețuirii la 5 ani a bolnavilor cu cancer laringian de st.I-II tratați prin metoda organometajantă descrisă atinge indicele de 81,3%. Supraviețuirea la 10 ani este de 77,6%.

Concluzii. Metoda de intervenții organomenajante în tratamentul cancerului laringian are o rată înaltă de supraviețuire cu un număr redus de complicații postoperatorii şi ceea ce este important – oferă posibilitatea păstrării laringelui ca organ al vorbirii. Implementarea ei mai pe larg în practica medicală va permite evitarea în multe cazuri a intervențiilor extinse şi traumatizante. Implementarea în metodica de tratament a laserului chirurgical va face posibilă reducerea la minim a complicațiilor de hemoragie postoperatorie. Cercetările în acest sens continuă.

Bibliografie selectivă

1. Țîbîrnă Gh., *Ghid clinic de oncologie,* Editura „Universul”, Chişinău, 2003, 828 p.

2. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи,* Москва, 1995.
3. Огольцова Е.С., *Опухоли верхних дыхательных путей,* Москва, 1997.
4. Laramore G.E., Coltrera M.D., *Organ preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer,* Curr.Treat.Options Oncol., 2003 Feb, 4(1), p.15-25.
5. Schröder U., *Current value of open-preservation surgery with special emphasis given to the supracricoid laryngectomy.* Laryngorhinootologie, 2007 Jul, 86(7), p.490-99.
6. Leon X., Lopez M., Garcia J., Viza I., Orus C., Quer M., *Supracricoid laryngectomy as salvage surgery after failure of radiation therapy.* Eur.Arch.Otorhinolaryngol, 2007 Jul; 264(7), p.809-14.
7. Holsinger F.C., Funk E., Roberts D.B., Diaz E.M. Jr., *Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer.* Head Neck, 2006 Sep; 28(9), p.779-84.

Rezumat

Rata înaltă de depistare a cancerului laringian în stadii avansate condiționează efectuarea intervențiilor chirurgicale traumatice. Operațiile chirurgicale organomenajante în stadiile I-II permit obținerea unui rezultat curativ optimal şi păstrarea laringelui ca organ. Sporirea ratei de diagnostic al carcinomului laringian în stadii precoce şi utilizarea tratamentului organomenajant fac posibilă reducerea substanțială a invalidizării acestei categorii de bolnavi.

Summary

High rate of revealing of a larynx cancer in the advanced stages cause performance of traumatic surgical interventions. The organ preserving operations in I-II stages allow to receive an good medical result and to keep a larynx as body. Increase of a diagnostic rate a larynx cancer in the early stages and use the organ preserving treatment much more reduce the rate of invalidization of this category of patients.

CLASIFICAREA LARINGITELOR

Vladimir Popa, dr.h.în medicină, prof. univ., **Ion Antohi,** dr. în medicină, conf. univ., **Sergiu Vetricean,** dr. în medicină, conf. univ.**, Victor Osman,** medic ORL**, Andrei Antohi,** dr. în medicină, asist. univ., **Elvira Gariuc,** medic ORL**, Ofelia Ivasi,** medic ORL, USMF „Nicolae Testemițanu”

În activitatea medicală un rol deosebit îl joacă clasificarea maladiilor după diferite criterii. Lipsa acestor clasificări nu le permite medicilor să folosească unele şi aceleaşi metode de diagnostic şi tratament. De asemenea, este imposibil a efectua analizele cuvenite în diferite probleme medicale. În lume, inclusiv Europa, fiecare țară sau clinică are clasificările sale. Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM), Revizia a 10-a a Organizației Mondiale a Sănătății (O.M.S.) nu include toate formele de laringite.

Scopul studiului a fost cercetarea literaturii de specialitate referitoare la cele mai răspândite clasificări ale laringitelor şi a propunerilor de clasificare a laringitelor.

Propunem următoarea clasificare a laringitelor:

Laringite acute, subacute şi cronice

Laringitele acute se împart în:

- Laringita acută a nou-născutului.
- Laringita acută a copilului.
- Laringita acută din cadrul bolilor infectocontagioase.
- Laringita acută din cadrul unor boli generale.

• Laringita acută banală a adulților.
• Laringita acută a bătrânilor.
• Laringita acută ascendentă, cauzată de bolile inflamatorii ale C.R.I.
• Laringita acută descendentă, cauzată de bolile C.R.S.

Laringite cronice:

• Specifice:
- tuberculoasă;
- sifilitică;
- scleromatoasă.

• Nespecifice:
- catarală,
- hipertrofică;
- atrofică.

• Localizate:
- hiperplazie a plicelor vocale;
- pahidermică;
- pahidermică roşie;
- cheratinoasă;
- acidă (cauzată de refluxul gastroesofagian).

• Difuze:
- catarală;
- pseudomyxomatoasă;
- edemul Reinke;
- corditele polipoide;
- profesională.

• Recidivante.
• În acutizare.
• Postionizante.
• Asociate cu diverse boli în stare decompensată.

Stări precanceroase

• Laringite pahidermice rebele la tratament.
• Laringite leucoplastice cu / sau fără elemente keratinizate.
• Laringite cu papiloame la adulți.
• Polipul laringian (sesil).
• Cancer in SITU.

Concluzii

1. După cum se vede din clasificarea laringitelor, această patologie poartă un caracter polimorf, polietiologic şi clinic.
2. Metodele de diagnostic şi tratament al laringitelor sunt diferite.
3. Clasificarea propusă este simplă, are o mare valoare atât ştiințifică, cât şi practică.
4. Existența a mai multe forme de laringite se poate explica prin faptul că la baza acestor schimbări stau procesele distrofice care în funcție de mai mulți factori pot să se dezvolte în forma localizată difuză, hipertrofică, hiperplastică etc. Deci în aceste cazuri este vorba de un proces dinamic care se poate schimba sub influența unui tratament adecvat.

Bibliografie selectivă

1. Ababii Ion, Popa Vladimir, *Otorinolaringologie pentru medici de familie*, Chişinău, 2002, 235 p.
2. *Clasificația internațională a Maladiilor (CIM),* Revizia a 10-a a O.M.S. (varianta restrânsă), Chişinău, 1995.

3. Popa V., Andriuţă V., Hodonoagă N., *Ghid otorinolaringologic*, Universitas, Chişinău, 1994.

4. Sarafoleanu P., Sarafoleanu C., *Compedium ORL*, Naţional, 1997.

5. Овсянникова Н.С., *Этиопатогенез, диагностика и лечение хронического гипертрофического ларингита в обострении,* Автореф. дисс. канд. мед. наук, Киев, 1996.

6. Погосов В., Антонив В., Банарь И., *Микроскопия и микрохирургия гортани и глотки*, Кишинев, 1989.

7. Шляга И. Д., *Хронический гиперпластический ларингит, классификация и лечение*, Автореф. Дис. канд. Мед. Наук, Минск, 1995.

Rezumat

Scopul studiului a fost cercetarea literaturii de specialitate referitoare la cele mai răspândite clasificări ale laringitelor şi a propunerilor de clasificare a laringitelor.

Summary

The aim of the study was to investigate special literature concerning the most spread classifications of laryngites and of suggestions to classify laryngites.

РОЛЬ ВРАЧА СТОМАТОЛОГА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Ион Мунтяну, проф., **Павел Годорожа,** проф., **Арсение Гуцан,** проф., **Дмитрий Хыцу,** доцент, ГУМФ „Nicolae Testemiţanu”

Предрак – хроническое патологическое состояние на фоне которого возможно развитие злокачественной опухоли. Если напомнить об истории термина „предрак”, то его впервые предложил в 1896 W. Dubrenilh на Международном Конгрессе в Лондоне в своем докладе о кератозах. Сегодня понятие „предрак” используются и на другие области человеческого тела, в том числе и на рото-челюстно-лицевой области.

Несмотря на более чем 100 лет термину „предрак” до настоящего времени единства взглядов на значимость предшествующих патологических процессов, ведущие к перерождению в рак и другие злокачественных опухолей, не существуют. На это имеются и свои объяснения, ведь не всякий „предрак” перерождается в рак. Профессор Л. М. Шабад (1967, 1973), А. И. Пачес (1983), Fonldsi (1969-1975) при анализе морфологических изменений в тканях, предшествующих развитию рака, выявили закономерные изменения поверхностного и железистого эпителия. Эти данные также были подтверждены и нами в экспериментальных работах на крысах, мышах, хомячках с индуцированной и привитой опухолью в области нижней губы и слизистой оболочки полости рта (И. Мунтяну 1974, П. Годорожа и соавт., 1983), где были выявлены очаги атипичного зрелого эпителия невоспалительной природы с наклонностью к инфильтрированному росту.

Достижения клинических наблюдений выделили две группы предраков: облигатные и факультативные, использование которых практическому врачу дало бы ощутимый практический эффект. К стоматологу обращается всё население Республики Молдова, нет человека, у которого не были бы проблем со стороны рото-челюстно-лицевой облости.

Из сказанного явствует, что масса врачей стоматологов в Республики Молдова работающих в государственном секторе обладают большим потенциалом в профилактике онкозаболеваний. Если бы каждый врач, а их более 900, имел бы под своим наблюдением 10 больных, то уже 9000 человек с предраковыми состояниями наблюдались бы; больные сами больше беспокоились бы о своём здоровье.

Как сегодня практически проводится это работа ? Если посмотреть на учебный

план, то этому разделу выделены 68 часов, лекций и практических занятий на 5 курсе, что составляет – 11,42%. Для резидентов, перед которыми ставится задача углубления полученных знаний, выделены 5 дней (35 часов) на 3-ем году обучения. Что успевает группа из 15 и более человек усвоить, наверное мало, или группа в лучшем случае только ознакамливается с онкостоматологией. В билетах на выпускных государственных экзаменах данной тематики посвящены 3 вопроса. Для практических врачей усовершенствования по данной теме вообще не проводится.

Таким образом, приступая к практической деятельности врач этому разделу не уделяет должного внимания. У него отсутствует онконастороженность. В стоматологических кабинетах, в стоматологических поликлиниках отсутствует журнал диспансерного наблюдения данной категории больных. Из стоматологии исчезла специальность пародонтолога, который выполнял огромный труд в онкостоматологии.

В Республике Молдова открыты 336 частных стоматологических кабинетов, из них 188 в Кишинёве, в которых работают более 500 врачей, которые также отстранились от онкологии.

В лечебных стоматологических учреждениях не достаточно проводится работа по профилактики злокачественных опухолях рта и челюстно-лицевой области, отсутствуют тематические бюллетни, не проводится беседа с больными на указанные темы, нет выступлений по радио и телевидению. В материалах последних съездов стоматологов Республики Молдова имеется скромное количестсво публикаций по предракам.

Из вышеизложенного явствует, что профилактика злокачественных опухолей полости рта и челюстно-лицевой области врачами стоматологами на уровне предрака проводится недостаточно. В заключение считаем, что нужно изыскать все возможности реанимировать эту работу на всех уровнях стоматологической службы, используя семинары, главных врачей районных больниц, курсы усовершенствования врачей, аттестационную комиссию, Ассоциацию Стоматологов Республики Молдова и другие.

Литература

1. Годорожа П. Д., Годорожа Н. М., Яковлева И. А.*, Предрак слизистой полости рта и красной каймы нижней губы*, Кишинёв, 1983, стр. 180.

2. Мунтяну И. Ф., *Морфологические изменения в опухолевой ткани под влиянием циклофосфана и рентгенооблучения*. Материалы второй Научной Конференции Стоматологического факультета, Кишинёв, 1974, с. 74-75.

3. Мунтяну И. Ф., *Циклофосфан в комбинированном лечении злокачественных опухолей челюстно-лицевой локализации //* Кандидатская диссертация, Кишинёв, 1974, стр. 111.

4. Пачес А. И., *Опухоли головы и шеи*, М, 1983.

5. Fonldsi L., *Neoplastic development,* V. 1-2 L./ -N. Y., 1969-1975.

6. Шабад Л. М., *Предрак в экспериментальном морфологическом аспекте*. М.,1967.

7. Шабад Л. М., *О совещании экспертов (ВОЗ) по морфологическому определению предрака* // Вопросы онкологии, том 4, 1973, стр. 117.

Rezumat

A fost analizat lucrul efectuat în ultimii ani în domeniul profilaxiei tumorilor regiunii oro-maxilo-faciale. Această activitate este insuficientă şi nu asigură o profilaxie adecvată. Este necesar de a reanima acest domeniu la toate nivelurile de activitate medicală.

Summary

It was examened the profilaxy of malignant cancer in oro-maxillo-facial region, in Republic of Moldova on last years. This activity is insufficient that why is necessary to reanimate this work at all standarts.

METODOLOGIA PROFILAXIEI SECUNDARE ÎN CANCERUL GLANDEI MAMARE

Peotr Pihut, dr. h. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul glandei mamare reprezintă forma predilectă de neoformaţiuni la populaţia de genul feminin în multe ţări ale lumii, inclusiv Republica Moldova. Cu toate acestea, incidenţa îmbolnăvirii prin cancer mamar în Republica Moldova, la fel ca şi în toată lumea, continuă să crească.

Indicii standarzi de îmbolnăvire prin cancer mamar a populaţiei feminine au reprezentat în anii 1980 şi 1989, respectiv, 28,7 şi 33,8%, în 1994 – 47,4%, în 1999 – 43,0% şi în 2005 – 41,8%.

Deşi metodele de tratament utilizate sunt în continuă perfecţionare, în tratamentul cancerului mamar a fost atinsă limita maximă a posibilităţilor şi careva perspectivă în sporirea eficacităţii tratamentului CM la ora actuală nu poate să existe. Cu toate acestea, metodele de tratament niciodată nu vor stopa creşterea îmbolnăvirii prin cancer mamar.

Unicele perspective reale, de sporire a eficacităţii luptei cu cancerul mamar la nivel populaţional pot fi legate de dezvoltarea şi implementarea în practica ocrotirii sănătăţii a metodelor ştiinţific argumentate de profilaxie a CM. Eficacitatea profilaxiei CM este posibilă în următoarele condiţii: conştiintizarea importanţei profilaxiei de către populaţie; crearea tehnologiilor reale şi eficiente de profilaxie; pregătirea cadrelor; existenţa unei baze materiale [1]. Toate condiţiile enumerate la etapa actuală în Republica Moldova lipsesc. Mai întâi de toate, trebuie de accentuat importanţa metodologiei ştiinţific argumentate în profilaxia CM. Subestimarea importanţei ei reprezintă frâna principală în dezvoltarea profilaxiei CM.

Profilaxia secundara a CGM – metodele depistării precoce (preclinice) a maladiilor, schimbările tumorale şi metodele contemporane de tratament efectiv, ce preîntâmpină trecerea tumorilor benigne în tumori maligne sau progresarea procesului tumoral.

Din punct de vedere etiopatogenetic în profilaxia neoformaţiunilor maligne, în particular, a cancerului glandei mamare pot fi accentuate trei direcţii metodologice de bază. Prima direcţie este cauzală, adică înlăturarea cauzelor primare de îmbolnăvire, factorii etiologici (factori de risc). A doua – stoparea dezvoltării procesului la etapa precanceroasă, adică tratamentul precoce şi efectiv. A treia – diagnostica tumorilor preclinice, adică depistarea precoce, activă a tumorii, când tratamentul contemporan şi adecvat poate asigură în majoritatea cazurilor însănătoşirea totală.

Posibilităţile contemporane de utilizare a acestor trei direcţii în profilaxia CGM sunt diverse. Cercetările efectuate de noi după metoda „caz - control” cu complexul factorilor cunoscuţi şi mai puţin cunoscuţi în planul aprecierii posibilei lor legături cu riscul apariţiei CGM. [4]. Drept material pentru studiu, au servit datele obţinute la examinarea a 1470 de bolnave primare cu CGM şi a 1470 de persoane de control, selectate identic fiecărui caz de cancer după vârstă, naţionalitate, nivelul de studii, locul de trai şi caracterului muncii exercitate.

Pornind de la datele din literatura de specialitate şi de la rezultatele studiului personal, la factorii de risc pot fi atribuiţi următorii:

1. Prezenţa la rudele de gradul I sau II de rubedenie a CGM.
2. Unele devieri ale funcţiei menstruale: menopauză tardivă, perioada îndelungată a funcţiei ovariene, scurtarea perioadei de amenoree lactaţională, prezenţa discomfortului premenstrual.
3. Perioada scurtă sau lipsa vieţii sexuale.
4. Lipsa naşterilor în anamneză sau naşteri primare tardive (după 30 de ani).
5. Lipsa sau perioada scurtă de lactaţie.
6. Date antropometrice: indicele ponderal mai mare de 30, diametrul areolei mai mare de 4 cm, indicele Brugş mai mare de 56.
7. Traume psihoemoţionale cronice (frecvente) şi trauma mecanică a glandei mamare în anamneză.

Înlăturarea sau neutralizarea factorilor de risc enumeraţi mai sus teoretic ar putea contribui la

micşorarea morbidităţii prin CGM, însă, în majoritatea cazurilor, aceşti factori sunt greu dirijabili în populaţie. Cu toate acestea, informaţia despre factorii respectivi şi corelaţia cu riscul dezvoltării CGM în formă adecvată trebuie folosiţi în luminarea sanitară a populaţiei.

Utilizarea metodei nr.2 a direcţiei metodologice în profilaxia CGM – profilaxia la etapa schimbărilor precanceroase şi afecţiunilor glandelor mamare – se reţine din motivele lipsei criteriilor clinico-morfologice precise ale schimbărilor precanceroase şi pretumorale ale glandei mamare şi contrazicerii datelor din literatură despre legătura diverselor forme ale afecţiunilor tumorale benigne ale glandei mamare şi riscul apariţiei CGM.

În scopul stabilirii acestei legături între afecţiunile benigne ale glandei mamare şi CGM am efectuat un studiu complex de examinare atât a datelor indirecte, cât şi a celor directe [2]. În particular a fost efectuat un studiu comparativ al epidemiologiei afecţiunilor benigne ale glandei mamare şi ale CGM cu aprecierea factorilor comuni de risc ai acestor patologii ale glandei mamare. Legătura etopatogenică a diverselor forme ale afecţiunilor benigne ale glandei mamare şi CGM a fost cercetată în 3 studii independente cu utilizarea diferitor direcţii metodologice în aprecierea acestei legături retrospective, retroprospectiv, prospectiv.

Pentru studierea generalizării şi a deosebirii factorilor ce influenţează riscul dezvoltării CGM şi afecţiunilor benigne ale glandei mamare a fost efectuat un studiu epidemiologic după metoda „caz - control". Drept material pentru studiu, au servit datele examinărilor a 1470 de bolnave primare cu CGM, a 2813 bolnave cu afecţiuni benigne ale glandei mamare (275 – cu chisturi, 614 – cu fibroadenoame, 97 – cu papilom intraductal, tipuri de patogeni) şi a 3290 de femei fără patologia glandei mamare pentru control.

În urma studiului efectuat, au fost evidenţiaţi factorii ce au legătură veridică, stabilită statistic în riscul dezvoltării fiecărei maladii a glandei mamare enumerate anterior *(graficul 1)*. Cele mai tangenţiale legături ale factorilor de risc au fost desemnate între CGM şi matopatiile – 90% de cauze similare în grupa de vârstă până la 50 de ani şi 75% - în grupa de vârstă după 50 de ani. O mare rată a factorilor a evidenţiat o legătură identică a CGM în chisturi (58%) şi fibroadenoame (71%), dar numai în grupa de vârstă de până la 50 de ani. Cel mai mult se deosebesc de CGM, după caracterul legăturilor cu factorii de risc, papilomul intraductal. Relaţia elocventă între majoritatea factorilor de risc şi dezvoltarea papilomului intraductal lipseşte, ceea ce denotă despre o etiologie aparte a acestei afecţiuni în comparaţie cu CGM şi cu alte forme ale afecţiunilor benigne ale glandei mamare.

O altă direcţie în studierea posibilei legături etiopatogenetice între afecţiunile benigne ale glandei mamare şi CGM reprezintă studiul consecutivităţii şi posibilei apariţii a CGM după sau pe fundalul afecţiunilor benigne ale glandei mamare. Cu acest scop am utilizat 3 direcţii metodologice independente. În primul caz a fost efectuată studierea retras retrospectivă comparativă a indicilor afecţiunilor benigne ale glandei mamare în anamneză la 857 de bolnave cu CGM şi la 3964 de femei identice sănătoase pentru control. Analiza corespunzătoare nu a elucidat deosebiri esenţiale între bolnavele cu CGM şi grupa de control, la frecvenţa în anamneză a afecţiunilor benigne ale glandei mamare atât în general *(tab. 1),* cât şi în formele ei particulare *(tab. 2)*.

În acelaşi timp, frecvenţa mastitelor şi a traumelor mecanice ale glandei mamare era evident mai mare în grupa bolnavelor cu CGM în comparaţie cu grupa de control.

Tabelul 1

Grupa de vârstă	***Bolnave cu CGM***		***Grupa de control***	
	Numărul persoanelor	*Maladii benigne*	*Numărul persoanelor*	*Maladii benigne*
20-29 de ani	40	2-5%	429	21-4,9%
30-39	240	22-9,2%	1164	101-8,7%
40-49	200	28-14%	1371	175-12,5%
50-59	236	27-11,4%	721	73-10,3%
> 60	141	9-6,4%	288	17-5,9%
În total	857	88-10,3%	3964	387-9,8%

Tabelul 2

Grupa, numărul persoanelor	***Mastopatia***	***Forma difuză nodulară***	***Fibroadenoame***	***Mastita***	***Trauma***	***Altele***
Bolnave cu CGM, 857	591/6,9%	12/1,4%	11/1,3%	295/34,4%	34/4%	6/0,7%
Control, 3964	239/6%	54/1,4%	44/1,1%	914/23%	87/2,2%	50/1,3%
Altele	-	-	-	P<0,001	p<0,001	

În cazul direcției metodologice retrospective au fost utilizate materialele cercetărilor histologice şi citologice efectuate în Institutul Oncologic din Moldova pe parcursul a 10 ani. Total analizei au fost supuse 10776 de cazuri de afecțiuni benigne ale glandei mamare verificate morfologic, inclusiv 2427 de cazuri de chisturi, 3162 – fibroadenoame, 2204 – mastopatie fibrochistică, 226 – papilom intraductal, 1335 – glanda mamară secernată, 1362 – alte afecțiuni ale glandei mamare.

În studiu suma totală persoană-ani de studiere a reprezentat 60872, numărul total de cazuri ale CGM depistate în grupa de studiu în această perioadă a fost de 35.

Compararea indicilor morbidității aşteptați prin CGM, calculați în baza indicilor morbidității de vârstă prin CGM a populației Republicii Moldova pentru perioada respectivă, cu datele obținute a relevat lipsa creşterii esențiale a morbidității prin CGM în general în grupa de studiu al cazurilor afecțiunii benigne ale glandei mamare. Raportul indicilor obținuți față de cei aşteptați a fost de 1,6. La analiza datelor corespunzătoare după subgrupe separate cu diverse forme de afecțiuni benigne ale glandei mamare, o creştere evidentă a morbidității prin CGM s-a observat numai în subgrupele cu papiloame intraductale şi chisturi *(tab. 3)*.

Raportul indicilor obținuți şi al celor aşteptați în aceste subgrupe au reprezentat 5,4 şi 1,6.

Tabelul 3

Maladiile precanceroase	***Numărul persoanelor – ani de studiu***	***Indicii probabili ai morbidității***	***Indicii reali ai morbidității***	***Raportul***
Fibroadenom	21111	4,82	3	0,62
Papilom intraductal	1140	0,74	4	5,4
Chist	13103	9,0	14	1,6
Glanda mamară secernată	6429	3,6	3	0,83
Mastopatie	12558	7,3	8	1,1
Altele	6531	4,6	3	0,66
În total	60872	30,1	35	1,16

În cazul direcției trei metodologice a fost efectuat un studiu prospectiv cu cercetarea a 6501 femei investigate timp de 10 ani. La momentul includerii în grup la 2769 de paciente a fost diagnosticul de forma difuză a mastopatiei, la 272 – chisturi ale glandei mamare, la 88 – papilome intraductale, la 354 – fibroadenom şi la 334 alte afecțiuni benigne ale glandei mamare. În perioada de studiu în grup au fost depistate 30 de cazuri primare de moirbiditate prin CGM. O creştere evidentă a indiciilor reali de morbiditate prin CGM față de indicii presupuşi de 7,5 ori şi 3,1 ori s-a observat în subgrupele cu papilom intraductal şi chisturi ale glandei mamare *(tab. 4)*.

Tabelul 4

Formele tumorilor benigne ale glandei mamare	***Numărul persoană-ani de studiu***	***Indicii probabili ai morbidității***	***Indicii reali ai morbidității***	***Raportul***
Fibroadenom	2406	1,3	1,0	0,8
Papilom intraductal	566	9,4	3	7,5
Chist	2238	1,62	5	3,1
Mastopatie (operată)	4601	2,74	3	1,1
Mastopatie (neoperată)	14261	7,5	7	0,93

Altele	2256	1,54	1	0,65
Sănătoase	21295	13,8	10	0,72
În total	47823	28,9	30	1,03

Totalizând rezultatele obținute prin utilizarea diverselor direcții metodologice în studiul posibilei legături etiopatogenetice între afecțiunile benigne ale glandei mamare şi CGM, se poate conclude că metodic mai veridice sunt datele obținute prin studiul retrospectiv şi prospectiv fragmentar, care au evidențiat sporirea riscului de apariție a CGM în subgrupele de femei cu papilom intraductal şi chisturi ale glandei mamare.

A treia direcție metodologică în profilaxia secundară a CGM este bazată pe diagnosticul preclinic al tumorii după scriningul special al femeilor (concepția scriningului). Metodologic se determină scriningul prognostic şi cel diagnostic.

Scriningului prognostic în studiul nostru au fost supuse 1304 femei în vârstă de la 20 până la 72 de ani, care au fost examinate în cabinetele mamologice specializate. În această grupă au fost incluse femeile cu afecțiuni benigne ale glandei mamare (70%) şi 30% - femei sănătoase. Pentru aprecierea riscului dezvoltării CGM s-a utilizat criteriul format în baza metodicii de analiză regresională. În grupa de risc au fost evidențiate 7,8% femei, fiecare din ele fiind supravegheate în medie 3-4 ani. În studiul prospectiv cancerul s-a depistat în 11,1% cazuri.

Scriningului diagnostic cu utilizarea examenului fizic al glandelor mamare de către specialistul mamolog au fost supuse 2263 de femei în limitele de vârstă de la 20 la 60 de ani. Pentru examenul suplimentar, cu utilizarea mamografiei, termografiei, ecografiei, examenului citologic, au fost selectate 213 femei (9,40), cancerul fiind depistat la 7(3,3%) *(tab. 5)*.

Tabelul 5

Tipul scriningului	***Numărul***	***Grupa până la studiu***	***Rezultatele***
Scrining prognostic	1304	102/7,8%	11/11,1%
Scrining diagnostic	2263	213/9,4%	7/3,3%

În baza datelor elucidate în acest studiu se confirmă necesitatea unei abordări ştiințific argumentate a problemei profilaxiei secundare în general. Probleme primordiale sunt: determinarea stărilor pretumorale cu o incidență sporită de transformare în cancer, elaborarea criteriilor de prognozare a malignizării individuale a proceselor de fond ce anticipează procesele patologice; studierea condițiilor şi a factorilor care contribuie sau stimulează transformarea schimbărilor precanceroase în canceroase, crearea metodelor de diagnostic precoce, preclinice; stabilirea metodelor de tratament şi dispanserizare a bolnavelor cu afecțiuni benigne ale glandelor mamare, eficiente în planul profilaxiei cancerului mamar; determinarea metodelor de tratament optimale, în cazul afecțiunilor tumorale, la etapa lor preclinică de dezvoltare; studierea factorilor psihosociali, ce influențează participarea populației la diverse măsuri profilactice.

Bibliografie selectivă

1. Левшин В.Ф., *Методология медицинской профилактики раковых заболеваний* // Вестник ВОНР. АМН СССР, №2, 1991, с.3-6.

2. Левшин В.Ф., Пихут П.М., *Эпидемиология рака молочной железы* // Тирасполь, 1997, 223 с.

3. Пихут П.М., Левшин В.Ф., Кучиеру А.Г., Москалева Л.И., *Возможности диагностического и прогностического скрининга РМЖ* // Тезисы всесоюзного симпозиума «Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведение органосохраняющего лечения», Кострома, 5-6 июня 1991, с. 76-77.

4. Пихут П.М., *Доброкачественные заболевания и РМЖ (клинико-эпидемиологическое исследование)* // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москова, 1995, 23 с.

Rezumat

Din punct de vedere etiopatogenetic, s-au accentuat trei direcţii metodologice de bază în profilaxia neoformaţiunilor maligne, în particular, a cancerului glandei mamare. Prima direcţie – cauzală, adică înlăturarea cauzelor primare de îmbolnăvire, factorii etiologici (factori de risc). A doua – stoparea dezvoltării procesului la etapa precanceroasă, adică tratamentul precoce şi efectiv. A treia – diagnostica tumorilor preclinice.

Summary

We can select three methodological approaches to the secondary prophylactic of the breast cancer (BC) looking from ethiopatogenetic positions. The first approach is causal which deletes risk factors. The second approach stops process development in the pre-tumor stage. The third approach includes pre-clinic diagnose of tumors.

It is obvious that the whole problem of secondary prophylactic needs a serious scientific investigation.

OPERAŢIILE CONSERVATOARE DE ORGAN ÎN CANCERUL MAMAR - REZULTAT COSMETIC ŞI FUNCŢIONAL

Vitalie Machidon, dr. în medicină, **Vasile Jovmir,** dr.h. în medicină, **Simona Chiaburu,**
Institutul Oncologic din Moldova

Aspectul estetic al sânului operat joacă un rol psihologic important şi pentru multe persoane este un element determinant al calităţii vieţii. Amputarea sânului, cu precădere la pacientele tinere, poate avea un impact psihologic deosebit, impunând concomitent o reconstrucţie a imaginii corporale feminine. În perioada preoperatorie pacientele, de asemenea, pot manifesta o anxietate de anticipare, al cărui nivel pare a fi într-o relaţie lineară cu calitatea recuperării postoperatorii [1].

Scopul studiului. Estimarea efectelor cosmetic şi funcţional în operaţiile conservatoare de organ la glanda mamară.

Materiale şi metode. Au fost studiate rezultatele cosmetice şi funcţionale, imediat şi la distanţă ale 150 de paciente cu cancer mamar $T_1N_0M_0$ - $T_2N_{0-1}M_0$, primar operabil, evaluabile clinic, care au fost examinate şi supuse unui tratament preoperator. Datele din *tab. 1* relevă repartiţia pacientelor cu cancer mamar conform tratamentului administrat preoperator şi tipului de tratament chirurgical efectuat.

Tabelul 1

Repartiţia cazurilor de CM conform tratamentului administrat preoperator şi tipului de tratament chirurgical efectuat

Metoda preoperatorie de tratament	*Lotul total*	*%*	*Tipul de tratament chirurgical efectuat*
Chimioterapie intravenoasă +TGTHD + chimioterapie local-intramamară + hipertermie electromagnetică locală (lot A)	49	100	Rezecţie sectorală lărgită a glandei mamare cu limfadenectomie axilară la toate nivelurile şi plastie musculară
Telegamaterapie hiperdozată (lot B)	50	100	Rezecţie sectorală lărgită a glandei mamare cu limfadenectomie axilară la toate nivelurile şi păstrarea nervilor în câmpul operator
Lotul martor (lot C)	51	100	Rezecţie sectorală lărgită a glandei mamare cu limfadenectomie axilară la toate nivelurile

Intervenţia chirurgicală radicală a constat din rezecţie sectorală lărgită a glandei mamare cu limfadenăctomie axilară la toate nivelurile, în întregul studiu. În lotul A intervenţia chirurgicală s-a

prelungit cu efectuarea plastiei defectului format al sânului, fiind folosit muşchiul mare pectoral. În lotul B intervenţia chirurgicală s-a efectuat cu păstrarea în câmpul operator a nervilor: toracodorsalis, subscapularis; cutaneus brahis medialis, intercostobrahialis, toracicus longus. Intervenţia chirurgicală la pacienţii din lotul martor C a fost înfăptuită în mod standard numai cu păstrarea nervilor subscapularis şi toracicus longus, fără plastie musculară.

În funcţie de sediul tumorii s-a constatat o predominare a intervenţiilor chirurgicale la tumorile localizate în pătratul lateral superior – 76 (50,7%) de cazuri, în cel lateral inferior – 38 (25,3%) de cazuri *(tab. 2)*.

Tabelul 2

Localizarea focarului primar în glanda mamară la pacientele de CM

Lotul de paciente	***Localizarea focarului primar în patratele glandei mamare***									
	Intern superior		***Intern inferior***		***Central***		***Lateral superior***		***Lateral inferior***	
	abs.	***%***	***abs.***	***%***	***abs.***	***%***	***abs.***	***%***	***abs.***	***%***
Lotul A	7	14,3	4	8,2	6	12,2	23	46,9	9	18,4
Lotul B	5	10,0	3	6,0	0	0	27	54,0	15	30,0
Lotul C	7	13,7	3	5,9	1	1,9	26	51,0	14	27,5
În total	19	12,7	10	6,7	7	4,7	76	50,7	38	25,3

În *tab. 3* este redată repartiţia cazurilor supuse intervenţiei conservatoare de organ în funcţie de dimensiunea tumorii primare, remarcându-se o preponderenţă netă a tumorilor cu dimensiuni între 2 şi 3 cm.

Tabelul 3

Distribuţia cazurilor investigate în funcţie de dimensiunea tumorii primare

Loturele de paciente	***Total cazuri***	***Categoriile de dimensiuni***					
		1-2 cm	***%***	***2-3 cm***	***%***	***3-4 cm***	***%***
Lotul A	49	6	12,3	40	81,6	3	6,1
Lotul B	50	8	16,0	37	74,0	5	10,0
Lotul C	51	9	17,6	36	70,6	6	11,8
În total	150	23	15,3	113	75,4	14	9,3

Rezultate şi discuţii. Din primele ore după intervenţia chirurgicală conservatoare de organ se constată o reducere a discomfortului psihic al pacientelor. Sechelele funcţionale şi morfologice locoregionale primare se apreciază deja în prima – a doua zi după efectuarea intervenţiei chirurgicale. Procesul de evaluare are un dublu aspect – subiectiv şi obiectiv [2].

Aspectul subiectiv a fost apreciat prin chestionarea pacientei la aspectul sânului tratat (mărime, formă, culoarea tegumentelor, consistenţa sânului şi a braţului, cicatrice) şi la funcţionalitatea braţului şi a umărului (edem, durere, limitarea mişcărilor, sensibilitatea cutanată şi digitală). Răspunsurile pacientei au fost înregistrate pe o scară cu 4 gradaţii (absent, discret, moderat, sever) *(tab.4)* şi coroborate cu aprecierea observatorilor.

Tabelul 4

Aspectul subiectiv apreciat

Lotul de paciente	***Numărul total***	***Aspectul subiectiv apreciat***							
		Absent		***Discret***		***Moderat***		***Sever***	
		abs.	*%*	*abs.*	*%*	*abs.*	*%*	*abs.*	*%*
Lotul A	49	9	18,4	29	59,2	11	22,4	-	-
Lotul B	50	5	10,0	20	40,0	23	46,0	2	4
Lotul C	51	4	7,8	19	37,3	25	49,0	3	5,9
În total	150	18	12,0	68	45,3	59	39,3	5	3,3

Aspectul subiectiv la pacientele din lotul A, comparativ cu cel al pacientelor din lotul C, s-a dovedit a fi statistic concludent: $x^2=12,79$; $p<0,05$. Al doilea aspect al evaluării include aprecieri obiective ale asimetriei mamelonului, circumferinţei ambelor braţe şi ale mişcărilor de abducţie şi deplasare orizontală ale articulaţiei umărului. Asimetria mamelonului apreciată la pacientele din

lotul A, comparativ cu a celor din lotul C, a evidenţiat o deosebire statistic concludentă: x^2=19,46; p<0,01, iar măsurarea circumferinţei braţelor în aceleaşi loturi de paciente nu s-a deosebit, statistic neconcludent: x^2=0,02; p>0,05 *(tab.5.)*

Tabelul 5

Evaluarea aspectului obiectiv

Lotul de paciente	***Numărul total de paciente***	***Aspectul obiectiv apreciat***					
		Asimetria mamelonului		***Circumferinţa braţelor***		***Mişcări***	
						abducţie	***deplasare orizontală***
		abs.	*%*	*abs.*	*%*	*grade*	*grade*
Lotul A	49	30	61,2	19	38,8	100-130	90-100
Lotul B	50	45	90,0	20	40,0	105-135	90-110
Lotul C	51	47	92,1	20	39,2	90-115	80-90
În total	150	122	81,3	59	39,3	98.3-126,6	86,7-100

Aprecierea amplitudei mişcărilor în articulaţia umărului am efectuat-o după metoda propusă de Kulakowski, Mika (1979). Au fost analizate mişcările în două direcţii principale: abducţie – la 180^0 şi deplasarea orizontală – la 120^0. Amplituda mişcărilor de abducţie în articulaţia umărului la pacientele din lotul A am constatat-o în limitele de $100\text{-}130^0$, la cele din lotul B – de $105\text{-}135^0$, la cele din lotul martor – de $90\text{-}115^0$. Deplasarea orizontală în articulaţia umărului a avut o ampltudă de $90\text{-}100^0$ la pacientele din lotul A, de $90\text{-}110^0$ la cele din lotul B şi de $80\text{-}90^0$ la pacientele din lotul C. S-a stabilit o îmbunătăţire evident uşoară a amplitudei atât în mişcarea de abducţie, cât şi în deplasarea orizontlă a mişcărilor în articulaţia umărului la pacientele din lotul B comparativ cu mişcările similare la pacientele din lotul A şi, în special, la cele din lotul C.

Efectul cosmetic este net superior la pacientele din lotul A, la care rezecţia parţială a glandei mamare şi limfadenăctomia axilară la toate nivelurile au fost asociate cu o plastie intraoperatorie, fiind folosit muşchiul pectoral mare.

Amplituda mişcărilor de abducţie în articulaţia umărului şi în deplasarea orizontală este mai bună la pacientele din lotul B, la care s-au păstrat nervii toracodorsalis, subscapularis, cutaneus brahis medialis, intercostobrahialis şi toracicus longus din câmpul operator.

În aprecierea aspectului subiectiv la 5 ani *(tab.6)* am atestat o uşoară ameliorare a rezultatelor la distanţă, comparativ cu cele imediate. Efectul cosmetic rămâne net superior la pacientele din lotul A, la care rezecţia parţială a glandei mamare şi limfadenăctomia axilară la toate nivelurile au fost asociate cu o plastie intraoperatorie din muşchiul pectoral mare.

Clasificarea aspectului subiectiv în funcţie de metoda chirurgicală de tratament al pacientelor din loturile A,B şi C a înregistrat valori statistic concludente: x^2=20,87; p<0,001.

Tabelul 6

Aspectul subiectiv al efectului cosmetic la 5 ani

Lotul de paciente	***Numărul total de paciente***	***Aspectul subiectiv apreciat***							
		absent		***discret***		***moderat***		***sever***	
		abs	*%*	*abs*	*%*	*abs*	*%*	*abs*	*%*
Lotul A	47	11	23,4	31	66,0	5	10,6	-	-
Lotul B	42	7	16,6	17	40,5	17	40,5	1	2,4
Lotul C	34	5	14,7	13	38,3	15	44,1	1	2,9
În total	123	23	18,7	61	49,6	37	30,1	2	1,6

Asimetria mamelonului a fost stabilită la 38 (90,5%) de paciente din lotul B şi la 28 (82,3%) din lotul martor C. În lotul A, în urma efectuării plastiei musculare, asimetria mamelonului a fost evidenţiată la 32 (68,1%) de paciente. Mărimea volumului circumferinţei ambelor braţe la pacientele din lotul A a înregistrat schimbări uşoare în 17 (36,1%) cazuri, schimbări mijlocii în 4 (8,5%) cazuri. În lotul B, respectiv, 16 (38,1%) şi 13 (31%). În lotul C modificări uşoare s-au înregistrat în 15 (44,1%) cazuri, schimbări mijlocii în 12 (35,3%) cazuri şi schimbări majore într-un caz (2,9%) *(tab.7)*. Rezultate estetice şi funcţionale excelente au fost obţinute, practic, la toate pacientele, în special la cele din lotul A. Cele mai nesătisfăcătoare s-au dovedit a fi mişcările în articulaţia umărului în urma efectuării

operaţiilor conservatoare de organ fără păstrarea nervilor în câmpul operator. Ameliorarea amplitudei mişcărilor de abducţie de 105^0-145^0 şi de deplasare orizontală de 95^0-105^0 ale articulaţiei umărului la pacientele din lotul B şi micşorarea volumului circumferinţei braţului operat sunt consecinţe ale conservării nervilor în câmpul operator.

Atât rezultatele cosmetice, cât şi cele funcţionale sunt influenţate de intervalul de timp care a trecut de la tratament. Cele mai frecvente acuze se referă la mobilitatea umărului (cca 50% din bolnave) şi edemul braţului, care sunt mai accentuate după iradierea regiunilor axilară şi supraclaviculară. În aceste cazuri se asociază frecvent şi modificări de formă, volum, consistenţă şi coloraţie ale sânului.

Tabelul 7

Evaluarea aspectului obiectiv al efectului cosmetic la 5 ani

Lotul de paciente	***Numărul total de paciente***	***Aspectul obiectiv apreciat***					
		Asimetria mamelonului		***Circumferinţa braţelor***		***Mişcări***	
						Abducţie	***Deplasare orizontală***
		abs	*%*	*abs*	*%*	*grade*	*grade*
Lotul A	47	32	68,1	21	44,7	100-130	90-100
Lotul B	42	38	90,5	29	69,0	105-135	90-110
Lotul C	34	28	82,3	28	82,3	90-115	80-90
În total	123	98	79,7	78	63,4	98,3-126,6	86,7-100

Rezultate şi discuţii. Aprigele dispute referitoare la valoarea tratamentului conservator al cancerului mamar, care au dominat lumea medicală până în prima jumătate a anilor ’80, au fost înlocuite treptat cu studii ce prezintă rezultatele imediate şi la distanţă ale unor trialuri clinice efectuate de instituţii de prestigiu, care nu mai pot fi ignorate. În plus, în chirurgia conservativă nu se accentuează neajunsurile unei intervenţii mutilante. Lipsesc sechelele funcţionale şi morfologice locoregionale, iar controlul psihic al bolnavei este net superior. Rezultatele cosmetice trebuie analizate cât mai exact preoperator, pentru că un eşec cosmetic în chirurgia conservativă poate fi mai rău decât handicapul unei mastectomii. Raportul dintre tumoră şi volumul global al sânului, dimensiunea sânilor şi conformaţia acestora sunt elemente ce trebuie atent analizate.

Chirurgia conservativă nu trebuie impusă bolnavelor, ci trebuie propusă, urmând a fi adoptată în contextul psihic individual.

Concluzii

Reabilitarea chirurgicală a defectului format în urma rezecţiei sectorale lărgite cu limfadenectomie axilară la toate nivelurile, efectuată prin plastie cu muşchiul pectoral mare, permite a obţine un rezultat cosmetic apreciabil, iar păstrarea în câmpul operator a nervilor toracodorsalis, subscapularis; cutaneus brahis medialis, intercostobrahialis şi toracicus longus o funcţionalitate a articulaţiei umărului satisfăcătoare.

Cu toate că operaţia conservatoare de organ în cancerul mamar cu plastie musculară pare foarte simplă, ea cere de la chirurgi o experienţă şi în chirurgia plastică.

Bibliografie selectivă

1. Secrieru A., *Problematica asistenţei psihologice în cancerul mamar* // Radioterapie. Oncologie medicală, vol.II, Cluj-Napoca, nr. 3-4, 1996, p.70.

2. Ghilezan N., Cristina Vitoc, Rancea A., *Tratamentul conservator al cancerului mamar: experienţa Institutului Oncologic „I.Chiricuţă”,* Cluj (1986-1988) // Atitudini terapeutice în cancerul de sân operabil. Volum de rezumate, Oradea-Băile Felix, 25-27 aprilie 1996, p.51-59**.**

Rezumat

În studiu au fost incluse 150 de paciente cu cancer mamar, stadiile I, IIa şi IIb ($T_1N_0M_0$ – $T_2N_{0-1}M_0$), vârsta medie 41,5 ani. Lucrarea analizează rezultatele reabilitării chirurgicale

a defectului mamar, format în urma rezecției sectorale lărgite cu limfadenactomie axilară, efectuată prin plastie musculară cu mușchul pectoral mare şi păstrarea nervilor în câmpul operator.

Summary

The study included 150 breast cancer $T_1N_0M_0$ – $T_2N_{0-1}M_0$ stages I, IIa and IIb patients of 26-57 years of age (average age of 41,5 years). Tumor detection in early stagess could serve as a clinical basis for a less mutilating tretment focused on the preservation of the organ, which proves to be as efficient as major surgical intervention followed by long-term disability of breast cancer patients. The paper describes a method of plastic correction of the breast gland using a breast muscle graft and preserving nerves in the area of the surgical intervention which follows an enlarged sectoral resection and lymphodenactomy.

EVALUAREA RISCULUI EXPUNERII LA RADON ÎN CONDIȚIILE REPUBLICII MOLDOVA

Ion Bahnarel[1], dr. în medicină, **Liubov Coreţchi**[1], dr. în biologie, **Iurie Chiruța**[1], inginer-fizician, **Ion Ursulean**[1], medic-igienist, **Elena Mursa**[1], cercet. ştiinț., **Alexandru Huştuc**[1], inginer-fizician, **Ionel Balan**[1], dr. în biologie, **Elena Coban**[1], medic-igienist, **Thomas Streil**[2], dr. în ştiințe fizice, expert al Agenției Internaționale pentru Energia Atomică, Centrul Național Ştiințifico-Practic de Medicină Preventivă[1], SARAD GmbH Wiesbadener[2]

Estimarea riscului expunerii populației la radiații ionizante întâmpină probleme considerabile de interpretare, generate de existența multiplelor surse de radiație de diversă natură, diferitor căi de expunere şi de numărul limitat de date disponibile. Rezultate veridice pot fi obținute doar în cazul în care monitorizarea este realizată în mod sistematic timp de câțiva ani. O gamă largă de valori ale radiațiilor mediului pot fi identificate pentru câteva tipuri, cum ar fi radonul sau concentrațiile radionuclizilor în apa potabilă, în aerul ambiental etc. Estimările de doză depind considerabil şi de factorii de corelație utilizați în calcule.

Radioactivitatea naturală este o componentă a mediului înconjurător, determinată de prezența în sol, aer, apă, floră şi faună, în organismul uman a substanțelor radioactive de origine telurică şi a componentei radiației cosmice. Radioactivitatea mediului este reprezentată atât de radiația cosmică, componența gazelor radioactive (radon, toron ş. a.), exhalate din scoarța terestră, cât şi radiația provenită de la radionuclizii artificiali (tehnogeni) ^{137}Cs, ^{90}Sr ş. a., ca urmare a testărilor armamentelor nucleare şi a accidentelor nucleare de la centralele atomoelectrice, preponderent de la CAE Cernobâl [1, 11].

Raportul UNSCEAR (Comitetul Ştiințific al Națiunilor Unite pentru Efectele Radiațiilor Atomice, 2000) [12] estimează doza medie anuală *per capita* de la sursele naturale în valoare de 2,4 mS/an (*tab. 1*).

Tabelul 1

Componența dozei medii anuale *per capita* de la sursele naturale

Sursa	***Doza efectivă echivalentă anuală, mSv***
Expunerea naturală:	2, 4
Radiația cosmică	0, 4
Radiația *gamma* terestră	0, 5
Expunerea internă, inhalare radon	1, 2
Ingestia	0, 3

Contribuția expunerii de la sursele artificiale este reprezentată de examinările medicale (0,3 mSv), testările nucleare în atmosferă (0,005 mSv), accidentul de la Cernobâl (0,002 mSv), producerea de energie nucleară (0,001 mSv). Contribuțiile tuturor altor surse (radionuclizii din produsele de consum) sunt mult mai mici ca cele determinate de producția de energie nucleară [17].

În baza cercetărilor efectuate până în prezent, organizația Mondială a Sănătății (OMS) conchide că radonul (^{222}Rn) şi descendenții lui de viață scurtă constituie un risc pentru sănătate, deoarece ei emit mari cantități de particule *alfa* şi *beta*, cauzând circa 15 % din structura morbidității globale prin cancer pulmonar. Unii savanți afirmă că radonul, fiind gaz radioactiv de origine naturală, care se poate acumula în aerul încăperilor, este responsabil de circa 9,0 % din decesele cauzate de cancer la plămâni în Europa [17].

În scopul diminuării ratei mondiale a morbidității prin cancer pulmonar şi pentru suportul țărilor în procesul de conştientizare a problemei în cauză, OMS a lansat un proiect internațional, care prevede crearea bazei de date şi elaborarea măsurilor de reducere a riscurilor de expunere a populației la radon [14]. Conform calculelor Biroului Britanic de Radioprotecție, în Marea Britanie anual decedează circa 2500 de pacienți din cauza morbidității prin cancer pulmonar, provocată de expunerea la radon. Cercetările Agenției de Protecție a Mediului din SUA au stabilit că anual circa 20 de mii de îmbolnăviri de cancer pulmonar sunt provocate de expunerea la radon şi la descendenții lui. Monitorizarea concentrațiilor de radon în SUA a demonstrat că concentrația medie a radonului în aerul atmosferic constituia valori mai mici decât $3{,}7 \times 10^{-2}$ Bq/l. Agenția pentru Protecția Mediului din SUA a stabilit limita de securitate a concentrației radonului la nivel de $14{,}8 \times 10^{-2}$ Bq/l. În 5-30 % din casele de locuit din SUA concentrația radonului depăşeşte $14{,}8 \times 10^{-2}$ Bq/l [12]. Problema acțiunii radioecologice a radonului asupra sănătății populației este acută şi în Elveția, Suedia, Finlanda, Austria [12]. Cercetările radiologice, efectuate în diferite centre ştiințifice (Agenția de Protecție a Mediului din SUA, Centrul Ştiințific de Radiologie Medicală din Ucraina, Centrele Medico-Biologice din Rusia) au demonstrat prezența unei corelații pozitive între concentrațiile radonului din aer şi structura morbidității prin cancer pulmonar [10]. Conform datelor statistice, cancerul pulmonar în Republica Moldova se află pe locul trei în structura morbidității oncologice, constituind circa 10,0 % [5].

Radonul, descendent al radiului-226, este un gaz radioactiv inert, care se emană în diverse cantități din diferite tipuri de roci şi soluri. Este uşor degajat din scoarța terestră, dezintegrându-se în descendenți de viață scurtă (0,2 ms…22 ani), radioizotopi ce emană particule *alfa* şi *beta* (*fig. 1*).

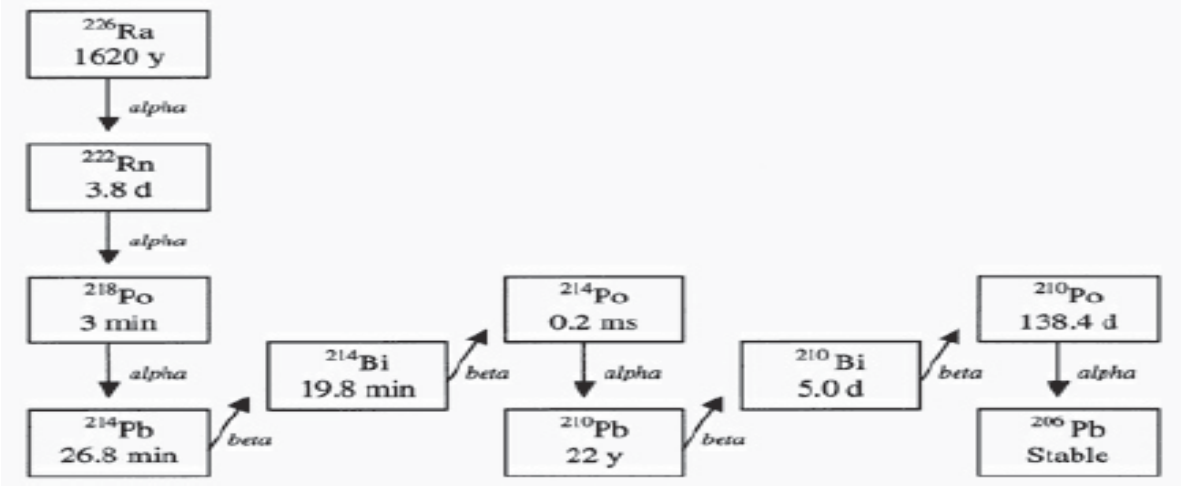


Fig.1. Descendenții procesului de dezintegrare a ^{226}Ra

Radonul se dispersează foarte repede în aerul ambiental al locuințelor, mai ales la parter şi la primele etaje, cu o variație considerabilă în funcție de structura solului, condițiile climaterice şi geofizice. Produşii dezintegrării radonului se pot depune pe mucoasa bronhiilor [16].

Penetrarea nucleului celular de către particulele *alfa* poate cauza schimbări tipice ale genomului în formă de mutaţii punctiforme şi translocaţii. Astfel, descendenţii radonului penetrează celulele şi afectează ADN-ul, ceea ce contribuie la apariţia diferitor afecţiuni, inclusiv cancerul pulmonar. Iradierea epiteliului bronhiilor de către produşii de filiaţie ai radonului prezenţi în atmosfera de lucru din exploatările uranifere şi din alte mine metalifere condiţionează creşterea incidenţei cancerului pulmonar [12].

Cantitatea totală de energie emisă de către descendenţii ^{222}Rn este de 100 ori mai mare decât energia produsă la dezintegrarea iniţială a lui. Radiaţiile de tip *alfa* sunt mult mai periculoase pentru ţesutul pulmonar, deoarece sunt mai masive şi mai grele decât alte tipuri de radiaţii ionizante. Astfel, iradierea *alfa* emisă de către descendenţii radonului în plămâni nu poate acţiona în celulele altor organe, cancerul pulmonar fiind principalul pericol provocat de către radon.

În condiţii normale, riscul declanşării cancerului pulmonar este de circa 25 de ori mai mare la fumători, crescând direct proporţional cu concentraţia de radon în locuinţe. Perioada latentă constituie 30 de ani. S-a demonstrat că în cazul dozelor mici, riscul expunerii la ^{222}Rn are o dependenţă liniară în funcţie de doză. În cazul în care expuşii sunt fumători, riscul creşte în progresie geometrică, tutunul ţigărilor conţinând $0,37x10^{-2}$ - $3,7x10^{-2}$ Bq/kg de ^{210}Po, care reprezintă un descendent al ^{222}Rn, care prin particulele *alfa* pe care le emite iradiază ţesutul pleural, ceea ce poate duce la apariţia formaţiunilor tumorale. Astfel, tutunul este considerat iniţiatorul, iar radonul promotorul cancerului pulmonar [2].

Concentraţia radioactivă a minereurilor radioactive nu diferă de ceea a litosferei superioare. Lipsa ventilării contribuie la acumularea gazelor radioactive naturale (radonul şi toronul) în galeriile subterane de mină şi în tuneluri sau în peşteri. Studiile efectuate în ultimele patru decenii asupra prezenţei gazelor radioactive în minele de minereuri neuranifere din multe ţări au evidenţiat acumulări importante de radon sau de toron la peste o treime din minele investigate [9]. Pentru caracterizarea cantitativă a expunerii minerilor din astfel de mine documentul UNSCEAR menţionează valorile dozei efective echivalente anuale, şi anume 1-10 mSv/an; în România au fost depistate la minele din nordul Moldovei valori mai sporite. Aceste valori trebuie comparate cu cele admise pentru expunerea profesională (20 mSv/an) pentru un obiectiv nuclear.

Scopul studiului în cauză a fost evaluarea riscului expunerii populaţiei Republicii Moldova la radon.

Materiale şi metode. Studiul a fost axat pe analiza valorilor concentraţiilor de radon măsurate în perioada anilor 1991–2006. S-au realizat circa 294 de măsurători ale concentraţiilor de radon în probele de aer, colectate din apartamente din casele-bloc de locuit din mun. Chişinău, încăperi ale localurilor instituţiilor de stat (arhive, laboratoare, depozite), mine de extragere a pietrei de calcar şi din galerii subterane din s. Cricova, s. Mileştii Mici şi mun. Chişinău.

Măsurătorile au fost efectuate la Centrul de Radioprotecţie şi Igiena Radiaţiilor al Centrului Naţional Ştiinţifico Practic de Medicină Preventivă (CNŞPMP) cu ajutorul radonometrului tip CAC-P-2 (E=29,0 %, volumul camerei de 0,58 l.). Cantităţile de ^{222}Rn au fost calculate luând în considerare concentraţiile descendenţilor lui de viaţă scurtă. Pentru măsurătorile efectuate în anul 2006 s-au folosit radonometrele tip SARAD, Germania.

Rezultate şi discuţii. Se consideră că contribuţia inhalării cu radon constituie 1,2 mSv din doza efectivă anuală *per capita* de expunere a populaţiei la sursele de iradiere naturală. Comisia Internaţională pentru Radioprotecţie (CIRP) şi Agenţia Internaţională pentru Energie Atomică (IAEA) recomandă utilizarea nivelurilor de acţiune (exprimate în Bq/m^3). În cazul depăşirii nivelurilor de acţiune, proprietarii caselor sunt atenţionaţi să întreprindă măsuri de reducere a nivelului radonului în locuinţele lor [15].

Conform reglementărilor internaţionale, nivelurile de referinţă ale concentraţiilor de radon în interiorul încăperilor variază între 200 şi 600 Bq/m^3, în unele ţări fiind acceptate valori până la 800 Bq/m^3. Valorile sporite ale activităţilor de radon depistate în anumite zone pot scoate în evidenţă fie aglomerări de substanţe radioactive naturale, fie prezenţa unor falii tectonice.

Cuantificarea concentraţiilor de radon în apartamentele caselor-bloc din mun. Chişinău, în unele încăperi ale localurilor instituţiilor de stat (arhive, laboratoare, depozite), precum şi în unele mine de

extragere a pietrei şi în galerii subterane din satele Cricova, Mileştii Mici şi mun. Chişinău a constituit obiectivul principal al cercetărilor noastre.

Analiza rezultatelor obținute în cadrul determinării concentrațiilor de ^{222}Rn în probele de aer în 294 de cazuri demonstrează că valorile înregistrate au fost cuprinse între 15,0…1930,0 Bq/m^3. Astfel, în anul 1991 au fost realizate 40 de măsurători. Valoarea maximă a cantității de ^{222}Rn depistată a constituit 50,0 Bq/m^3. În a. 1992 - 100 măsurători, concentrația maximă de ^{222}Rn a alcătuit 46,0 Bq/m^3. În anul 1993 – 50 măsurători, cu concentrația maximă de ^{222}Rn de 368,0 Bq/m^3. În anul 1994 au fost prelevate şi cercetate 20 de mostre de aer, valorile cantității de ^{222}Rn au constituit 29,0…42,0 Bq/m^3. În anul 1995 s-au analizat 55 de mostre, în care concentrația maximă de ^{222}Rn a constituit 681,0 Bq/m^3. În anul 1997 am cercetat 4 mostre, în care concentrația maximă depistată a alcătuit 85,0 Bq/m^3. În anul 1998 am studiat 24 de mostre, înregistrându-se valoarea maximă a concentrației de ^{222}Rn de 1930,0 Bq/m^3. În anul 1999 s-au studiat 17 mostre, concentrația maxima depistată constituind 172,4 Bq/m^3. În anul 2003 au fost prelevate 2 mostre, valorile concentrațiilor de ^{222}Rn fiind mai joase de 15,0 Bq/m3 (*tab. 2*).

Tabelul 2

Valorile concentrațiilor de ^{222}Rn detectate în probele de aer prelevate de la diferite obiective, în perioada anilor 1991-2003

Concentrația, Bq/m^3	***Anii şi numărul de măsurători***							
	1991	***1992***	***1993***	***1994***	***1995***	***1997***	***1998***	***1999***
15 – 30	25	71	20	9	14	-	4	4
31 – 50	15	21	9	5	8	-	2	5
51 – 70	-	-	4	-	7	3	1	2
71 - 90	-	-	-	-	5	1	3	1
91 - 120	-	-	1	-	4	-	1	1
121 – 141	-	-	4	-	2	-	3	1
201 - 300	-	-	1	-	2	-	1	-
313 - 400	-	-	1	-	2	-	1	-
411 - 500	-	-	-	-	4	-	-	-
516 - 600	-	-	-	-	1	-	-	-
625- 700					2			
1930							1	

Conform Normelor Fundamentale de Radioprotecție. Cerințe şi Reguli Igienice (NFRP-2000, nr. 06.5.3.34 din 27.02.2001) din Republica Moldova, în edificiile exploatate activitatea echivalentă medie anuală de echilibru pe unitatea de volum a descendenților radonului şi toronului în aerul edificiilor locative nu trebuie să depăşească 150 Bq/m^3 [8].

În cazul depistării unor valori mai mari ale activității pe o unitate de volum, trebuie să fie întreprinse măsuri de radioprotecție în scopul diminuării pătrunderii radonului în aerul spațiilor locative şi ameliorării ventilării încăperilor. Schimbul spațiului locativ de către locatari şi reprofilarea încăperilor, edificiilor poate avea loc în cazurile în care este imposibilă diminuarea activității echivalente medii anuale de echilibru pe o unitate de volum a descendenților radonului şi toronului până la valori mai mici de 300 Bq/m^3. La proiectarea spațiilor locative sau a edificiilor social-culturale este necesar să se ia în considerare faptul ca activitatea echivalentă medie anuală de echilibru pe unitate de volum a descendenților radonului şi toronului în aerul încăperilor să nu depăşească 100 Bq/m^3, iar debitul dozei al iradierii gamma să nu depăşească cu mai mult de 0,25 μSv/h debitul dozei la loc deschis [8]. Cercetările noastre au demonstrat că depăşiri ale nivelului maxim admisibil pentru încăperi au fost înregistrate în anul 1993 în 2 cazuri (280…368 Bq/m^3) şi în anul 1995 în 10 cazuri (201…681 Bq/m^3), în anul 1998 în 3 cazuri (212…1930 Bq/m^3) (*tab. 3*).

Tabelul 3

Înregistrarea valorilor concentrațiilor de ^{222}Rn care au depăşit valorile medii înregistrate

Anul	*Concentrația, Bq/m^3*	*Locul prelevării probei*
1993	368	Depozitul pentru preparate bacteriologice al CNŞPMP, Secția boli convenționale
	280	
1995	201	Arhiva nr.2 a Ministerului Protecției Sociale
	224	
	313	
	362	Depozitul pentru reactive chimice al CNŞPMP, Secția boli convenționale
	411	Departamentul Standardizare şi Metrologie, încăpere la subsol
	461	Depozitul central al CNŞPMP, Secția boli convenționale
	464	
	516	
	625	
	681	
1998	212	Galeria subterană din s. Mileştii Mici, adâncimea 70 m
	385	Depozit, casă de locuit
	1930	Subsol

În anii 1993 şi 1998 au fost efectuate măsurători ale concentrațiilor de ^{222}Rn în unele mine de extragere a pietrei din localitatea Cricova şi în galeriile subterane din mun. Chişinău şi s. Mileştii Mici. Probele de aer au fost prelevate din mine de la diferite adâncimi: 50...85 m. Studiul a demonstrat că valorile concentrațiilor de ^{222}Rn s-au încadrat în limitele admisibile, variind între 92,0...179,1 Bq/m^3. Depăşire (211,6 Bq/m^3) a fost înregistrată pe data de 02.12.1998 în galeria subterană din s. Mileştii Mici, la adâncimea de 70 m (*tab. 4*).

Tabelul 4

Concentrațiile de ^{222}Rn determinate în probele de aer ale unor mine de extragere a pietrei şi galerii subterane de pe teritoriul Republicii Moldova

Locul prelevării	*Concentrația, Bq/m^3*	*Data prelevării*
Galeria subterană din s. Mileştii Mici, 70 m	211,6	02.12.1998
Galeria subterană din s. Mileştii Mici, 60 m	179,1	02.12.1998
Galeria subterană din or. Chişinău, 85 m	123	03.12.1998
Galeria subterană din or. Chişinău, 50 m	92	03.12.1998
Mina nr. 5 de extragere a pietrei, s. Cricova	132	24.02.1993
	105	
Mina Combinatului de extragere a pietrei, s. Cricova	125	25.02.1993
	138	

Măsurătorile concentrațiilor de radon realizate în perioada 30.05 – 02.06.2006 de către expertul german în domeniul monitoringului radonului Dl Dr. Thomas Streil (radonometru tip SARAD radon Scout No.7, SARAD radon Scout Plus No.84, SARAD DoseMan Pro No.193, SARAD Myriam No.265) în galeriile subterane de păstrare a vinului de la Cricova, galeriile subterane din mun. Chişinău şidin s. Mileştii Mici, în unele mine din or. Orhei au demonstrat valori ale concentrațiilor ce depăşesc nivelul maxim admisibil. Astfel, în toate probele din galeriile subterane aceste valori au constituit: 200…1800 Bq/m^3 (*fig.2*).

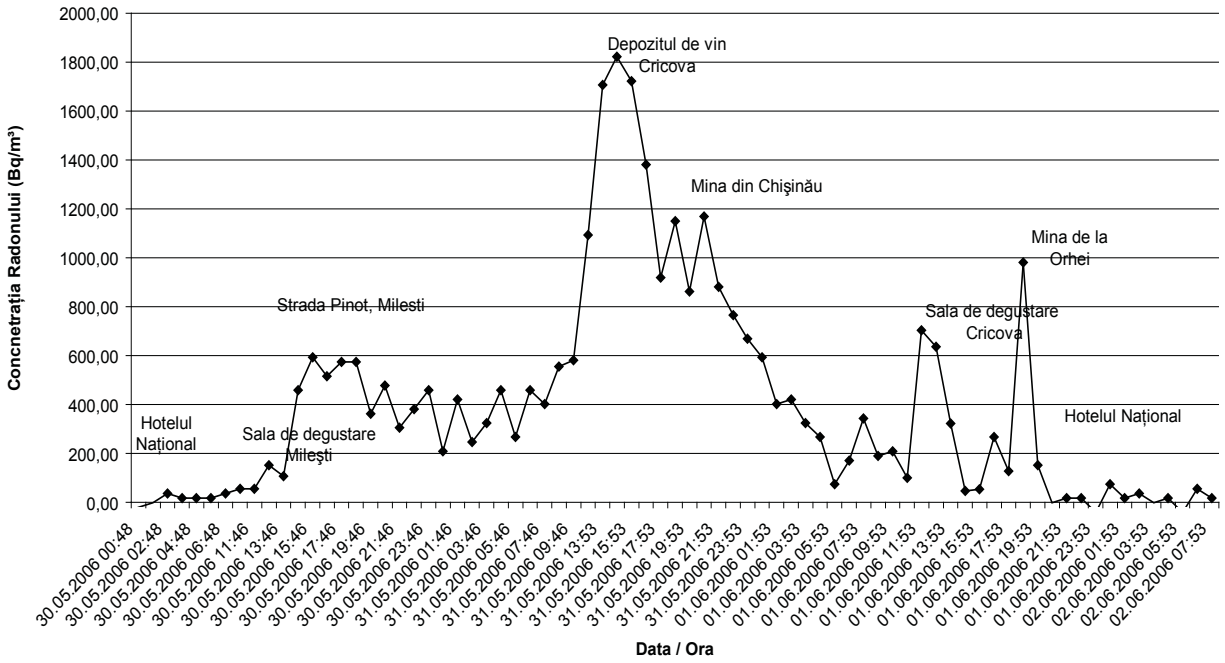


Fig. 2. Concentrațiile de ^{222}Rn detectate în diferite probe, prelevate în diverse regiuni ale Republicii Moldova, anul 2006

Rezultatele obținute indică necesitatea continuării studiului în cauză în cadrul unui sistem permanent de monitorizare a concentrațiilor de ^{222}Rn pe întreg teritoriul republicii.

Există diferite metode de diminuare a concentrației radonului în casele de locuit clasate pe categorii, în funcție de designul temeliei. În casele dotate cu subsol sau cu temelie din beton turnat la nivelul solului, reducerea radonului, de obicei, se efectuează prin intermediul metodelor de aspirație. Cea mai accesibilă şi pe larg implementată metodă de reducere a ^{222}Rn este metoda aspirației active (depresurizare). Țevile de aspirație sunt introduse prin podea în piatra zdrobită sau în solul de sub casă. Țevile pot fi instalate, de asemenea, sub betonul din exteriorul casei. Aspirația pasivă, spre deosebire de cea activă, este realizată cu curenți de aer şi nu este efectivă în reducerea nivelurilor înalte de radon.

Unele case sunt dotate cu drenaje pentru direcționarea apei de sub fundament. Aspirația aerului din drenaje este efectivă în reducerea nivelurilor de radon, în cazul în care acest drenaj formează un inel în jurul fundamentului.

Metoda de aspirație a aerului din pereți poate fi utilizată pentru îndepărtarea radonului din spațiile goale în cadrul pereților de beton ai subsolului casei.

În spațiile dintre suprafața solului şi fundamentul caselor plasate pe piloni de beton, nivelul radonului uneori poate fi micşorat prin ventilarea pasivă sau activă a spațiilor. Ventilarea spațiilor de la suprafață micşorează nivelul radonului în interiorul casei, prin reducerea capacității de absorbție în casă a radonului din sol şi prin diluarea radonului sub casă. Ventilarea naturală în spațiile de la suprafața solului se obține prin ieşirile deschise sau ieşirile adițional instalate. La ventilarea activă se folosesc sisteme de ventilație ce creează un curent de aer prin spațiile goale, înlocuind astfel circuitul natural al aerului [4].

În majoritatea statelor dezvoltate problema radonului este larg studiată, prin realizarea sistemelor de monitorizare a radonului. În acest scop, au fost elaborate hărți zonale ale concentrațiilor de radon, utilizate în scopul susținerii organizațiileor naționale şi a celor locale în mobilizarea resurselor şi implementarea codului pentru clădirile rezistente la radon (*fig. 3, 4*) [3]. Aceste hărți nu sunt destinate pentru luarea deciziei referitor la testarea casei la radon din zona respectivă. Niveluri sporite ale radonului în locuințe sunt depistate în toate zonele. De menționat faptul că orice casă trebuie

supusă testării, indiferent de amplasarea geografică. În elaborarea hărţilor se utilizează 5 indicatori: măsurătorile radonului din interiorul caselor, geologia, radioactivitatea în aer, permeabilitatea solului şi tipul fundaţiei. Geneza radonului este bazată pe condiţiile specifice localităţii concrete, fiind un principiu utilizat la cartarea zonelor de radon [2, 9].

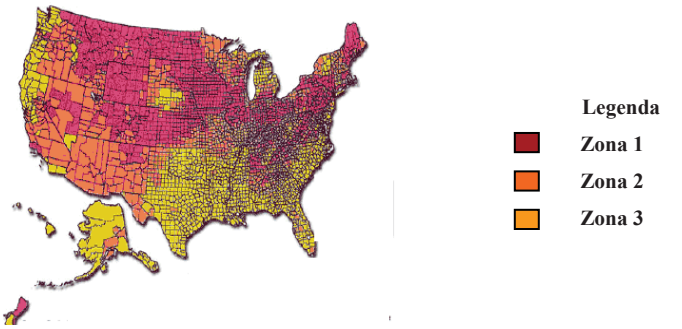


Fig. 3. Cartarea concentraţiilor de radon in SUA, (Environmental Protection Agency, US)

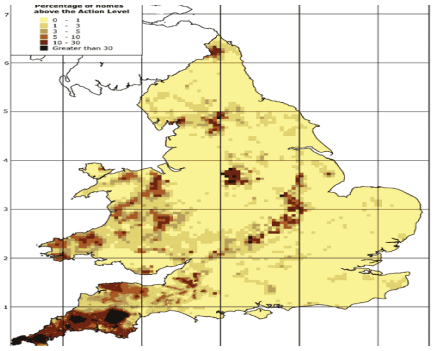


Fig. 4. Cartarea concentraţiilor de radon in Marea Britanie (radon Atlas of England and Wales (NRPB-W26))

***Notă**:* Zona 1 - concentraţia radonului mai mare decât 4 pCi/l; Zona 2 - concentraţia radonului egală cu 2 ... 4 pCi/l; Zona 3 - concentraţia radonului mai mică decât 2 pCi/l.

Concluzii

Monitorizarea în perioada anilor 1991–2006 a concentraţiilor de radon în probele de aer, prelevate din diverse încăperi de pe teritoriul Republicii Moldova, a demonstrat că în majoritatea cazurilor concentraţiile de ^{222}Rn nu au depăşit nivelul maxim admisibil şi au constituit 92,0...179,1 Bq/m^3.

Cuantificarea concentraţiilor de ^{222}Rn în probele de aer prelevate din galeriile subterane de păstrare a vinului de la Cricova, din galeriile subterane din mun. Chişinău şi s. Mileştii Mici, unele mine din or. Orhei a înregistrat valori ale concentraţiilor de radon (200...1800 Bq/m^3) care depăşesc nivelul maxim admisibil, ceea ce impune necesitatea unei monitorizări în dinamică, cu elaborarea hărţilor a concentraţiilor de ^{222}Rn.

Pentru planificarea măsurilor de protecţie şi efectuare a unui studiu profund privind evaluarea riscului de acţiune a radonului asupra sănătăţii populaţiei este necesar de realizat un program de monitorizare a concentraţiilor de radon, de asemenea şi a teritoriilor destinate pentru construcţii. Rezultatele monitorizării concentraţiilor de radon vor fi utile în elaborarea cartării concentraţiilor de radon, care, conform recomandărilor normative naţionale şi internaţionale pentru protecţia populaţiei şi a expuşilor profesional, reprezintă o necesitate şi o prioritate. Merită de remarcat faptul că minele neuranifere trebuie să formeze obiectul unei preocupări permanente de protecţie a muncii. Este necesar a elabora urgent unele norme specifice de radioprotecţie pentru aceste spaţii şi a organiza supravegherea expunerii personalului la radon.

Bibliografie selectivă

1. Bahnarel I., Coreţchi L., Chiruţa I., Ursulean I., *Some aspects of the radio ecologic monitoring in the Republic of Moldova* // Ediţia a Treia a Conferinţei Internaţionale Chimie Ecologică – 2005, Mai 20-21, 2005, Chişinău.

2. *British Medical Journal* /BMJ/, AFP, Paris, 2005.

3. Cothern Richard C., Smith James E., Jr *"Environmental radon."* Plenum Press, New York, 1987.

4. Green B.M. R., Miles J.C.H., Bradley E. J., and Rees D.M., *Radon Atlas of England and Wales*, December 2002, p. 65.

5. Lafavore, M. 1987, *Radon: The Invisible Threat, Emmaus.* PA.: Rodale Press. "radon Detectors," Consumer Reports Buying Guide, 1996. Vol. 60, No. 13, Dec. 15, 1995, p. 140.

6. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, *Activitatea Sistemului de Sănătate în anul 2006*, Chişinău, 2007, p. 41.

7. Nodiți Mihaela, *Citogenetica expunerii la radiații ionizante*, Timişoara, 1999, p. 16.

8. *Norme Fundamentale de Radioprotecție. Cerințe şi Reguli Igienice (NFRP-2000)* // Monitorul Oficial al Republicii Moldova, nr. 40-41, 2000.

9. Mircea Oncescu, *Conceptele radioprotecției*. Horia Hulubei: Bucureşti, Măgurele, 1996.

10. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Teppo L., Thomas D.B., *Cancer Incidence in Five Continents Volume VIII.* IARC Scientific Publications.Vol. 155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.

11. *Programului național de asigurare a securității ecologice nr. 447*, adoptat: 17.04.2003.

12. *UNSCEAR Report 2000: Sources and Effects of Ionizing Radiation*, Monty Charles 2001, Journal of Radiological Protection, p. 21 83-85.

13. *US Environmental Protection Agency*, epa.gov/radon/rnwater.html.

14. *World Health Organization, radon and cancer*, Fact sheet nr.291, june, 2005.

15. Wrixon A.D., Barraclough I., Clark M.J., *Radiation, people and the environment*, IAEA, Austia, February, 2004, p. 32.

16. *www. medfam.ro/rompre/.*

17. */http://www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-53.html/*.

18. Яфасов А., Сатиболдиев Т. Радон — *проблема экологии или здравоохранения?//* Бюллетень "Экологическая безопасность и гражданская инициатива", №2, 2003, стр. 5.

Rezumat

În lucrare sunt prezentate rezultatele monitorizării în perioada anilor 1991–2006 a concentrațiilor de radon în probele de aer prelevate din diverse încăperi de pe teritoriul Republicii Moldova. Studiul a demonstrat că în majoritatea cazurilor concentrațiile de ^{222}Rn (92,0...179,1 Bq/m^3) nu au depăşit nivelul maxim admisibil. Cuantificarea concentrațiilor de ^{222}Rn în probele de aer prelevate din subteranele de păstrare a vinului de la Cricova, galeriile subterane din mun. Chişinău şi din s. Mileştii Mici, unele mine din or. Orhei a înregistrat valori ale concentrațiilor (200...1800 Bq/m^3) ce depăşesc nivelul maxim admisibil, ceea ce impune necesitatea unei monitorizări în dinamică cu elaborarea hărților pentru concentrațiile de ^{222}Rn.

Summary

The results of radon concentrations monitoring in the air samples which have been collected in different buildings placed on the territory of the Republic of Moldova during the period of time since 1991 till 2006 years are given in the paper. Investigations have rlated, that the ^{222}Rn concentrations (92,0...179,1 Bq/m^3) in most cases do not exceed a maximum permissible level. The establishment of ^{222}Rn concentrations in the air samples collected from Cricova strorage of wine undergrounds, Chisinau underground galleies, and Milestii Mici, some mines from Orhei, traced out the values of concentrations (200...1800 Bq/m^3) which exceeded the maximum permissible level. The results require the need of monitoring carrying out in dynamics, with the subsequent elaboration of the ^{222}Rn concentrations maps.

TEZE

РАЗРАБОТКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТЕОРИИ РАКА ЛЕГКОГО

В.А. Шуткин[1], докт. мед.наук, **Е.Н. Имянитов**[2], докт. мед.наук, **А.Г. Жакотэ**[3],
Институт онкологии Молдовы[1], НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова
(Санкт-Петербург, Россия)[2], Институт генетики АНМ[3]

Введение. Наследственная природа рака наиболее изучена при таких злокачественных новообразованиях как эмбриональные опухоли у детей (ретино- и нефробластомы); колоректальный рак; рак органов женской репродуктивной системы (рак молочной железы, яичников); медуллярный рак щитовидной железы. Вопросы изучения рака легкого с этих позиций остаются не разработанными.

Целью настоящего исследования явилась разработка наследственной теории рака легкого.

Материалы и методы исследования. В основу работы положены данные, касающиеся около 2 000 больных раком легкого, находившихся на обследовании и лечении в Институте онкологии Молдовы и НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова за последние 10 лет. Клинический материал включал данные о 1640 больных раком легкого. Малекулярно-генетический материал исследования включал анализ образцов крови 157 пожилых доноров (возрастной интервал 75-95 лет); 140 здоровых доноров (возрастной интервал 18-53 года); 325 больных раком легкого (возрастной интервал 30-77 лет). Выполнено генотипирование HRASI, GSTM1, CYP1A1, L-MYC.

Результаты. Впервые в результате комплексных исследований выдвинута и теоретически обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах рака легкого: наследственного и экологического. Представлен сравнительный анализ течения рака легкого при выделенных патогенетических вариантах, изучены особенности местного роста, метастазирования, возможности лечения и исход заболевания при наследственном варианте. Осуществлен молекулярно-генетический анализ маркеров и их ассоциаций с подверженностью к данному заболеванию, что представляет собой новое и перспективное направление исследований. Проведены клинико-генеалогические исследования больных рака легкого и выдвинута наиболее приемлемая гипотеза о наследовании заболевания. Таким образом, в результате проведенных исследований и сопоставлений впервые представлена система доказательств существования двух основных патогенетических вариантов рака легкого: наследственного и экологического.

Выводы:

1. На основании клинических, клинико-генеалогических и молекулярно-генетических исследований выдвинута и теоретически обоснована концепция о двух основных патогенетических вариантах рака легкого: наследственном и экологическом.

2. На основе разработки наследственной теории рака легкого появилась возможность ставить вопрос о ранней (доклинической) диагностике и профилактике данного заболевания на основе организации специализированного медико-генетического консультирования.

СОЧЕТАНИЕ КРИОГЕННОГО И ЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ И РЕЦИДИВНЫМИ ФОРМАМИ РАКА КОЖИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

И. Н. Пустынский, А. И. Пачес, С. И. Ткачев, Т. Д. Таболиновская, С. Б. Алиева, А. С. Ягубов, С. В. Сланина, Г. А. Бажутова,
Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН

Сложность лечения больных распространенным раком кожи головы и шеи связана с особенностями анатомического строения данной зоны, наличием множества жизненно-важных органов и функций, а также с необходимостью сохранения сложного индивидуального рельефа лица. Все эти обстоятельства придают опухолям кожи, возникающим в этой области, особое клиническое значение. Мы применяем дифференцированный подход к выбору метода лечения больных распространенным раком кожи головы и шеи в зависимости от клинической, морфологической формы опухоли, ее распространенности, локализации и ряда других признаков. По показаниям используется криогенный, крио-лучевой методы лечения, хирургическое удаление опухоли с одномоментной реконструкцией дефекта, комбинированное или комплексное лечение.

Для лечения больных с распространенными, инфильтративными формами рака кожи нами разработан крио-лучевой способ лечения, который осуществляется следующим образом. Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии производится охлаждение опухоли способом криоорошения паром азота до достижения температуры замораживания (около -5^0C) на границе опухоли и здоровой ткани. Согласно имеющимся экспериментальным данным, замораживание клеток опухоли непосредственно перед лучевым воздействием вызывает радиосенсибилизирующий эффект, повышая эффективность лечения. Лучевую терапию проводили 5 дней в неделю с использованием ускорителя фотонов (6 Mev) и электронов (9–20 Mev). Разовая очаговая доза составляла 2 – 2,5 Гр, суммарная – 64 – 70 изоГр. При плоскоклеточном раке кожи также проводится облучение зон регионарного метастазирования.

С 1988 по 2006 гг. в отделении опухолей головы и шеи НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведено крио-лучевое лечение 94 больных, страдавших местно-распространенными формами плоскоклеточного (28) и базальноклеточного (66) рака кожи головы и шеи. У 16 больных опухоль соответствовала символу T_2, у 18 – T_3, у 34 пациентов – T_4 и у 26 больных были распространенные рецидивы рака кожи после различных видов лечения. Противопоказаниями к проведению крио-лучевого лечения считали поражение опухолью костей черепа, слюнных желез, инфильтрацию тканей глазницы, а также рецидивы рака кожи после ранее проведенного лучевого лечения. В этих случаях больным выполняли хирургические вмешательства. Метастазы в регионарных лимфатических узлах наблюдались у 5 больных плоскоклеточным раком кожи (17,8%) и у 1 пациентки с базальноклеточным раком кожи (1,5%).

Полная регрессия новообразований в результате крио-лучевого лечения достигнута у 91 пациента (96,8%), остаточные опухоли были удалены хирургическим или криогенным способами. Крио-лучевое лечение легко переносились больными, не вызывая осложнений даже у лиц в преклонном возрасте и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Рецидивы рака кожи при сроках наблюдения от 1 до 10 лет диагностированы у 8 (8,5%) больных. От прогрессирования рака кожи умерли 4 (4,2%) больных страдавших крайне распространенными поражениями с наличием множественных инфильтративных метастазов в шейных лимфатических узлах.

При последующем наблюдении за больными, излеченными крио-лучевым способом, отмечены хорошие функциональные и эстетические результаты, сохранение местных тканей и рельефа лица, что обеспечило полноценную реабилитацию пациентов после проведенного лечения.

Rezumat

Grupul de autori a elaborat o metodă de tratament al pacienţilor cu cancer cutanat infiltrativ, ce constă din radioterapie şi criochirurgie în diferite variante de asociere.

Summary

The group of authors has elaborated a method of infiltrative skin cancer treatment based on different variants of combination of radiotherapy and cryotherapy.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Ж. Бржезовский, А. И. Пачес, РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цель. Определить рациональную тактику лечения медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ).

Материал и методы. В основу работы положены наблюдения за 242 больными МРЩЖ, лечившимися в РОНЦ за период с 1968г. по 2003г. При хирургическом лечении объем операции на первичном опухолевом очаге зависел от размеров, локализации и формы опухоли (спорадическая или наследственная). Комбинированное лечение включало в себя хирургическое вмешательство в комбинации с пред- или послеоперационной лучевой терапией.

Результаты. При ограниченных размерах спорадической формы опухоли в щитовидной железе ($T_1 – T_2$) после проведения органосохранных операций ни у одного больного не возник рецидив опухоли в области первичного очага. Рецидивы рака зарегистрированы у 13,2% больных с распространенностью опухоли за пределы капсулы щитовидной железы (T_{3-4}). Одновременно с операцией на первичном опухолевом очаге проводилась срединная шейная диссекция (VI уровень метастазирования). При этом в 39% случаев выявлены метастатическое поражение лимфатических узлов. Результаты радикального хирургического лечения МРЩЖ ни в чем не уступали комбинации с пред- или послеоперационной лучевой терапией.

Выводы. При размерах первичной опухоли, соответствующих $T_1 – T_2$, наличии спорадической формы заболевания возможно выполнение органосохранных операций. Во всех остальных случаях необходима тиреоидэктомия. Лучевая терапия в лечении этой патологии показана в следующих случаях: 1) при сомнительной радикальности вмешательства; 2) при неоперабельных формах рака; 3) при отдаленных метастазах с паллиативной и симптоматической целью. Превентивное удаление клетчатки VI уровня показано всем больным МРЩЖ.

Rezumat

La baza acestei lucrări stau rezultatele cercetărilor efectuate asupra unui lot de 242 de pacienţi cu cancer medular tiroidian trataţi în perioada anilor 1968 – 2003. Volumul operaţiilor în cadrul tratamentului chirurgical era în funcţie de dimensiunile, localizarea şi forma tumorii (sporadică sau ereditară). Tratamentul combinat a inclus intervenţia chirurgicală în asociere cu radioterapia pre- sau postoperatorie.

Summary

This article is based on a study made upon the 242 patients with the medullary carcinoma of the thyroid treated between 1968 and 2003. The extent of the operation depended on the size, localization and histological type of the cancer (sporadic or genetic). Combined treatment was composed from the surgical removal in association with preoperative or postoperative radiotherapy.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Б. Карахан, профессор, **В.А. Алешин,** к.м.н., **Р.Г.Фу,** к.м.н., **Д.Р. Насхлеташвили,** к.м.н., **К.Ю. Шуваев, Д.М. Белов, В.Б.Крат, А.А. Дробязко, Е.А. Иванова, Д.К. Стельмах,** НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к росту количества пациентов с метастатическими поражениями головного мозга. Это связано, с одной стороны, с достижениями онкодиагностики, а с другой стороны, с увеличением продолжительности жизни пациентов, получающих современное комплексное лечение первичного очага.

Непосредственной причиной летального исхода у четверти онкологических больных являются метастазы в головной мозг; при этом нередко первым проявлением основного заболевания становятся признаки церебрального поражения.

Наиболее часто метастатическое поражение головного мозга отмечается при раке легкого (50% случаев, а при мелкоклеточной его форме – до 80%). У пациентов, страдающих меланомой кожи, метастазы в головной мозг наблюдаются в 50% случаев. При раке молочной железы метастазы в головном мозге диагностируются у 15 – 20% пациенток. При раке почки и толстой кишки церебральные метастазы поражают не менее 10% пациентов. В группе больных с вторичными поражениями головного мозга, обследованных в отделении нейрохирургии НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН около четверти наблюдений составили пациенты с метастазами рака почки.

Современные возможности нейроонкологии позволяют считать выявление метастатических церебральных поражений не критерием инкурабельности пациента и причиной для отказа от дальнейшего лечения, а сигналом к максимально быстрому проведению комплексного дообследования и выработке тактики лечения.

Метастазы рака – это группа крайне разнородных поражений головного мозга, поэтому различные их варианты требуют подчас диаметрально противоположных тактических подходов. Хирургическая тактика в каждом случае индивидуальна и определяется с одной стороны, локализацией, макроструктурой, размерами и количеством узлов; с другой стороны, морфологическим характером первичной опухоли и ее чувствительностью к химиолучевой терапии, наличием экстрацеребральных метастазов, общим состоянием и возрастом больного.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводится комплексное лечение пациентов с метастатическими поражениями головного мозга. За последние годы достигнуты определенные результаты: продолжительность жизни пациентов с метастазами рака молочной железы превышает 24 месяца, с метастазами аденокарциномы легкого – 18 месяцев, метастазами рака почки – 18 месяцев. Частота локальных рецидивов не превышает 6%.

Такие результаты достигнуты благодаря привнесению онкологической идеологии в лечение нейрохирургических пациентов. Планирование лечения происходит на консилиуме с привлечением онкологов, химиотерапевтов, радиологов. Выбирается оптимальный путь лечения пациента с четким определением очередности проведения хирургического, лекарственного и лучевого этапов.

Удаление метастазов, как правило, производится единым блоком с использованием микрохирургической техники под оптическим увеличением. В ряде случаев возможно удаление нескольких узлов за одну операционную сессию – это определяется топографо-анатомическими особенностями поражения. Для объективного определения масштабов (толщины)удаляемого слоя перифокального белого вещества и повышения радикальности удаления метастатического

узла проводится интраоперационная люминесцентная стереотопография и стереотопометрия в зоне оперативного доступа.

При невозможности радикального удаления всех интракраниальных очагов и при выраженной диссеминации заболевания оценивается возможность проведения паллиативного нейрохирургического вмешательства с целью ликвидации гипертензионо-дислокационных проявлений и подготовки к этапу химио-лучевого лечения.

После проведения хирургического этапа в состав комбинированного лечения включается перманентная лучевая и химиотерапия, с учетом гистобиологической характеристики первичного и метастатического очага.

Использование темодала в качестве радиосенсибилизатора. До сих пор не существует единого мнения о механизме действия темодала в редуцированной дозе (75 мг/м2 длительно) – положительный результат достигается за счет радиосенсибилизации или же за счет длительного приема препарата с угнетением MGMT. В нашем центре проводятся отдельные исследования, посвященные этому вопросу. Уже сегодня можно с уверенностью утверждать, что сопряжение лучевой терапии и темодала при лечении метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого приводит к более длительной стабилизации процесса.

Контрольные обследование пациентов проводятся не реже, чем раз в 3 месяца; при обследовании оценивается как состояние головного мозга (предпочтительно проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением), так и состояние первичного очага и всех заинтересованных внутренних органов.

Таким образом, комплексный подход к лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга, применяемый в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН позволяет оптимизировать результаты лечения как по продолжительности, так и по качеству жизни пациентов.

Rezumat

Autorii au elaborat metode moderne de tratament complex al pacienţilor cu leziuni metastatice cerebrale. Acest tratament include câteva etape, şi anume: tratament chirurgical, radioterapie şi chimioterapie permanentă, ţinând cont de caracterul histobiologic al focarului tumoral primar şi cel metastatic. În calitate de preaparat radiosensibilizant s-a utilizat Temodal-ul.

Summary

Authors have elaborated modern methods of complex treatment in the patients with the brain metastasis. This treatment has some steps and they are: surgical removal, permanent radio and chemotherapy depending on the histopathological analysis of the primary malignancies and metastasis. As a radiosensitive drug authors used Temodal.

РАБДОМИОСАРКОМА ПАРАМЕНИНГЕАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ

В.Г. Поляков, Е.Г. Матякин, А.М. Мудунов, Р.В.Шишков, М.В. Болотин, И.В. Глеков, НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Злокачественные новообразования головы и шеи (ГШ) у детей являются большой проблемой в диагностике, дифференциальной диагностике и лечении. Особенно большие сложности возникают при глубоко расположенных опухолях, граничащих со структурами основания черепа, так называемых параменингеальных (ПМ) опухолях.

Основное количество злокачественных ПМ новообразований в детском возрасте представлено рабдомиосаркомой (РМС), которая довольно часто поражает полость носа и околоносовые пазухи, крылонебную и подвисочную ямки, среднее ухо, околоушножевательную и височную области с распространением в сторону среднего уха и черепа.

Анализ половой принадлежности указывает на значительное преобладание мальчиков над девочками (63% и 37% соответственно). Преимущественное количество детей находится в возрасте от 3 до 10 лет с пиком в 7 лет, что характерно для РМС ГШ в целом.

Самую многочисленную группу составляют дети с опухолями полости носа и околоносовых пазух (50%), на втором по частоте месте находятся опухоли крылонебной и подвисочной ямки (18%), а также среднего уха (10%). Реже поражаются носоглотка (8%) или опухоли распространяются в сторону черепа из околоушножевательной и височной области (8%).

Все перечисленные новообразования имеют тенденцию к выраженному местно-деструирующему и инфильтрирующему росту, так что к моменту установления диагноза в силу своей агрессивности и отсутствия специфических признаков имеют значительную местную распространенность с вовлечением нескольких анатомических зон.

Заболевание I ст. по системе TNM регистрируется в 2% наблюдений, II ст. - в 68%, III ст. - в 23% и IV ст. - в 7% случаев. В 78% наблюдений размеры опухоли превышают 5 см, а у 30% детей при установлении диагноза выявляются регионарные и отдаленные метастазы, при этом частота метастазирования значительно выше у детей с новообразованиями более 5 см.

Гистологические исследования указывают на более частое возникновение альвеолярной РМС полости носа, околоушножевательной и височной области. Для среднего уха более характерно поражение эмбриональной РМС.

Нами проводится полихимиотерапия по различным схемам лечения сарком мягких тканей, о которых более детально будет сообщено в докладе, а также лучевая терапия по радикальной программе. С учетом значительной распространенности злокачественных опухолей ПМ области только в ряде случаев речь может идти о проведении широких хирургических вмешательств, которые считаются спорными и сравниваются по эффективности с результатами консервативного химио-лучевого лечения. Тем не менее, в последнее время в клинике появилась тенденция к удалению резидуальных новообразований этих локализаций, как шанс последней надежды, которая в ряде случаев является совершено оправданной.

Результаты лечения зависят от эффективности химиотерапии, стадии заболевания, размера опухоли, наличия костной деструкции и удлинения интервалов между курсами при любой схеме лечения больных, возможности проведения радикального удаления резидуальной опухоли и степени ее патоморфоза.

Перспективы в улучшении результатов лечения видятся нам**,** прежде всего, в улучшении качества и сокращении сроков при проведении первичной диагностики злокачественных опухолей ПМ локализации у детей, использования более современных схем лекарственной терапии, совершенствования возможностей лучевой терапии, а также техники хирургических вмешательств.

Rezumat

În această lucrare, grupul de autori propun drept metodă de tratament al rabdomiosarcomei la copii polichimioterapia după diverse scheme şi radioterapia cu program radical. Tratamentul chirurgical este recomandat în cazuri excepționale în funcție de gradul de răspândire a tumorii.

Summary

As a method of treatment for the rhabdomyosarcoma in children the authors suggest different schemes of polychemotherapy and radical program of radiotherapy. Surgical treatment is applied only in limited number of children and depends on the extent of the tumor.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

В.Б. Карахан, профессор, **В.А. Алешин,** к.м.н., **Р.Г.Фу,** к.м.н., **Д.Р. Насхлеташвили,** к.м.н., **К.Ю.Шуваев, Д.М. Белов, В.Б.Крат, А.А. Дробязко, Е.А. Иванова, Д.К. Стельмах,** НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Глиобластома – глиома четвертой степени злокачественности – наиболее злокачественная первичная внутримозговая опухоль, имеющая крайне пессимистичный прогноз. Встречаясь более чем в трех четвертях случаев злокачественных новообразований головного мозга, глиобластомы являются наиболее распространенными из них. По данным зарубежных авторов, смертность пациентов со злокачественными глиомами в два раза превышает таковую при меланоме. Пик заболеваемости злокачественными глиомами у взрослых приходится на трудоспособный возраст, однако в последние годы отмечена тенденция к увеличению количества и пожилых пациентов.

В настоящее время для пациентов с глиобластомами общепринятым стандартом является проведение лечения в несколько этапов. Хирургический этап предусматривает в первую очередь гистологическую верификацию опухоли с максимально возможным удалением ее массы, обеспечивая дальнейшее проведение лучевой терапии на ложе опухоли и химиотерапевтическое лечение. Результаты такого лечения редко позволяли рассчитывать на продолжительность жизни пациентов более года – среднее ее значение у пациентов с глиобластомой большого мозга составляет около 50 недель. Такие результаты лечения служат призывом к поиску путей совершенствования врачебной тактики на всех ее этапах.

Основной характеристикой глиальных опухолей высокой степени злокачественности является инфильтративный рост, как доказано морфологическими исследованиями, преимущественно по пространствам Вирхова вдоль артериальных, так называемых столбовых сосудов, соединяющих кору мозга и стенку бокового желудочка. Таким образом, формирование блока при удалении опухоли в классическом представлении является весьма спорным. Однако нами определено, что при наличии отграниченного прорастания коры и возможности четкой визуальной и инструментальной дифференциации опухолевой и перифокальной мозговой ткани целесообразно стремиться к проведению «блокового» удаления злокачественных глиом, повышая тем самым эффективность внутренней декомпрессии с соблюдениием принципа абластичности. Естественно,такая технология удаления непосредственно зависит от топографии и распространенности опухолевого узла.

В отделении нейрохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН более полутора лет назад была проведена первая успешная попытка «блокового» удаления глиобластомы левой лобной доли. В настоящее время мы располагаем уже 11 подобными наблюдениями.

Ведение послеоперационного периода в нашей клинике предусматривает раннюю (на первые-вторые сутки после операции) активизацию с незамедлительным проведением первого курса химиолучевой терапии сразу после получения гистологического заключения.

Первый курс химиолучевой терапии, проводимой в нашей клинике, предполагает ежедневный пероральный прием Темодала – препарата из группы имидазотетразинов, хорошо переносящегося больными в силу своей низкой токсичности, отсутствия кумулятивного эффекта и необходимости водной нагрузки – в дозе 75 мг/м2 на все время проведения лучевой терапии. Явления миелосупрессии (как правило, легкой или средней степени) отмечаются не часто и развиваются во второй половине курса лечения. Лучевая терапия проводится по схеме: СОД 60 Гр, РОД 2 Гр на ложе удаленной опухоли. Отступление от данного общепринятого стандарта (изменение доз, гиперфракционирование, бустерное облучение не показало своей эффективности у пациентов с глиобластомами.

После окончания курса комбинированной химио-лучевой терапии пациенты получают

монотерапию – темодал 150 – 200 мг/м2 5 дней каждый день каждые 28 дней. Обычно проводиться шесть таких курсов.

Таким образом, принятая в нашей клинике схема этапного лечения пациентов с глиобластомами – «блоковое» удаление опухолевого узла, раннее начало лучевой терапии СОД 60 Гр в сопряжении с радиосенсибилизацией Темодалом в ежедневной дозе 75 мг/м2 на все время проведения лучевой терапии с дальнейшим переходом к монотерапии темодалом в дозе 150 – 200 мг/м2 – позволяет рассчитывать на улучшение результатов лечения в данной прогностически крайне неблагоприятной группе пациентов.

Rezumat

Autorii au elaborat schema tratamentului în etape al pacienților cu glioblastom, care include: înlăturarea "în bloc" a nodulului tumoral, radioterrapia timpurie în doză de 60Gy. În calitate de preparat radiosensibilizant s-a utilizat Temodal-ul.

Summary

The authors have elaborated a gradual treatment scheme for the patients with glioblastoma consisting of surgical removal of the malignant nodule and early radiotherapy with the total dose of 60 Gy. Temodal was used as a radiosensitive drug.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРБИТЫ У ДЕТЕЙ

О.В Хозяйкина, Н.А. Кошечкина, В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Среди всех злокачественных опухолей у детей новообразования орбиты составляют от 1 до 3%. Это может быть первичное поражение или продолженный рост новообразований из прилежащих анатомических зон или метастазы опухолей различной морфологической структуры. В том числе возможно поражение орбиты и при системных злокачественных заболеваниях. Мы представляем анализ результатов обследования 99 детей, из них с рабдомиосаркомой (РМС) орбиты 61(61,5%) (первичное поражение – 45, вторичное – 16), с другими злокачественными новообразованиями 26(26,7%): примитивная нейроэктодермальная опухоль(6%), нейробластома (2%), злокачественная лимфома (5%), Х-гистиоцитоз (4%), поражение орбит при лейкозе (2%). У всех больных диагноз подтвержден морфологически.

В результате изучения материала мы выявили характерные особенности РМС орбиты у детей, к которым отнесены: преобладание детей в возрасте от 7 до 11 лет, соотношение по полу м : ж = 3:1, поражение левой орбиты (70%). При УЗИ первичного поражения орбиты (n=45) выявлялось объемное образование широко прилежащее преимущественно к верхнемедиальной стенке орбиты (77%), средней эхогенности, неоднородной эхоструктуры, с гипер - и анэхогенными включениями, контуры нечеткие, неровные. Размеры образований в наибольшем измерении составляли у первичных опухолей орбиты до 1,5 см. – (23%), от 1,5 до 3см. (21%), более 5см. – (8%). Типичными клиническими симптомами первичной РМС орбиты являлись: экзофтальм (70%), птоз (69%), ограничение подвижности глазного яблока (71%), затруднение репозиции глазного яблока (80%).

Среди вторичных опухолей орбиты (n=16) ультразвуковая эхогенность и структура аналогичны первичным новообразованиям, размеры в большинстве случаев превышали 3 см. (61%). Вторичные поражения орбиты, как правило, являются более распространенным процессом, исходящим из пограничных к орбите зон. В связи с этим для вторичного поражения

орбиты при РМС характерно - затруднение носового дыхания (50%), отделяемое из носа (32%), экзофтальм (90%), неврологическая симптоматика (81%), головная боль(100%).

Выводы: УЗИ орбит является очень информативным неинвазивным методом диагностики, что особенно важно при обследовании детей с подозрением на опухолевое поражение орбиты и смежных с ней локализаций. По нашему мнению, УЗИ орбиты должно проводиться в обязательном порядке, как в процессе первичной диагностики, так и во время и по окончании проведения противоопухолевой терапии с целью оценки полученного эффекта.

Rezumat

În această lucrare autorii prezintă rezultatele examinării a 99 de copii cu leziuni tumorale ale orbitei. Cercetările au demonstrat că ultrasonografia orbitei este o metodă destul de informativă şi non-invazivă, ceea ce este foarte important în examinarea copiilor suspectați de leziuni tumorale ale orbitei şi zonelor adiacente.

Summary

The results of the study of a group of 99 children with the orbital tumors are exposed in this article.

The research demonstrated that the orbital ultrasonography is very informative and harmless investigation. These features make it of great importance in examination the children suspected for orbital tumor masses.

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЩЕТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, М.В. Болотин, НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Современная стратегия диагностики РЩЖ заключается в комплексном предоперационном обследовании (УЗИ с 3-х или 4-х мерной реконструкцией изображений + ТПАБ с последующим цитологическим исследованием; сканирование с последовательным применением ^{99m}Tc-пертехнетата и ^{99m}Tc-технетрила; рентгено- или КТ органов грудной клетки; ларингоскопия. Всем детям с установленным МРЩЖ, а также членам их семей проводят медико-генетическое консультирование. С 1971 по 2004 год в НИИ детской онкологи и гематологии ГУ РОНЦ находилось 264 ребенка в возрасте до 15 лет, которым были проведены операции на ЩЖ и лимфатическом коллекторе шеи. Большинство из них - 218(82,6%) составили дети с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ), значительно меньшее количество пациентов 31(11,7%) были с фолликулярным РЩЖ и 15(5,7%) – с медуллярным РЩЖ..

Необходимую комплексную диагностику и лечение больных обязательно следует осуществлять в специализированных онкологических учреждениях, так как результаты лечения зависят от объема хирургического вмешательства, определяемого морфологическим строением опухоли и распространенностью опухолевого процесса. Нами показано, что при ПРЩЖ необходимы объемом вмешательства является тиреоидэктомия (ТЭ) кроме стадии T1N0M0, с одновременным радикальным вмешательством на лимфатическом коллекторе шеи, при ФРЩЖ допустима органосохраняющая операция при опухоли, ограниченной тканью ЩЖ.. Во всех других случаях необходимо проведение ТЭ, а при МРЩЖ - ТЭ с профилактической лимфодиссекцией регионарных л/у шеи. Нами впервые в России проведены профилактические тиреоидэктомии у детей – носителей мутации в онкогене-*RET.* При дифференцированных РЩЖ сразу после оперативного лечения в объеме ТЭ, проводится радиойодтерапия и супрессивная гормональная терапия не менее 5 лет, при МРЩЖ – пожизненная заместительная

гормональная терапия, а также лучевая терапия (при выходе опухоли за пределы ЩЖ). Больные должны постоянно наблюдаться онкологом и эндокринологом с мониторингом уровня ТГ для дифференцированного РЩЖ и кальцитонина для МРЩЖ.

Для увеличения безрецидивной выживаемости больных РЩЖ необходимо своевременное комплексное обследование в условиях специализированного онкологического отделения с определением правильной тактики и адекватного объема хирургических вмешательств.

Rezumat

Strategia modernă în tratamentul cancerului glandei tiroide la copii constă în examinarea complexă în perioada preoperatorie (ultrasonografie tridimensională + biopsie cu examen citologic + scanare). Ca metodă de bază în tratamentul chirurgical al cancerului tiroidian papilar la copii autorii propun tiroidectomia, cu excepția $T_1N_0M_0$.

Summary

Modern strategy in diagnostic of the thyroid carcinoma in children consists of complex preoperative examination (three-dimensional ultrasonography + biopsy for cytopathologic analysis + scanning).

The authors suggest total thyroidectomy as the basic method of treatment of the thyroid papillary carcinoma in children, except $T_1N_0M_0$.

РИСК-АДАПТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Т.Л. Ушакова, О.В. Максимова, И.С. Долгополов, В.Г. Поляков,
НИИ ДОГ ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

Результаты лечения ретинобластомы у детей впечатляют, когда это касается локализованных стадий заболевания, причем одинаково высоки сроки выживаемости больных, как с односторонней, так и с двусторонней РБ. В опубликованных работах нет убедительных данных, основанных на проведенных серьезных исследованиях, которые бы касались улучшения результатов лечения распространенных и рецидивных форм заболевания. Нами предложена принципиально новая терапия, адаптированная соответственно группе риска у больных с местнораспространенной локализованной, метастатической и рецидивной ретинобластомой (РБ). В НИИ детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ С 01.2002 по08.2005 наблюдались 33 ребенка с РБ в возрасте от 5 до 115 мес. Односторонняя РБ (ОРБ) выявлена у 25 (76%) и двусторонняя РБ (ДРБ) у 8 (24%). Программа лечения соответственно группе риска включала операцию, лучевую терапию (ЛТ), интенсивную полихимиотерапию (ИХТ), высокодозную полихимиотерапию (ВПХТ) с пересадкой периферических стволовых клеток и локальную терапию. Группу высокого риска (ВР) составили 8 детей из них с ОРБ -7. В группе среднего риска (СрР) - 18 детей из них с ДРБ – 7 пациентов. Группа стандартного риска (СтР) состояла из 7 детей, все с ОРБ. Двое выбыли из протокола (отказ от лечения). Безрецидивная выживаемость (БРВ) ОРБ для групп СтР, СрР и ВР составила 100% со сроком наблюдения от 14 до 40 мес., 75% с медианой наблюдения 35 мес. и 66,7% с медианой наблюдения 35мес. соответственно. Общая выживаемость (ОВ) - 100% со сроком наблюдения от 14 до 40 мес., 75% с медианой наблюдения 35мес. и 55,6% с медианой наблюдения 32 мес. соответственно. БРВ и ОВ у детей с ДРБ составили 100% со сроком наблюдения от 2 до 48мес. Все детям с ОРБ выполнены операции. Детям с ДРБ в одном случае удалось сохранить оба глаза, в пяти – один и в одном случае выполнена двусторонняя энуклеация.

Наши предварительные исследования достаточно убедительно указывают на возможность достижения высоких результатов общей и безрецидивной выживаемости в группах РБ низкого

и высокого риска. Кроме того, показано, что исключение наружного облучения в группах РБ низкого и среднего риска (кроме случаев с ретроламинарным распространением опухоли) не ухудшает БРВ.

Rezumat

Autorii au elaborat un program special de tratament al retinoblastoamelor la copii, care include: operaţia chirurgicală, radioterapia, polichimioterapia intensivă cu transplantarea celulelor – stem periferice şi tratamentul local. Supravieţuire fără recidive de 35 luni în 75% cazuri.

Summary

The authors have elaborated a special program of treatment of retinoblastomas by children, which includes: surgery, radiotherapy,intensive polychemotherapy, high dose polychemotherapy with cell transplants (STEM cells) and local therapy.

The surviving without recurrence rate constitutes 45% with median following 35 month.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАННЕГО РАКА ГОРТАНИ

О.В. Черемисина, Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухаммедов, О.В. Панкова,
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

В общей структуре онкологической патологии рак гортани составляет 2-4% и занимает 9-е место, а в структуре заболеваемости мужского населения - 4-е место. Ведущая роль в улучшении отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком гортани принадлежит возможности выявления опухолевого процесса на ранней стадии. В первую очередь, это достигается за счет визуализации минимально измененных участков слизистой оболочки органа с правильной интерпретацией полученных диагностических данных и достоверной морфологической верификацией опухолевых изменений.

Однако, несмотря на относительную доступность, простоту осмотра гортани в условиях современного развития эндоскопической техники, диагностические ошибки на догоспитальном этапе продолжают составлять 30-35%, а у госпитализированных пациентов 22,4-35%. Соответственно, рак гортани in situ выявляется не более чем в 2,3-6% случаев, I стадия — в 23,9%, тогда как запущенный рак (III-IV стадии заболевания) составляет до 55-60% от первично выявленных опухолей гортани. Это связано, в первую очередь, с отсутствием онкологической настороженности, должных диагностических навыков и четкого алгоритма ведения больных в общей лечебной сети у врачей терапевтов и оториноларингологов.

Ошибочная диагностическая тактика приводит к назначению неадекватного лечения больным с предраком и ранним раком гортани на протяжении длительного времени - от 2 до 8 месяцев. Зачастую «правильный» диагноз устанавливается лишь при развитии классической клинической картины рака гортани. Однако необходимо учитывать, что у 30-35% больных заболевание протекает бессимптомно и, следовательно, выявление у данного контингента процессов, относящихся к облигатному предраку, позволит отнести их в группу повышенного онкологического риска и проводить за ними динамический контроль. Своевременная диагностика позволяет отказаться от обширных операций, более того в значительном числе случаев раннего рака гортани бывает достаточно проведения лучевой терапии в самостоятельном варианте с эффективностью, достигающей 85,7%, или различных вариантов органосохранных операций с эффективностью до 100%.

Известно, что злокачественный процесс не возникает в неизмененном эпителии, его развитию предшествует ряд последовательных трансформаций эпителиальных клеток

слизистой оболочки. Согласно классификации ВОЗ (2003) выделяют облигатный (с высокой вероятностью озлокачествления) и факультативный (с малой вероятностью злокачественного перерождения) предраки. По представленной классификации к облигатному предраку гортани относят хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), папилломатоз, лейкокератоз и пахидермию. К факультативному предраку - контактную фиброму, рубцовый процесс после ожогов и хронических специфических инфекций, таких как туберкулез, сифилис, склерома. К сожалению, несмотря на большой мировой и отечественный опыт в оптико-инструментальном обследовании верхних дыхательных путей, на сегодняшний день не существует единой эндоскопической классификации раннего ларингеального рака, что также затрудняет возможности своевременной диагностики раннего рака этой локализации.

В нашем институте в 2006 году разработана городская программа по формированию групп риска по развитию рака гортани. В рамках проведенного исследования совместно с городскими ЛПУ был обследован 61 пациент, находившийся на учете у оториноларингологов с хронической патологией гортани, с различными сроками диспансеризации. В исследуемую группу вошли пациенты с ХГЛ (31 больной), папилломатозом гортани и единичными папилломами (16 пациентов), различными доброкачественными образованиями

(7 человек) и 7 пациентов с сочетанным поражением гортани (ХГЛ и различные новообразования).

На этапе обследования в онкологическом стационаре проводилась фиброларингоскопия с биопсией и последующим комплексным морфологическим анализом, включавшим цито- и гистологическое исследование. Из этой группы больных, у 15 пациентов (24,6%) впервые был выявлен ранний рак гортани, в т.ч. I стадия процесса - у 10 больных, что составило 16,4%, и у 5 (8,2%) - II стадия. Кроме того, у 21 больного (34,4%) диагностированы диспластические (предопухолевые) изменения слизистой оболочки гортани различной степени тяжести, в т.ч. III (тяжелая) степень дисплазии, которая по современной классификации ВОЗ расценивается как облигатный предрак, выявлена у 8 больных (13,1%). Дисплазия II степени выявлена у 7 пациентов с ХГЛ, у 2 больных - с папилломами и у 1 - с доброкачественным образованием гортани (полип). Дисплазия I степени тяжести обнаружена при ХГЛ у 7 больных, при папилломах - у 2 и при доброкачественных новообразованиях - у 1 пациента.

Особо необходимо отметить, что 8 из 15 пациентов, у которых при эндоскопическом исследовании был выявлен рак, направлялись на специальное обследование с диагнозом хронический гиперпластический ларингит (ХГЛ), в 3 случаях рак развился на фоне доброкачественных новообразований гортани и в 4 случаях опухоль выявлена на фоне папилломатоза. У 2 пациентов с ХГЛ злокачественный процесс не имел даже эндоскопических проявлений и был диагностирован только по данным морфологического исследования. Во всех рассматриваемых случаях врачи общей лечебной сети не рассматривали возможность существования злокачественной опухоли гортани. Достаточно часто одномоментно встречалась сочетанная патология со стороны слизистой оболочки гортани, чаще всего это были различные доброкачественные новообразования на фоне ХГЛ. В нашем исследовании таких случаев зарегистрировано - 7, причем в одном из них диагностирован плоскоклеточный рак и в одном - дисплазия эпителия I степени.

Пациенты, у которых была выявлена дисплазия слизистой оболочки гортани вошли в группу повышенного онкологического риска, для которых определены следующие сроки динамического наблюдения: при дисплазии I степени повторный эндоскопический осмотр с забором материала необходимо проводить 1 раз в течение года, при дисплазии II степени сначала через полгода, затем при сохранении исходной степени через год, при возрастании степени дисплазии до III степени, через 3 месяца и при III степени - через месяц и затем через 3 месяца. При строгом соблюдении сроков контрольного обследования удалось не только выявить начальные стадии рака у больных с исходными диспластическими изменениями III степени, но и провести им консервативное, органно-сохранное лечение - лучевую терапию

по радикальной программе с эффектом полной клинической и морфологической регрессией процесса.

Таким образом, фиброларингоскопия с морфологической поддержкой является высокоинформативным методом диагностики предраковых изменений и раннего рака гортани и должна обязательно включаться в диагностический алгоритм у больных с хронической ЛОР-патологией. Обязательным залогом успешной диагностики начальных проявлений злокачественного процесса в гортани у больных из группы риска является методический грамотный подход к забору биопсийного материала на морфологическое исследование, который следует производить из всех визуально измененных участков респираторного эпителия. Своевременная диагностика злокачественных новообразований этой локализации позволяет отказаться от органоуносящих оперативных вмешательств, что существенно улучшает качество жизни этого контингента онкологических больных и их социальную реабилитацию, не снижая радикальности проведенного лечения.

Rezumat

Autorii din oraşul Tomsk au elaborat în 2006 un program la nivel de oraş de evidenţiere a persoanelor cu risc de dezvoltare a cancerului laringian. În cadrul acestui program au fost investigaţi 61 de pacienţi care se aflau la evidenţa otorinolaringologului cu patologii cronice ale laringelui. La final autorii au ajuns la concluzia că fîbrolaringoscopia cu biopsie şi examen morfologic este o metodă exactă de diagnostic diferenţial al afecţiunilor precanceroase şi al cancerului laringian precoce şi trebuie inclusă în algoritmul diagnostic al patologiilor laringelui.

Summary

In 2006 the authors from Tomsk have elaborated a regional program in order to establish the persons at risk to develop laryngeal cancer. On this program have been investigated 61 patients, being under observation at the otorhinolaryngologists with chronic pathologies of the larynx. After considering, the authors have concluded: fiberoptic laryngoscopy with biopsy and morphologic analysis is the method of highly differential diagnostic for identification pre-cancer states and early laryngeal cancer and should be a part of laryngeal diagnostic management.

ОСНОВЫ ПЕРВИЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ДНА ПОЛОСТИ РТА

О.А. Ковалев, И.В. Вихлянов, А.Ф. Лазарев,
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»,
г. Барнаул, Россия

Опухоли дна полости рта составляют около 3,5% в онкологической заболеваемости. Большинство пациентов (до 55-67%) поступают на лечение с местно-распространенными опухолевыми процессами. Одним из основных методов лечения в данной ситуации является хирургический, однако выполнение оперативных вмешательств влечет за собой снижение качества жизни больных в связи с нарушениями функций жевания, глотания, фонации. В связи с этим актуальным является ранняя функциональная реабилитация больных с опухолями дна полости рта и ротового отдела глотки.

Материалы и методы: 35 больным после краевых резекций нижней челюсти по поводу местно-распространенного рака слизистой оболочки дна полости рта проведена первичная функциональная реабилитация посредством изготовления формирующих пострезекционных съемных пластиночных протезов.

Результаты и их обсуждение: Протезы изготавливались по предварительно полученным путем трехмерного компьютерного моделирования моделям челюстей заранее и накладывались в полости рта непосредственно после операции на операционном столе. Это способствовало оптимальному формированию будущего протезного ложа и предотвращало образование рубцовых изменений в области нижней зоны лица с его обезображиванием.

В послеоперационном периоде с целью предотвращения осложнений воспалительного характера и более быстрого заживления раневой поверхности применялась разработанная нами стоматологическая терапевтическая система, обладающая выраженными антимикробными и противовоспалительными свойствами.

На втором этапе после заживления послеоперационной раны и окончательного формирования протезного ложа изготавливался окончательный экзопротез, который использовался больным до проведения эндопротезирования.

Таким образом, применение ранней первичной и вторичной функциональной реабилитации позволяет в короткие сроки социально адаптировать больных. Восстановление звучной речи происходило в среднем на 5 сутки, жевательной функции в пределах 60-65% через 10-15 дней.

Rezumat

Autorii prezintă rezultatele cercetărilor asupra unui lot de 35 de pacienți care au fost operați pentru cancer răspândit al mucoasei cavității bucale. După rezecția marginală a mandibulei, ei au fost supuşi reabilitării funcționale prin proteze totale mobile postrezecționale. Vocea s-a restabilit la a 5-a zi, iar funcția masticatoare la 10-15-ea zi în 60-65% cazuri.

Summary

A group of 35 patients has been studied which had undergone an operation for advanced carcinoma of the buccal mucosa. After the partial mandibulectomy they were admitted for functional rehabilitation with total mobile prosthesis. The voice has re-established at the 5-th day and the mastication at the 10-15-th day after operation in 60-65% of cases.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ СУПЕРСЕЛЕКТИВНАЯ И РЕГИОНАРНАЯ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

И.В. Вихлянов, А.Ф. Лазарев, Я.Н. Шойхет, А.А. Карпенко,
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, ГУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», ГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница»,
г. Барнаул, Россия

Низкая эффективность и высокая системная токсичность внутривенной неодъювантной полихимиотерапии обуславливают необходимость поиска новых методов неоадъювантного лечения, высокоэффективных и безопасных для больных.

Материал и методы: основная группа - 136 больных плоскоклеточным раком полости рта и ротового отдела глотки с распространённостью первичной опухоли T2-T4; N1-N2, получивших в качестве неоадъювантного лечения регионарную и суперселектинвную химиотерапию. В 1 подгруппу основной группы вошли 124 больных. Они получили 2 курса регионарной внутриартериальной полихимиотерапии. Во 2 подгруппу -12 больных. Они получили 2 курса суперселективной полихимиотерапии. Полихимиотерапия проводилась по

схеме: цисплатин 100 мг/м2 в 1сутки; 5-фторурацил 750мг ежедневно до ОД 5,0-6,0 г. Инфузии проводились в течение 6 часов. Перерывы между курсами составляли 10-14 дней.

В группу сравнения вошли 32 пациента с аналогичной распространённостью опухоли, которым два курса химиотерапии проводились внутривенно. Дозы препаратов и режим введения были идентичны больным основной группы.

Результаты и обсуждение: при проведении регионарной химиотерапии (первая подгруппа основной группы) объективный эффект составил 90,3% (37 полных и 75 частичных регрессий), что позволило у 44 (54,3 %) из 81 пациентов с распространённостью процесса T3-T4, N1-2 выполнить органосохраняющие операции. При проведении регионарной химиотерапии наблюдались следующие осложнения: парез лицевого нерва - 7 больных (5,6%), вторичное заживление раны – 3 (2,4%), асептический некроз мягких тканей шеи - один больной (0,8%).

Нейтропения была зафиксирована у 27 (21,7%) больных, а в группе сравнения - у 14 (43,75%) пациентов. Развитие тошноты и рвоты при регионарном внутриартериальном введении химиопрепаратов наблюдалось в 2,5 раза реже по сравнению с внутривенным путем. У всех 12 пациентов, получивших 2 курса суперселективной химиотерапии, зафиксирована регрессия опухоли (5 полных и 7–частичных регрессий). В группе сравнения объективный противоопухолевый эффект составил 63 % (6 полных и 14 частичных регрессий).

Заключение: суперселективная и регионарная внутриартериальная химиотерапия имеет более выраженный непосредственный эффект по сравнению с внутривенным введением цитостатиков, побочные эффекты значительно реже встречаются при внутриартериальном введении препаратов. Значительное уменьшение размеров опухоли после двухэтапной регионарной химиотерапии позволяет выполнить органосохраняющие операции в полости рта и ротоглотке.

Rezumat

În baza cercetărilor efectuate, grupul de autori a ajuns la concluzia că chimioterapia intraarterială regională superselectivă are un efect curativ nemijlocit mult mai puternic decât metoda de administrare intravenoasă a citostaticelor, pe când efectele secundare ale chimioterapiei intravenoase se întâlnesc mult mai rar comparativ cu cea intraarterială. Micşorarea considerabilă a tumorii după chimioterapia regională în 2 etape permite efectuarea operaţiilor mai puţin traumatizante în cancerul mucoasei cavităţii bucale şi orofaringelui.

Summary

Relying on their researches, the group of authors has concluded that the superselective regional intraarterial chemotherapy has a curative effect greater than the usual method of intravenous administration of cytostatic agents, but the adverse effects of this therapy are much more than in usual intravenous administration of anticancer drugs. Reduction of the tumor burden after the 2-steps regional chemotherapy allows performing less disfiguring operation for the carcinoma of the buccal mucosa and oropharynx.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЩЕКИ

Е.Г. Матякин, М.А. Кропотов, Д.Б. Удинцов,

ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН», Москва

Цели: Цель работы оценить эффективность различных методов лечения и реконструкции в зависимости от распространенности и локализации опухолевого процесса.

Материалы и методы: В данное исследование включено 52 пациента, лечившихся в стационаре с 1990 по 2006 год, из них первичных было 42 (80,8%) больных и 10 (19,2%) поступили в стационар с рецидивами после раннее проведенного химиолучевого или комбинированного лечения. Местно распространенный процесс выявлен в 32 (76,2%) случаях.

У 10 (23,8%) пациентов распространенность опухолевого процесса соответствовала символу T_2. Регионарные метастазы выявлены в 15 (35,7%) случаях. Распространенность метастазов соответствовала символу N_1 у 10 (23,8%) больных и у 5 (11,9%) – N_2.

Химиолучевое лечение было проведено 9 (17,3%) больным. Комбинированное лечение было проведено 23 (44,2%) пациентам, а комплексное - 10 (19,2%) больным. Еще 10 (19,2%) пациентов получили хирургическое лечение по поводу рецидивов после ранее проведенного противоопухолевого лечения в других стационарах.

Хирургическое вмешательство на первичном очаге выполнено 43 (82,7%) больным, из них у 30 (69,8%) пациентов сочеталось с одномоментной операцией на путях регионарного метастазирования. В связи с вовлечением в опухолевый процесс нижней челюсти 16 (44,4%) больным выполнены краевые резекции и 20 (55,6%) больным – сегментарные резекции нижней челюсти. У 10 (23,3%) пациентов, с ограниченным опухолевым процессом, удалось закрыть дефект за счет местных тканей, остальным потребовалось проводить реконструктивные операции с различными видами пластики. Так при дефекте задних отделов слизистой оболочки щеки, ретромолярной области, ротоглотки реконструкция выполнялась лобно-теменно-затылочным лоскутом у 5 (15,2%) больных, фасциальным субапоневротическим височным лоскутом в 4 (12,1%) случаях, дефект только слизистой оболочки нижних отделов щеки и челюстно-щечной борозды в 3 (9,1%) случаях был замещен кожно-мышечным лоскутом с включением подкожной мышцы. Лопаточный кожно-мышечно-костный лоскут на микросудистых анастомозах применен у 1 (3%) больного для замещения дефекта слизистой щеки и кости нижней челюсти, с этой же целью использовался кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы у 5 (15,2%) больных. При тотальном дефекте слизистой оболочки, либо слизистой оболочки и кожи щеки использовался свободный лучевой лоскут – 3 (9,1%) Также применялись: дельтопекторальный лоскут у 1 (3%), шейный кожно-жировой лоскут у 4 (12,1%), щечный слизисто-жировой у 3 (9,1%) пациентов. В 4 (12,1%) случаях дефект нижней челюсти был восстановлен реконструктивной титановой пластиной

Результаты. В группе больных, получивших консервативное лечение, прогрессирование выявлено у 7 (77,7%) пациентов. После проведения комбинированного лечения рецидивы отмечены в 13 (56,5%) случаях, а в группе комплексного лечения в 4 (40%). Осложнения в виде краевого и частичного некроза лоскута были у 12 (36%) больных, а в виде тотального некроза в 2 (6%) случаях. Общая трехлетняя выживаемость в группе консервативного лечения составила 33,3%, в группе больных, получивших комбинированное лечение, – 60,9%, а у больных, которым было проведено комплексное лечение – 70%.

Выводы. Консервативная терапия показала неудовлетворительные результаты при использовании в качестве самостоятельного метода лечения и необходима на первом этапе комплексного. Одномоментная реконструкция является необходимым этапом хирургического лечения. Большой выбор пластического материала позволяет замещать разнообразные дефекты в зависимости от их распространенности и соответствующих показаний.

Rezumat

Autorii au elaborat o tactică specială de tratament al cancerului mucoasei obrazului, care constă în tratamentul combinat. Metoda de bază în schema combinată de tratament este cea chirurgicală. Au fost efectuate operaţii extinse şi combinate la focarul primar şi zonele regionale de metastazare la 43 de bolnavi. În toate cazurile defectele postoperatorii au fost supuse diferitor tipuri de plastie cu utilizarea lambourilor pediculate.

Summary

The authors have elaborated a special treatment management in cancers of the cheeks' mucosa which consists of combined treatment. The surgery is the basic cure method in combined scheme of treatment. The authors have performed extended and combined operation on the primary tumors and

regional metastases in 43 patients. The postoperative defects in all cases were reconstructed using different kinds of pedicled skin and myocutaneus flaps.

ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ГОРТАНИ

Л. Н. Уразова, О. Ю. Шилова, М.Р. Мухаммедов, О.В. Черемисина, В.А.Евтушенко, Е.Л. Чойнзонов,
ГУ НИИ Онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Хронические заболевания верхних дыхательных путей относят к группе облигатного предрака. Слизистая оболочка, постоянно пребывающая в воспаленном состоянии, является хорошей почвой для инфицирования патогенной микрофлорой, в частности, вирусами, с дальнейшей интеграцией генетического материала возбудителя в геном клетки-хозяина с последующей малигнизацией эпителия и началом развития злокачественного процесса.

Важную роль в патогенезе опухолей головы и шеи отводят вирусам с высокой трансформирующей активностью - папилломы человека (ВПЧ) и Эпштейна-Барр (ВЭБ). Уровень экспрессии генетической информации онкогенных вирусов может отражать индивидуальные особенности опухоли на разных этапах ее прогрессии и служить маркером клинических особенностей течения и прогноза заболевания.

Цель исследования: определение частоты ассоциации хронических заболеваний и рака гортани с онкогенными вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр.

Материал и методы исследования: здоровые лица, больные хроническими заболеваниями и раком гортани; для определения ВПЧ6, 11, 16, 18, 31, 33 применяли ПЦР с последующей идентификацией продуктов амплификации методом гель-электрофореза; наличие специфических антител к антигенам литической инфекции ВЭБ (вирусному капсидному и комплексу ранних) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции.

Результаты. В исследуемой ткани 20% здоровых лиц была обнаружена ДНК HPV6 и 11. Среди больных с хроническими заболеваниями миндалин (папилломатоз и хронический декомпенсаторный тонзиллит) в 66,7% случаев выявлен HPV6, в 33,3% - HPV11, и у 1 больного идентифицирован HPV18. В очагах гиперпластического поражения гортани частота встречаемости HPV распределилась следующим образом: HPV6 - в 30% изученных образцов; HPV11 и HPV31- у 10% обследованных. У больных раком гортани в образцах опухолевой ткани с одинаковой частотой определены HPV6 и 11 – у 11,4%, HPV16,18 - в 2,4% случаев, последовательности HPV33 идентифицированы у 20,4% обследованных.

Повышенные уровни антител (>1:640) к вирусному капсидному антигену ВЭБ были обнаружены у 13,0% здоровых лиц, 22,2% обследованных с хроническими заболеваниями гортани и 19,5% больных раком гортани. Высокий уровень комплекса ранних антигенов (>1:40) зарегистрирован у 7,4% здоровых лиц, 11,1% пациентов с хроническими заболеваниями гортани и 13,4% больных раком гортани. В группе больных раком гортани выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости повышенных уровней антител к вирусному капсидному и комплексу ранних антигенов ВЭБ в сравнении с соответствующими показателями у здоровых лиц (p=0,032).

Выводы. Таким образом, увеличение спектра определяемых типов HPV у больных с хроническими заболеваниями и раком гортани, в сравнении со здоровыми лицами, позволяет предположить, что наличие дополнительных умеренно- и высокоонкогенных типов (31, 33, 16 и 18) вирусов папилломы человека может играть определенную роль в малигнизации эпителиальных клеток гортани, с дальнейшим перерождением их в злокачественные, а

наличие высоких титров специфических иммуноглобулинов, характеризующих иммунный ответ на EBV, свидетельствует о реактивации вируса в организме больных хроническими заболеваниями и раком гортани (стадия литической инфекции), которая может быть связана с нарушением иммунологической реактивности организма, обусловленным онкологическим процессом.

Rezumat

Autorii au studiat incidența asocierii maladiilor cronice ale laringelui şi ale cancerului laringian cu papiloma virusului uman (HPV) şi cu virusul Epstein-Barr. S-a constat că în diverse forme de maladii cronice ale laringelui şi în cancerul laringian se întâlneşte un spectru larg de virusuri de tip HPV comparativ cu lotul de oameni sănătoşi.

Se poate presupune că virusurile umane moderat şi înalt oncogene (HPV31, 33, 16 şi 18) joacă un rol anumit în procesul de malignizare a celulelor epiteliale ale laringelui. În condițiile de scădere a imunității organismului virusurile se reactivează, declanşând, astfel, procesul de malignizare.

Summary

The authors have studied the association of the human papillomavirus and Epstein-Barr virus with chronic diseases and cancers of the larynx.

It has been demonstrated that in different chronic pathologies and cancers of the larynx is present a large variety of types of HPV comparative with health people.

We can presume that the moderate and highly oncogenic viruses (HPV31, 33, 16 and 18) play a definite role in malignant transformation of the laryngeal epithelial cells. In immunocompromised persons viruses reactivate and initiate the process of malignant transformation of the cells.

ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНО-ЩАДЯЩИХ ОПЕРАЦИЙ

Д.А. Шишкин, Е.Л. Чойнзонов, А.А. Шишкин, В.Б. Демочко,
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г.Томск, Россия

Несмотря на успехи современной онкологии, лечение рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки представляет собой одну из сложнейших проблем. Для опухолей этой локализации характерно быстрое распространение на соседние анатомические структуры, поэтому удельный вес больных с поздними стадиями достигает 70-75%, а показатели 5-летней выживаемости, как правило, не превышают 30-43%.

Лечение этих больных, как правило, включает хирургический этап в комбинации с лучевой терапией в различной последовательности. До недавнего времени предпочтение отдавалось расширенным и комбинированным операциям со сквозными резекциями нижней челюсти, наложением плановых оро-фарингостом, приводящих к формированию стойких послеоперационных деформаций. Такое двухэтапное лечение приводило к необходимости зондового питания в течение 3-4 месяцев, а мацерация кожи, развитие фиброза тканей и послеоперационные анатомические нарушения создавали неблагоприятный фон для перемещаемых лоскутов, резко ухудшая условия для выполнения последующих пластических операций.

В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН активно выполняются и совершенствуются функционально-щадящие и органо-сохранные операции, целью которых являются ослабление глубины функциональных нарушений и повышение качества жизни

пациентов, подвергшихся обширным операциям на органах полости рта и глотки. Специфика предлагаемой нами методики заключается в том, что вместе с патологическим очагом производится резекция тела и/или ветви нижней челюсти с сохранением ее непрерывности, что обеспечивает достаточно высокий функциональный и косметический результат. Указанные оперативные вмешательства показаны при раке слизистой оболочки дна полости рта, языка, ротоглотки I - III стадии. Важными преимуществами таких операций по сравнению с общепринятыми являются: сохранение функции нижней челюсти; уменьшение глубины косметических нарушений в области лица; сохранение остова нижней челюсти для фиксации мышц дна полости рта и языка, как следствие отсутствие необходимости в выполнении трахеостомии, высокая эффективность последующих реабилитационных мероприятий. Анализ 5-летней выживаемости больных и местного рецидивирования в зависимости от типа хирургического вмешательства не показали достоверных различий и составили 40,4% при типичных и 46,5% при функционально-сохранных операциях.

Вышесказанное обусловило проблему первичной хирургической реконструкции у больных с опухолями орофарингеальной области, имеющих противопоказания для выполнения органо-сохранных и функционально-щадящих операций из-за местной распространенности. В таких случаях следует стремиться к выполнению радикальных хирургических вмешательств с одномоментным замещением утраченных структур с помощью аутопластических материалов: перемещенных и свободных лоскутов, с фрагментами костных структур, а так же ксеноматериалов и алломатериалов. В последние годы в нашем отделении внедряются подобные оперативные вмешательства. На сегодняшний день пролечено 6 пациентов с использованием предлагаемого комплекса реабилитационных мероприятий, включающего первичную пластику операционных дефектов нижней челюсти (1 больной) и мягких тканей средней и нижней зоны лица (5 больных) свободными или перемещенными пекторальными и торакодорзальными лоскутами. У одного пациента отмечены осложнения в виде некроза и отторжения свободного лоскута, у остальных получен удовлетворительный косметический результат. Таким образом, разработка методики комбинированного лечения с внедрением первичных реконструктивно-пластических хирургических вмешательств представляется нам необходимой и аргументированной.

Rezumat

În clinica tumorilor capului şi gâtului a Institutului de Cercetări Ştiinţifice în domeniul Oncologiei de pe lângă Academia de Ştiinţe a Federaţiei Ruse se practică şi se perfecţionează operaţii cruţătoare, cu păstrarea maximal posibilă a funcţiei organelor, pentru a ameliora calitatea vieţii bolnavilor care au suportat operaţii lărgite pentru cancere ale cavităţii bucale şi faringelui.

Specificul metodei propuse de autori constă în rezecţia corpului sau a ramurii mandibulei cu păstrarea continuităţii acesteia, ceea ce permite a obţine un rezultat funcţional şi cosmetic înalt.

Summary

Physicians from the department of the head and neck tumors of the Institute of scientific researches in Oncology, subordinated to the Scientific Academy of the Russian Federation practice and improve different kinds of organ-preserving and functional-sparing operation in order to ameliorate life quality of the patients which were performed extended operations on for cancers of buccal cavity and pharynx.

This method consists of resection of the body or branch of the mandible with preserving the continuity of the last one, which allow obtaining good functional and cosmetic results.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ С ОЦЕНКОЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Дубский, И.Е. Куприянова, Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая,
НИИ онкологии, НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Онкологическое заболевание для многих пациентов сопровождается изменением привычного образа жизни, разрывом сложившихся связей, ограничением одних возможностей и утратой других. Больные раком щитовидной железы (РЩЖ) нуждаются в широкой программе реабилитационных мероприятий и социальной помощи, начиная от восстановления утраченных или ослабленных функциональных нарушений до профессиональных навыков, взаимоотношений в семье и в быту. Реабилитация и оценка качества жизни пролеченных пациентов чрезвычайно важны в различных сферах жизни: социальной, профессиональной, семейной, творческой. Проблемы медицинской, социальной и трудовой реабилитации, являющиеся конечной целью диспансерного наблюдения, заслуживают не только пристального внимания и изучения, но и имеют серьезную практическую значимость.

Обследованы 52 больных дифференцированным РЩЖ в возрасте от 25 до 60 лет, получивших радикальное хирургическое и комбинированное лечение. Группу контроля составили 50 здоровых добровольцев сопоставимого пола и возраста.

В исследовании были использованы шкалы тревоги Гамильтона (Hamilton anxiety scale – HAS). «Индекс жизненного стиля» применялся как метод психологической диагностики скрытых эмоциональных нарушений, доминирующих социально-фрустрирующих факторов и межличностных конфликтов, индивидуальных механизмов переработки стресса и психологической защиты по Г. Келлерману и Р. Плутчику (1979). Субъективная оценка общего уровня соматического и психического здоровья проводилась опросником качества жизни по И.А. Гундарову («Роза качества жизни», 1995).

На основе анализа полученных данных определены количественные характеристики качества жизни. Снижение физического вектора качества жизни выявлено в раннем послеоперационном периоде. Отмечено значительное снижение средней величины субъективной оценки по осям: здоровье (2,1); отдых (2,5); развлечения (2,1); душевный покой (2,3); сексуальная жизнь (2,1); материальное положение (2,3).

Количественные характеристики качества жизни характеризуются снижением физического вектора в раннем послеоперационном периоде (34,4±1,2 балла, в контроле – 45,5±2,7 баллов). В течение полугода полностью восстанавливается физическое самочувствие, но происходит социально-психологический кризис и снижение качества жизни по социальному вектору.

Средний уровень тревоги по шкале Гамильтона составил 15,4 баллов. При этом у 28,2% обследованных зарегистрирован уровень тревоги 20 и более баллов, появление архаических форм психологической защиты. В контроле – 3-5 баллов. Кроме того, у больных РЩЖ очень высокий уровень психической и нейровегетативной тревоги, который в значительной степени ухудшает общее состояние пациента.

Анализ индекса жизненного стиля (система психологических защит) в группе больных РЩЖ отразил выраженность компенсации как зрелой психологической защиты с преобладанием ранних психологических защит (отрицание, вытеснение). Отличительной чертой пациентов исследуемой группы является появление высокого уровня реактивного образования.

У больных РЩЖ обнаруживается достаточно высокий уровень тревоги, который, преимущественно, имеет психический и нейровегетативный характер. В процессе проведения психотерапевтической коррекции больные отмечают снижение тревоги, восстанавливается душевный покой и комфорт. Такие фундаментальные категории, как семья, дети остаются на прежнем уровне. Повышаются позиции психологического профиля – общение с друзьями, духовные потребности, отдых, развлечения.

Таким образом, показатели качества жизни больных РЩЖ характеризуются снижением физического вектора в раннем послеоперационном периоде и в значительной степени социального вектора. Выявленные нарушения полностью восстанавливаются в течение полугода. Более полно происходит компенсация физических характеристик качества жизни. Для больных РЩЖ характерен достаточно высокий уровень личностной тревоги, который имеет преимущественно психический и нейровегетативный характер. Сравнение двух реабилитационных этапов у больных РЩЖ позволило прийти к выводу, что психотерапевтическая коррекция, проводимая на раннем этапе, комплексно и систематически, с учетом индивидуальных особенностей пациента значительно усиливает эффективность лечения. Установлена высокая социально-трудовая адаптация пациентов исследуемой группы.

Rezumat

Lotul experimental a fost constituit din 52 de pacienţi cu vârstele cuprinse între 25 şi 60 de ani, supuşi tratamentului chirurgical radical şi combinat pentru cancere tiroidiene diferenţiate. Aceşti pacienţi au prezentat un nivel înalt de anxietate cu caracter predominant psihic şi neurovegetativ.

În procesul psihocorecţiei pacienţii au menţionat o scădere a anxietăţii, li s-a restabilit starea de confort psihologic şi liniştea sufletească. Categoriile fundamentale, cum sunt familia şi copiii, au rămas neschimbate. Au crescut poziţiile de profil psihologic, cum ar fi: comunicarea cu prietenii, odihna, distracţia şi necesităţile spirituale.

Summary

The group of study was formed by 52 patients with thyroid differentiated cancers, aging between 25 and 60 years old, which were treated by combined and radical surgery. This group of patients presented with a high level of neurovegetative and psychological anxiety.

During psychotherapy the patients mentioned decreasing of anxiety and increasing emotional comfort. Such fundamental categories as family and children remained unaffected. Such psychological profiles like rest, having fun, emotional feelings and relations with friends improved.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЛАРИНГЭКТОМИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Л.Н.Балацкая, Е.Л.Чойнзонов, Е.А.Красавина, С.Ю. Чижевская,
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Цель исследования. Улучшение качества жизни ларингэктомированных больных путем разработки современных методических подходов к голосовой реабилитации.

Проведена количественная оценка качества жизни больных после ларингэктомии, которые прошли курс восстановления голосовой функции по методике с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования и компьютерных технологий. Изучение качества жизни пациентов выполнялось в рамках протокола международного сотрудничества с Европейской организацией исследования и лечения рака. Использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях общий опросник EORTC QLQ-30 (version 3.0) и специфический для больных опухолями головы и шеи QLQ-H&N35. Исследование проводилось: а) до начала комбинированного лечения; б) после хирургического этапа комбинированного лечения, в начале реабилитации; в) после завершения реабилитационных мероприятий; г) отдаленный результат оценивался через 1 год с момента завершения этапа голосовой реабилитации.

При анализе анкет-опросников по функциональным шкалам отмечалось снижение показателей физического функционирования в послеоперационном периоде с 77,9 до 68 баллов,

после проведения реабилитационных мероприятий наблюдалось повышение до 82, через год до 86 баллов. Эмоциональное состояние больных в динамике стабильно улучшалось с 70 до 81,1 баллов. После хирургического лечения показатель социального функционирования резко снизился с 77,1 до 48,5 балла, через 1 год после окончания логовосстановительной терапии возрос до 83,3 баллов.

Проблемы с речью у больных отмечались еще до начала комбинированного лечения - 34 балла, после хирургического лечения они значительно возросли до 78 баллов, после голосовой реабилитации снизились до 43 баллов, через год после восстановления голосовой функции до 25 баллов. Коммуникативные трудности в общении с членами семьи и другими людьми составили 17, 66, 35,7, 23 балла соответственно. Это свидетельствует о том, что звучная речь является тем единственным средством, которое дает возможность речевого общения. Общий статус здоровья улучшился с 48,2 до 72,5 баллов.

Таким образом, количественная оценка качества жизни больных позволяет объективно оценить эффективность восстановления голосовой функции, корректировать тактику проведения реабилитационных мероприятий в динамике.

Rezumat

Autorii au efectuat o evaluare calitativă a vieţii pacienţilor după laringectomie, care au fost supuşi unei cure de reabilitare vocală prin metoda feed-back-ului biologic, bazat pe modelarea matematică şi pe tehnologiile computerizate. Investigaţiile în ceea ce priveşte calitatea vieţii au fost efectuate în cadrul protocolului de colaborare internaţională cu Organizaţia Europeană de Cercetări în domeniul Tratamentului Cancerului.

Starea emotivă a pacienţilor s-a ameliorat în dinamică de la 70 până la 81,1 puncte. După operaţie indicele funcţionării sociale s-a micşorat brusc de la 77,1 până la 48,5 puncte, la un an după reabilitare acest indice ajungând la 83,3 puncte.

Summary

The group of authors evaluated the life quality of laryngectomised patients, which were vocally rehabilitated through the biologic feed-back method, based on the mathematical modulation and computer technologies. Investigations regarding life quality were conducted accordingly to the international cooperation protocol of European organization of cancer study and treatment.

The emotional status of the patients improved from 70 to 81.1 units. Immediately after surgery the index of social functioning dropped from 77.1 to 48.5 units, and at one year after completing vocal rehabilitation the index raised to 83.3units.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИЕЙ

М.В. Авдеенко, Е.Ц. Чойнзонов, ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН

Целью исследования является изучение эффективности комбинированного лечения с применением энергии быстрых нейтронов 6,3 МэВ и реабилитация больных злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы.

Под нашим наблюдением находилось 22 пациента: 12 мужчин и 10 женщин соответственно, в возрастном интервале от 33 до 68 лет.

В зависимости от способа лечения все пациенты были распределены на 2 основные группы:

- для пациентов первой группы, предлагается способ комбинированного лечения с послеоперационной нейтронной терапией, без сохранения лицевого нерва. На первом этапе выполняется операция, паротидэктомия с резецированием ствола лицевого нерва. После снятия швов на ложе удаленной опухоли проводится лучевая терапия быстрыми нейтронами средней энергией 6.3 МэВ на циклотроне У-120, РОД=1,4-2,0 Гр, 2 фракциями в неделю, СОД=8-11 Гр., что по изоэффекту равняется 40-45 Гр. стандартного курса фотонной терапии. При этом длительность комбинированного лечения составляет 3-4 нед. По данному способу пролечено 9 больных. Ни в одном случае не наблюдали развития местного рецидива опухоли при сроках наблюдения от 7мес. до 12 лет. У пациентов второй группы с целью сохранения лицевого нерва и его ветвей, в тех случаях, когда вовлечения n. Facialis в патологический процесс не определяется, возможно выполнение органосохраняющей операции.

В условиях проведения комбинированного лечения на первом этапе выполняется операция паротидэктомия с выделением основного ствола и препаровкой ветвей лицевого нерва в случаях как внеорганного, так и внутриорганного его прохождения. При этом характер хирургического вмешательства трактуется как условно радикальный. После снятия швов на ложе удаленной опухоли проводится лучевая терапия быстрыми нейтронами средней энергией 6,3 МэВ на циклотроне У-120 в режиме: РОД=2,0-2,4 Гр., 3 фракциями в неделю с интервалом 48-72 часа, до суммарной очаговой дозе 6,0-7,2Гр., что по изоэффекту равняется 35-40 Гр. стандартного курса фотонной терапии. Длительность облучения составляет 8-12 дней. По данному способу пролечено 13 больных. В одном случае был получен рецидив через полгода, при сроках наблюдения от 6 месяцев до 10 лет.

Оба способа значительно сокращают сроки лечения пациентов, по сравнению с комбинированным лечением с применением фотонной терапии.

Выводы:

- комбинированное лечение злокачественных образований околоушных слюнных желез с использованием послеоперационной нейтронной терапии приводит к уменьшению количества местных рецидивов;
- проведение нейтронной терапии в послеоперационном периоде позволяет выполнять оперативное вмешательство при отсутствии лучевых повреждений в окружающих опухоль нормальных тканях;
- данный способ позволяет сократить сроки комбинированного лечения до 3-4 недель, по сравнению с 9-11 неделями при лечении известными способами;
- лучевая терапия пучком быстрых нейтронов на зону регионарного метастазирования проводится в условиях уже выполненной операции на лимфопутях и наличия гистологического подтверждения о метастазах, что также сокращает сроки лечения;
- выполнение органосохраняющей операции с выделением основного ствола и препаровкой ветвей лицевого нерва на первом этапе комбинированного лечения и послеоперационной нейтронной терапии на втором, обеспечивает высокий косметический результат и социальную реабилитацию, без ущерба радикальности лечения.

Rezumat

În baza cercetărilor efectuate pe un lot de 22 de pacienţi cu tumori maligne ale glandei parotide, care au fost supuşi unui tratament combinat (radioterapie postoperatorie cu neutroni), autorii au constat o micşorare considerabilă a recidivelor locale.

Operaţiile cruţătoare cu separarea şi păstrarea ramurilor nervului facial la prima etapă a tratamentului combinat şi cu radioterapia postoperatorie cu neutroni la etapa a doua asigură o eficienţă înaltă cosmetică şi contribuie la reabilitarea socială a pacienţilor fără a afecta radicalitatea operaţiilor.

Summary

Based on the study results of a group of 22 patients with parotid malignant neoplasms,

being treated in combination with postoperative neutron radiotherapy, the authors have observed a considerable decrease of local recurrences.

Sparing surgery with preparing and preserving the facial nerve branches as the first part of the combined treatment and neutron postoperative radiotherapy as the second part yield good cosmetic results and contribute to the social rehabilitation of the patients, also maintaining the radicallity of the operation.

РЕЧЕВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

Л.Н. Балацкая, Е.Л. Чойнзонов, ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Оперативные вмешательства по поводу рака органов полости рта и ротоглотки различны по объему и сопровождаются значительными нарушениями актов глотания, жевания, речи, что в сочетании с косметическими дефектами делают проблему реабилитации чрезвычайно трудной.

Под нашим наблюдением находилось 110 пациентов, которым в плане комбинированного лечения выполнены органосохраняющие операции по разработанной в отделении методике. Первичный опухолевый очаг удалялся в пределах двух и более анатомических областей с резекцией участков кости нижней челюсти с сохранением ее непрерывности..В зоне регионарного метастазирования проводилось оперативное вмешательство в объеме фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи или операции Крайля. Распространенность опухолевого процесса соответствовала III стадии заболевания. Диагноз верифицирован гистологически у всех больных.

Из общего количества больных мужчин было 75 (69%), женщин 35 (31%), в возрасте от 31 до 70 лет. Следует подчеркнуть тот факт, что наибольшее число пациентов – 84 (76%) находились в наиболее трудоспособном возрасте. В результате оперативного вмешательства отмечалась выраженная деформация периферического речевого аппарата. Наличие культи языка, дефекты небных дужек, отсутствие фрагмента нижней челюсти, изменение резонаторов носовой полости приводят к развитию полиморфной дислалии и изменению акустики звучной речи. В раннем послеоперационном периоде всем больным проводилась речевая реабилитация по коррекции звукопроизношения. Раннее начало логопедических занятий обеспечивает лучший эффект реабилитации. Это объясняется тем, что нарушение анатомии языка произошло в период уже сложившейся речи, правильные речевые координационные установки имеются и они должны использоваться для разработки оставшихся мышц языка. Методика восстановления речи основана на использовании неразрушенного стереотипа речеобразования.

Эффективность речевой реабилитации обоснована спирографическими, электромиографическими, акустическими исследованиями и оценкой качества жизни в динамике. Речь восстановлена у 80% пациентов, в сроки от 1,5 до 2 месяцев, что позволило улучшить качество жизни этой группы больных.

Rezumat

Autorii au prezentat rezultatele operaţiilor cruţătoare în cadrul tratamentului combinat a 110 pacienţi, după o metodă elaborată în secţie. Focarul primar s-a înlăturat în limitele a două sau a mai multe regiuni anatomice cu rezecţia sectorală a mandibulei, păstrând continuitatea acesteia.

În zonele de metastazare regională s-au efectuat excizii ale ţesutului celular în teacă fascială sau operaţii Cryle. Reabilitarea funcţiei vocale se începea în perioada postoperatorie precoce. Eficienţa acestei reabilitări era estimată în baza investigaţiilor spirografice, electromiografice, acustice şi a evaluării calităţii vieţii. Funcţia vocală s-a restabilit în 80% cazuri în decurs de 1,5-2 luni.

Summary

The authors present the results of the sparing surgery, as a part of combined treatment, applied to 110 patients treated after the method elaborated by this group of researchers. The primary lesion was removed in the limits of two or more anatomic regions, with sectoral resection of mandible, preserving its continuity.

Regional metastases were removed by resection of tissue in fascial sheath or Cryle procedure. Voice rehabilitation began in praecox postoperative period. Efficiency of this rehabilitation was based on spiregraphic, electromyographic, acustic investigations and life quality. Voice re-established after 1.5-2 months in 80% of cases.

ГОЛОСОВАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ, КАК СПОСОБ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Л.Н. Балацкая, Е.Л. Чойнзонов, С.Ю. Чижевская, Е.А. Красавина,
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Целью исследования является улучшение качества жизни больных раком гортани после ларингэктомии с использованием биологической обратной связи и компьютерных технологий.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 32 больных раком гортани III-IY стадии опухолевого процесса после ларингэктомии. В ранний послеоперационный период, после удаления носо-пищеводного зонда проводилось восстановление голосовой функции. Для формирования пищеводной речи используется компьютерно-программный комплекс с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования. Метод биологической обратной связи - это метод медицинской реабилитации, при котором пациенту с помощью компьютерной программы непрерывно в реальном времени предоставляется информация о физиологических показателях деятельности голосовой функции посредствам световых и звуковых сигналов обратной связи. Применение данной методики способствует скорейшему включению компенсаторных возможностей организма и ускоряет процесс формирования звучной речи благодаря тому, что пациент может сознательно контролировать деятельность голосовой функции и управлять ее параметрами.

Результаты. Эффективность голосовой реабилитации составила 94,4%, в сроки от 5 дней до 22 дней. Количественная оценка качества жизни проведена с помощью опросников EORTC QLQ-30 b QLQ-H&N 35. Проблемы, связанные с речевым общением уменьшились с 78 баллов после удаления гортани до 25 баллов после восстановления голосовой функции.

Заключение. Таким образом, применение методики голосовой реабилитации с использованием биологической обратной связи и компьютерных технологий позволяет повысить эффективность восстановления голосовой функции, сократить сроки реабилитации и значительно улучшить качество жизни пациентов.

Rezumat

Autorii propun o metodă de reabilitare vocală a pacienților care se bazează pe feed-back-ul biologic şi pe tehnologiile computerizate. Această metodă permite sporirea eficienței reabilitării funcției vocale, reducerea termenelor reabilitării şi, în final, ameliorarea calității vieții pacienților.

Summary

The authors describe a method of voice rehabilitation, based on biologic feed-back and computer technologies. This method allow to raise the efficiency of voice re-establishment, to short the time of rehabilitation and, finally, to improve the patients' life quality.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИКИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

В.С. Процык, А.М. Трембач, Е.В. Коробко, Л.И. Гарбар,
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев, Украина

Введение. Лечение больных раком верхней челюсти крайне сложно вследствие особого анатомо-топографического строения этой области, близости жизненно важных органов и структур, поздней обращаемости больных за медицинской помощью, возникновения значительных послеоперационных дефектов и функциональных нарушений.

Материалы и методы. За 35-летний период наблюдения (1971– 2006 гг.) проанализированы результаты комбинированного лечения 903 больных раком верхней челюсти в возрасте от 26 до 82 лет, исходящий из слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи у 516 и альвеолярного отростка и неба – у 355 больных. Лиц мужского пола было 549 (60,8 %), женского – 354 (39,2 %). Плоскоклеточный рак диагностирован у 788 (87,3 %), переходноклеточный рак – у 71 (7,9 %) и аденокистозный (циллиндрома) – у 44 (4,8 %) больных. У первичных больных II стадия заболевания отмечена у 129 (18,2 %) , III – у 346 (48,9 %) та IV – у 233 (32,9 %). У 195 (21,6 %) больных были местные рецидивы или продолжение заболевания после хирургических вмешательств и лучевой терапии. Регионарные метастазы выявлены у 126 (13,9 %) больных.

Комбинированное лечение включало различные комбинации дистанционной гамма-терапии, внутри-артериальной регионарной химиотерапии, неоадъювантной химиотерапии, хирургического вмешательства и послеоперационной контактной гамма-терапии.

Дистанционная гамма-терапия осуществлялась на первом этапе лечения разовой дозой 2,0 – 2,5 Гр, СОД 60 Гр по расщепленной или крупными фракциями (разовая очаговая доза 5 Гр) по интенсивной и прерывчатой методикам. У 297 больных лучевая терапия дополнена регионарной внутри-артериальной химиотерапией, а у 79 больных - неоадъювантной полихимиотерапией.

После сочетанного воздействия внутри-артериальной химиотерапии и лучевой терапии регрессия опухоли больше чем на 50 % была отмечена у 56,1 % больных, а при комбинации неоадъювантной химиотерапии и лучевой терапии – у 54,4%. Хирургическое вмешательство проведено у 818 (90,6 %) больных в объеме максилэктомии – у 386 (47,2 %), комбинированной максилэктомии – у 220 (26,9 %) и резекции верхней челюсти – у 212 (25,9 %) больных. У 100 больных непосредственно после операции проведено облучение ложа удаленной опухоли источниками гамма-облучения (^{60}Co) в СОД 30 – 45 Гр.

Общая 5-летняя выживаемость при комбинированном лечении больных раком верхнечелюстной пазухи составила 53,3%, а раком слизистой альвеолярного отростка и твердого неба – 72,2 %. При химиолучевом лечении только 19,1 %.

При применении послеоперационной контактной гамма-терапии 5-летняя выживаемость была выше – 65,6 % - у больных раком верхнечелюстной пазухи и 76,2 % - раком слизистой альвеолярного отростка и твердого неба.

Вывод. Комбинированный метод с использованием современных методик проведения химио- и лучевой терапии, адекватных радикальных хирургических вмешательств обеспечивает достаточно высокую выживаемость больных раком верхней челюсти.

Rezumat

Au fost analizate rezultatele tratamentului a 903 bolnavi cu cancer de maxilă. Tratamentul combinat a inclus diferite combinaţii dintre gammaterapia la distanţă, chimioterapia intraarterială regională, chimioterapia neoadjuvantă, intervenţia chirurgicală şi gammaterapia de contact postoperatorie.

Metoda elaborată de autori asigură o rată înaltă de supravieţuire a pacienţilor cu cancer de maxilă.

Summary

It was analyzed treatment results of 903 patients with cancers of maxillae.

Combined treatment included different types of combination between telegammatherapy, regional intraartherial chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, surgical intervention and postoperative contact gammatherapy.

The method of treatment elaborated by the authors yield a good survival rate of patients with cancers of maxillae.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

В.С. Процык, А.М. Трембач, Е.В. Коробко, Л.И. Гарбар,
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Введение. Неудовлетворительные результаты традиционных методов лечения больных раком полости рта, в связи с частым развитием рецидивов и метастазов, вынуждают к поиску новых, более эффективных методов противоопухолевой терапии, в том числе использованию новых препаратов и методических подходов.

Материал и методы. Неоадъювантная полихимиотерапия на первом этапе лечения перед каждым курсом лучевой терапии проведена 144 больным раком слизистой оболочки полости рта. Дистанционная гамма-терапия проводилась на аппарате «Рокус» по расщепленной методике с трехнедельным перерывом до суммарной очаговой дозы 60 Гр (разовая доза – 2,5 Гр). У 98 больных раком полости рта схема полихимиотерапии включала цисплатин в дозе 100 мг/м^2 в 1-й день и 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м^2 с 1-го по 5-й дни лечения внутривенно. У 46 больных раком полости рта данная схема лечения была дополнена введением препаратов группы таксанов, которые вводились внутривенно в виде 3-часовой инфузии в 1-й день лечения – доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 (у 36 больных) и паклитаксел – 175 мг/м^2 (у 8 больных). Химиотерапия проводилась на фоне гипергидратации и использования препаратов сопровождения для профилактики побочного действия противоопухолевых препаратов.

Результаты исследования. Полная регрессия опухоли полости рта после сочетанного воздействия неоадъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии отмечена у 42 (29,2 %) больных, более 50 % - у 95 (66,0 %) и менее чем на 50 % только у 7 (4,8 %) больных. Прогрессирование или стабилизации процесса не выявляли. Лучшие результаты получены при использовании в схеме индукционной полихимиотерапии препаратов группы таксаны. Количество случаев полной регрессии опухоли в этой группе больных была на 11,4 % больше по отношению к группе больных, которые получали цисплатин и 5-фторурацил.

Исследование морфологических показателей противоопухолевого воздействия неоадъювантной полихимиотерапии и лучевой терапии на плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта показало, что по критерию «резидуальная опухолевая паренхима» содержание структурно сохраненных раковых клеток уменьшается более чем в 2 раза по сравнению с только предоперационной лучевой терапией (16,9 % и 39,8 %), а по критерию «апоптоз» количество апоптозных клеток клеток повышается почти в 4 раза (60,1 % и 15,1 % соответственно).

Выводы. Неоадъювантная полихимиотерапия с лучевой терапией на предоперационном этапе позволяет достичь максимально возможной девитализации раковой паренхимы и получить объективный клинический эффект у всех больных. Использование в схеме неоадъювантной полихимиотерапии препаратов группы таксанов улучшает непосредственные результаты лечения больных раком полости рта.

Rezumat

Polichimioterapia neoadjuvantă şi radioterapia în plan de tratament combinat preoperator a fost aplicată la 144 de bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale. Metoda dată de tratament a permis a obține devitalizația maximală a parenchimului tumoral şi efect clinic obiectiv la toți bolnavii.

Summary

Neonadjuvant polychemotherapy and radiotherapy as a presurgeon combinative treatment was applied to 144 patients with cancer of bucal cavity mucosa. That method of treatment permit to obtain maximum destroy of tumoral parenchyma and clinical effect to all patients.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТИМИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ИММУННОЙ И ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ БОЛЬНЫХ НА РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В.С. Процык, А.М. Трембач, Е.В. Коробко, Л.И. Гарбар,
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Исследования базируются на обследовании 195 больных раком щитовидной железы (РЩЖ) и экспериментальных исследованиях, проведенных в отделе клинической иммунологии института, на 130 белых крысах-самцах. Изучалось влияние тиреоидэктомии (ТЭ), супрессивной терапии левотироксином и препаратами тимического происхождения на эндокринную и иммунную системы.

Проведенные экспериментальные исследования показали важное регуляторное значение гормонов ЩЖ в функционировании органов иммунной системы. Дефицит тиреоидных гормонов вызывает пролонгированную атрофию мозгового шара тимуса, что сопровождается снижением его эндокринной функции. Установлено, что совместное введение тироксина и тимостумулина животным после удаления ЩЖ не только активизирует реакцию лимфоидных и эпителиальных клеток в тимусе, но и способствует ускоренному их дифференцированию, стимулирует гиперпластическую реакцию клеточных элементов и их созревание в органах иммуногенеза.

У 7 больных РЩЖ отмечены нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы, которые проявляются снижением количества Т- и В-лимфоцитов, дисиммуноглобулиномией, увеличением иммунных комплексов в сыворотке крови, угнетением пролиферации лимфоцитов. Важную роль в нарушении периферического звена иммунной системы играет снижение тимических гормонов в сыворотке крови у больных, что подтверждается наличием корреляционной связи между показателями, и характеризуют состояние иммунной системы организма и ТСФ.

Эти данные определяют необходимость включения препаратов тимического происхождения в схему лечения больных раком ЩЖ. Разработанная схема предусматривает проведение курса иммунотерапии одним из препаратов тимического происхождения (Тимоген, Тималин) через каждые три месяца на протяжении первого года и два раза в год на протяжении следующих двух-трех лет после хирургического лечения. Установлено, что проведение гормонотерапии и иммунотерапии у больных РЩЖ после ТЭ способствует повышению уровня ТСФ. Наилучший эффект такого лечения достигнут у 74,6 % больных через 6 мес. после ТЭ, которые принимали левотироксин в дозе 150–200 мкг/сутки после трех курсов иммунотерапии, против 36 %, которые после операции принимали только левотироксин. После трех курсов иммунотерапии абсолютное количество Т- и В- лимфоцитов, уровни Ig A, Ig M, Ig G и концентрация

циркулирующих иммунных комплексов находились в пределах контрольных показателей и были достоверно выше аналогичных показателей до лечения. Анализ влияния иммунотерапии на содержание Т-лимфоцитов периферической крови в зависимости от их исходного уровня показал, что курсы иммунотерапии препаратами тимического происхождения показаны больным с низким исходным уровнем Т-лимфоцитов.

Оценка общего состояния больных через 6 мес. после операции на основании определения среднего значения индекса активности по шкале Карновского показала, что этот показатель был на 12,4 % выше у больных РЩЖ, которые принимали иммунотерапию, по отношению к больным контрольной группы.

Rezumat

Cercetările se bazează pe examinarea a 195 de bolnavi cu cancer al glandei tiroide şi pe investigaţiile experimentale asupra a 130 de şobolani albi (masculi) efectuate în secţia de imunologie clinică a Institutului. A fost studiată influenţa tiroidectomiei, terapiei supresive cu tiroxină şi a preparatelor de provenienţă timică asupra sistemelor imun şi endocrin. Drept rezultat, s-a demonstrat că statutul imun al pacienţilor cu cancer al glandei tiroide care au beneficiat de imunoterapie a fost cu 12,4% mai înalt decât cel din grupul de control.

Summary

Research is based on the examination of 195 patients with thyroid cancer and experimental investigations realized on the 130 white male rats in the department of clinical immunology of the Institute. It was studied the influence of thyroidectomy, suppressive therapy with thyroxine and drugs of thymus origin on the endocrine and immune systems.

It was realized that the immunologic status of the patients with thyroid cancers treated with immunotherapy was 12.4% higher than the patients from the control group.

ВЫБОР ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ НА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.С. Процык, А.М. Трембач, Е.В. Коробко, Л.И. Гарбар,
Институт онкологии АМН Украины, г. Киев

Введение. Увеличение количества больных с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в послечернобыльский период привело к появлению комплекса социальных и медицинских проблем, среди которых наиболее важным есть улучшение результатов лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты хирургического лечения 402 больных ДРЩЖ, которые поделены на 2 группы.

Результаты лечения. Первую группу составили 195 больных с ДРЩЖ (капиллярный у 129 (66,2 %) и фолликулярный – у 66 (33,8 %)) в возрасте от 19 до 75 лет, которые находились на лечении в постчернобыльский период по 1999 год включительно. Среди них было женщин – 144, мужчин – 51. Регионарные метастазы выявлены у 85 (43,65 %), при этом у 5 – двусторонние; отдаленные метастазы – у 8 (4,1 %) больных, из которых у 6 также были регионарные метастазы. Гемитиреоидэктомия выполнена у 58 (29,8 %), тиреоидэктомия (ТЭ) – у 104 (70,2 %), при этом у 91 – одновременно с удалением регионарных лимфатических узлов, фасциально-футлярная шейная диссекция у 56, из них у 7 – двусторонняя, и операция Крайля – у 35. 5-летняя выживаемость больных ДРЩЖ первой группы составила 93,3 %.

Многофакторный анализ отдаленных результатов показал, что наиболее неблагоприятными прогностическими факторами есть возраст свыше 45 лет, экстратиреоидное распространение опухоли и наличие отдаленных метастазов.

Вторая группа больных представлена 207 больными ДРЩЖ (капиллярный – у 154 (74,4 %), фолликулярный – у 53 (25,6 %) в возрасте от 21 до 77 лет за период с 2000 по 2004 год, лечение которых проводили с учетом прогностических факторов. Лиц женского пола – 132, мужского – 75. Регионарные метастазы выявлены у 86, из них у 11 – двусторонние, отдаленные – у 13 больных. ТЭ проведена у 195 (94,2 %), гемитиреоидэктомия – только у 12 (5,8 %) больных, у которых опухоль была размером не более 1 см и отсутствовали неблагоприятные прогностические факторы. Количество ТЭ во второй группе по отношения к первой возросла на 24 %. Анализ результатов хирургического лечения больных второй группы показал, что в сроки от 1 до 6 лет из 194 больных, у которых до операции отсутствовали отдаленные метастазы, 193 (99,5 %) живы без признаков заболевания (у одного выявлены метастазы в средостении). Из 13 больных с отдаленными метастазами 2 умерли, а остальные 11 (84,6 %) с признаками заболевания.

Выводы. Учет прогностических факторов дает возможность планировать у каждого больного ДРЩЖ наиболее оптимальный объем хирургического вмешательства. У больных ДРЩЖ с неблагоприятными факторами радикальным хирургическим вмешательством есть только ТЭ, которая обеспечивает высокие показатели лечения. Лобэктомия может быть выполнена на ранних стадиях рака (Т), у больных с благоприятными прогностическими факторами.

Rezumat

Au fost analizate rezultatele tratamentului chirurgical a 402 bolnavi cu cancer diferenţiat al glandei tiroide, divizaţi în 2 grupuri de studiu. Prima grupă a fost compusă din 195 de bolnavi cu cancer diferenţiat al glandei tiroide: 129 de pacienţi (66,2%) cu cancer papilar şi 66 de pacienţi (33,8%) cu cancer folicular. Drept rezultat, s-a stabilit că luarea în consideraţie a factorilor de pronostic permite planificarea la fiecare bolnav cu cancer diferenţiat al glandei tiroide a volumului optimal de intervenţie chirurgicală.

Summary

It has been analyzed the results of surgical treatment of 40 patients with differentiated thyroid cancer, divided into 2 groups. In the first group were 195 patients with differentiated thyroid cancer: 129 (66.2%) patients with papillary carcinoma and 66 (33.8) patients with follicular carcinoma.

Taking into consideration prognostic factors give an opportunity to plan for each patient with differentiated thyroid cancer the most optimal intervention surgical volume.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

С.Ю. Чижевская, Е.Л. Чойнзонов, ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск, Россия

Цель исследования: разработка и клиническая апробация комбинированной терапии рака гортани и гортаноглотки с использованием современных противоопухолевых препаратов и новых режимов лучевой терапии для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Материалы и методы. В исследование включены больные с морфологически

верифицированным раком гортани и гортаноглотки II-IV стадии опухолевого процесса, получающие комбинированное лечение в отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

Первую группу составляют больные, которым первым этапом комбинированного лечения проводится 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме РС (паклитаксел, карбоплатин), с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы, вторым этапом выполняется хирургическое вмешательство.

Во вторую группу включены пациенты, у которых комбинированное лечение включает 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме РС (паклитаксел, карбоплатин) и оперативное вмешательство.

Третья группа (контрольная) – больные, получающие комбинированное лечение с предоперационным курсом лучевой терапии на фоне введения препаратов платины.

Результаты: отмечена удовлетворительная переносимость неоадъювантной химиотерапии у больных первой группы. После завершения лучевой терапии у двух больных зарегистрирован полный лизис опухоли. В группе больных, получающих неоадъювантную химиотерапию по схеме РС (паклитаксел, карбоплатин) и оперативное вмешательство, у двух больных со стадией T4N2M0 неоадъювантная химиотерапия привела к стабилизации опухолевого процесса. Через 7-10 дней выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и комбинированная ларингэктомия. Наблюдение за больными продолжено.

Заключение: рекомендованный режим неоадъювантной химиотерапии удовлетворительно переносится больными. Осложнений со стороны системы крови не зарегистрировано. Послеоперационное течение не осложнено по сравнению с контрольной группой.

Rezumat

Schema chimioterapeutică neoadjuvantă propusă de autori este suportată satisfăcător de către pacienți. Complicații din partea sistemului hematopoietic nu s-au înregistrat. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații serioase comparativ cu lotul de control.

Summary

Neoadjuvant chemotherapeutic scheme elaborated by the authors is well tolerated by the patients. Hematological adverse effects weren't sees. No serious postoperative complication comparative with the control group.

ВНЕОРГАННЫЕ ОПУХОЛИ ШЕИ – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Профессор **А. И. Пачес,**
Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

По данным РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и опыта работы в нем в течение более 45 лет отмечается, что среди опухолей головы и шеи диагностические ошибки наблюдаются наиболее часто при распознавании внеорганных опухолей шеи. По многим причинам это обстоятельство связано с недостаточными знаниями, а порой и полным отсутствием их, особенностей роста внеорганных опухолей шеи. В диагностике и лечении данной патологии следует прежде всего ориентироваться в современной классификации и группировках разнообразных внеорганных опухолей шеи. Нам представляется, что наиболее целесообразно следует придерживаться следующей группировки внеорганных опухолей шеи:

I группа – опухоли нейроэктодермального генеза, наблюдаемые в 40% случаев

среди внеорганных новообразований шеи – невриномы, параганглиомы, ганглионевромы, менингиомы, неврогенные саркомы.

II группа – опухоли мезенхимального генеза и неклассифицируемые – наблюдаемые в 47% случаев – сосудистые, фиброзные, синовиальные (доброкачественные и злокачественные), внекостные хондросаркомы, мышечные саркомы, мезенхимомы и неклассифицированные.

III группа – опухоли дизэмбрионального генеза, редко встречающиеся (4%) – бранхиогенный рак, опухоли аберрантных образований щитовидной железы, хордома, тимома, тератома.

К внеорганным опухолям шеи близко примыкают опухолевые поражения лимфатических узлов шеи. Такие поражения наблюдаются очень часто и они очень затрудняют диагностику, особенно дифференциальную.

Опухолевые поражения лимфатических узлов шеи составляют две группы:

1. При гемобластозах – лимфогранулематоз, лимфосаркома, ретикулосаркома, лейкоз.
2. При метастазах злокачественных опухолей:

–когда первичная опухоль и ее метастазы диагностируются;

- когда метастазы диагностируются без выявления первичного очага.

Знание подобных опухолей и их группировка значительно облегчают проблему лечения.

Rezumat

În lucrare autorii prezintă o clasificare modernă proprie a tumorilor extraorganice ale gâtului:

I – tumori de genezã neuroectodermalã (40% din tumorile extraorganice) – nevrinome, paragangliome, ganglionevrome, meningiome, neurosarcome.

II – tumori mesenhimale şi neclasificabile în 47% cazuri – vasculare, fibroase, sinoviale (benigne şi maligne), condrosarcoame din alte ţesuturi decât osoase, miosarcoame, mezenchimale.

III – tumori disembrionare, se întâlnesc rar (4%) – cancer brahiogen, tumori aberante ale glandei tiroide, cordoame, timoame, teratoame.

IV – leziuni tumorale ale ganglionilor limfatici cervicali.

Summary

In this work the authors presents an own modern classification of the extraorganic tumors of the head and neck:

I – tumors of neuroectodermic genesis (40% of extraorganic tumors) – neurinoma. paraganglinoma, ganglioneurinoma, meningioma, neurosarcoma.;

II – mesenchymal and unclassifiable in 47% cases – vascular, fibrous, synovial (benignant and malignant) chondrosarcoima, from other bone tissue, myosarcoma, mesenchimoma.

III – disembryonic tumors are rare (4%) bronchiogenic cancer, aberrant tumors of thyroid gland, chordoma, thymoma, teratoma.

IV – tumoral lesion of lymphatic ganglions of the neck.

ОСОБЕННОСТИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АДЕНОМЫ И ФОЛЛИКУЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

В.Г. Поляков, Р.В. Шишков, Р.И. Пименов, А.И. Павловская, Д.Л. Ротин,
НИИ Детской онкологии и гематологии ГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН,
Москва, Россия

Цель: Выявить клинические и морфологические особенности у детей с фолликулярной аденомой (ФА) и фолликулярным раком (ФР) щитовидной железы (ЩЖ).

Методы: За период с 1975 по 2006 было пролечено 35 и 49 детей с диагнозом фолликулярный рак и фолликулярная аденома щитовидной железы соответственно. В исследование включены дети возрастной группы от 2 до 18 лет. Средний возраст девочек и

мальчиков 12,6 ± 2,6 и 11,4 ± 3,4 лет, медиана 12,3 ± 2,8 лет. Соотношение полов 1:3,14. При проведении предоперационного клинического обследования не удалось выявить достоверных различий между группами. У подавляющего большинства детей (78,2%) был установлен предоперационный диагноз фолликулярная опухоль ЩЖ. Дети были оперированы в объеме гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка или субтотальной резекции ЩЖ. При сроках динамического наблюдения от 1,5 до 16,5 лет, ни у одного больного не выявлено рецидива или метастатического процесса.

Результаты: при гистологическом исследовании выявлены различия в толщине капсулы, окружающей опухолевый узел, так у большинства больных (77,5%) с ФА выявлена тонкая капсула, в отличие от ФР при котором по всех случаях выявлена толстая капсула. Из всех случаев ФР широкоинвазивный вариант выявлен в 10 (28,6%), а неинвазивный в 25 (71,4%) случаях. У двух пациентов был выявлен фолликулярный рак с инсулярным компонентом.

Выводы: полученные данные могут свидетельствовать о менее агрессивном характере течения фолликулярного рака у детей, что при достоверной морфологической интраоперационной диагностике, позволяет нам рекомендовать проведение органосохраняющих операций при этом заболевании детского возраста.

Rezumat

În urma investigațiilor histologice grupul de autori a descoperit diferențe în grosimea capsulei tumorale în adenom folicular şi în cancer folicular. Astfel, în 77,5% cazuri de adenom folicular capsula în jurul nodulului tumoral era subțire, iar în cancerul, folicular ea era mai groasă. Diagnosticul exact, stabilit în perioada preoperatorie, le-a permis autorilor să efectueze operații adecvate în funcție de tipul tumorii.

Summary

In result of histological investigation the group of authors discovered differences in thickness of tumor capsule in follicular adenoma and follicular cancer.

Thus 75,5% cases of follicular adenoma the capsule surrounding the tumor node was thin and in case of cancer it was thicker.

The exact diagnoses before operation permit the authors to perform an indicated surgery in dependence of the type of the tumor.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ СКАНИРОВАНИЕ ВТОРИЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРБИТЫ

Н.Г. Трухачева, И.Г. Фролова, В.А. Новиков, В.И. Штин, П.В. Новикова,
ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

В структуре онкологической заболеваемости новообразования орбиты составляют от 1 до 2%. Вторичные опухоли орбиты чаще всего обусловлены прорастанием новообразования из придаточных полостей носа. Опухоли полиморфны по своему гистогенезу и степени дифференцировки. Поражение орбиты в результате прорастания опухолей из смежных областей колеблется от 12 до 50% и зависит от характера роста и гистологического строения новообразования. При злокачественном процессе распространение в орбиту чаще всего наблюдается у больных с опухолями верхнечелюстных пазух, клеток решётчатого лабиринта, реже носоглотки, твёрдого и мягкого нёба.

Диагностика новообразований орбиты трудна в силу сходства клинической симптоматики различных процессов, приводящих к увеличению объёма содержимого орбиты. Клиническое исследование не располагает достоверными признаками, позволяющими проводить

дифференциальный диагноз, определять зону и характер распространения патологического процесса. С появлением ультразвукового исследования возможности диагностики расширились, что нашло своё отражение в ряде работ. Изучение возможностей офтальмосонографии в диагностике вторичных опухолей орбиты с точки зрения повышения эффективности последней определяет актуальность и целесообразность работы. Вместе с тем остаются недостаточно освещёнными вопросы эхосемиотики патологии орбиты, особенно вторичного их поражения, что и явилось целью нашего исследования.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате «Aloka SSD 5500» с использованием линейного датчика с постоянной частотой 10 МГц и конвексного датчика с постоянной частотой 3,5 МГц в режиме серошкального сканирования (В-режим) и цветового допплеровского картирования (ЦДК).

Сканирование проводилось транспальпебрально через верхние и нижние веки закрытого глаза в стандартном горизонтальном положении пациента лёжа или в вертикальном положении сидя без специальных приспособлений. При исследовании оценивалось состояние глазных яблок, их расположение, ретробульбарное пространство, мышцы, зрительный нерв, стенки орбиты и сосудистые структуры, ретроорбитальная клетчатка, наличие опухоли в полости глазницы.

В процессе исследования при выявлении опухоли анализировались ее размеры, форма, эхогенность, структура, контуры, связь с окружающими тканями и сосудистым пучком, васкуляризация (характер кровотока) и кровоснабжение окружающих тканей при цветовом допплеровском картировании (ЦДК). В режиме ЦДК оценивали следующие признаки: наличие собственных сосудов в массиве опухоли, тип кровотока, а так же степень васкуляризации, распределение сосудов в плоскости акустического среза, характер их деления.

Обследовано 32 человека с вторичными новообразованиями орбит. Пациенты с вторичными опухолевыми поражениями орбиты имели характерные для данной патологии клинические проявления. Основными жалобами являлись: экзофтальм, выявляемый в 60% случаев, в 32% случаев больные обращали внимание на наличие объёмного образования в проекции век, в единичных наблюдениях опухоль сопровождалась отёком мягких тканей лица и выявлялось затруднение носового дыхания.

При проведении УЗИ орбиты было установлено, что в 84% случаев опухоль прилежала к какой-либо из стенок орбиты. Опухоли чаще локализовались у медиальной и верхней стенок орбиты – 43,7 и 31,2% соответственно, реже нижней и латеральной – 18,7% и 6,2% соответственно.

Смещение глазного яблока было выявлено в 85% случаев. При локализации вторичной опухоли в проекции медиальной стенки – глазное яблоко смещалось вниз и латерально. При наличии опухоли в области нижней стенки глазное яблоко дислоцировалось медиально и вверх. В единичных случаях было отмечено смещение вверх и медиально. Деформация глазного яблока определялась в 63% случаев, смещение зрительного нерва – в 26%, отсутствие дифференцировки мышц – в 38%.

Размеры опухолей в максимальном измерении варьировали от 12 до 46 мм. Форма опухоли была различной, в большинстве случаев она приближалась к овальной, практически во всех наблюдениях располагалась по стенке, повторяя её контур и выступая в полость орбиты на 3-5 мм.

Проанализировав семиотические признаки вторичных новообразований орбиты в целом, были отмечены следующие особенности: строение опухоли в 78,1% было солитарным, однако в 21,9% выявлялось многоузловое их строение. Преобладала неправильная форма новообразования (78,1%), низкая эхогенность опухолевой ткани (75%). Контуры новообразований были нечёткими в 65,6% случаев, чаще определялись как бугристые (78,1%), Эхогенность окружающих опухоль тканей орбиты была повышенной в 65,6% случаев. Эхоструктура была неоднородной в 59,3% случаев. Неоднородность была обусловлена наличием гиперэхогенных

включений за счет участков патологического костеобразования, а в 25% случаев встречались гипоэхогенные включения, морфологически обусловленные наличием кистозного компонента и (или) полостей распада. В 49% случаев имело место разрушение костной стенки орбиты.

Таким образом, наш опыт свидетельствует о весьма высоких диагностических возможностях офтальмосонографии в выявлении вторичных опухолей орбиты.

При вторичных новообразованиях орбиты имеет значение локализация первичного очага – при локализации первичного очага в верхнечелюстных пазухах и в клетках решётчатого лабиринта офтальмосканирование является одним из наиболее информативных методов диагностики, так как объёмные образования при прорастании медиальной и латеральной стенок орбиты хорошо визуализируются, тогда, как при первичной локализации опухоли в лобных пазухах сонография не позволяет достоверно оценить степень прорастания в силу особенностей расположения (датчик располагается параллельно сканируемой плоскости, за счет чего визуализация опухоли затруднена).

Высокая информативность с учетом безопасности, доступности позволяют рекомендовать офтальмосканирование в качестве одного из основных методов диагностики опухолей орбиты, что даст возможность исключить из алгоритма обследования дорогостоящие методы визуализации (КТ, МРТ и другие).

Своевременное выявление признаков местного распространения опухолевого процесса способствует правильному выбору тактики планируемого лечения в современной орбитальной хирургии (органосохраняющее лечение и эндопротезирование).

Rezumat

Autorii au investigat 32 de pacienți cu tumori secundare ale orbitei şi în baza investigațiilor au stabilit manifestări clinice caracteristice pentru această patologie, şi anume: exoftalm în 60% cazuri, în 32% cazuri pacienții observau o formațiune în regiunea pleoapelor, iar în cazuri aparte tumorile erau însoțite de edem al țesuturilor moi ale feței şi de dereglarea respirației nazale.

Ecografia orbitei a permis să se stabilească că în 84% cazuri tumoarea aderă la unul din pereții orbitei. Accesibilitatea, gradul înalt de informativitate şi non-agresivitate le-a permis autorilor să recomande metoda ecografiei ca fiind una de bază în diagnosticul tumorilor orbitei.

Summary

Authors have examined 32 patients with secondary orbital neoplasms and established a group of specific presenting symptoms for this pathology. They are: exophthalmos in 60% cases, presence of a mass in the projection of the eyelids in 32% cases, face edema and inappropriate nasal respiration in some particular cases.

Orbital ultrasound imaging reveals in 84% of cases that the tumor was attached to one of the orbital wall. Ultrasound ophthalmic imaging is an accessible, non-aggressive and highly informative method of investigation, that's why the authors recommend it to be one of the basic diagnostic methods in orbital tumors.

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

В.В. Калий, кандидат мед. наук, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Россия

В последние десятилетия с целью изучения этиопатогенеза онкологических заболеваний наряду с нейроэндокринной системой ученые всего мира большое внимание уделяют симпато-адреналовой системе – САС.

Мы исследовали функциональное состояние симпато-адреналовой системы у 96 мужчин,

больных раком гортани II–III стадии, которые подвергались лучевому и комбинированному лечению.

Для анализа полученных данных в качестве показателя эффективности противоопухолевой терапии использовали данные о продолжительности безрецидивного периода обследованных больных, в зависимости от которого все пациенты ретроспективно разделены на 2 группы.

В первый из них безрецидивный период продолжался более 3 лет – 78 человек, во второй – менее 1 года – 18 человек.

О состоянии симпато-адреналовой системы судили по уровню экскретируемых с суточной мочой ДОФА, ДА, НА, А, определяемых методом Э.Ш. Матлиной (1965). Все параметры, характеризующие данную систему, исследовали до лечения и через месяц после его окончания.

Результаты анализа показали, что в обеих группах больных до лечения имелись существенные нарушения (*табл. 1*).

Таблица 1

Особенности динамики параметров симпато-адреналовой системы больных раком гортани в зависимости от эффективности лечения

Этап исследования	***ДОФА***	***ДА***	***НА***	***А***	***ДА/ДОФА***	***А/НА***	***ДА/НА***
	I группа (безрецидивный период < 3 лет)						
До лечения	65,41± 6,22	2220,0± 195,40	75,51± 6,81	23,60± 2,42	34,15± 2,73	0,32± 0,04	30,00± 2,90
P_1	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	<0,10	<0,001	<0,001
После лечения	108,75± 11,00	2950,5± 304,0	52,20± 5,30	32,41± 2,80	27,40± 3,52	0,60± 0,07	50,90± 4,33
P_1	>0,10	>0,10	>0,05	>0,10	>0,10	>0,05	<0,05
P_2	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
	II группа (безрецидивный период < 1 лет)						
До лечения	71,20± 8,42	2250,0± 183,50	65,40± 4,60	25,71± 3,16	31,63± 3,20	0,39± 0,05	33,50± 3,44
P_1	<0,05	<0,05	<0,001	>0,05	>0,10	<0,001	<0,001
После лечения	83,50± 7,62	2520,07± 212,1	66,74± 7,30	28,51± 3,20	31,40± 2,90	0,43± 0,04	38,02± 4,31
P_1	<0,05	<0,05	<0,01	>0,10	>0,10	<0,01	<0,001
P_2	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10	>0,10
здоровые	105,41± 6,20	3248,5± 291,06	46,23± 3,70	30,20± 3,00	30,91± 2,74	0,75± 0,08	81,50± 8,42

P_1 – достоверность различий с группой здоровья

P_2 – достоверность различий с исходными данными.

Они проявлялись, прежде всего, в снижении уровня ДОФА и ДА, повышении концентрации НА при сохранении у большинства пациентов в пределах нормы количества А.

Таким образом, у больных раком гортани существенно извращено развитие полноценных компенсаторно-приспособительных реакций, прежде всего из-за нарушения функции симпато-адреналовый системы.

Под влиянием проводимого лечения функциональная активность данной системы претерпевает заметные изменения, которые в изучаемых группах характеризуются принципиальными различиями.

Полученные данные наводят на мысль о целесообразности применения при раке гортани воздействий, коррегирующих функциональное состояние симпато-адреналовой системы с целью повышения эффективности общепринятых методов лечения больных с данной патологией, тем более что фармакологическая коррекция симпато-адреналовой системы по данным ряда авторов повышает антиметастатическую резистентность и активирует иммунный статус.

Rezumat

Autorii au studiat starea funcțională a sistemului simpato-adrenal la 96 de pacienți cu cancer de laringe st. II-III, care au fost supuşi radio- şi chimioterapiei.

S-a constatat o tulburare a reacțiilor compensatoare şi de adaptare la pacienții cu cancer laringian, în primul rând, din cauza dereglării funcției sistemului simpato-adrenal. Aceste dereglări impun nişte măsuri speciale de corecție a stării funcționale a sistemului simpato-adrenalic la bolnavii cu cancer de laringe.

Summary

Authors have studied simpatico-adrenal function in 96 males with stage II-III laryngeal cancers which were treated by radiotherapy and chemotherapy.

Compensative and adaptive reactions were determined to be inappropriate in patients with laryngeal cancers because of the altered simpatico-adrenal function. Altered simpatico-adrenal function needs to apply some special methods of correction in patients with laryngeal cancers.

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ТИРОЗИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

В.В. Калий, кандидат мед. наук, **Н.А.Чертова**, кандидат мед. наук,
Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Россия

При изучении функционального состояния симпато-адреналовой системы у больных раком гортани нами обнаружено нарушение синтеза катехоламинов уже в самом начале их образования, то есть – на этапе гидроксилирования тирозина и превращения его в дигидроксифенилаланин (ДОФА), что сопровождалось низким уровнем ДОФА.

Образование ДОФА, как известно, происходит при участии фермента – тирозингидроксилазы. Активность тирозингидроксилазы и гидроксилирование тирозина является основным звеном в биосинтезе катехолалинов, лимитирующем его скорость [1]. Исходным продуктом для образования катехоламинов является тирозин, используемый в виде свободной аминокислоты. В связи с этим наблюдаемое нами снижение уровня ДОФА при раке гортани может быть связано как с угнетением активности тирозингидроксилазы, так и с недостаточным уровнем в организме больных тирозина.

В данной работе у 34 мужчин, больных раком гортани, в возрасте от 41 до 65 лет изучен уровень тирозина в крови и экскреция его с суточной мочой. Для суждения о состоянии процессов окисления тирозина при данной патологии в сыворотке крови общепринятыми биохимическими методами определяли тирозикаминотрасферазу, а в моче – продукты его окисления: n-оксифенилпировиноградную и гомогентизиновую кислоты. Контролям служили 20 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Результаты исследования показали, (таблица), что у больных раком гортани концентрация тирозина в крови и выделение его с мочой были значительно выше, чем у здоровых.

Усредненная величина содержания тирозина в крови больных превышала соответствующий показатель здоровых в 1,8 раза, среднее количество тирозина в моче – более чем в 2 раза.

На этом фоне активность тирозинаминотрансферазы – фермента, принимающего участие в окислении тирозина – была ниже, чем у здоровых в среднем в 1,8 раз. Среднее количество экскретируемой с мочой n-оксифенилпировиноградной кислоты у больных статически достоверно ниже, чем в группе здоровых. Уровень гомогентизиновой кислоты в полтора раза меньше, чем в норме.

Таблица

Состояние обмена тирозина у больных раком гортани

Показатель	*Обследуемые лица*	
	больные раком гортани (34 чел.)	*здоровые (20 чел.)*
Тирозин крови (м²%)	2,32±0,31 p<0,05	1,28±0,14
Тирозин мочи (мг/сут.)	86,31±6,75 p<0,001	42,3±1,82
Тирозинами-нотрансфераза (мг/1 час/ 1 мг белка)	320,0±28,1 p<0,001	566,0±68,20
n-оксифенилпировиноградная кислота (мг/сут.)	126,3±12,2 p<0,05	188,3±23,1
Гомогентизиновая кислота (мг/сут.)	197,4±18,0 p<0,05	295,2±31,3

Таким образом, количество тирозина у больных раком гортани более чем достаточно для обеспечения нормального синтеза катехоламинов. Накопление тирозина при этом выше нормы связано с угнетением процессов его окисления, о чем свидетельствует снижение уровня продуктов его обмена. Поэтому обнаруженное нами ранее уменьшение при раке гортани содержания ДОФА, скорее всего, является следствием угнетения активности тирозингидроксилазы, которое может быть обусловлено, в том числе и повышенным уровнем тирозина. Поэтому лечение воздействия, направленные на нормализацию его обмена при раке гортани теоретически вполне обоснованы.

Rezumat

La 34 de pacienți (bărbați) cu cancer laringian, cu vârsta între 41 şi 65 de ani, a fost studiat nivelul de tirozină în sânge şi cantitatea eliminată prin urină timp de 24 ore. Rezultatele au arătat un nivel de tirozină în sânge şi urină mult mai înalt în grupul de bolnavi comparativ cu lotul de control.

Summary

The serum tyrosine level and its urine output in 24 hours were studied in 34 males with laryngeal cancers, aging between 41 and 65 years old.

The results have demonstrated that the serum tyrosine level and its urine output in 24 hours were much greater than in healthy people.

ТЕРМОХИМИОТЕРАПИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫХ ШЕЙНЫХ МЕТАСТАЗОВ

П.В. Светицкий, доктор мед. наук, профессор, **М.А. Енгибарян,** кандидат мед. наук,
Ростовский НИ Онкологический институт, Россия

Частота метастазирования рака органов головы и шеи составляет от 40 до 80%. Особую сложность представляют больные, шейные метастазы у которых после безрезультативной химио-лучевой терапии, остались нерезектабельными. Бесполезность проведения повторного облучения и системной химиотерапии у данной категории больных общепризнанна. Считается, что предшествующее лечение за счет послеоперационного и постлучевого фиброза тканей уменьшает оксигенацию и вероятность контакта цитостатика с зонами опухолевого(ОП) роста. В обход этих ограничений действует гипертермия(ГТ). Установлено, что в гипооксигенированных

зонах ОП – находящихся в состоянии ацидоза, ГТ значительно усиливает индукцию апоптоза. В то же время, на наш взгляд, является оправданным, достигать апоптоз индуцированием контакта ОП клеток с цитостатиком, доставка которого, с учетом паратуморальной ишемии, должна осуществляться не системно, а интратуморальным введением.

Клинические исследования были проведены у 115 больных с рецидивными нерезектабельными шейными метастазами, у которых были исчерпаны возможности радио-химиотерапевтических процедур. В основной группе проводилась модифицированная термохимиотерапия(МТХТ): в условиях локальной электромагнитной СВЧ-ГТ и ингибирования ОП кровотока раствором окситоцина, осуществлялась паратуморальная химиотерапия. Контрольной группе(60) больных проводилась системная химиотерапия. Хирургическое удаление метастатической ОП в качестве радикального средства увеличения продолжительности жизни, оставалось главной целью нашего исследования

В результате проведенного лечения в основной группе было прооперировано 21(38,2%) больных. Операции были проведены в объёме различных вариаций фасциально-шейных эксцизий и Крайля. В контрольной группе ни в одном случае не была достигнута резектабельность. Нами детально изучалось значение болевого синдрома, определяющего как состояние больного, так и его ориентация на последующее лечение. 6(10,9%) пациентов, при выраженном эффекте МТХТ, в связи с уменьшением болевого синдрома, от операций отказались.

Средняя продолжительность жизни в контрольной группе составила 4,0 мес., а среди больных, у которых после завершения курса МТХТ метастазы не были признаны резектабельными – 9мес. В тех случаях, когда по окончании курса МТХТ удалось достичь резектабельности метастатической ОП и осуществить её удаление, продолжительность жизни составила 18,5 мес.

Таким образом, на основании полученных результатов, можно рекомендовать применение модифицированной термохимиотерапии больным IV клинической группы с нерезектабельными регионарными метастазами злокачественных опухолей головы и шеи.

Rezumat

Lotul de cercetări a fost constituit din 115 pacienţi cu recidive nerezectabile ale metastazelor cervicale după ce au fost epuizate procedurile radio-chimioterapeutice. În lotul de bază a fost aplicată metoda termo-chimioterapeutică modificată. În urma acestui tratament a devenit posibilă efectuarea intervenţiei chirurgicale în 38,2% cazuri (21 de pacienţi).

Rezultatele obţinute au permis autorilor să recomande metoda termo-chimioterapiei modificate pentru tratarea pacienţilor din grupul IV clinic cu metastaze regionale nerezectabile în tumori maligne ale capului şi gâtului.

Summary

The group of study was formed by 115 patients with non-removable recurrent neck metastases after ineffective radio- and chemotherapy. Modified hyperthermy and chemotherapy was applied to these patients. In 38.2% (21 patients) was possible to perform surgery after this treatment.

Having obtained such results, the authors recommend modified hyperthermy and chemotherapy as a method of treatment in patients from the IVth clinical group with non-removable regional neck metastases.

МОДИФИЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ОРГАНОВ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

Н.А. Чертова, кандидат мед. наук, **В.В. Калий,** кандидат мед. наук**,** Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Россия

Проблема лечения рака полости рта и ротоглотки остается актуальной в современной онкологии. Показатели запущенности показывают, что в последнее десятилетие в стране удельный вес больных злокачественными новообразованиями полости рта и ротоглотки, выставленными уже при наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи, составил 50% (Воробьев Ю.И., Попов Н.В., 1989; Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., 1991; Матякин Е.Г., 1997), а у 70-90% больных раком полости рта и ротоглотки диагноз впервые был установлен в III – IV стадии заболевания (Чиссов В.И. и соавт., 2000; Гладилина И.А., Шабанов М.А., 2001).

С целью улучшения результатов лечения и показателей выживаемости, в отделении опухолей головы и шеи РНИОИ у 139 больных местно-распространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки с 1999 по 2003 год применялась неоадъювантная химиотерапия в самостоятельном варианте и с модификацией. В качестве модифицирующего воздействия применяли аутомиелоиммунотерапию, которая заключалась во введении больному во время проведения химиотерапии аутологичной костномозговой взвеси, культивированной с иммуномодулятором миелопидом. Основную группу составили 54 пациента, которым первым этапом комплексного лечения проводили курс неоадъювантной ХТ с аутомиелоиммунотерапии (АМИТ), контрольная группа состояла из 85 пациентов, которым проводили ХТ без модификации.

Объективный эффект в основной группе больных, получавших АМИТ с ХТ, был достигнут у 77,8% больных, что достоверно выше, чем в контрольной группе без проведения АМИТ – 53,4%. При этом процент полных регрессий в основной группе составил 14,8% (4 больных), что оказалось достоверно выше, чем в контрольной – 5,2% (3 больных). Частичная регрессия в основной группе отмечена у 63% больных, в то время, как в контрольной группе таких больных было 48,2%. В основной группе прогрессирование процесса не было отмечено ни в одном случае, а в контрольной группе оно зарегистрировано у 4 (6,9%) пациентов.

Показатели 2-летней общей выживаемости больных местно-распространенным раком слизистой оболочки органов полости рта и ротоглотки в основной группе достоверно лучше во всех сроках наблюдения, чем в контрольной (*таблица 4.7; рисунок 4.2*). Так, в основной группе 2-х летняя выживаемость составила 89,4%, в то время, как в контрольной, 62,9%.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение аутомиелоиммунотерапии, как компонента, усиливающего эффект химиотерапии.

Rezumat

În secţia tumorilor capului şi gâtului a Institutului de Cercetări Ştiinţifice în domeniul Oncologiei al Federaţiei Ruse între anii 1999-2003 au fost supuşi chimioterapiei neoadjuvante 139 de pacienţi cu cancer al mucoasei cavităţii bucale. Chimioterapia neoadjuvantă a fost aplicată atât ca tratament de sine stătător, cât şi modificat, în calitate de acţiune modificatoare aplicându-se automieloimunoterapia.

Eficienţa tratamentului chimioterapeutic modificat a fost mai înaltă (77,8% pacienţi) comparativ cu grupul de control unde eficienţa a constituit doar de 53,4%.

Summary

From 1999 to 2003, 139 patients with locally extended buccal mucosa cancers were treated with neoadjuvant chemotherapy in the department of the head and neck tumors of the Russian Federation

Institute of scientific researches in Oncology. Neoadjuvant chemotherapy was administered as a single or modified variant. Automyeloimmunotherapy was used as a modified action.

The efficiency in the group of patients treated with modified chemotherapy was greater (77.8%) than in control study group (only 53.4%).

ПАРОТИДЭКТОМИЯ С ОДНОМОМЕНТНОЙ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПЛАСТИКОЙ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

К.М. Мардалеишвили, Л.Д.Рамишвили.
Онкологический Национальный Центр им. А.Гвамичава, г. Тбилиси, Грузия

Злокачественные опухоли околоушной слюнной железы характеризуются инфильтративным ростом, что обусловливает необходимость проведения паротидэктомии с удалением лицевого нерва. После столь травматичной операции наступает паралич лицевого нерва, что приводит к слезотечению, затруднению приема пищи и речи. Поэтому ряд больных, заведомо зная о возникновении косметических дефектов, часто отказываются от предложенной операции, что приводит к тяжелым последствиям.

В клинике опухолей головы и шеи, совместно с микрососудистыми хирургами, после паротидэктомии, разработана методика одномоментного восстановления лицевого нерва свободным икроножным нервным аутотрансплантатом.

По данной методике нами с 1986 по 2006гг. оперированы 26 больных. Анализ эффективности проведенного вмешательства показал, что из 26 больных в 21 случаях получен хороший функциональный и косметический эффект. Восстановилась функция мимической мускулатуры, признаки паралича лицевого нерва исчезли. В 3 случаях эффект лечения оценен нами как удовлетворительный. У больных оставалась незначительная асимметрия при хорошем подъеме угла рта. Веки прикрывали глаз примерно на 2/3. В двух случаях, из-за бурного прогрессирования основного заболевания, судить об эффективности проведенной восстановительной операции не представлялась возможным.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный пластический материал является наиболее перспективным в силу своего анатомического строения. Трансплантат состоит из одного центрального нервного ствола, который содержит 4-5 интрафасцикулярных нервных волокон. После разволокновения данного трансплантата мы получаем ту анатомическую структуру, которая идеально совпадает с особенностями ветвления лицевого нерва. Преимуществом одномоментного восстановления лицевого нерва заключается и в том, что реинервация мышцы наступает к 6-8 месяцам после операции т.е. до развития атрофии мимической мускулатуры.

Rezumat

Tumorile maligne ale glandei parotide se caracterizează prin creştere infiltrativă, fapt ce condiţionează îndeplinirea parotidectomiei cu rezecţia ramurilor nervului facial. După intervenţii atât de traumatice survine paralezia nervului facial caracterizată prin lăcrimare, dificultate la alimentare, la vorbire etc. Avantajul plastiei unimomentane constă în faptul că restabilirea inervaţiei muşchilor survine la 6-8 luni după operaţie, înaintea atrofiei marcate a musculaturii mimice.

Summary

Malignant tumours of parotid salivary gland are characterized by infiltrative growth that causes necessity of realization the intervention of parotidectomy with resection of an facial nerve. After so traumatic operations there comes a paralysis of an facial nerve that results to tearfully, to difficulty of reception of food and speech.

Advantage of one step restoration of an facial nerve consists and that reinnervation muscles comes by 6-8 months after operation, before development of an atrophy of mimic muscles.

ASPECTELE CLINICE ŞI TRATAMENTUL CRIODISTRUCTIV AL PACIENTELOR CU CRAUROZĂ ŞI LEUCOPLAZIE VULVARĂ

Veronica Ciobanu, cercet. ştiinţ., **Dumitru Sofroni,** dr. h. în medicină, prof. univ.,
Lilian Guţu, cercet. ştiinţ., Institutul Oncologic din Moldova

Numărul de paciente cu afecţiuni precanceroase ale organelor genitale externe din lotul studiat nu este mare comparativ cu cel al pacientelor cu precancer al genitalilor, revenindu-le respectiv 2-5%. Caracteristic pentru aceste paciente este pruritul vulvar, care însoţeşte constant involuţia vulvară, exacerbându-se progresiv şi evoluând în crize paroxistice. Suferinţe mari cauzează pacientelor şi infecţia secundară asociată, care duce la apariţia fisurilor, hemoragiilor mici, excoriaţiilor şi ulceraţiilor.

Au fost supuse tratamentului 20 de paciente cu această afecţiune. Vârsta medie a constituit 46 – 67 de ani. Metoda de tratament a fost criopunctura, în aproximativ 3-5 sau 6-7 puncte, în funcţie de răspândirea procesului.

După prima şedinţă de criopunctură, sau vindecat complet 16 paciente sau 80%: 11 – cu leucoplazie simplă vulvară, 4 – cu crauroză şi o pacientă cu afect mixt vulvar, iar după a doua şedinţă - 4 paciente: (20%): 3 cu leucoplazie simplă vulvară şi o pacientă cu afect mixt vulvar. Controlul colposcopic şi morfologic (citologia şi histologia) s-a efectuat la 1, 3, 6 şi 12 luni, având ca scop tratarea pacientelor şi încadrarea lor socială.

Crioterapia este o metodă eficientă în tratamentul formelor rezistente ale leucoplaziei, craurozei şi afectelor mixte vulvare, asigurând în 80% cazuri vindecarea completă, fiind minitraumatizantă şi deci nonmutilantă în raport cu organele genitale.

REABILITAREA CHIRURGICALĂ A BOLNAVILOR ONCOLOGICI CU DEFECTE TISULARE EXTINSE ALE CAPULUI ŞI GÂTULUI

Constantin Clim, doctor în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Reabilitarea bolnavilor oncologici este un process complex, scopul ei final fiind înlăturarea tulburărilor provocate atât de tumoarea malignă, cât şi de consecinţele tratamentului. Se ştie că apariţia defectelor tisulare mutilante reprezintă o problemă de sănătate somatopsihică în rândul pacienţilor cu neoplazii ale capului şi gâtului operaţi radical. În cadrul reabilitării medicale a bolnavilor oncologici am adoptat o nouă direcţie, denumită "reabilitare chirurgicală", termen care în literatura de specialitate a fost recunoscut şi de alţi autori. Obiectivul urmărit era de a realiza o rezecţie radicală oncologică cu utilizarea unor tehnici chirurgicale, care să permită reducerea complicaţiilor postoperatorii grave şi obţinerea unui rezultat funcţional şi cosmetic bun. Bazându-ne pe constatarea că în operaţiile chirurgicale extinse reconstrucţia imediată a defectului generează un prognostic mai favorabil şi o stare de optimism din partea pacienţilor, am hotărât să folosim unele procedee noi de plastie primară ce vor asigura un aport considerabil de ţesut cutaneomuscular, pentru profilaxia complicaţiilor postoperatorii şi vindecarea bolnavului în timp cât mai scurt.

Studiul clinic a evaluat 618 cazuri de cancer locoregional avansat al regiunii capului şi gâtului. Rezecţia lărgită a acestor tumori cu afectarea pielii, organelor cavităţii bucale, laringelui a dus la formarea defectelor tisulare extinse, la descoperirea fasciculului neurovascular cervical principal,

structurilor osoase şi la dereglarea integrităţii mucoasei porţiunii superioare a tractului digestiv. Pentru acoperirea şi protejarea acestor structuri anatomice vitale în cadrul plastiei primare am folosit prin transfer diverse lambouri cutanate pediculate cu vascularizare axială şi transplant microchirurgical (*tab. 1*)

Tabelul 1

Localizarea defectului	***Numărul bolnavilor (total)***	***Numărul cazurilor de folosire a lamboului***						
		tubular	***cervical***	***frontal***	***delto-pectoral***	***combinat***	***insular***	***micro-chirurgical***
Fruntea şi partea piloasă a capului	21	6				6		9
Zona medie a pielii feţei	86	14	4	6	18	14	7	23
Partea inferioară a feţei	186	23	48	4	39	24	5	37
Regiunea faringoeso -fagiană şi cervicală	325	90	7		110	59	4	55
În total	618	133	59	10	167	103	16	124

Analiza rezultatelor obţinute justifică implementarea în practică a rezecţiilor radicale lărgite şi a procedeelor chirurgicale reconstructive, care micşorează numărul de complicaţii postoperatorii grave, reduce considerabil durata vindecării, asigură un înalt grad de restabilire anatomo-funcţională a organelor afectate. Perfecţionarea metodelor de plastie primară va contribui şi mai mult la optimizarea conceptului de tratament chirurgical în cancerul avansat şi va ajuta în orientarea modernă a terapiei tumorilor capului şi gâtului.

Rezumat

În baza experienţei obţinute în urma a 618 rezecţii lărgite în regiunea capului şi gâtului cu reconstrucţia imediată a defectelor tisulare, se propune folosirea diverselor lambouri cutanate pediculate în scopul reabilitării precoce a bolnavilor neoplazici.

Summary

From the experience of 618 large resections in the head and neck region with immediate reconstruction of the tissue defects we recommend using different skin flaps of pedicul vascular for early reablitation of patients with head and neck oncopathology.

METODE DE TRATAMENT ÎN KELOID ŞI AL CICATRICEI HIPERTROFICE

Alexandru Baltă, cercet. ştiinţ., **Gheorghe Muşet,** dr.h. în medicină, prof. univ.,
Natalia Jardan, medic ordinator, Dispensarul Dermato-venerologic Republican,
USMF ,, Nicolae Testemiţanu”

Scopul studiului. Analiza datelor din literatura contemporană de specialitate privind metodele de tratament în keloid şi al cicatricei hipertrofice. Elaborarea unui algoritm terapeutic de administrare a remediilor medicamentoase şi folosirea aparatajului medical contemporan în tratamentul acestor tumori. Avantajele şi dezavantajele metodelor de tratament aplicate, profilaxia în cazul apariţiei keloidului şi cicatricei.

Materiale şi metode. Studiul a fost realizat pe un lot de 25 de pacienţi diagnosticaţi şi trataţi la Dispensarul Dermato-venerologic Republican timp de 3 ani, tratamentul continuând şi în prezent. Zece pacienţi erau bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 10-48 de ani şi 15 femei cu vârsta de 20-55 de

ani. Manifestările cutanate în cazurile prezentate reflectă diferite variante clinice aparente după un traumatism minor, major sau spontan.

Tratament: S-au administrat un tratament complex, crioterapie, s-au efectuat infiltrații corticosteroidiene, infiltrații cu Lydasa, excizia chirurgicală, terapie de compresie, terapia cu Laser, electrocauterizare, gel siliconic.

Concluzii

Tratamentul aplicat a dus la diminuarea senzațiilor subiective, s-a obținut un aspect cosmetic satisfăcător, inclusiv restabilirea mobilității articulare, au fost preîntâmpinate recidivele. Lipsa recidivelor timp de 2 ani şi mai mult confirmă eficacitatea tratamentului. Metoda de tratament elaborată nu poate fi aplicată tuturor pacienților, conduita terapeutică la pacienții cu cicatrice este bazată pe datele clinice obținute de medicii practici şi mai puțin pe rezultatele randomizate, controlate şi argumentate ştiințific.

UTILIZAREA PUNCȚIEI PLEURALE GHIDATE ECOGRAFIC

Serghei Brenişter, dr. în medicină,**Victor Cernat,** dr.h. în medicină, **Victor Eftodii,** dr.h. în medicină, **Victor Bîlba,** dr. în medicină, **Valeriu Stratilă,** medic ordinator , **Valentin Tatian,** medic ordinator, **Diana Osadcii,** dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

Problema diagnosticului cancerului pulmonar este dificilă şi importantă. În majoritatea cazurilor procesul este avansat, deseori complicat cu pleurizie. În aceste condiții, în opinia noastră, creşte rolul metodelor imagistice pentru aprecierea diagnosticului şi a unor aspecte ale tratamentului simptomatic.

Până în prezent pentru efectuarea punctiei pleurale se utiliza punctul clasic în spațiul VIII intercostal, ghidat deseori radiologic sau numai clinic. Din aceste considerente uneori s-au înregistrat cazuri de efectuare a punctiei pleurale fără obținerea lichidului pleural.

Pentru evitarea acestora, în cazul efectuării punctiilor pleurale repetate şi pentru micşorarea impactului radiant se efectuează ghidarea ecografică a punctiei pleurale.

Metoda constă în următoarele: după examenul clinic, prezentarea radiogramelor ce determină pleurezia, se efectuează examenul ecografic al cavității pleurale cu aplicarea punctului şi măsurarea volumului cavității. După aceasta, se realizează puncția pleurală, respectându-se cerințele asepticei şi antisepticei.

În ultimii ani la Institutul Oncologic din Republica Moldova au fost efectuate 91 de puncții pleurale ghidate ecografic - bărbați -63(69,23%), femei – 28(30,77%). Puncții repetate s-au efectuat în 10 cazuri (9,1%). Drept rezultat al investigațiilor citologice ale licidului pleural, au fost obținute următoarele răspunsuri: celule absente - 8(8,79%); celule mezoteliale – 21 (23,08%); eritrocite – 4(4,39%); celule limfoide - 12(13,19%); metastază canceroasă - 3(3,3%), mase nestructurate - 50,5%

În 5 cazuri a fost evitată puncția pleurală ca rezultat al investigației ecografice a cutiei toracice.

Luând în considerație cele expuse, utilizarea punctiei pleurale ghidate ecografic contribuie la micşorarea impactului radiologic asupra pacientului, evitarea punctiilor pleurale neinformative, evitarea punctiilor pleurale inutile, ceea ce duce la economisirea finanțelor şi la micşorarea numărului intervențiilor invazive.

Bibliografia selectivă

1. Albian K.S., Croweley J.J., Le Blanc M.L., Livingston R.B., *Survival determinants in extensive stage non-small-cell lung cancer: The Southwestern Oncology Group Experience* // J. Clin. Oncol., 1991, vol. 9, p. 1618 -1626.

2. Chang D. – B., Yang P. – C. Luh K. - T. et al., *Ultrasound –guided pleural biopsy with Tru-Cut needle* // Ibid, 1991, vol. 100, N. 5, p. 1476.

3. Ikezoe J., Morimoto S., Arisawa J. et al., *Percutaneous biopsy of thoracic lesions: value of sonography for needle guidance* // Am. J. Roentgenol, 1990, vol. 154, N. 6, p. 1181-1185.

4. Yu C.-J., Yang P.-C., Wu H.-D. et al., *Ultrasound study in unilateral opacification. Image comparasion with computed tomogrphy* // Am. J. Clin. Pathol, 1990, vol. 93, p. 167-175.

5. Давыдов М.И. Полоцкий Б.Е., *Рак легкого*, М. : Радикс, 1994, 209 с.

6. Трахтенберг А. Х., Чисов В.И. *Клиническая Онкопульмонология*, М., ГЭОТАР Медицина, 2000, 580 с.

Rezumat

În studiu sunt prezentate rezultatele punctiilor pleurale ghidate ecografic efectuate la 91 de pacienți cu pleurezii. Utilizarea punctiei pleurale ghidate ecografic contribuie la micşorarea impactului radiologic asupra pacientului, la evitarea punctiilor pleurale inutile şi neinformative.

Summary

In the study are presented the results of pleural punctures guided ultrasound by 91 patients with pleurisies. The using of ultrasound guided pleural puncture will contribute at decreasing of X ray impact by patients, avoiding useless and uninformative pleural punctures.

DIFICULTĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ŞI TRATAMENTUL TUMORILOR VOLUMINOASE ALE COASTELOR ŞI STERNULUI

Valentin Capitan, dr. în medicină, **Ion Mereuță,** dr.h. în medicină, prof. univ.,
Sergiu Mura, dr. în medicină, conf.cercet., **Dumitru Butucel,** cercet. ştiinț.,
Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu tumori şi afecțiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului este o problemă complicată şi multilaterală. Particularitățile structurii anatomo-fiziologice a cutiei toracice creează dificultăți în diagnosticul precoce al neoformațiunilor acestei localizări. Aspectul exterior al bolnavilor cu tumori şi afecțiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului deseori este amăgitor, deoarece dimensiunile tumorii exterior pot fi mult mai mici decât creşterea ei în cutia toracică. Dimensiunile neoformațiunii se determină prin tomografia computerizată şi rezonanța magnito-nucleară. Uneori creşterea internă a tumorii în cavitatea toracică implică în procesul neoplazic organele de importanță vitală, ceea ce prezintă dificultăți tehnice majore în timpul intervențiilor chirurgicale.

Pe parcursul anilor 1995-2005 au fost operați 57 de bolnavi cu tumori şi afecțiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului. În 3 cazuri tumoarea malignă a sternului concreştea pericardul şi a fost înlăturată în bloc cu un sector de pericard. În 2 cazuri a fost implicat în proces țesutul pulmonar şi s-a efectuat rezecția conică a plămânului.

Diagnosticul precoce al bolnavilor cu tumori şi afecțiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului permite obținerea rezultatelor satisfăcătoare la distanță atât în aspect anatomic, cât şi funcțional.

Rezumat

Structura anatamo-fiziologică a cutiei toracice prezintă dificultăți în diagnosticul precoce al neoformațiunilor acestei localizări. Metodele de elecție în diagnosticul tumorilor regiunii date sunt tomografia computerizată şi rezonanța magnito-nucleară. Tratamentul chirurgical în aceste cazuri este foarte complicat.

Summary

Anatomo-phisiological structure of chest creates difficulties in early diagnosis of tumors of this localization. Computer tomography (CT) and Magnetic Resonans Imaging (MRI) plays a major

role in the determination of clears sizis lesions of chest. The surgical treatment this case is very complicated.

METODĂ DE AMPUTAȚIE A MEMBRULUI INFERIOR LA NIVELUL GAMBEI

Ion Dăscăliuc, dr.în medicină, **Ion Mereuță,** dr.h. în medicină, prof. univ., **Dumitru Butucel,** cercet. ştiinț., **Sergiu Mura,** dr. în medicină, conf.cercet., **Valentin Capitan,** dr. în medicină, **Stela Țurcan,** cercet. ştiinț., **Victor Ciupercă, Anatol Popovici,** medic, **Oxana Pihut,** medic, **Daniela Andronachi,** medic, Institutul Oncologic din Moldova

Este cunoscută metoda de amputație a membrelor inferioare; în scopul micşorării hematomului postoperator din canalul osteomedular şi a numărului de supurații se separă periostul proximal la 5 cm circular, apoi se taie osul şi cu acest periost se închide canalul osteomedular [1]. Dezavantajul acestei metode constă în faptul că nu întotdeauna este posibilă separarea în întregime a periostului, ca el să fie suficient pentru închiderea canalului osteomedular şi, mai mult, periostul poate fi sursa unor osteofite în capătul distal al bontului.

Nu mai puțin cunoscută este şi metoda de amputație osteoplastică la nivelul oaselor tubulare lungi; în scopul unei plombări mai compacte a canalului osteomedular şi al profilaxiei dezvoltării unelor hematoame sunt utilizate autotransplante din falangele degetelor, oasele metacarpiene şi metatarsiene [3]. Dezavantajul rezidă în faptul că nu întotdeauna este posibilă prepararea acestor autotransplante şi nu întotdeauna diametrul autotransplantelor corespunde diametrului canalului osteomedular al osului amputat, durata intervenției chirurgicale fiind mai mare. În acest scop a fost elaborată o metodă de amputație a membrelor inferioare la nivelul gambei pentru combaterea proceselor supurative şi ameliorarea proceselor regenerative.

Esența metodei constă în incizia pielii şi a țesuturilor moi printr-un mijloc sub formă de paletă de tenis după Farabef sau în lambou. Se rezecă pielea, țesutul adipos subcutan şi fascia, se prepară lambourile cutaneo-subcutaneo- fasciale şi se întorc proximal. Între ligaturi se secționează vasele magistrale şi nervii. Mai proximal de locul inciziei fasciei cu 2-3 cm cu cuțitul de amputație se rezecă muşchii împrejur până la oase, ulterior cu ferestrăul se taie tibia la nivelul treimei proximale, apoi se taie fibula mai distal cu 5 cm de tăietura tibiei şi proximal, de asemenea, se taie la 5 cm. Țesuturile moi se taie şi se înlătură preparatul.

Hemostază. În segmentul rămas al tibiei se introduce compact autotransplantul pregătit din fibulă, astfel se plombează canalul osteomedular al tibiei. Ulterior lungimea suplimentară a segmentului de fibulă introdus în tibie se taie la nivelul tăieturii acesteia. Hemostază repetată, apoi se aplica suturi stratificate la plagă, pansamentul aseptic şi imobilizarea membrului.

Exemplu: Bolnava S., 43 ani, fişa de observație nr.14752. S-a aflat la tratament cu diagnosticul: carcinom pavimentos ulcerat al pielii regiunii calcanee pe stânga cu concreşterea osului calcaneu stâng. La internare pe pielea regiunii calcanee stângi se determina o formațiune ulcerată multinodulară, imobilă, proieminentă deasupra pielii, 12x14 cm, de culoare vişinie, cu supurație. La examenul Rografic s-a depistat concreşterea tumorii în osul calcaneu. Amputația membrului s-a efectuat după metoda descrisă mai sus. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Plaga cicatrizată per primam. La examenul histologic nr. 49879 - carcinom pavimentos bine diferențiat.

Bibliografie selectivă

1. Волков М.И., *Костная патология детского возраста II* Москва,1968, стр..486.

2. I. Dăscăliuc.,"*Particularitățile tratamentului chirurgical şi posibilitățile recuperării chirurgicale la bolnavii cu tumori şi afecțiuni tumoriforme ale oaselor tubulare II* Teza de doctor în ştiințe medicale. Chişinău, 1999.

3. Цуркан А.М., Дэскэлюк И.И., *Способ ампутации конечностей II* Авторское свидетельство №1425896 от 22.05.88.

Rezumat

Se descrie metoda de amputaţie a membrului inferior la nivelul gambei; canalul medular al tibiei este plombat cu un autotransplant pregătit din fibulă prin tăierea ei cu 5 cm mai proximal de tăietura tibiei, ceea ce exclude eliminările din canalul medular al tibiei şi contribuie la profilaxia proceselor supurative.

Summary

The method of inferior extremity at ankle region level amputation, which consist in the following into medullar canal of tibia is pumped the auto transplant prepared from fibrin which is cut 5 cm proximally by the level of tibia resection , which excluded the elimination from medullar tibiae canal and contribute to prophylaxes of infection process.

METODE DE TORACOPLASTIE DUPĂ ÎNLĂTURAREA TUMORILOR ŞI FORMAŢIUNILOR TUMORIFORME ALE CUTIEI TORACICE

Valentin Capitan, dr. în medicină, **Ion Mereuţă,** dr.h.în medicină, prof. univ.,
Sergiu Mura, dr. în medicină, conf. cercet., **Dumitru Butucel,** cercet. ştiinţ.,
Institutul Oncologic din Moldova

Tratamentul chirurgical al bolnavilor cu tumori şi formaţiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului prezintă dificultăţi majore, constituie o problemă foarte complicată şi multilaterală. Tactica chirurgicală trebuie să fie direcţionată nu numai la etapa înlăturării radicale a tumorii, dar şi la profilaxia apariţiei herniilor postoperatorii în această zonă anatomică.

În Secţia de tumori ale aparatului locomotor a Institutului Oncologic din Moldova în perioada anilor 1983-2005 s-au aflat la investigaţie şi tratament 176 de pacienţi cu diverse tumori şi formaţiuni tumoriforme ale coastelor şi sternului, respectiv 141 şi 35 de cazuri. Studiul materialului clinic ne-a permis să constatăm că metoda de elecţie pentru efectuarea toracoplastiei în fiecare caz este individuală şi depinde de mai mulţi factori: structura morfologică a tumorii şi gradul de diferenţiere; răspândirea locală şi generală a procesului; localizarea, forma şi dimensiunele defectului format după înlăturarea focarului patologic; starea somatică a pacientului şi patologiile concometente.

Studiind rezultatele pozitive şi negative ale metodelor existente, propunem variante noi de toracoplastie, un nou abord transtoracal pentru înlăturarea tumorilor coastelor I şi II. A fost elaborată şi inplementată o nouă construcţie de endoproteză individuală polifuncţională metalică pentru restituirea defectelor cutiei toracice după sternectomii totale şi subtotale.

Aplicând metodele de toracoplastie propuse de noi, este posibilă restituirea defectelor cutiei toracice de diverse dimenisiuni, formă, localizare, lărgind posibilităţile înlăturării radicale a tumorilor, diminuând riscul apariţiei recidivilor şi herniilor postoperatorii.

Rezumat

Au fost propuse noi variante de toracoplastie şi un abord nou pentru înlăturarea tumorilor coastelor I şi II, care au permis suplinirea defectelor cutiei toracice de diferite dimensiuni.

Summary

It was proposed new variants of toracoplasty and the new surgical access for exterpation of I, II rib’s tumors, which permited of covering of different defects of thoracic cavity.

CONSERVATIVE TREATMENT POSSIBILITIES AND PROGNOSIS OF BREAST CANCER METASTASES IN BONE SYSTEM

Ph. **D. Angela Munteanu,** Professor **Ludmila Dudareva-Istru,**
The Institute of Oncology, Moldova

The present work is devoted to current problem of oncology – the study of conservative treatment (chimiotherapy, hormonotherapy, radiation therapy) and prognostication factors of bone metastases of the breast cancer (BC).

The present investigation included 212 patients of 26-72 years old (the average age 53.8±1.7) with metastases of BC in bone.

It was proved that the efficacy of the conservative treatment depends on the localization of metastases and the number of damaged systems by metastases, and the best results of treatment in our study were obtained only in damaging of bone system (47.2%) compared with the impairment of some system (32.5%), of life median – 74.3 and 35.7 months respectively (P<0,01). In case of bone system's impairment only, the complex method is composed chemio-hormonal and palliative radiation of bone metastases, allowed us to double the treatment efficacy in comparison with medicinal (drug) method (54,7% and 26,3% respectively), which imposes a compulsory application of radiation therapy in given patients but when some systems are imparied by metastases, the event was not noticed (33,4% and 32,5% respectively).

The indication of applying a palliative radiation therapy of bone metastases is a painful syndrome a large volume of bone destruction hotbed, remainders of RFP osteotropic accumulation in bones after drug treatment.

The patients' survival depended directly on the method and treatment regimen and of the direct efficiency of the latter. Comparative data of studying the patients' survival was hopeful, which were subjected to special treatment and of patients which received symptomatic treatment. The general survival indicators in 1,3 and 5 years of these patients were: 77%, 48% and 20% when only bone system was impaired: 64%, 40%, and 23%, while the impairment of some systems by metastases in comparison with untreated patients – 32% and 0% respectively (P<0,01) which imposes the need of treatment of the given contingent of patients.

Treatment efficacy didn't depose on spreading of metastatic bone impairment (solitary or multiple).

Solitary metastasis in bones requires an optimal treatment programme indication including medicinal method and radiation therapy when indicated 8 clinical – anamnestic prognostication the time factors were revealed of bone metastases appearance in BC patients at special treatment stage of the primary hotbed. The prognostic probability by means of these factors consisted 92,3%, during a fast development of bone metastases (up to 6 months) and 80% - during a longer development of the latter (more than 6 months).

The obtained, outcomes of the given study will be to work out individual differentiated treatment programs of breast cancer of bone metastases. Revealing of patients with increased risk of a quick development of bone metastases at the stage of primary hotbed treatment will allow elaborating a strategy to deal with treatment of these patients, during the postoperative period.

TACTICA TRANSFUZIONALĂ LA PACIENȚII CU INTERVENȚII CHIRURGICALE EXTINSE ÎN REGIUNEA CAPULUI ŞI GÂTULUI

Vadim Pogoneț, medic anestezist, **Maia Palade**, medic transfuziolog, **Nona Truia**, medic transfuziolog, **Rodica Mîndruța**, oncolog chirurg, **Valeriu Palade**, oncolog chirurg, **Serghei Marina**, oncolog chirurg, Institutul Oncologic din Moldova

Studiului au fost supuşi 11 pacienți cu procese local extinse ale regiunii capului şi gâtului: Ca al laringelui st. III – 6 pacienți şi Ca al planşeului bucal st. III – 5 pacienți. Toți pacienții preoperator au primit radioterapie în doza sumară de 40-60 Gr, iar 2 pacienți au urmat cure repetate de polichimioterapie.

În perioada investigației pacienții au demonstrat un grad diferit de carență nutritivă (proteina totală 52-61 g/l, albumina 31-39 g/l) şi anemie mixtă (Hb a variat între 104-120 g/l). Coagulograma pacienților indica semne de coagulopatie compensată în 32% din cazuri.

Durata operației a variat între 2,5 şi 3,5 ore. Volumul hemoragiei peroperatorii a fost măsurat gravometric şi a constituit 8-11% din volumul sangvin inițial.

Repleția volemică peroperatorie şi postoperatorie s-a efectuat ținându-se cont de raportul cristaloizi la coloizi – 2:1. În calitate de component obligatoriu al restituirii volumului circulant pierdut a fost inclusă autohemotransfuzia, care a inclus un volum de 350-450 ml de sânge, exfuzat cu 1-2 zile înaintea operației şi separat în eritrocite şi plasmă . Plasma a fost congelată imediat. Volumul sângelui exfuzat a fost restituit după procedură cu 600 ml ser fiziologic.

Masa eritrocitară şi plasma preparată s-au inclus în volumul perioperator de transfuzie. Reinfuzia masei eritrocitare şi a plasmei a fost efectuată în ritmul 2,5-2,7 ml/Kcorp/oră începând cu prima oră a operației. Complicații legate de exfuzie şi reinfuzie nu au fost. Indicii hemodinamici (tensiunea arterială, presiunea venoasă centrală, frecvența cardiacă) şi biochimici pe parcursul intervenției chirurgicale au fost stabili. Diureza a variat între 2,6-2,8 ml/Kcorp/oră.

Metoda a redus necesitățile în componenți heterosangvini pe durata operației şi a perioadei postoperatorii. Practic, în perioada postoperatorie pacienții nu au necesitat transfuzii de plasmă şi de masă eritrocitară. Indicii Hb postoperator au fost constatați suficienți, având aceleaşi valori ca la pacienții cărora li sa transfuzat componenți sangvini de la donatori.

Autohemotransfuzia s-a dovedit a fi o metodă efectivă de pregătire a pacienților pentru intervenții chirurgicale extinse, la care sunt aşteptate pierderi de sânge ce pot necesita transfuzii de plasmă sau de masă eritrocitară. În toate cazurile analizate ea nu a cauzat complicații şi a fost uşor acceptată de personalul medical şi de pacienți.

Tactica transfuzională care include autohemotransfuzia a fost o metodă efectivă de tratament al pierderilor corpusculare şi volemice la pacienții supuşi operațiilor extinse în regiunea capului şi gâtului.

Rezumat

Programul de pregătire preoperatorie la 11 pacienti cu cancer avansat al regiunii capului şi gâtului a inclus exfuzia sangvină cu 1 –2 zile înainte de intervenție cu reinfuzia intraoperatorie a plasmei şi eritrocitelor în scopul restabilirii pierderilor sangvine peroperatorii. Autohemotransfuzia s-a dovedit a fi o metodă eficientă şi lipsită de complicații pentru restabilirea pierderilor sangvine în timpul operațiilor extinse pentru cancer avansat al regiunii capului şi gâtului.

Summary

In the preoperative preparing program for 11 patients with extended cancer of head and neck was included collection of blood from the patient 1 – 2 days before the operation with intraoperative reinfusion of the erythrocytes and plasma as a method of replacing of the intraoperative blood losing. Autohemotransfusion has been proved an efficient and void of complication method of replacing of the intraoperative blood losing during large operations for advanced head and neck cancer.

MANAGEMENTUL SERVICIULUI ONCOLOGIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Victor Cernat, dr. h. în medicină, prof.cercet., **Dumitru Sofroni,** dr.h.în medicină, prof. univ., **Gheorghe Țîbîrnă,** dr.h. în medicină, prof.univ., academician,
Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul reprezintă una dintre cele mai straşnice maladii ale secolului al XX-lea - începutul mileniului III. Cercetările ştiinţifice şi clinice în acest domeniu nu au stabilit definitiv, deocamdată, cauzele transformării celulei normale în cea atipică, totodată, înregistrându-se rezultate considerabile în tratamentul şi reabilitarea acestei maladii. Cu toate că ştiinţa mondială a pătruns în tainele ADN-ului şi a genomului uman, anual în lume se înregistrează circa 10 mln de bolnavi de cancer şi decedează peste 6,2 mln.

Sistemul organizaţional al serviciului oncologic este bazat pe Institutul Oncologic, care este centru ştiinţific, organizatorico-metodic şi clinic, unde se menţine tactica aplicării strategiei de profilaxie şi curative într-un centru unic şi înalt specializat. Urmează secţiile municipale Chişinău şi Bălţi, apoi serviciul oncologic raional în fruntea căruia se află oncologul raional, în unele raioane fiind şi câte un medic ginecolog, responsabil de oncoginecologie.

În prezent se impune ca o necesitate planificarea unor măsuri de profilaxie, depistare şi curative, ţinând cont de sporirea considerabilă a indicilor serviciului oncologic.

În perioadă anului 2006 diagnoza primară de afecţiune oncologică malignă a fost stabilită în IOM în 86,5 la sută de cazuri, restul revenindu-le altor instituţii medicale din republică (SM mun. Bălţi–2,8%, SCR–2,6%, SM mun. Chişinău–3,5%, alte instituţii – 3,7%, peste hotare – 0,9%) (*fig. 1*).

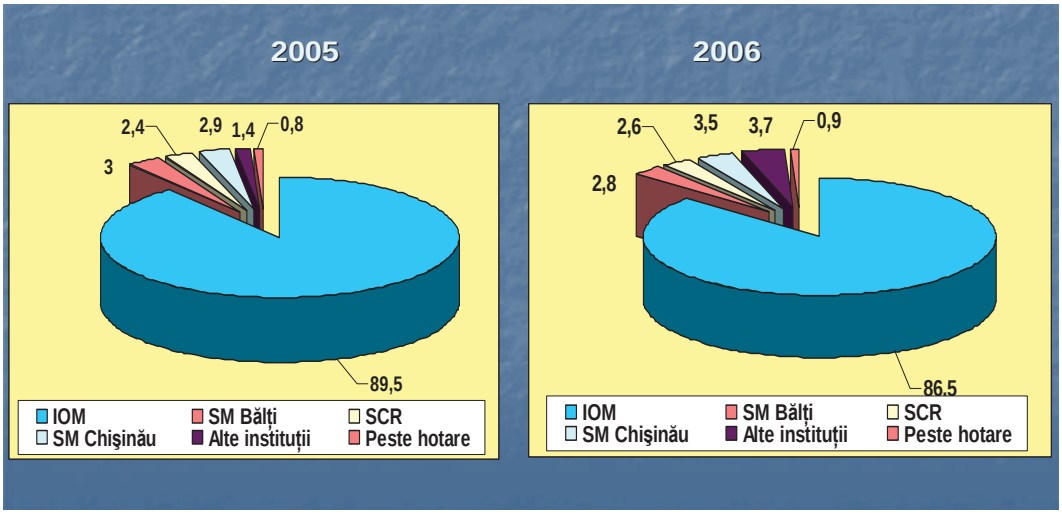


Fig. 1. Ponderea stabilirii diagnosticului de tumoare malignă în instituţiile curativ-profilactice ale republicii

În structura maladiilor înregistrate în Republica Moldova cancerul se plasează pe locul 12, în acelaşi timp, în structura generală a mortalităţii decesele în urma tumorilor maligne ocupă locul II, invaliditatea – locul III după afecţiunile cardiovasculare. Aceasta demonstrează agresivitatea acestei maladii sociale şi pierderile colosale social-economice în urma maladiilor de cancer.

Astfel, dacă analizăm datele obţinute observăm că în anul 2006 au fost luaţi la evidenţă 7361

de bolnavi primari, iar în anul 2005 - 6952 de bolnavi. Acest fapt este condiționat, în primul rând, de măsurile efective luate, de implementarea şi îndeplinirea prevederilor "Programelor Național de Combatere a Cancerului şi a cancerului de col uterin şi cancerul glandei mamare", de stabilizarea situației în ceea ce priveşte reformarea sistemului de sănătate, de trecerea la medicina prin asigurare, de sporirea adresabilității populației după asistență medicală, de măsurile efective întreprinse de sectorul organizațional-metodic al Institutului Oncologic şi de conlucrarea cu toate unitățile sanitare din republică.

Indicele morbidității în anul 2006 a constituit 205,3‰ față de 193,4‰ în 2005 şi are o tendință de creştere (*fig. 2*).

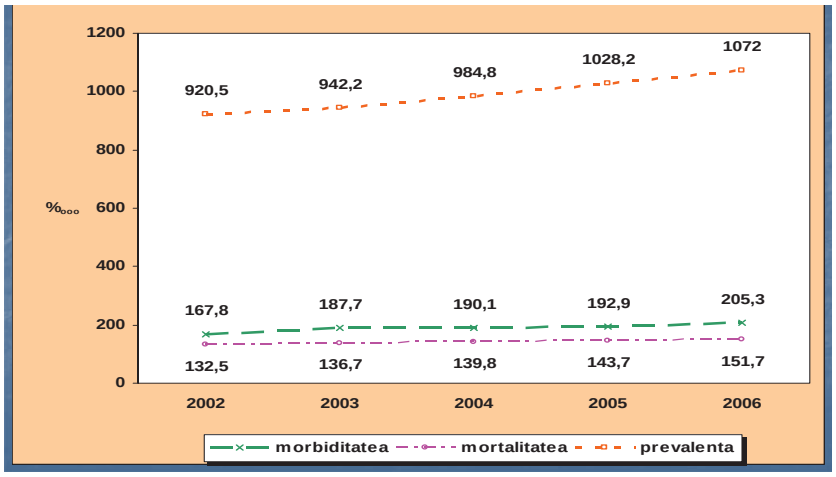


Fig. 2. Morbiditatea, mortalitatea şi prevalența prin tumori maligne în Republica Moldova

Paralel cu această creştere a morbidității s-a majorat şi indicele mortalității prin maladii oncologice care a constituit în 2006 – 151,7‰ (5438 decese) față de 143,7‰ (5177 decese) în 2005.

Se află în creştere şi indicele prevalenței morbidității care a alcătuit 1072,2‰ în 2006 (38408) comparativ cu 1028,2‰ în 2005 (37408).

Savanții IMSP IO au modelat indicii morbidității şi mortalității până în anul 2010 care vor spori, respectiv, cu 250‰ şi 106,4‰ (*fig. 3*).

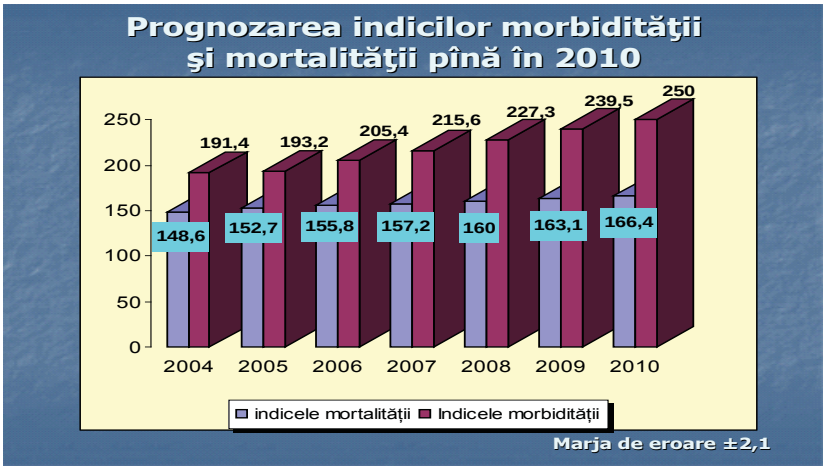


Fig. 3. Prognozarea indicilor morbidității şi mortalității până în 2010

În structura generală a morbidității oncologice s-au produs unele schimbări neesențiale ale tumorilor față de anul 2005, şi anume:

• Cancerul glandei mamare a fost depistat cel mai frecvent şi s-a situat pe locul I cu 12,1%. Mai rar a fost diagnosticat şi înregistrat cancerul pulmonar şi cancerul pielii - 10,6%.

• Pe locul III s-a situat cancerul gastric cu 6,3%, urmat de cancerul rectului cu 6,1% , hemoblastoze 5,8 (*fig. 4*).

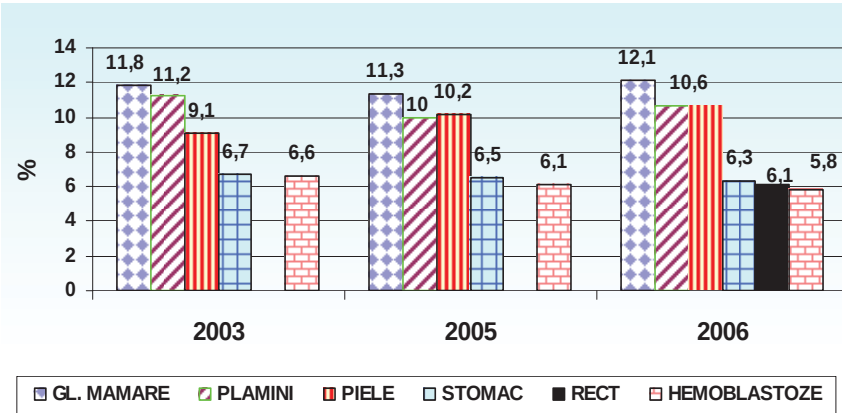


Fig. 4. Structura morbidității prin tumori maligne în Republica Moldova (2003 – 2006)

În structura morbidității prin afecțiunile neoplazice în Republica Moldova indicii diferă şi după apartenența la sex (*fig. 5*).

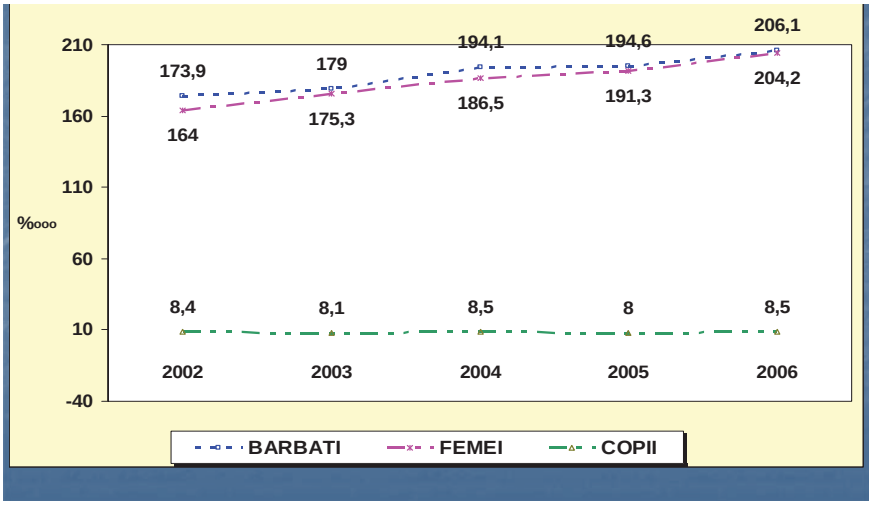


Fig. 5. Morbiditatea prin tumori maligne după sex (bărbați, femei şi copii) în Republica Moldova (2002 – 2006)

Aşadar, morbiditatea prin tumori maligne la bărbați constituie 206,1‰; la femei 204,2‰; la copii (0 – 17) 8,5‰ şi are tendință de creştere.

În rândurile populației masculine prevalează cancerul pulmonar cu 17,9%, cancerul stomacului cu 11,5%, cancerul cavității bucale şi faringelui cu 8,2% (*fig. 6*).

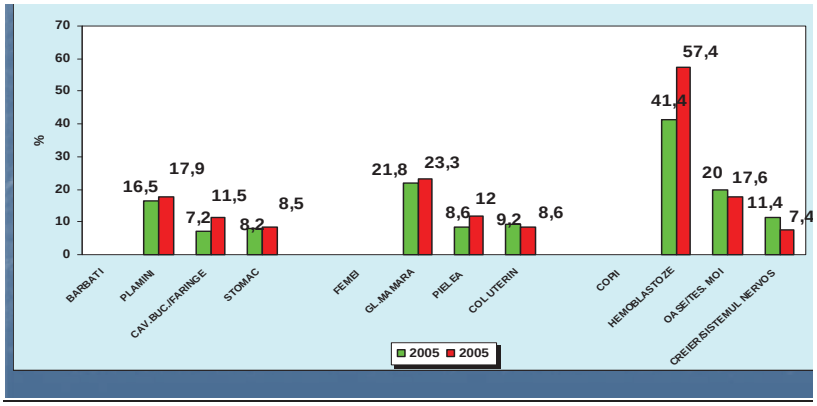


Fig. 6. Structura morbidității prin tumori maligne după sex (bărbați, femei şi copii) în Republica Moldova 2005 -2006

Dintre localizările de bază ale tumorilor maligne la populația feminină a Republicii Moldova prevalează cancerul sânului cu 23,3%, cancerul pielii –12,0% şi cancerul colului uterin – 8,6%.

În structura morbidității prin tumori maligne la copii prevalează 3 localizări de bază: hemoblastozele-57,4%, țesuturile moi/oase – 17,6% şi afecțiunile creierului-7,4%.

Nivelul morbidității prin tumori maligne în raioane şi municipii este divers şi diferă de la caz la caz (*fig.7*).

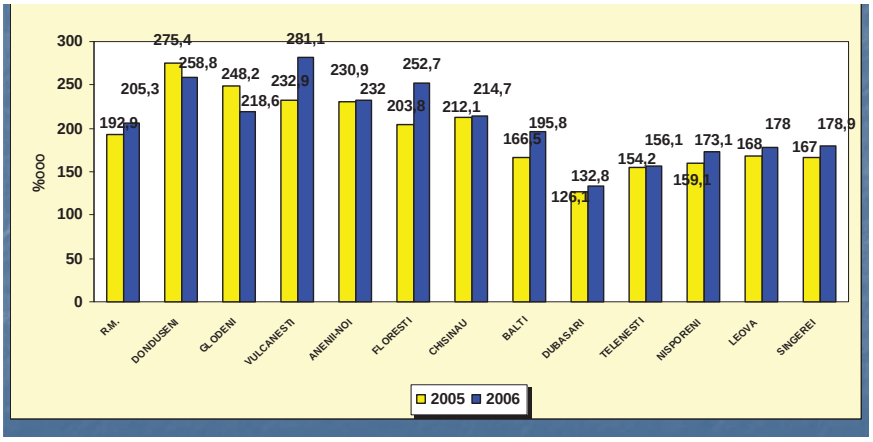


Fig. 7. Morbiditatea prin tumori maligne pe municipii şi raioane (2005 -2006)

Un rol deosebit de important în diagnosticul, tratamentul şi reabilitarea bolnavilor oncologici revine depistării precoce (st.I-II) a tumorilor maligne. În decurs de 3 ani acest indice a fost aproximativ constant, iar în anul 2006 a constituit 29,8% față de 30,1% în 2005. Pe diverse localizări şi teritorii ale țării aceste niveluri sunt reprezentate în *fig. 8* şi *9*.

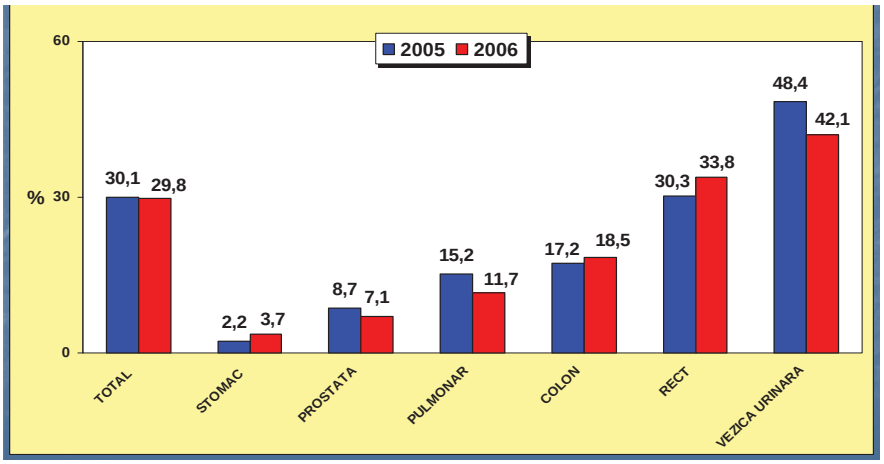


Fig. 8. Depistarea bolnavilor cu tumori maligne în st. I – II în Republica Moldova (2005 – 2006)

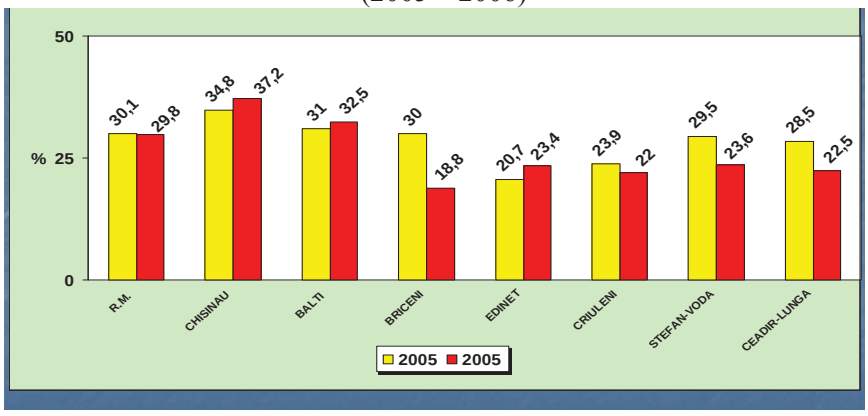


Fig. 9. Depistarea bolnavilor cu tumori maligne în st. I – II pe municipii şi raioane în Republica Moldova (2005 – 2006)

La rândul său depistarea tardivă a procesului malign este stabilă şi a constituit în anul 2006 – 27,0% faţă de 26,6% anul 2005. Printre raioanele cu indicii depistării tardive mai înalţi ca media pe ţară sunt: Străşeni 36,4%, Taraclia -32,4%, Şoldăneşti– 29,1%, Călăraşi –32,8%, Hânceşti -32,8%, Cimişlia – 32,0%, Nisporeni -28,3%, mun. Chişinău –23,8% şi Bălţi –22,5% (*fig. 10*).

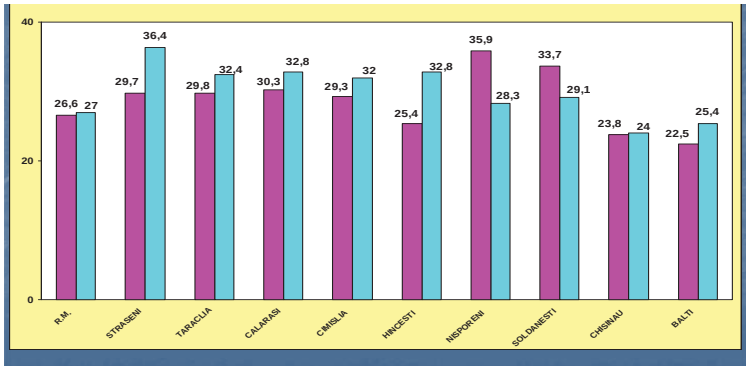


Fig. 10. Depistarea bolnavilor cu tumori maligne în st. IV pe municipii şi raioane în R.M. (2005 – 2006)

În contextul depistării tardive este necesar de menţionat nivelul indicilor mortalităţii bolnavilor oncologici.

În lume, după datele OMS, anual decedează de cancer circa 6200000 de bolnavi, iar indicii mortalităţii generale în diferite ţări europene diferă (*fig. 11*).

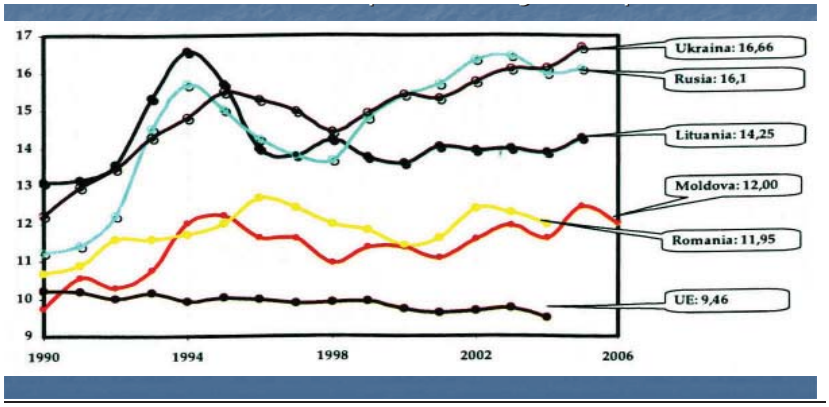


Fig. 11. Indicatorii mortalităţii generale la 1000 de locuitori prezentaţi comparativ

Structura mortalităţii oncologice în Republica Moldova se prezintă prin următoarele cauze: cancerul pulmonar 13,2%, urmat de cancerul glandei mamare – 8,3%; cancerul stomacal – 8 %; cancerul rectului – 6,8% şi colonului –5,6%. Aceste niveluri ale mortalităţii oncologice sunt cele mai înalte în Republica Moldova (*fig. 12*).

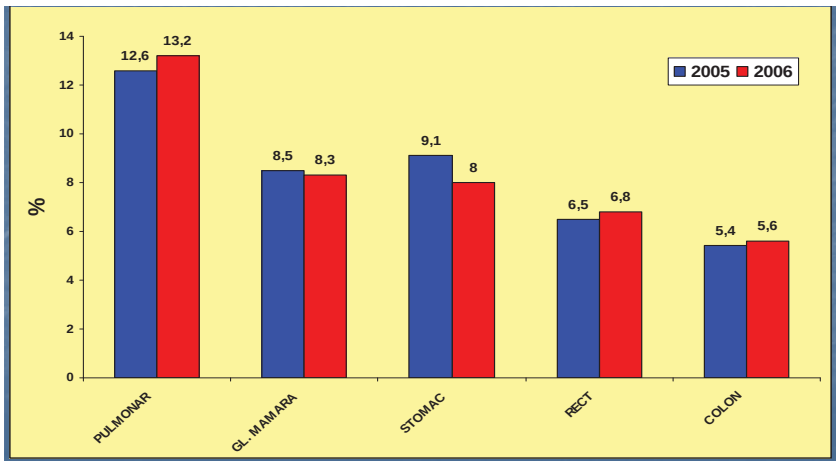


Fig. 12. Structura mortalităţii prin tumori maligne în Republica Moldova (2005-2006)

Un rol deosebit în depistarea precoce a maladiilor oncologice revine activității organizatorico-metodice, care anual se desfăşoară destul de efectiv. În prima săptămână a lunii iunie se organizează săptămâna „Anticancer", specialiştii oncologi publică materiale în presă, iau cuvântul la radio şi televiziune, atenționând opinia publică şi populația asupra problemelor şi situației oncologice în Republica Moldova. Pe parcursul anului 2007 asistență consultativă şi organizatorico-metodică a fost acordată în 16 raioane şi municipii. Echipele de colaboratori IMSP IO – profesori, cercetători ştiințifici, medici-clinicieni - au acordat în aceste raioane asistență consultativă la circa 4237 de persoane, fiind depistate aproximativ 591 de patologii precanceroase şi tumori maligne.

Concluzii

• Depistarea precoce şi activă a maladiilor oncologice în Republica Moldova rămâne aceeaşi, la nivelul de 50%, fapt care sporeşte substanțial cheltuielile efective pentru tratamentul specific de lungă durată al bolnavilor depistați în stadiile III şi IV.

• Asigurarea serviciilor oncologice raionale cu cadre specializate în domeniu.

• Îndeplinirea ordinului nr. 142 din 03.04.06 „Cu privire la ameliorarea asistenței medicale specializate oncologice acordate populației" necesită implicarea nemijlocită în acest proces a persoanelor responsabile de ocrotirea sănătății în raioane, tuturor serviciilor medicale raionale şi a specialiştilor din rețeaua medicală generală.

• Indicii de bază în oncologie, ca morbiditatea, mortalitatea, prevalența şi supraviețuirea, sunt în permanentă creştere, dar în comparație cu aceşti indici din țările vecine ale Uniunii Europene ei sunt mai reduşi şi necesită racordarea la standardele internaționale.

• Activitatea organizatorică şi metodologică a serviciului oncologic în republică se desfăşoară sub diverse aspecte. În 2006 brigăzile consultative de la IMSP IO au activat profilactic în 16 raioane, unde au fost consultate gratis circa 4500 de persoane.

• Policlinica oncologică, ca centru de diagnostic metodologic şi organizatoric, permanent perfectează metodele de depistare precoce, diagnostic diferențiat, tratament de ambulator, dispensarizare şi reabilitare a bolnavilor oncologici, are cadre medicale suficiente, însă aparatajul şi utilajul medical din punct de vedere moral şi tehnic este depăşit şi trebuie renovat în regim de urgență.

Bibliografie selectivă

1. Gh. Țîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul", Chişinău, 2003, p. 828.
2. Gh. Țîbîrnă, V. Cernat, D. Sofroni, *Managementul serviciului oncologic în Republica*, Buletinul AŞM, Ştiințe medicale, 2005 3 (3), p. 8 – 14.
3. V. Cernat, D. Sofroni, V. Bîlba, *Managementul diagnosticului tumorilor pulmonare şi mediastinale*, Editura „Europress", Chişinău, 2007, p. 124.
4. Gh. Țîbîrnă cu coaut., *Combaterea Cancerului"*, Ed.: „Universul", Chişinău, 2000, p. 106.

Rezumat

Morbiditatea oncologică în Republica Moldova reflectă situația din majoritatea țărilor europene şi este în permanentă creştere, şi către anul 2010 indicii morbidității vor atinge cota de circa 250 la 100000 populație. La fel sunt în creştere şi indicii mortalității oncologice, proces care reflectă situația privind depistarea tardivă a proceselor oncologice. Situația în structura morbidității rămâne constantă, iar întâietatea o deține cancerul mamar cu 45,2 la 100000 populație, apoi cancerul pielii şi al pulmonului cu circa 20,0 la 100000 populație.

În populația masculină prevalează cancerele pulmonar, stomacal şi al cavității bucale (faringele), pe când în populația feminină cancerul mamar, cancerul pulmonar şi de col uterin, iar la copii hemoblastozele, tumorile creierului şi ale țesuturilor moi/oaselor. În mortalitatea oncologică în Republica Moldova decesele în urma cancerului pulmonar alcătuiesc 13,2%, cancerului glandei mamare - 8,3%, cancerului gastric - 8,0% şi cancerului colorectal -12,4%.

Ca rezultat al tratamentului adecvat şi complex contemporan, în ultimii 5 ani au sporit indicii prevalenței – de la 920,5 în 2002 până la 1072,0 în 2006, iar indicii supraviețuirii de 5 ani pe diverse localizări s-au majorat cu 3–5 la sută. Cei mai importanți indicatori, care caracterizează situația oncologică în țară, sunt direct proporționali cu depistarea precoce şi măsurile de profilaxie primară şi secundară efectuate în Republica Moldova în contextul ameliorării sănătății publice în țară.

Summary

The oncology morbidity in Republic of Moldova reflects the situation from majority of European countries and is in permanent increasing and till 2010 year the morbidity indices will reach the level of 250 to 100.000 of population. Similarly are increasing the oncology mortality indices, the process which reflects the situation of tardive revealing of oncology process. The situation in morbidity structure remain without changes, but the first place occupy the Brest cancer with 45, 2 to 100000 population, than skin cancer and lung cancer approximate 20,0 to 100.000 population.

In masculine population more frequent is the lung cancer, gastric cancer , pharynx cancer, comparative with feminine population , where more frequent is Brest cancer, lung cancer, coli uterine, but by children haemoblastoses, brain tumors and soft tissue and bones tumors.

Among the principal cause of oncology mortality in Republic of Moldova are fixed the death following the lung cancer (13, 2%), Brest cancer (8,3%), gastric cancer (8,0%), colorectal cancer (12,4%).

As a result of adequate and complex contemporary treatment in last 5 years increased the indices of prevalence – from 920, 5 in 2002 to 1072, 0 in 2006, and the 5 years surviving indices at different type of cancers increase 3%-5%. The most important indices, which characterize the oncology situation into the country, are directly proportionally with early reveling and primary and secondary prophylaxes measures performed in Republic of Moldova in context of public health improving in the country.

MATERIAL DIDACTIC

CANCERUL LARINGIAN. PROBLEME DE STATISTICĂ, DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT

Valentina Darii, dr. în medicină, Institutul Oncologic din Moldova

În structura tumorilor căilor respiratorii superioare, cancerul laringian este unul din cel mai des întâlnit şi constituie aproximativ 50% din totalul tumorilor sferei ORL sau 4-7% din totalul tumorilor maligne. Această maladie în ultimii ani este în centrul atenției oncologilor de specialitate, fiindcă, conform statisticii, maladia are tendință de creştere continuă a morbidității. Astfel, în R. Moldova indicele morbidității prin cancer laringian în 1961 constituia 1,4%ººº, în 1980 – 2,2%ººº, în 1990 – 2,7%ººº, în 2000 – 3,8%ººº.

Sunt evidente deosebirile în funcție de sex şi de vârstă. Cancerul laringian afectează cu predilecție bărbații în raport de 45:1. Maladia debutează mai frecvent la vârsta de 40-60 de ani şi foarte rar este întâlnită sub 30 de ani.

La declanşarea cancerului laringian contribuie mai mulți factori (factori de risc): fumatul, majorarea poluării mediului, suprasolicitarea coardelor vocale (profesori, cântăreți etc.), consumul exagerat de alcool. Cel mai important este fumatul. Conform statisticii, 98% din bolnavii luați la evidență în IOM sunt fumători abuzivi timp de 15–20 de ani. Riscul îmbolnăvirii îl constituie iritarea cronică a mucoasei cu produsele de ardere ale tutunului. Cancerul laringian poate apărea şi pe fonul unor procese patologice de lungă durată, numite procese precanceroase, cum ar fi: laringitele cronice, toate formele de diskeratoze ale mucoasei laringelui, procesele degenerativ-proliferative (ulcerațiile, granuloamele) şi modificările țesuturilor în urma cicatrizării (cheloizi) de origine tuberculoasă, sifilitică, scleromatoasă, posttraumatică ş.a. Factorii de risc, stările de fon, îmbătrânirea organismului provoacă modificări constante, dar reversibile ale epiteliului laringian, ceea ce favorizează apariția cancerului. Observațiile clinice confirmate prin cercetările experimentale arată că în dezvoltarea stărilor precanceroase o importanță deosebită o are dereglarea activității sistemelor reglatoare ale organismului, după care urmează factorul de iritație şi procesele inflamatorii cronice netratate. Drept rezultat, regenerarea epiteliului laringian capătă un caracter patologic şi în procesul de proliferare a țesutului apar celule atipice (anaplazii, metaplazii). Cu alte cuvinte: "fiecare cancer îşi are precancerul său, dar nu fiecare precancer (cel tratat) trece în cancer".

Topografia clinico-anatomică a laringelui

Limita superioară – marginea liberă a epiglotei, plicile aritenoepiglotice, marginea superioară a cartilajelor aritenoide.

Limita inferioară – marginea inferioară a cartilajului cricoidian.

Regiunile anatomice:

1. *Regiunea superioară – supraglotică* – de la limita superioară a laringelui până la corzile vocale:

a) suprafața laringiană a epiglotei;
b) ligamentele aritenoepiglotice;
c) suprafața laringiană a cartilajelor aritenoide şi a plicii aritenoide;
d) plicile vestibulare;
e) ventriculii laringieni.

2. *Regiunea medie – glotică:*

f) corzile vocale;
g) comisura anterioară;

h) comisura posterioară.

3. *Regiunea inferioară – infraglotică* – de la nivelul corzilor vocale până la marginea inferioară a cartilajului cricoid:

i) peretele anterior;
j) peretele posterior;
k) pereții laterali ai regiunii subepiglotice.

Tumorile laringelui

Clasificarea histologică internațională a tumorilor laringelui.

I. *Tumori epiteliale:*

A. *Benigne.*

1. Papilom platcelular (papilomatoză).
2. Adenom oxifil (oncocitom).
3. Alte forme:

B. *Maligne*

1. Carcinom in situ (cancer intraepitelial).
2. Cancer pavimentos (spinocelular).
3. Cancer verucos (pavimentos).
4. Cancer din celule fuziforme (pavimentos).
5. Carcinom adenochistos.
6. Carcinoid.
7. Adenocarcinom.
8. Cancer nediferențiat (anaplazic).
9. Alte forme:

II. *Tumori ale țesutului osos şi cartilaginos*

A. *Benigne*

1. Hondrom
2. Alte tumori

B. *Maligne*

1. Hondrosarcom
2. Alte tumori.

III. *Stări pseudotumorale:*

1. Hiperplazii pseudotumorale.
2. Anomalii epiteliale:

a) keratoză fără atipii;
b) keratoză cu atipii.

3. Metaplazie oncocitară.
4. Chisturi.
5. Granulom de intubație sau ulcer „de contact”.
6. Polipi ai coardelor vocale:

a) fibroşi; b) vasculari: c) hialinizați: d) mixoizi.

7. Depuneri amiloidoase.
8. Granulom infecțios.
9. Granulom din celule plasmatice.
10. Granulom Stwart.
11. Traheopatie osteohondroplastică.

Caracteristica clinică a cancerului laringian

Simptomatica cancerului laringian este variată şi depinde de localizarea procesului în laringe, forma de proliferare şi de gradul de extindere a tumorii. În cancerul laringian deosebim trei forme de proliferare clinică:

a) exofită (papilomatoasă) – cu bază extinsă, limite bine determinate, suprafață tuberoasă şi papilară, gradul de invazie mic, pronostic relativ favorabil;

b) endofită sau infiltrativ ulceroasă – proces infiltrativ, însoțit de ulcerație, limitele nu se determină bine, invadează țesuturile adiacente, duc la imobilizarea laringelui în termen scurt, pronostic nefavorabil;

c) mixtă – este o îmbinare între forma exofită şi endofită.

Regiunea vestibulară este una din cele mai frecvent afectate. Conform datelor noastre statistice indicele incidenței pentru această localizare este de 75-80%. Din elementele structurale mai frecvent este afectată epiglota.

În stadiul inițial, de regulă, cancerul laringian nu se manifestă prin careva simptome clinice. Simptomele principale sunt: parastezie sub aspect de xerostomie, senzație de iritație în laringe, discomfort în glutiție, care ulterior, pe măsura creşterii rigidității, trece în senzație de corp străin. Progresarea procesului duce la apariția durerilor la glutiție, cu iradiere în ureche pe partea afectată sau în ambele părți, tuse chinuitoare, din cauza aspirației la început a alimentelor lichide, apoi a celor solide. Pe măsura progresării procesului durerea devine permanentă, apare disfonia, care debutează cu o simplă schimbare a tembrului vocii, apoi trece în răguşeală până la afonie.

Cancerul regiunii medii sau glotice îşi are specificul său. El ocupă locul II în structura Cr laringean, constituind 20-23 %. Un simptom esențial al acestei localizări este disfonia de intensitate diferită: de la răguşire până la afonie totală, dispnee.

Cancerul regiunii inferioare – subglotice: tumorile în această regiune se dezvoltă relativ mai rar, constituind 2-3 %. Relativ repede provoacă stenoza laringelui şi dispnee.

Clasificarea clinică TN

T – Tumora primară

T x – tumora primară nu poate fi evaluată.

T0 – tumora primară nu este decelabilă.

Tis – carcinom in situ, tumoare intraepitelială.

Regiunea supraglotică

T1 – tumora nu depăşeşte limitele unui sediu anatomic, nu provoacă imobilizarea laringelui, limitată la nivelul stratului mucos şi submucos.

T2 – tumora localizată în limitele regiunii supraglotice (invadează epiglota, ventriculul laringian sau corzile vocale false).

T3 – tumora în limitele laringelui cu fixarea laringelui sau alte semne de infiltrare profundă.

T4 – tumora depăşeşte limitele laringelui.

Regiunea medie - glotică

T1 – tumoare în limitele regiunii date cu mobilitate nemodificată.

T1a – tumoare în limitele unei corzi.

T1b – proces răspândit pe ambele corzi.

T2– tumoarea în limitele laringelui, invadează regiunile vestibulare şi subepiglotică cu mobilitate normală sau fixare neesențială.

T3 – tumoarea în limitele laringelui cu fixarea corzilor uni- sau bilateral.

T4 – tumoarea depăşeşte limitele laringelui.

Regiunea inferioară - infraglotică

T1 – tumora este limitată la cavitatea infraglotică.

T1a – tumora localizată pe o parte a regiunii infraglotice.

T1b – tumora cuprinde ambele părți ale regiunii infraglotice.

T2 – tumora nu depăşeşte limitele laringelui, invadează una sau ambele corzi vocale, care au o mobilitate normală sau parțială.

T3 - tumora nu depăşeşte limitele laringelui, imobilitatea unei sau a ambelor corzi vocale.

T4 - tumora depăşeşte limitele laringelui.

N – ganglionii limfatici regionali

N0 – ganglionii nu se palpează.

N1 – ganglionii mobili se palpează pe partea afectată.

N2 - ganglionii mobili se depistează pe partea opusă sau în ambele părți.

N3 – se palpează ganglionii imobili.

M – metastaze distanționale (hematogene)

M0 - metastaze distanționale nu se depistează.

M1 - metastaze distanționale se depistează.

Mx – lipseşte posibilitatea de a depista metastazele distanționale.

Raportarea sistemului TNM la stadii

Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadiul IV	T4	N0,N1	M0
Oricare	T0 - 4	N2	M0
Oricare	T0 - 4	N0-3	M1

Diagnosticul complex

Diagnosticul clinic: anamneza, inspecția, palpația.

Anamneza colectată corect prezintă informații despre caracterul acuzelor, apariția lor, dinamica evoluării, factorii nocivi, bolile suportate şi asociate.

Palpația şi inspecția vizuală prezintă informația despre starea generală, culoarea şi starea tegumentelor, configurația gâtului, deformațiile scheletului laringian, simptomul de crepitație, starea ganglionilor limfatici regionali. Simptomul crepitației se determină prin deplasarea laterală a laringelui. În caz de edem al mucoasei şi infiltrarea țesuturilor regiunii posterioare a laringelui simptomul crepitației lipseşte şi deplasarea laterală a laringelui dă senzația de „plutire" a acestuia. Palparea laringelui dă posibilitatea să se constate implicarea cartilajelor în procesul canceros, nivelarea contururilor laringelui, aderarea intimă la țesuturile adiacente. Palparea pentru depistarea metastazelor regionale în ganglionii limfatici cervicali se efectuează inspectându-se consecutiv toate regiunile anatomice ale gâtului, simetric pe ambele părți. Se stabileşte localizarea ganglionilor modificați, dimensiunile lor, duritatea, mobilitatea, caracterul dureros.

Examenul laringoscopic (indirect) – este o metodă instrumentală care permite să se aprecieze starea laringelui şi a regiunilor lui, să se constate caracterul procesului, localizarea lui, gradul de invazie. În cazul apariției dificultăților în efectuarea examenului laringoscopic: epiglotă rigidă, epiglotă deformată, reflex laringian exagerat, examinarea se efectuează aplicând anestezia locală cu sol. Dicainã sau lidocainã 2%.

Examenul radiologic include radiografia laterală şi tomografia laringelui.

Radiografia laterală a laringelui evidențiază toate elementele structurale ale laringelui, ambele suprafețe ale epiglotei, plicile aritenoide, cartilajele aritenoide, se proiectează clar cavitatea bucală şi laringofaringele, scheletul cartilaginos al laringelui. Nu se proiectează ventriculele laringelui, plicile vestibulare, corzile vocale din cauza suprapunerii lor una peste alta şi din cauza suprapunerii opacității cartilajului tiroidian osificat. În acest caz se recurge la analiza comparativă a radiogramelor şi tomogramelor.

Tomografia laringelui – asigură examenul radiologic în proiecție anterioară, în special al regiunilor corzilor vocale şi plicilor vestibulare, plicilor aritenoepiglotice, sinusurilor piriforme şi regiunii subepiglotice. Pentru o efectuare mai mare a tomografiei se practică probe funcționale (expirare cu gura închisă, pronunțarea sunetelor vocale).

Examenul endoscopic – fibrolaringoscopie. Avantajele acestei metode sunt:

- introducerea atraumatică a aparatului atât prin cavitatea bucală, cât şi prin cea nazală, datorită elasticităţii şi plasticităţii lui;
- capacitatea optico-vizuală mare;
- posibilitatea colectării materialului pentru biopsie, mai ales din regiunile greu accesibile sau în forme infiltrative de proliferare.

Pe lângă metodele descrise în ultimul timp se mai utilizează:

- microlaringoscopia;
- laringostroboscopia;
- tomografia computerizată.

Etapa finală în examinarea complexă a bolnavilor cu cancer laringian este confirmarea morfologică a diagnozei.

Diagnosticul diferenţiat

Multitudinea formaţiunilor tumorale ale laringelui, clinic şi laringoscopic pot fi confundate cu stadiile iniţiale ale cancerului sau invers. Iată de ce apare necesitatea unui diagnostic diferenţiat al cancerului cu procesele patologice de alt gen şi cu unele maladii specifice ca: tuberculoza, sifilisul, scleroma, amiloidoza ş.a.

Papiloma şi papilomatoza la adulţi are o incidenţă destul de înaltă (20% - 40% din toate tumorile benigne). Rata malignizării alcătuieşte 7% - 20% şi poate avea loc în termene de 1 – 20 de ani din momentul apariţiei primelor manifestări. Localizări preferate sunt: coardele vocale, comisura anterioară – ca structuri care au suprasolicitări funcţionale în procesul de fonaţie. Din regiunea glotică papilomele se pot răspândi şi în alte regiuni – în acest caz se vorbeşte despre o papilomatoză a laringelui. Papilomul este o formaţiune rotungită, cu o suprafaţă tuberoasă. Culoarea variază în funcţie de vascularizare şi gradul de cornificare. Cu cât cheratoza este mai pronunţată, cu atât tumoarea este mai evidentă. Simptomul esenţial şi relativ precoce este răguşeala, care progresează până la afonie. Cu timpul se asociază dispneea. Tratamentul este preponderent chirurgical.

Pahidermia constituie 4% - 20% din structura afecţiunilor precanceroase ale laringelui. Ea reprezintă excrescenţe sub formă de plăci festonate, amplasate pe segmentele posterioare ale corzilor vocale în apropierea cartilajelor aritenoide. Are culori ce variază de la gri-deschis până la gălbui sau roz în funcţie de gradul de cornificare al epiteliului. Pahidermiile pot fi solitare sau multiple, de diferite dimensiuni şi extindere. De regulă, se dezvoltă pe fonul unui proces inflamator. Mucoasa din jurul ei este laxă, cianotică. Bolnavii prezintă acuze de răguşeală. Se tratează prin excizie chirurgicală sau criodestrucţie.

Discheratozele (leucoplachia, leucocheratoza) reprezintă procese de proliferare exagerată a epiteliului pavimentos multistratificat. Incidenţa lor în structura altor afecţiuni precanceroase constituie 8% – 30%.

Leucoplachia are aspectul unei pete bine determinate şi delimitate, de culoare albicioasă-fumurie, cu suprafaţa neregulată, proieminentă. Aceste formaţiuni se localizează, de obicei, pe plicile vestibulare sau vocale, mai rar pe epiglotă şi extrem de rar în regiunea subepiglotică.

Leucocheratoza este o plăcuţă alb-gri cu suprafaţa viloasă. Localizările preferate sunt corzile vocale, comisura anterioară, spaţiul interaritenoid. Are dimensiuni mici şi contur bine delimitat. Simptomatica este neînsemnată şi constă în xerostomie, răguşeală periodică.

Tratamentul discheratozelor constă în excizia formaţiunilor mai mici. În procesele extinse se recurge la laringofisuri cu criodestrucţie sau electrocoagulare ulterioară.

Laringita cronică hipertrofică este un proces distrofic, care apare în urma inflamaţiilor acute repetate, acţiunii cronice a unor substanţe iritante asupra mucoasei laringelui sau ca rezultat al suprasolicitării corzilor vocale. În toate aceste cazuri are loc metaplazia epiteliului ciliat în pavimentos şi apare hipercheratoza. Modificările afectează stratul epitelial şi submucos. Hiperplazia poate fi

difuză sau de focar. Obiectiv se depistează modificări de culoare ale mucoasei coardelor vocale, ele fiind gri-deschise, îngroşate, cu marginile rotungite, slab tensionate în fonaţie. Simptomatologia este caracterizată prin senzaţie de corp străin, prurit, tuse, disfonie şi diverse fenomene iritative. Laringita hipertrofică se tratează prin aplicarea cauterizării diatermice, laserului chirurgical. Formele difuze se tratează conservativ şi cer excluderea factorilor nocivi.

Fibromul laringelui este un neoplasm fibromatos. În funcţie de cantitatea ţesutului conjunctiv fibromatos deosebim fibrome dure şi moi. Dacă fibromul este îmbibat cu lichid, el poartă denumirea de fibrom edematos sau de polip. Se localizează, de obicei, pe corzile vocale, uneori pe plicile vestibulare sau în ventricolul laringian. Sunt formaţiuni solitare pe pedicul sau bază lată. Simptomul precoce al acestei afecţiuni este răguşeala. Tratamentul este chirurgical – excizie endolaringiană.

Tumorile vasculare – prevalează hemangiomul. Localizarea preferată este porţiunea superioară a laringelui. Are culoare roşie cu diferite nuanţe. Carcter solitar. Evoluţie lentă. Manifestările clinice depind de localizarea şi dimensiunile tumorii. Tratament – excizie endolaringiană.

Chisturi la laringiene pot fi primare şi secundare ce degenerează din fibrome, miome ş.a. Chisturile primare, la rândul lor se divizează în chisturi de retenţie şi congenitale. Mai frecvent se întâlnesc cele de retenţie. Ele se dezvoltă drept rezultat al obturării canalelor al dilataţiei acinilor glandulari. Chisturile congenitale se dezvoltă din rămăşiţele rudimentare ale fantei viscerale a canalului tireo-lingval. Au conţinut fluid, seros sau consistent de aspect gelatinos sau coloidal. Se situează, de obicei, pe marginea liberă a epiglotei, au o colorație albă-sidefie, formă rotundă, suprafaţă netedă. Tratamentul este chirurgical.

Scleromul laringelui. De obicei, această tumoare apare în laringe paralel cu existenţa ei în cavitatea nazală şi în faringe, dar nu sunt excluse şi cazurile de manifestare primară. În evoluţia acestei tumori deosebim următoarele etape: nodular-infiltrativă; difuză-infiltrativă sau specifică şi regresivă (cicatrizarea). Boala debutează insidios, cu disfonie şi tuse, cărora li se adaugă o dispnee inspiratorie, care se accentuează progresiv. Laringoscopic se constată infiltraţie albicioasă sau roză, reducerea mobilităţii plicilor vocale, care treptat stenozează spaţiul subglotic, extinzându-se în trahee şi uneori în bronhii. Diagnosticul pozitiv se confirmă prin proba bacteriologică cu depistarea agentului patogen – bacilul Klebsiella rhinoscleromatis. Tratamentul este conservativ.

Tuberculoza laringelui se întâlneşte rar ca afecţiune de sine stătătoare. Mai des este secundară tuberculozei pulmonare. Inocularea are loc prin tuse, mai rar pe cale limfatică sau sangvină. Leziunile produse în laringe sunt variate: simplă congestie, granulaţii cenuşii pe fon roşu edematos, inflamaţie, ulceraţii, cicatrice. Este caracteristică unilateralitatea procesului. Boala se manifestă prin disfonie cu evoluţie lent progresivă, însoţită de disfagie dureroasă şi otalgie, dispnee. Diagnosticul cert se face prin examen histologic şi bacteriologic.

*Sifilisul laringian***.** Conform datelor bibliografice în laringe se întâlnesc manifestări ale sifilisului secundar şi terţiar. Sifilisul secundar apare după 6-7 săptămâni de la apariţia şancrului dur, iar cel terţiar în termeni diferiţi (de la câteva luni până la câţiva ani). Diagnosticul se confirmă prin examen serologic şi biologic.

Amiloidoza laringelui se întâlneşte sub formă generalizată şi locală: în laringe, trahee, cavitatea nazală, faringe, mai rar la baza limbii. În acest proces de sedimentare şi depozitare a amiloidului contribuie dereglările neuroumorale. Afectează laringele asimetric. Se prezintă sub aspectul unor infiltraţii galben-roze cu suprafaţa granulară. În serul sangvin se depistează disproteinemie cu creşterea conţinutului globulinelor.

Din alte afecţiuni tumorale ale laringelui rar întâlnite putem menţiona: rabdomiomul, hemodectomul, leucomiomul, lipomul, osteomul, adenomul, tumori mixte etc. Diagnosticul se confirmă doar în baza examenului histologic.

Tratamentul cancerului laringian

În stadiile I şi II se efectuează tratamentul radioterapeutic, laserodestrucie, criodestrucţie şi diferite variante de rezecţie a laringelui.

De regulă radioterapia se efectuează prin metoda fracționată cu doza de iradiere 2 Gr pe zi de 5 ori în săptămână până la doza sumară de 60 Gr. Metoda fracționată permite să se creeze un interval terapeutic mare, acțiunea destructivă fiind maximală pentru țesuturile afectate şi minimală pentru cele sănătoase.

Dimensiunile câmpului de iradiere se stabileşte în mod individual în funcție de localizarea tumorii, gradul de avansare şi specificul anatomic al gâtului pacientului. Dimensiunile variază între 4x4 cm, 5x6cm, 6x6cm, 6x8cm, 8x10cm,10x12cm. În cazurile de radiorezistență a tumorii, ce este determinată la 40 Gr, se recurge la tratamentul chirurgical.

În stadiile III – IV tratamentul este combinat: radioterapeutic (40Gy) + chirurgical, în diferită succesivitate, în care intervenția chirurgicală este de bază. Radioterapia preoperatorie are cele mai mari avantaje, contribuind la rezorbția tumorii, inhibă bioactivitatea acesteia, blochează fluxul limfatic şi contribuie la crearea condițiilor de ablastie pentru operație. Intervalul dintre radioterapie şi operație este de 2 – 4 săptămâni. În caz de insuficiență respiratorie la prima etapă a tratamentului combinat se efectuează intervenția chirurgicală. În funcție de extinderea leziunii tumorale se realizează laringectomii tipice, extinse sau combinate.

Variante de rezecții laringiene. Există două scheme de bază ale rezecțiilor de laringe: rezecție orizontală şi verticală.

Rezecție orizontală supraglotică. Acest tip de rezecție este indicat în cancer al epiglotei st. I-II sau în recidivă strict localizată pe epiglotă.

Rezecții verticale: laterale, lateroanterioare şi anterioare.

Hordectomia este o variantă a rezecției laterale şi este indicată în caz de tumoare, localizată în porțiunea medie a coardei vocale.

Rezecția laterală a laringelui: Drept indicație serveşte cancerul de gradele I-II localizat în porțiunea medie a coardei vocale sau a vestibulului laringian.

Rezecția după metoda Otak: este indicată în cancer al coardei vocale pe toată suprafața ei şi în caz de invazie în regiunea subglotică şi plica vestibulară.

Rezecția antero-laterală: este indicată în cancerul coardei vocale cu implicarea comisurii anterioare. Procesul poate trece pe coarda opusă.

Variante de laringectomii. Laringectomiile se împart în laringectomii tipice şi extinse. Selectarea unui sau altui tip de operație depinde de localizarea, gradul de extindere a leziunii tumorale şi forma de proliferare a tumorii.

Laringectomia tipică: Indicație pentru această operație este extinderea procesului tumoral, ce afectează două şi mai multe regiuni anatomice.

Laringectomiile extinse se efectuează în caz de extindere a tumorii în organele şi țesuturile adiacente.

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

Varianta anterioară a laringectomiei extinse. Indicațiile pentru această variantă este extinderea procesului şi invazia în cartilajul tiroid, spațiul preepiglotic, istmul glandei tiroide, țesuturile moi ale suprafeței anterioare a gâtului.

Varianta inferioară a laringectomiei extinse. Acest tip de laringectomie este indicat 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 şi aritenoepiglotice, pe peretele lateral al laringelui sau în sinusul piriform.

Varianta posterioară a laringectomiei extinse. Este indicată în caz de extindere a procesului tumoral pe cartilagele aritenoide, regiunea postcricoidă, pe hipofaringe şi 1/3 superioară a esofagului.

Laringectomia combinată. Dacă procesul tumoral se extinde pe 2 – 3 organe învecinate, cum ar fi: rădăcina limbii, faringele, glanda tiroidă, țesuturile moi ale gâtului, se pot face diferite combinații ale variantelor descrise mai sus.

Intervenţiile chirurgicale în metastazele regionale. În tratamentul chirurgical al cancerului laringian un loc important îl ocupă excizia radicală în teacă a ţesutului celular cervical. Aceasta se referă, mai ales, la cancerul vestibilar al laringelui cu un potenţial de metastazare locală foarte înalt. Se efectuează două tipuri de intervenţii chirurgicale: operaţia Cryle şi excizia celulară în teacă.

Operaţia Cryle este indicată în caz de invazie în ganglionii limfatici profunzi sau în metastaze imobile, intim concrescute cu vena jugulară internă, muşchiul sternocleido-mastoidian, pereţii tecii faciale. La baza acestei operaţii este principiul exciziei unimomentale a ţesutului celular în limitele: linia mediană a gâtului, clavicula, marginea anterioară a muşchiului trapezoidal, polul inferior al glandei parotide, marginea inferioară a mandibulei. Se extirpează într-un bloc ţesutul celular cu ganglionii limfatici regionali, muşchiul sternocleidomastoidian, vena jugulară internă, glanda salivară submandibulară cu ţesutul celular submentonian şi submaxilar, polul inferior al glandei parotide.

Excizie celulara cervicală în teaca facială este indicată în cazurile de metastazare: 1) ganglionii limfatici tumefiaţi, mobili, solitari; 2) ganglionii modificaţi, suspecţi; 3) excizia preventivă a ţesutului celular.

Tratamentul chimioterapeutic.

În ultimii ani se practică tratamentul combinat: chimioterapie + iradiere. Sunt elaborate două variante:

I.

1. 5- Ftoruracil + Bleomicină (3 zile);
2. a 4-a zi – Platinum;
3. peste 2-3 zile – telegamaterapie fracţionată.

Dacă la doza de 40Gy regresia este mai mică de 50%, se recurge la operaţie, dacă regresia e mai mare de 50% - iradiere până la 70Gy.

II.

1. Platidiam – 1 zi.
2. 5 – Floruracil (3 zile).
3. Radioterapie (40Gy).
4. Se repetă schema chimioterapeutică.
5. Se evaluează regresia.

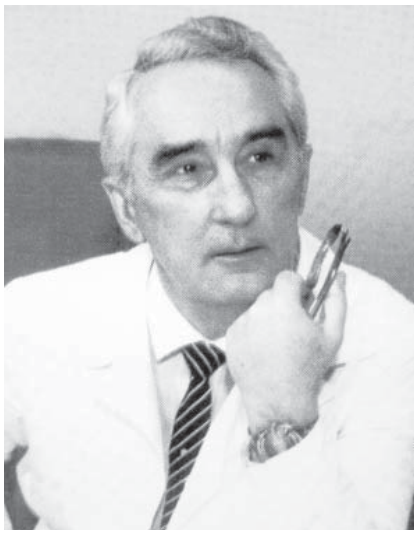
Metoda polichimioterapeutică este în continuă cercetare.

Bibliografie selectivă

1. Блохин Н.Н., Петерсон Б.Е., *Клиническая онкология.* М., Медицина,1979.
2. *Онкология*. Под ред. Трапезникова Н.Н., М., Медицина, 1981.
3. Пачес А.И., *Опухоли головы и шеи*, М., 1995.
4. Пачес А.И., Огольцова Е.С., Цыбырнэ Г.Г., *Актуальные вопросы хирургического лечения рака гортани*, Кишинев, Штиинца, 1976.
5. Цыбырнэ Г.А., *Лечение местно распространенного рака головы и шеи*. Кишинев, Штиинца, 1987.
6. Ghileyan N., *Oncologie generală*, Editura medicală, Bucureşti, 1992.
7. Gh. Ţîbîrnă, *Ghid clinic de oncologie*, Editura „Universul”, 2003.

ANIVERSĂRI

PROFESORUL ALEXANDR I. PACES



Alexandr Paces este un savant emerit al Federației Ruse, laureat al Premiului A.S.M.R. în domeniul oncologiei, profesor, doctor habilitat, conducător al clinicii tumorilor capului şi gâtului, preşedinte al Societății Oncologilor din oraşul Moscova.

Enumerarea doar a tuturor funcțiilor, gradelor ştiințifice, decorațiilor şi distincțiilor ale acestui om minunat ar fi prea puțin pentru a-l caracteriza.

Alexandr Paces s-a născut la Odessa într-o familie de intelectuali, care în anii represiilor staliniste a fost nevoită să se refugieze în Chirghizia.

La vârsta de 17 ani este mobilizat şi trimis pe front ca tanchist. Calea s-a de luptă a durat de la Stalingrad până la Praga şi s-a terminat la Orientul Îndepărtat, când a fost distrusă armata japoneză. A participat şi la operația militară Iaşi-Chişinău. La 20 de ani sub-locotenentul Alexandr Paces s-a întors la baştină în Chirghizia.

Tânărul Alexandr era pasionat de pictură, arhitectură şi, în genere, de artele frumoase, afecțiune care i s-a păstrat toată viața. Dar, întorcându-se de la război, din acest infern sângeros, a ales medicina, şi anume chirurgia, urmând tradiția familiei – bunelul său a fost medic. Pentru dânsul medicina nu a reprezentat doar o profesie, ea a fost şi este o religie, un credo, însăşi viața.

Alexandr Paces a avut marele noroc să-şi înceapă activitatea în chirurgie alături de primul oncolog al fostei U.R.S.S., strălucitul chirurg N.N. Petrov. Primind ştafeta de la învățătorul său, profesorul A. Paces şi-a consacrat viața luptei cu maladia secolului - cancerul –, domeniu în care activează deja 60 de ani.

A.I. Paces este fondatorul unei direcții noi în oncologia-chirurgia tumorilor capului şi gâtului, care treptat s-a transformat într-o şcoală nouă. Discipolii savantului în prezent activează în toate fostele republici ale U.R.S.S., inclusiv Republica Moldova.

Profesorul A. Paces a desfăşurat o vastă activitate ştiințifică şi clinică care s-a materializat în mai mult de 500 de lucrări ştiințifice şi în 19 monografii. Lucrările sale au fost realizate sub conducerea renumiților savanți oncologi N.N. Blohin, B.E. Peterson, N.A. Kraevskii. Sub conducerea lui au fost susținute şi pregătite peste 70 de teze de doctor şi de doctor habilitat în medicină.

A. Paces este fondator şi conducător din anul 1968 al Comitetului de cercetări ale tumorilor capului şi gâtului, contribuind, în mare măsură, la dezvoltarea acestei ramuri a chirurgiei oncologice.

Profesorul A.Paces la cei 80 de ani ai săi a devenit un simbol, astfel de specialişti ca dânsul constituie fundamentul medicinei în orice țară şi în orice timpuri. Anume despre astfel de oameni se spune: "Făcându-le lumină altora – ard singuri".

În afară de chirurgie profesorul A.Paces mai are o pasiune - pictura, lui aparținându-i sute de tablouri, care au fost expuse la expoziții personale.

În orice ipostază - de medic, savant, pictor, A.Paces este un creator, iar „A crea, dupa cum a spus Albert Camius, înseamnă a turna forma propriei soarte".

A.Paces este un om ilustru, talentat, am spune un fenomen unical în care se îmbină un aliaj de talente, care se manifestă în toate lucrurile pe care le-a creat.

* * *

Александр Ильич Пачес, личность яркая, одаренная, можно сказать явление уникальное, целый сплав талантов, которые проявлялись во всем, чем бы он не занимался. Это самородок. Он прожил жизнь своего поколения, будучи накрепко связан с его временем. Ограничиться перечислением его должностей, званий, регалий (профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки России, руководитель клиники опухолей головы и шеи ОНЦ, Председатель Московского онкологического общества), это значит почти ничего не сказать об этом удивительном человеке.

Родился в Одессе, в красивой работящей семье. В годы сталинских репрессий почти весь клан был уничтожен под корень, а оставшиеся в живых бежали в Киргизию.

В 17 лет был отправлен на фронт, начавшийся для него со Сталинграда. Его боевой путь танкиста пролег от Днепра до 9 мая в Праге, и закончился на Дальнем Востоке после разгрома японской армии. Участвовал в крупнейших операциях Отечественной войны: освободили правобережную Украину, потом была знаменитая Корсунь-Шевченковская операция, освобождение Молдавии - Яссо-Кишиневская операция, освобождение Румынии.

Велика была тяга к живописи, архитектуре, искусству - пламенная страсть, сжигавшая его душу всю жизнь. Но, вернувшись с войны, он выбрал медицину, следуя семейной традиции - его дед был врачем. Для него медицина, хирургия не просто профессия - это жизнь, это религия.

После окончания института ученик и последователь первого онколога страны Н.Н.Петрова - А.И.Пачес принимает эстафету этого высокого уровня и вот уже более 60 лет посвящает борьбе с грозным заболеванием века - раком, создал клинику «Опухолей головы и шеи», родившееся более 40 лет назад в Москве в Институте экспериментальной и клинической онкологии, как новое научное оформившееся направление в медицине. Это фундаментальные научные труды, столь необходимые практическим врачам, и, конечно, многочисленные ученики и последователи. Более 70 докторских и кандидатских диссертаций защищено под руководством А.И.Пачеса. Это большая лечебная, научная и педагогическая работа. Он является основоположником новой школы, вырастив огромную семью единомышленников, прфессионалов-онкологов высокого класса, его научная и клиническая работа была отражена в 19 монографий и более 500, публикаций. Его работы были реализованы под руководством Н.Н.Блохина, Б.Е.Петерсона, Н.А.Краевского.

Профессор А.И.Пачес - это символ, это целый пласт фундаментальной отечественной медицины, знак качества его учеников, синоним верного и бескорыстного служения медицине и людям. Именно о таких людях говорят: „Светя другим - згораю сам».

Кроме хирургии профессор А.Пачес увлекается живописью. Это пламенная страсть, сжигавшая его душу всю жизнь, которая отражается в сотнях его картин и 10 личных экспозиций.

Во всех своих трудах - врача, научного деятеля, художника - А. Пачес проявляет себя как создатель, а творить, как писал Альберт Камю, значит отливать форму своей судьбы.

Врач онколог-хирург
Георге Цыбырнэ

PROFESORUL IRAIDA A. IACOVLEVA

Iraida A. Iacovleva s-a născut în anul 1924, în anul 1946 absolveşte Institutul de Medicină din or. Moscova. În acelaşi an se transferă la Chişinău, unde începe să activeze în instituţiile Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova.

Până în 1963 a ocupat funcţia de asistent, i se acordă titlul de docent al Catedrei Anatomie patologică a Institutului de Medicină. În 1963 este transferată de către Ministrul Sănătăţii N. Testemiţanu în funcţia de colaborator ştiinţific superior al Laboratorului de histologie. În perioada anilor 1964 – 1988 deţine postul de director adjunct. În 1988 este numită în funcţia de şef al Secţiei oncologie a IMSMP şi C (din iunie 1991 ocupă acelaşi post în IOM):

În prezent dna Iraida Iacovleva este colaborator ştiinţific principal al Laboratorului morfologia tumorilor, concomitent îndeplineşte funcţia de medic-patalogoanatom practic în diagnosticarea biopsiilor, dă consultaţii patalogoanatomilor din oraşele şi raioanele republicii, ţine prelegeri în faţa tinerilor specialişti oncologi.

Teza de doctor în medicină a susţinut-o în 1953, iar de doctor habilitat în 1965. În 1967 i s-a decernat titlul de profesor universitar.

Pe parcursul prodigioasei sale activităţi ştiinţifice dna Iacovleva a publicat mai mult de 200 de lucrări ştiinţifice, inclusiv 14 monografii, ei îi aparţin unele capitole din 3 compendii dedicate morfologiei tumorilor şi citologiilor, editate la Moscova (Медгиз, 1976, 1985, 1993). A fost preocupată, în special, de diagnosticarea morfologică a proceselor precanceroase şi a cancerului uterin, stomacului, limfomului malign, a elaborat criterii noi pentru diagnosticul timpuriu al cancerului şi a expus noi idei privind problemele de histogeneză a acestor procese. Studiile dnei Iraida Iakovlev, rezultatele cercetărilor sale au servit drept bază pentru o nouă clasificare a anumitor tumori.

În calitate de specialist-oncolog a participat la lucrările mai multor conferinţe organizate în fosta U.R.S.S. şi peste hotarele ei. Dintre rapoartele prezentate mai recent pot fi menţionate cele de la cel de-al III-lea Congres al oncologilor din CSI, care a avut loc în or. Mensk (Belarus), şi al IV-lea Congres ce şi-a desfăşurat lucrările în or. Bacu (Azerbaidjan), de la al II-lea Congres al Oncologilor din Moldova. Dna Iraida Iacovleva este membru al Consiliului Ştiinţific al IMSP IO şi membru al Consiliului redacţional al revistei «Вопросы Онкологии» (Rusia).

Profesorul Iraida Iacovleva s-a manifestat ca un bun organizator al muncii ştiinţifice, este un savant de o înaltă calificare în morfologia şi diagnosticul tumorilor, recunoscut atât în Moldova, cât şi în alte republici ale fostei U.R.S.S. Sub conducerea sa au fost pregătite şi susţinute 27 de teze de doctor şi de doctor habilitat în ştiinţe medicale.

Pentru meritele deosebite în activitatea ştiinţifică, pedagogică şi publică în 1968 i s-a decernat titlul de savant emerit al Moldovei, a fost decorată cu ordinul „Drapelul Roşu de Muncă”, cu medalii şi diplome de onoare ale Prezidiului Sovietului Suprem al Republicii Moldova. În anul 2000 a fost distinsă cu ordinul „Gloria Muncii”.

Colaboratorii Institutului Oncologic o respectă pe dna profesor Iraida Iacovleva nu numai ca pe un savant talentat, dar şi ca pe un oncolog iscusit, care este întotdeauna gata să-i ajute pe cei care îi solicită ajutorul.

Colegiul de redacţie

IN MEMORIAM

АЛЕКСАНДР ГРИНБЕРГ
(1928 - 1997)

Александр Александрович Гринберг родился 7 ноября 1928 года в с. Фрунзовка Одесской области. Годы войны, лишения, разруха, человеческое горе и потеря близких оказали огромное влияние на формирование личности юного Александра. Наверное именно война определила выбор будущей профессии. Окончив с отличием Ивано-Франковскую фельдшерскую школу, Александр Гринберг в 1947 году поступает там же в мединститут, а в 1948 г. переводится в Кишиневский госмединститут. Репутация 2-го Ленинградского медицинского института, переведенного из эвакуации в 1945 г. в Кишинев, была очень высокой и Александр Александрович впоследствии всю жизнь хранил благодарную память о своих учителях.

Одолевать напряженную программу занятий в мединституте ему помогало унаследованное от отца трудолюбие, упорство и целеустремленность. В институте он встретил свою будущую жену, студентку лечебного факультета Софью Надежкину. Созданная Александром и Софьей семья оказалась крепкой и надежной, они прошли рука об руку через все испытания и превратности судьбы, растили и воспитывали сыновей Владимира и Леонида.

Свою врачебную деятельность А.А. Гринберг начал в совхозе «Чумай» в 1954 г., где проявил себя как незаурядный организатор и руководитель сельского врачебного участка. Уже через 4 года, в 1958 г., его назначили главным врачем Вулканештской районной больницы. На этой должности проработал в течение 10 лет. И не просто работал, а отдавал людям свои познания, энергию и душу, сроднился с народом и Молдова стала, таким образом, его второй родиной.

Уже в те годы А.А. Гринберг обратил внимание на онкозаболевание, начал понимать что в этой области особое значение приобретают усилия по раннему выявлению предраковых состояний. Не случайно в 1967 г. приказом тогдашнего министра здравоохранения Н. Тестемицану Александр Гринберг был переведен на работу в Молдавский научно-исследовательский институт онкологии, где ему было поручено заведовать организационно-методическим отделом института. Сфера его деятельности была обширной: статистика и анализ онкозаболеваемости, организация профосмотров, повышение квалификации врачей в онкологии, санитарно-просветительская работа среди населения.

Здесь он начал свою научно-исследовательскую деятельность, результаты которой были обобщены в кандидатской диссертации «Социально-гигиенические обоснования к снижению заболеваемости и возможной ликвидации смертности от рака шейки матки». Научными руководителями были проф. Е.В. Литвинова из Ленинграда и проф. Б.Д. Петраков из Москвы. Результаты исследований позволили А.А. Гринбергу предложить органам здравоохранения конкретные меры по совершенствованию борьбы против рака шейки матки. Особое значение имело предложенное им математическое прогнозирование заболеваемости и смертности от рака шейки матки, а также предложение о создании «канцер-регистра» - центра специализированной онкологической статистики.

После защиты кандидатской диссертации А.А. Гринберг был назначен на должность заведующего поликлиникой Онкологического института, занимаемую им в течение 20 лет. Он участвовал в проектировании и строительстве нового здания поликлиники на 750 посещений в день, добивался оснащения кабинетов новейшим оборудованием и аппаратурой. В своей работе по руководству коллективом поликлиники опирался на таких высококвалифицированных специалистов как В.Д. Берлинский, С. Волянская, М.С. Гаврилюк, А.Н. Кирова, В.И. Чувашова, Д.М. Яскина и многих других.

А.А. Гринберг всегда находил поддержку своих начинаний у директора Института Г.Б. Хонелидзе и проф. Г.А. Цыбырнэ, а также плодотворно сотрудничал с ведущими специалистами: проф. И.А. Яковлевой, докторами мед. наук В.П. Айзенбергом, Я.М. Камышовым, М.А. Кауфманом, В.М. Шварц и многими другими.

Под руководством А.А. Гринберга поликлиника стала не только центром доклинического обследования, но и лечебным центром по ряду заболеваний. Полное обследование больных с окончательно установленным диагнозом позволило сократить пребывание больных в стационаре, тем самым увеличивая возможность госпитализации больных, нуждающихся в лечении, а в онкологии, как известно, «промедление смерти подобно».

За свой огромный вклад в развитие медицинской службы в республике Молдова А.А. Гринберг был неоднократно награжден высокими правительственными наградами. Но самой высокой наградой для А.А. Гринберга является память людей, его коллег и друзей, помнящие его чутким, добрым, умным, веселым и преданным своему делу.

Онкологический институт Молдовы
Ассоциация хирургов-онкологов Молдовы

Cerinţe pentru autorii revistei "Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale"

1. Revista "Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" este o ediţie ştiinţifică periodică, în care vor fi publicate articole ştiinţifice de valoare fundamentală şi aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din ţară şi de peste hotare, informaţii despre cele mai recente noutăţi în ştiinţa şi practica medicală, invenţii şi brevete obţinute, teze susţinute pentru titlul de doctor şi de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărţi şi reviste, referate din literatura de specialitate, corespondenţe (opinii, sugestii, scrisori).

2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacţia revistei "Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărimea caracterelor de 14 puncte, pe o singură faţă a foii, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituţiei în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ştampila rotundă) şi două recenzii la articol, versiunea electronică pe o dischetă 3.5 în format Microsoft Word 6.0-10.0.

3. Manuscrisele, însoţite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacţia revistei pe adresa MD-2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1, Secţia de Ştiinţe Medicale a Academiei de Ştiinţe a Moldovei, et. 3, biroul 330, tel: 27-07-57, 21-05-40.

4. Nu vor fi primite pentru publicare articole ce au apărut în alte publicaţii medicale.

5. Una şi aceeaşi 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 conţinutul lucrării;

b) numele şi prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale şi ştiinţifice, denumirea instituţiei unde activează autorul;

c) introducere, materiale şi metode, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografie;

d) rezumatele în limbile română şi engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e) referinţele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internaţională), anul apariţiei, 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 depăşi 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 şi al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

8. Fotografiile, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluţie de 300 dpi în format TIFF).

9. Articolele ce nu corespund cerinţelor menţionate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

10. Redacţia nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACŢIE

Lista fondatorilor

publicației periodice "Buletinul Academiei de Ştiințe a Moldovei. Ştiințe Medicale"

1. **Academia de Ştiințe a Moldovei. Secția de Ştiințe Medicale**.
   Adresa juridică: MD 2001, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare 1
   Ghidirim Gheorghe, academician,
   coordonator al Secției de Ştiințe Medicale

2. Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "N. Testemițanu". Adresa juridică: MD 2004, Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 165
Ababii Ion, academician, rector

3. **Institutul de cercetări Ştiințifice în domeniul Sănătății Mamei şi Copilului.** Adresa juridică: MD 2060, str Burebista,93
   Eţco Ludmila, profesor universitar, director

4. **IMPS Institutul de Cardiologie.** Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. N. Testemițanu, 20
   Popovici Mihai, academician, director

5. **IMPS Institutul Oncologic.** Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. N. Testemițanu, 30
   Sofroni Mircea, profesor universitar, director

6. IMPS Institutul de Ftiziopneumologie . Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. C. Vîrnav, 13
Sofronie Silviu, profesor universitar, director

7.Centrul Național Ştiințifico-Practic de Medicină Preventivă. Adresa juridică: MD2028, Chişinău, str. Gh. Asachi,67-A
Bahnarel Ion, doctor în medicină, director

8. Centrul Ştiințifico-Practic de Chirurgie Cardiovasculară. Adresa juridică: MD 2025, Chişinău, str. Testemițanu, 29
Ciubotaru Anatol, doctor în medicină, director

9. Centrul Ştiințifico-Practic Sănătate Publică şi Management Sanitar. Adresa juridică: MD 2009, Chişinău, str. A. Cozmescu, 3
Ciocanu Mihai, doctor în medicină, director

10. Centrul Ştiințifico-Practic de Neurologie şi Neurochirurgie. Adresa juridică: MD 2028, mun. Chişinău, str. Corolenco,2
Rusu Ozea, director

11. Institutul Național de Farmacie. Adresa juridică: 2028, Chişinău, str. Corolenco,2.
Parii Boris, profesor universitar, director

12. Centrul Național de Sănătate a Reproducerii şi Genetică Medicală. Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 82
Moşin Veaceslav, profesor universitar, director

DRAGI CITITORI,

"Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale" oferă spaţiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate pentru a atrage interesul public asupra producţiei lor, organizaţiilor care se ocupă cu importul şi exportul medicamentelor, instituţiilor de cercetări ştiinţifice în domeniile medicinei în scopul popularizării activităţii lor, realizărilor obţinute, instituţiilor curativ-profilactice pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiţionale şi moderne, experienţei avansate şi altor organizaţii.

Bun de tipar 12.10.2007
Format 60x84/8
Coli de tipar 49,5
Tiraj 270
Comanda nr. 72

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei,
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8